

神経シナプス後膜は、Postsynaptic density (PSD) と呼ばれる特殊化した膜領域を有しており、神経伝達物質の受容体やその裏打ちタンパク質などが集積する。中でも PSD-95 は PSD の中核的な足場タンパク質として、 $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) 型グルタミン酸受容体の裏打ちに主要な役割を果たし、シナプス伝達を制御している。これまでに PSD-95 が PSD に局在するには、パルミトイル化脂質修飾が必須であることが報告されていた。最近、私共は PSD が PSD-95 を核とするナノメートルサイズのナノドメインの集合体として構成されていることを見出した。そして、このナノドメインの構築には PSD-95 の持続的なパルミトイル化・脱パルミトイル化のサイクルが必須であり、パルミトイル化酵素 DHHC2 がその一翼を担うことを明らかにした。本研究では PSD-95 脱パルミトイル化酵素を同定し、PSD ナノドメイン構築を担う分子基盤を解明することを目的とした。

私共は、これまで十分に機能が解明されていないセリン加水分解酵素に着目し、PSD-95 を脱パルミトイル化する活性を有する候補遺伝子として  $\alpha/\beta$ -hydrolase domain-containing protein (ABHD) 17A, 17B, 17C を見出した。また、パルミトイル化されたタンパク質の量比 (stoichiometry) を検出することができる acyl-PEGyl exchange gel shift 法 (APEGS 法) を開発し、神経細胞における ABHD17 の効果を検討した。そして、ABHD17 を海馬培養神経細胞に過剰発現させると、PSD-95 のパルミトイル化レベルが大きく減少し、PSD-95 と AMPA 受容体のシナプス局在が激減することを見出した。さらに、これら酵素群をノックダウンすると、PSD-95 の脱パルミトイル化過程が大きく遅延することを見出した。このように、私共は PSD-95 脱パルミトイル化酵素の同定に成功し、新たなシナプス後膜ナノドメインの制御因子を見出した。

パルミトイル化酵素 DHHC2 と脱パルミトイル化酵素 ABHD17 は、PSD-95 パルミトイル化サイクルを制御し、AMPA 受容体機能を制御する

