

47 スパイン内 NMDA 受容体輸送機構の解明

武井 陽介

NMDA 型グルタミン酸受容体は、グルタミン酸に結合してはたらく受容体であり、動物の記憶や学習に深くかかわりを持つことが知られている。脳のなかで記憶が形成されるためには、この NMDA 型グルタミン酸受容体があらかじめシナプスに輸送されて集積される必要がある。

今般、我々のグループは、MAP1A という分子が、シナプスへ輸送される途中の NMDA 型グルタミン酸受容体を微小管やアクチンなどの細胞骨格につなぎ、安定化することでレールからの『脱線』を防ぎ、輸送の効率化と安全性の向上に役立っていることを明らかにした。MAP1A を欠いたマウスの神経細胞では、NMDA 型グルタミン酸受容体のシナプスへの輸送が阻害され、その結果シナプスの NMDA 受容体の量が著明に低下した。個体レベルの解析により神経細胞の活動依存的可塑性（海馬 C A 1 の長期増強および長期抑制）、マウスの記憶（恐怖記憶）が損なわれることが明らかになった。MAP1A は人間の脳にも存在する。今回の知見は、記憶や学習のような重要な脳の機能を支える細胞骨格によるメカニズムを明らかにしたばかりでなく、認知症や統合失調症など NMDA 型グルタミン酸受容体機能とかかわりの深いヒトの精神神経疾患の病態解明・治療法開発につながると期待される。

MAP1A ノックアウトニューロンにおける NMDA 受容体低下
NMDA 受容体サブユニット NR2A (図 A) および NR2B (図 B) のシグナルが
MAP1A ノックアウトマウス (*map1a*^{-/-}) の神経細胞では低下する。
それぞれ、樹状突起マーカー MAP2 と二重染色してある。

