

【目的】不意に大きな音が鳴ると、動物は驚愕反射を示す。魚類においてはマウスナー細胞が聴覚神経からの入力を受けて興奮することが音への驚愕反射の引き金となる。一方で、音刺激を繰り返し与えると音刺激に慣れて驚愕反射が起きにくくなる。これはマウスナー細胞へのグリシン作動性抑制性シナプス伝達が増強されたことでマウスナー細胞の興奮性が低下したためであると考えられている。この現象は1998年に報告されたが、どのようにしてグリシン作動性シナプス伝達が増強されるのかは明らかにされてこなかった。これまでの研究で研究代表者は、音刺激が繰り返し与えられると、マウスナー細胞においてカルシウム/カルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ II (CaMKII) が活性化し、この活性に依存して抑制性シナプスの足場タンパク質である *gephyrin* がリン酸化されること、このリン酸化によって *gephyrin* とグリシン受容体の結合が強化されることでシナプス部位のグリシン受容体が増加すること、これによってマウスナー細胞の興奮性が低下し音驚愕反射が減少することを明らかにしている。Wolman らによって PAPPAA-IGF1 受容体シグナル経路の活性化が繰り返し音刺激による音驚愕反射減少に関与することが報告されたが、音驚愕反射減少の基盤となる分子機構は明らかにされていなかった。研究代表者は、このシグナル経路の活性化と研究代表者が見出したグリシン受容体集合促進機構との関連性を検討することで、グリシン作動性シナプス可塑性を制御する機構の解明を進めようとした。

【方法】Wolman らによって提唱されたモデルでは、IGF1 受容体-PI3K-Akt シグナル経路が PAPPAA によって活性化された IGF によって活性化されることが繰り返し音刺激後の音驚愕反射の減少に必要であるとされていた (図 1)。この経路と研究代表者が見出したグリシン受容体増加による音驚愕反射の減少の関連性を検討するため、IGF1 受容体の阻害剤である BMS-754807 と Akt の活性化剤である SC-79 を投与した状態で、繰り返し音刺激後の音驚愕反射とグリシン受容体集積の変化をゼブラフィッシュ稚魚を用いて解析した。

【結果】ゼブラフィッシュは *pappaa* と *pappab* の 2 つの *pappaa* 遺伝子を持っている。*pappab* 遺伝子をノックアウトした稚魚では野生型と同様に繰り返し音刺激による驚愕反射の減少が起きたが、*pappaa* 遺伝子をノックアウトした稚魚では繰り返し音刺激による驚愕反射の減少が起きなかった。また、BMS-754807 を用いて IGF1 受容体を阻害すると、音刺激を繰り返し与えても音驚愕反射減少が起きなくなり、グリシン受容体のシナプスへの集合促進が起きなくなった。これらの結果は、PAPPAA-IGF1 受容体シグナル経路が、マウスナー細胞でのグリシン受容体集合促進と音驚愕反射の減少に関与していることを示唆する。PAPPAA-IGF1 受容体経路と CaMKII がどのように関連しているのかを検討するため、Akt キナーゼの活性化剤である SC-79 を投与し音驚愕反射とグリシン受容体集合状態を観察した。SC-79 の投与では音驚愕反射減少もグリシン受容体集合も誘導されなかった。この結果は、PAPPAA-IGF1 受容体経路の活性化は音驚愕反射減少もグリシン受容体集合を誘導するために必要であるが、それだけでは十分でないことを示している。すなわち、繰り返し音刺激が与えられることで、PAPPAA-IGF1 受容体経路と CaMKII の両方が活性化されることが、グリシン受容体集合と音驚愕反射の減少を誘導するためには必要なのかもしれない。

Wolman らによるモデル

