

【目的】 中枢神経系の主要な神経伝達物質の1つであるグルタミン酸はNMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸) 受容体を介して樹状突起スパインにカルシウムイオン (Ca^{2+}) の流入を誘導する。刺激誘発性の Ca^{2+} 流入は、カルシウム/カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ II (CaMK II) などの Ca^{2+} 依存性プロテインキナーゼを活性化させる。CaMK II は神経細胞内で受容体・イオンチャネル、シグナル分子、転写因子などの様々な標的蛋白質 (基質) をリン酸化することで、樹状突起スパインの形態可塑性やそれに引き続く長期増強 (LTP : long-term potentiation) を誘発し、情動・意欲・認知機能に関与すると考えられている。しかしながら、CaMK II がどのような基質をリン酸化するのか完全には理解されていないため、どのような機構で神経細胞のシナプス可塑性や情動・意欲・認知機能が制御されているのか、依然として不明な点が多い。

【方法および結果】 本研究では、グルタミン酸シグナルの下流でリン酸化される基質を同定するため、線条体/側坐核スライスを培養し、高カリウム (KCL) や NMDA 受容体作動薬 (NMDA) による刺激を行った。リン酸化プロテオミクス解析の結果、KCL 刺激や NMDA 刺激によってリン酸化が亢進する 100 種類以上のタンパク質を同定した。その中で低分子量 G タンパク質 RhoA の制御因子 ARHGEF2 は CaMK II によってリン酸化されることで、その GEF 活性が増強した。また、マウスに忌避刺激 (足裏への電気ショック) を与えた際、側坐核のドーパミン D2 受容体を発現する中型有棘細胞 (D2R-MSN) 内に Ca^{2+} が流入し、CaMK II による ARHGEF2 のリン酸化と RhoA/Rho-kinase 経路の活性化が誘導された。さらに、アデノ随伴ウイルス (AAV) により D2R-MSN 特異的に Rho-kinase のドミナントネガティブ変異体 (DN) を発現させ受動回避学習試験を行った結果、Rho-kinase-DN を発現するマウスでは忌避学習能が低下した。また、Rho-kinase はポストシナプスの足場タンパク質 SHANK3 をリン酸化し、NMDA 受容体や AMPA 受容体との相互作用を増加させることを見いだした。以上の結果から、マウスに忌避刺激が与えられた際、D2R-MSN 内で CaMK II/RhoA/Rho-kinase 経路が活性化され、Rho-kinase によって SHANK3 がリン酸化されることでスパインの構造可塑性および学習・記憶が制御されることが示唆された。

NMDAR/CaMK II/RhoA/Rho-kinase 経路は忌避学習を制御する

