

平成 30 年 1 月 16 日

報道機関 各位

神経細胞のシナプスに転写因子が存在し、 シナプス形態を制御することを発見

富山大学大学院医学薬学研究部（薬学）分子神経生物学研究室 金田真理彩（大学院医学薬学教育部博士前期課程 2 年）、田淵明子准教授らの研究グループは、遺伝子発現を制御する転写因子である MKL1 と MKL2 が神経細胞のシナプスに存在しており、スパインとよばれるシナプス棘突起の形態を制御していることを発見しました。転写因子 MKL は、脳に豊富に存在しており、神経細胞の樹状突起形態を制御することなどがわかかっていましたが、神経細胞内における正確な存在場所やシナプスにおけるはたらきについてはこれまで明らかになっていませんでした。本研究成果は、シナプスの形態制御という脳の作動原理の解明につながるだけでなく、その破綻で引き起こされる神経疾患の病態解明や新薬開発につながると考えられます。

本研究は英国の学術誌 Scientific Reports に 2018 年 1 月 15 日（日本時間の午後 6 時）に掲載されました。

つきましては、取材・報道方よろしくお取り計らい願います。

1. 発表内容

別紙資料のとおり

2. 研究に関する取材・問い合わせ先

富山大学大学院医学薬学研究部（薬学）分子神経生物学研究室
准教授 田淵 明子（たぶちあきこ）

TEL: 076-434-7536 E-mail: atabuchi@pha.u-toyama.ac.jp

(別紙)

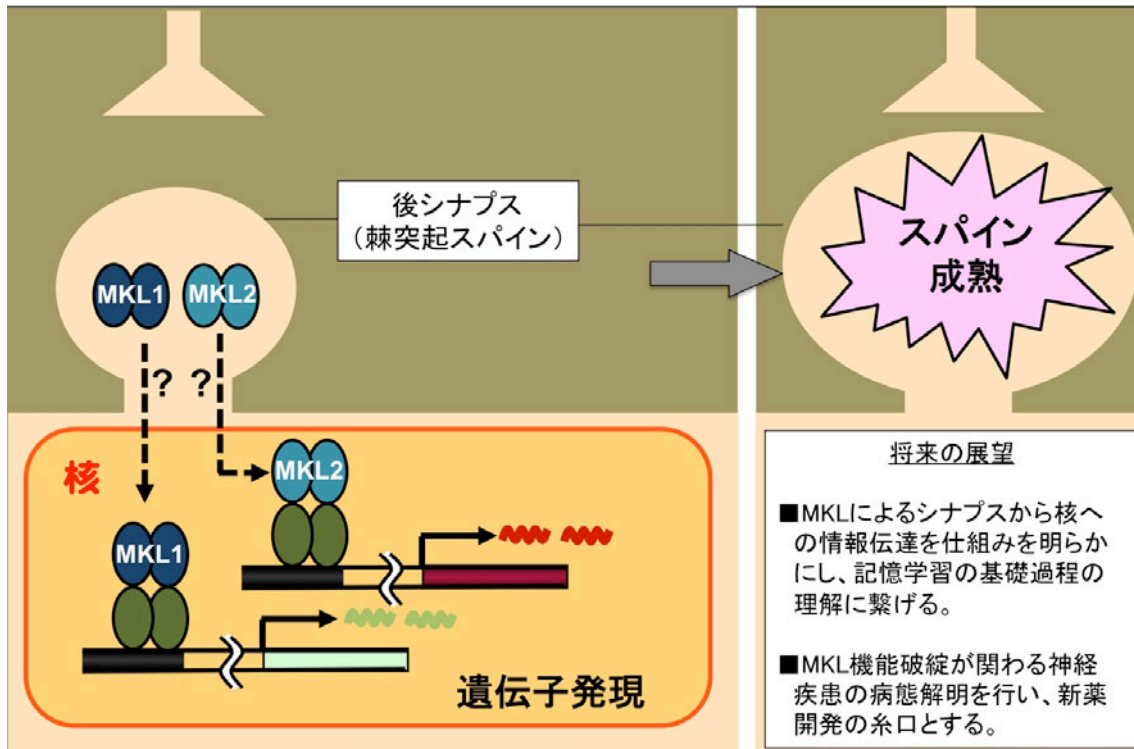
1. ポイント

- 細胞の核において遺伝子発現をコントロールする転写因子 MKL が、神経細胞の情報伝達装置であるシナプスにあることを発見した。
- MKL1 および MKL2 の量を減少させると、後シナプスの棘突起であるスパインのうち、成熟型スパインの比率が減少した。
- シナプス形態制御は脳のはたらきに重要であり、またその破綻が神経疾患に関わっていると考えられている。したがって、本研究成果は、神経疾患におけるあたらしい創薬基盤構築への道を拓く可能性がある。

2. 研究の概要

神経疾患の克服は、少子超高齢社会における喫緊の課題といえる。これまで我々は、記憶学習成立に必要とされる「神経細胞における遺伝子発現制御」のメカニズム解明に取り組み、神経疾患における新しい創薬標的を見つけだす研究を展開してきた。特に我々は遺伝子発現の司令塔である転写因子に着眼している。本研究で焦点を当てた MKL は、脳に豊富に存在し、樹状突起形態制御を行うため、重要視されつつある転写因子であったが、神経細胞内の正確な存在場所は不明であった。そこで我々は、MKL のうち、MKL1 と MKL2 を区別して識別する抗体の作製を行った（北里大学との共同研究）。まず、抗体の評価（MKL1 と MKL2 に対する交差特異性、内在性 MKL の検出、低分子量 G タンパク質 Rho のエフェクター分子による MKL の核移行の検出など）を行い、ウェスタンブロットや免疫染色に適用可能であることを示した。次に、本抗体を用いることにより MKL がシナプスに存在していることを明らかにした（山梨大学との共同研究）。さらに、RNA 干渉を用いて神経細胞中の MKL1 および MKL2 をノックダウンすることにより、成熟型スパイン（後シナプス棘突起）の比率が減少することを見出した（Polish Academy of Sciences との共同研究）。以上のことから、転写因子 MKL がシナプスに存在することで情報伝達を担い、シナプス成熟を起こすと考えられた。本研究は脳作動原理の解明の一助となり、神経疾患創薬の基盤構築へ道を拓く可能性がある。

本研究成果のまとめと将来展望



3. 論文情報

【著者】

金田 真理彩 (Marisa Kaneda)¹、阪上 洋行 (Hiroyuki Sakagami)²、
飛田 邪馬人 (Yamato Hida)³、大塚 稔久 (Toshihisa Ohtsuka)³、
佐藤 夏美 (Natsumi Satou)¹、石橋 悠太 (Yuta Ishibashi)¹、福地
守 (Mamoru Fukuchi)^{1,4}、Anna Krysiak⁵、石川 充 (Mitsuru
Ishikawa)^{1,6}、伊原 大輔 (Daisuke Ihara)¹、Katarzyna Kalita⁵、
田淵 明子 (Akiko Tabuchi)¹

【所属】

¹ 富山大学大学院医学薬学研究部（薬学）・分子神経生物学研究室

² 北里大学医学部・解剖学教室

³ 山梨大学医学部・生化学講座第一教室

⁴ 高崎健康福祉大学薬学部・分子神経科学研究室（現所属）

⁵ Laboratory of Neurobiology, Department of Molecular and
Cellular Neurobiology, Nencki Institute of Experimental
Biology, Polish Academy of Sciences

⁶ 慶応義塾大学医学部・生理学教室（現所属）

【題目】

Synaptic localisation of SRF coactivators, MKL1 and MKL2,
and their role in dendritic spine morphology

【雑誌】

Scientific Reports

8:727 (2018)

(DOI: 10.1038/s41598-017-18905-7)

【本件に関する問い合わせ先】

富山大学 大学院医学薬学研究部

分子神経生物学研究室

准教授 田淵 明子（たぶちあきこ）

TEL. 076-434-7536