平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域：画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明
2. 研究開発課題名：脳シナプスにおける膜受容体パルミトイル化の 1 分子動態解析
3. 研究開発代表者：林 崇（国立精神・神経医療研究センター）
4. 研究開発の成果

脂質には、栄養素、生体膜の構成成分、シグナル因子といった様々な生理機能があり、脳神経系でも重要な役割を果たしている。脂質機能の一つに、飽和脂肪酸がタンパク質に可逆的に結合し、膜局在と分子機能を制御するパルミトイル化修飾がある。本研究は、神経伝達物質受容体のパルミトイル化に注目して、1 分子動態から個体の脳機能にいたる膜受容体脂質付加の意義を明らかにし、その破綻に伴う精神疾患の発症過程を明らかにする。特に、脂質-タンパク質相互作用による脳シナプス制御の代表的な機構として、研究開発代表者がこれまでに見出した、グルタミン酸受容体の可逆的なパルミトイル化に伴うシナプス機能の制御と、その異常から起こる各種の脳・精神疾患の解明を目指した。平成 27 年度は、下記の分子から個体に至る各階層で、研究開発を進めた。

（1）生体脳シナプスでのパルミトイル化修飾の意義付けと精神疾患の分子発症機構の解明

グルタミン酸は、ヒトを含む脊椎動物全般の中樞神経系における主要な興奮性神経伝達物質である。グルタミン酸作動性の興奮性シナプスは、様々な脳機能に関与する。研究開発代表者のこれまでの研究から、グルタミン酸受容体のパルミトイル化修飾異常が、いくつかの精神疾患およびてんかんと関連することが示唆された。平成 27 年度は、既に作製したグルタミン酸受容体非パルミトイル化修飾型遺伝子改変マウスを用い、脳可溶化液を用いた生化学的解析、免疫組織染色、抗てんかん薬等を用いた薬理学的解析および動物行動解析を組み合わせ、受容体分子修飾と興奮性シナプス機能について解析を進め、その制御機構の一端を明らかにした。

（2）膜受容体の 1 分子イメージング観察技法の開発と、それを応用した細胞膜上の膜タンパク質分子挙動の解明および精神疾患治療薬投与時の変化の解析

研究開発代表者らがこれまでに行ってきた、全反射蛍光顕微鏡を用いた 1 分子イメージング法によるグルタミン酸受容体 1 分子挙動の観察成果をふまえ、新たに多色同時多点観察法により、神経細胞における膜タンパク質の 1 分子動態と膜ドメイン構造変動の同時イメージングを行なう。そして、正常なシナプス膜制御機構の基本原則を解明し、その破綻に伴う精神・神経疾患の分子発症機序を 1 分子レベルの解像度でのイメージとして可視化する系の開発を目指す。平成 27 年度は、現有の全反射蛍光顕微鏡観察システムに青色レーザー光源を追加導入し、目的に合わせた観察系の開発を行なった。