

平成 31 年 4 月 18 日

報道機関 各位

神経細胞のシナプスではたらく分子の 遺伝子発現制御機構を解明

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 菊池啓悦（元大学院医学薬学教育部博士後期課程、現薬剤師）、伊原大輔助教、田淵明子准教授らの研究グループは、シナプスではたらく分子 *Arc* 遺伝子の新しい発現制御機構を解明しました。*Arc* は、シナプスに集積し、グルタミン酸受容体の量を調節することにより、神経細胞のはたらきに関与する重要なタンパク質です。*Arc* 遺伝子は、神経活動や脳由来神経栄養因子 BDNF (brain-derived neurotrophic factor) により発現が上昇しますが、その制御機構の全容は明らかになっていません。研究グループは、*Arc* 遺伝子の制御エレメント SARE (synaptic activity-responsive element) を介して、転写因子である MKL2 がその遺伝子発現誘導を引き起こしていることを発見しました。

シナプスで働く重要分子の供給機構を解明した本研究成果は、学習・記憶などの高次脳機能の制御機構を理解する上で重要な発見であると考えられます。また、精神疾患などの神経疾患の病態解明や新薬開発につながるものと期待されます。

本研究成果は *Journal of Neurochemistry* の 2019 年 1 月号に掲載されました。

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

- *Arc* 遺伝子の制御エレメントである SARE に転写因子 MKL2 が結合していることを明らかにした。
- MKL2 の量を減少させると、BDNF によって誘導される *Arc* 遺伝子の SARE 活性化が抑制される。
- *Arc* 遺伝子の発現は脳のはたらきに重要と考えられている。したがって、本研究成果は、神経疾患の新しい治療法や薬開発への道を拓く可能性がある。

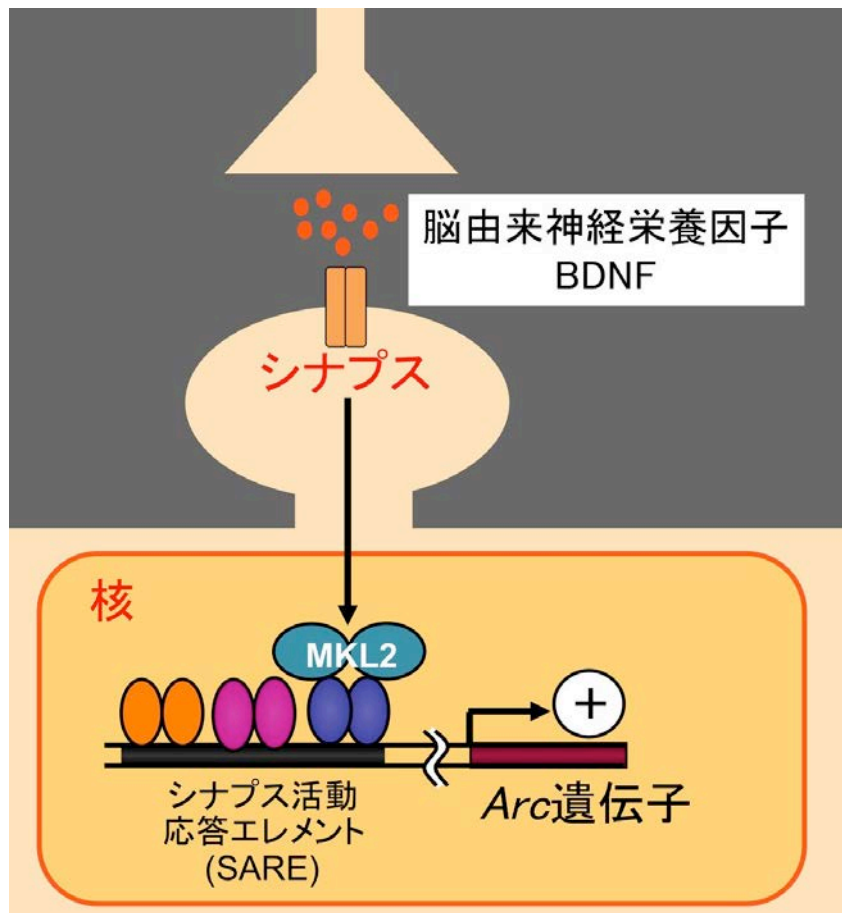
2. 研究の概要

これまで我々は、記憶学習等の高次脳機能に重要であるとされる「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んできた。この取り組みは、神経疾患における新しい創薬標的を見つけだす狙いがある。

神経細胞では、転写因子やシナプス分子、シグナル伝達分子をコードする最初期遺伝子群が神経活動依存的に速やかに発現誘導される。*Arc* 遺伝子は、最初期遺伝子のひとつであり、シナプスではたらく重要分子をコードしている。本研究では、*Arc* 遺伝子が神経活動や脳由来神経栄養因子 BDNF によって速やかに発現誘導されることに着眼し、その発現制御を行う転写因子を明らかにした。*Arc* 遺伝子の上流には、その発現誘導を行う強力な制御エレメント SARE が存在している。我々は、作製した抗体を活用したクロマチン免疫沈降法を行い、SARE に転写因子 MKL2 が結合していることを突き止めた。次に、RNA 干渉を用いて神経細胞中の MKL2 をロックダウンすることにより、*Arc* 遺伝子の SARE 活性化が抑制されることを見いだした。

以上のことから、転写因子 MKL2 が SARE を介して *Arc* 遺伝子の発現誘導を行うものと考えられた。すでに我々は、MKL2 が脳に高発現しており、シナプスにも存在することを確認している。また、SARE は *Arc* 遺伝子のみならず、他の遺伝子においてもその存在が指摘されている。したがって、本研究は MKL2-SARE を標的とする神経疾患創薬の基盤構築へ道を拓く可能性がある。

【本研究のまとめ】



3. 論文情報

【著者】

菊池 啓悦(Keietsu Kikuchi)¹、伊原 大輔(Daisuke Ihara)¹、福地 守(Mamoru Fukuchi)^{1,2}、田邊 広樹(Hiroki Tanabe)¹、石橋 悠太(Yuta Ishibashi)¹、辻井 惇也(Junya Tsujii)¹、津田 正明(Masaaki Tsuda)¹、金田 真理彩(Marisa Kaneda)¹、阪上 洋行(Hiroyuki Sakagami)³、奥野 浩行(Hiroyuki Okuno)⁴、尾藤 晴彦(Haruhiko Bito)⁵、山崎 雄哉(Yuya Yamazaki)¹、石川 充(Mitsuru Ishikawa)^{1,6}、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高崎健康福祉大学薬学部・分子神経科学研究室（現所属）

³北里大学医学部・解剖学教室

⁴鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・生化学・分子生物学分野

⁵東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻・基礎神経医学講座

⁶慶応義塾大学医学部・生理学教室（現所属）

【題目】

Involvement of SRF coactivator MKL2 in BDNF-mediated activation of the synaptic activity-responsive element in the *Arc* gene.

【雑誌】

Journal of Neurochemistry 148(2):204-218 (2019). doi: 10.1111/jnc.14596.

【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（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