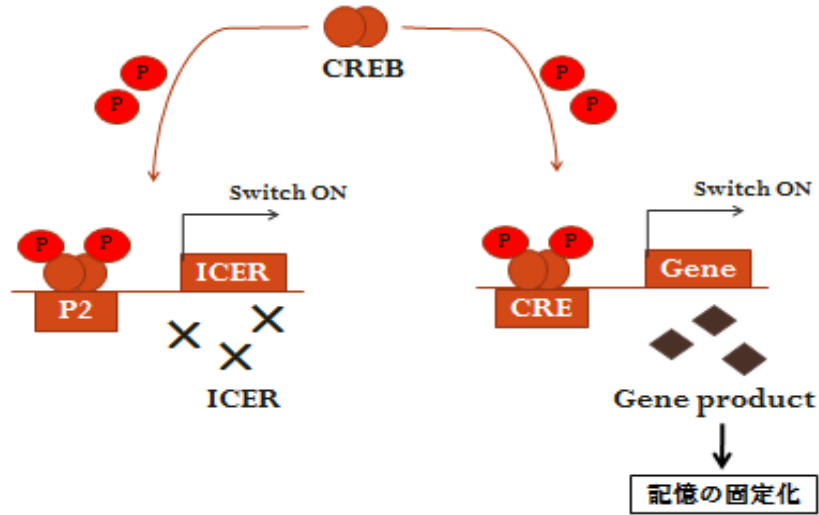


ICER(Inducible cAMP early repressor)過剰発現による神経細胞の形態変化に関する研究

分子神経生物学研究室 児島 伸彦教授 岡 丈郎

1. 諸言

(a)



(b)



図 1. ICER の発現調節

(a) 転写活性化因子 CREB は、リン酸化により活性化されると CRE 配列に結合し、CRE 依存的な遺伝子の転写を活性化する。CREB によって誘導される遺伝子産物は、記憶の固定化に働く。一方、活性化 CREB は、ICER 遺伝子のプロモーター領域(P2)に結合して ICER 遺伝子の転写も活性化する。
(b) 誘導された ICER は自分自身あるいは他の CREB ファミリーと二量体を形成し、遺伝子の転写を抑制する。

大震災での恐ろしい体験、長年飼いつづけたペットが死んでしまった時の悲しい体験など強い感情を伴うような出来事は非常に強く記憶に残ることが知られている。これより感情は記憶系と密接な関係があることがわかる。記憶は、獲得した直後の不安定な短期記憶と後期の安定した長期記憶に大別され、短期記憶から長期記憶に移行していく過程のことを記憶の「固定化」という。記憶の固定化には脳内で遺伝子発現を伴う新たなタンパク質合成が必要であることが古くから知られている。これに関わる遺伝子の転写調節配列の一つに CRE(cAMP response element)配列があり、この配列に結合する代表的な転写因子に CREB(CRE binding protein)がある。したがって、CREB の下流に位置する遺伝子は、記憶の固定化のために重要であると考えられている。また、CREB によって発現制御される遺伝子の一つに ICER があり、ICER は CREB と同様 CRE 配列に結合し、その下流にある遺伝子の転写を“抑制する”働きがある。つまり ICER は記憶の固定化を抑制する、いわゆる CREB アンタゴニストとして働く因子であると考えられている。ICER の脳内での役割が解明されれば、記憶のメカニズムの理解のみならず、PTSD などの病態解明、治療や予防などにつなげることができると期待されている。

2.目的

現時点で解明されていないことは、ICER が(1)制御している下流遺伝子と(2)ニューロンに対する作用の 2 点である。そこで、本研究では(2)について、特に ICER がニューロンの形態に及ぼす影響を検討することを目的とした。