

Disrupted-in-schizophrenia 1 regulates transport of ITPR1 mRNA for synaptic plasticity.

Tsuboi D, Kuroda K, Tanaka M, Namba T, Iizuka Y, Taya S, Shinoda T, Hikita T, Muraoka S, Iizuka M, Nimura A, Mizoguchi A, Shiina N, Sokabe M, Okano H, Mikoshiba K, Kaibuchi K.

要旨

DISC1 (Disrupted-in-schizophrenia 1)は統合失調症発症関連分子であると考えられており、様々な神経発生（分化、移動、シナプス）に関与していることが示唆されている。本研究では、DISC1の相互作用分子としてRNA結合タンパクであり、mRNA-protein複合体(mRNP complex)を形成するHZF(hematopoietic zinc finger)が同定された(アフィニティークロマトグラフィー、in vitro binding assay)。HZFは細胞内Ca²⁺チャネルでありシナプス可塑性に重要な役割を担うITPR1(IP3 receptor 1)mRNAと結合し、mRNAの輸送や局所タンパク質合成に関与している。DISC1はHZF、ITPR1 mRNAと微小管上で共局在(キネシンと結合)し、またその他のシナプスタンパク質のmRNAとも結合していることが明らかとなった。(RIP-qPCR)、さらにDISC1とITPR1 mRNAの結合はHZFにより促進されることも明らかとなった。また、DISC1ノックアウトマウスを用いた実験から、DISC1がITPR1 mRNAと結合することでITPR1 mRNAの樹状突起輸送を制御することがわかった。DISC1のシナプス可塑性への作用を調べるためにDISC1とmRNAの結合を阻害するペプチドをマウス海馬スライスへ導入し、LTPを解析すると、DISC1を阻害することでシナプスのLTPに異常をきたすことが明らかとなった(コントロールと比べ、LTPの持続時間が短い)。以上のことからDISC1はHZFとITPR1 mRNAと結合し、樹状突起輸送制御を介してシナプス可塑性を制御していることを明らかになった。