

CAMD 報告会

(Center for Development of Advanced Medicine for Dementia)

グルタミン酸受容体の活性調節機構

分子基盤研究部・標的治療開発室

住岡 暁夫 室長

平成24年7月12日(木) 16時00分～

第一研究棟 2階会議室

アルツハイマー病は、我が国で最も患者数の多い認知症で、治療薬の開発が求められます。アルツハイマー病はシナプスの消失と神経細胞の脱落を伴う進行性の神経変性疾患です。グルタミン酸受容体は、シナプス活性の改善や、神経細胞死（グルタミン酸仮説）の抑制の観点からアルツハイマー病の創薬の標的分子に挙げられます。

グルタミン酸はヒト脳で主要な興奮性神経伝達物質です。イオンチャネル型グルタミン酸受容体は薬理的にAMPA型、NMDA型、カイニン酸型受容体に分類されます。AMPA型グルタミン酸受容体（AMPA受容体）は興奮性シナプスで速い情報伝達を担い、後シナプスのAMPA受容体の数はシナプスの活性（情報伝達の強度）に影響します。NMDA型グルタミン酸受容体（NMDA受容体）は Ca^{2+} を透過し生理的には様々な酵素を調節しシナプスを修飾しますが、NMDA受容体の異常な活性化は神経細胞死を引き起こします（興奮毒性）。

私はシナプス活性を調節する仕組みを明らかにするため、AMPA受容体のシナプス輸送機構の解明に取り組みました。その結果、AMPA受容体アクセサリサブユニットTARPのリン酸化修飾が脂質二重膜を介してAMPA受容体の局在を制御し、シナプス活性を調節する仕組みを明らかにしました。また、NMDA受容体の活性調節を明らかにするため、新たにアクセサリサブユニットの探索法を開発し、新規の結合分子を単離しました。今回私は、アルツハイマー病の創薬の標的分子であるグルタミン酸受容体の活性調節機構の解明に取り組み、その結果得られたこれらの研究成果についてご報告します。

AMPA, α -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate

NMDA, N-methyl-D-aspartic acid

TARP, Transmembrane AMPA receptor regulatory protein

連絡先: 認知症先進医療開発センター
センター長 柳澤勝彦(内線 6500)