

記憶・学習の分子過程における Ca^{2+} シグナルとカルモデュリンキナーゼの役割

Role of Ca^{2+} signal and calmodulin kinase on the molecular basis of learning and memory

山内 卓

徳島大学大学院薬学部

Takashi Yamauchi, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Tokushima

ヒトの学習、記憶、思考、情動行動に対する脳の働きほど興味をそそられるものはない。脳を理解するために、神経系のダイナミックな情報処理を分子レベルで解明することが必須である。このために、1つ1つの神経細胞がネットワークを形成するための基礎過程を担う重要な分子の働きを解明することが必要である。私は、この疑問を明らかにしようと考え脳の研究に取り組み、神経伝達物質の生合成が律速酵素のリン酸化により調節されることを初めて証明し、さらに、新しい分子カルモデュリン依存性プロテインキナーゼ（カムキナーゼ II）を発見した。カムキナーゼ II は活性に Ca^{2+} とカルモデュリンを必須とする代表的なプロテインキナーゼである。 Ca^{2+} は神経機能調節に重要であり、細胞内の濃度は低く保持され、神経刺激により急激に上昇することによりシグナルが伝達される。 Ca^{2+} はカルモデュリンに結合し様々な分子を活性化する。カルモデュリンの主要な標的タンパク質はカムキナーゼ II であり、本酵素は脳では現在知られているプロテインキナーゼの中で最も多量に存在する。基質特異性が広く脳の多くのタンパク質をリン酸化することから、その作用は広く、神経伝達物質の生合成と分泌、物質輸送、イオンチャンネル機能、細胞の形態形成、シナプス可塑性、記憶・学習、遺伝子発現、等に関与する。現在では、本酵素が『記憶分子』そのものであることが証明され、記憶・学習のような高次神経活動が分子の働きとして理解できると考えられるようになった。

本講演では、カムキナーゼ II の発見と酵素の性質について簡単に紹介し、カムキナーゼ II が、神経伝達物質の生合成と分泌の調節、シナプス伝達の中心部位であるシナプス後肥厚における機能調節、神経突起伸展の調節、神経回路形成における神経特異的な遺伝子発現の調節、神経疾患と異常リン酸化、等の解析結果を述べ、カムキナーゼ II が、記憶・学習の一連の過程、すなわち、シナプス形成、シナプス後細胞における機能調節等、においてが中心的な役割を果たすこと示す。