

<< 形態形成セミナー >>

共催 慶應義塾大学 Global COE ~ in vivo ヒト代謝システム生物学拠点～
新学術領域研究「動く細胞と場のクロストークによる秩序の生成」

Cdk5を基盤とした 精神疾患発症機構の解明

林 周宏 先生

武蔵野大学 薬学部

日時：2012年2月24日（金）16:30～

場所：慶應義塾大学信濃町キャンパス 総合医科学研究棟
1階 ラウンジ

Cdk5 (cyclin-dependent kinase 5)は中枢神経系に高い活性を持つセリン・スレオニンキナーゼである。現在まで数多くのCdk5基質が報告されており、その関与は脳発達、シナプス可塑性など多種多様な生理現象におよんでいる。Cdk5の恒常型ノックアウトマウスでは大脳皮質神経細胞の移動障害をはじめ様々な脳形成異常が見られ、脳発達過程におけるCdk5の重要性を示している。しかしながら、このノックアウトマウスは胎生/出生致死であるため、成体脳におけるCdk5の生理的役割は不明であった。

私たちは、タモキシフェン誘導型Cre-loxPシステムを用いて成体脳特異的にCdk5を欠損させるマウス (Cdk5-cKO)を作製し、Cdk5の生体内における作用を解析した。行動解析の結果、尾懸垂試験、強制水泳試験において異常が認められ、Cdk5-cKOが抗鬱様行動を示すことを発見した。また、Cdk5-cKO脳線条体においてPKAの異常活性亢進およびcAMP量の過剰増加を見出した。鬱病、躁鬱病等の気分障害の要因の一つにドーパミン、セロトニン等の神経伝達の異常を起因とするモノアミン仮説がある。線条体神経細胞はドーパミン神経の投射を受けるため、Cdk5-cKO脳内においてドーパミン-cAMP-PKAシグナル制御が崩壊していることが考えられた。そこで、Cdk5によるドーパミン-cAMP-PKAシグナル経路の調節機構に注目し、その分子メカニズムの解析を行った。その結果、Cdk5がcAMP分解酵素であるPDE4 (phosphodiesterase4)を直接リン酸化し、PDE4活性を上昇させることを見出した。さらに、Cdk5の活性抑制によるPDE4酵素活性の減少が、cAMP量の上昇に繋がりPKAの異常活性を導くことを明らかにした。この調節機構はCdk5-cKOで見られた現象と一致しており、今回の結果は、Cdk5がPDE4のリン酸化を介して情動行動に必須であることを示している。また、Cdk5の活性化サブユニットの一つであるp35を欠損させたマウスにおいても、ドーパミン神経伝達の障害を原因とした異常行動様式が観察されたので、合わせて発表する。

連絡先：慶應義塾大学医学部解剖学教室 仲嶋一範 (kazunori@z6.keio.jp)