

取扱注意		
解禁	テレビ・ラジオ・通信社・インターネット	日本時間 10月16日(水) 午前 3時以降
	新聞	日本時間 10月16日(水) 夕刊

令和元年 10月15日

発達に伴う KCC2 の脱リン酸化が GABA による抑制力と生存のカギとなる

<概要>

脳内の主要な抑制性伝達物質であるγ-アミノ酪酸(GABA)は発達期には興奮性伝達物質として働いており、発達に伴いカリウム-クロライド共役担体(KCC2)の機能が高まることにより、GABA の作用は興奮性から抑制性に変化しますが、そのメカニズムは明らかになっていませんでした。今回、浜松医科大学神経生理学講座の渡部美穂助教、福田敦夫教授、イェール大学医学部の Kristopher T. Kahle 博士らのグループは、この変化には KCC2 のリン酸化による機能制御が関わっており、幼若期には KCC2 の 906 番目(Thr⁹⁰⁶)と 1007 番目(Thr¹⁰⁰⁷)のスレオニン残基がリン酸化されているため機能が抑制されており、発達に伴い脱リン酸化されることで KCC2 が機能し始め、GABA 作用が興奮性から抑制性になることを明らかにしました。よって、発達期に KCC2 の Thr⁹⁰⁶ と Thr¹⁰⁰⁷ のリン酸化が適切に制御されることが、抑制性 GABA 伝達の形成に必須であり、神経発達および生存に重要であることが明らかになりました。

この研究成果は米国科学振興協会の科学雑誌「Science Signaling」に、[日本時間 2019 年 10 月 16 日午前 3 時に公表されます。](#)

<研究の背景>

脳機能はたくさんの神経細胞が作るネットワークの活動により引き起こされます。神経細胞間の情報伝達は神経伝達物質によりシナプスを介して行われます。情報伝達には興奮性と抑制性があり、お互いに制御し合うことにより情報伝達が正常に行われています。脳内の主要な抑制性伝達物質である GABA は発達期には興奮性伝達物質として働き、細胞増殖、神経細胞の移動、神経回路形成などにおいて重要な役割を果たしています。GABA が興奮性であるか抑制性であるかは細胞内クロライドイオン濃度により決定され、クロライド濃度が高いと興奮性に働き、低いと抑制性に働きます。発達に伴いクロライドイオンを細胞外にくみ出す KCC2 の発現量が増加することにより、GABA 作用は興奮性から抑制性に変化します。一方で KCC2 の機能はリン酸化による制御を受けており、KCC2 が機能し始める時期に一致して、KCC2 の Thr⁹⁰⁶ と Thr¹⁰⁰⁷ の脱リン酸化がおこることを我々は報告してきました。そこで、幼若期には KCC2 の Thr⁹⁰⁶ と Thr¹⁰⁰⁷ がリン酸化されているために機能が抑制されており、発達に伴い脱リン酸化されることで KCC2 が機能し始め、GABA 作用が興奮性から抑制性になる可能性を考えました。

<研究の成果>

本研究ではリン酸化による KCC2 機能制御の役割について個体レベルで明らかにするために、Thr⁹⁰⁶ と Thr¹⁰⁰⁷ をグルタミン酸に置換し、この部位のリン酸化状態を模倣し、発達に伴う脱リン酸化を妨げた遺伝子改変マウス(*Kcc2^{E/E}* マウス)を作製し解析を行いました。*Kcc2^{E/E}* マウスは生後 10 時間前後で死亡しました。KCC2 のクロライドイオンの細胞外へのくみ出し能力が低下しており、痛覚および接触刺激によりてんかん発作が認められ、死亡前には自発発作の頻度の増加がみられました。脊髄第 4 頸神経より記録される自発性の呼吸リズムがみられず、第 2 腰神経より記録される歩行リズムが乱れていました。また、スパイン形成は正常に認められましたが、中隔、視床下部、海馬、大脳皮質の神経分布に異常がみられました。よって、発達期に KCC2 の Thr⁹⁰⁶ と Thr¹⁰⁰⁷ のリン酸化が適切に制御されることが、抑制性 GABA 伝達の形成、神経発達および生存に必須であることが示唆されました。適切な時期に脱リン酸化が起こり KCC2 が機能し始めないと、GABA 作用が興奮性から抑制性に変化しないため、興奮性伝達と抑制性伝達のバランスが崩れ、その結果、生存することができないことが明らかになりました。

<今後の展開>

大人の脳でも KCC2 が正常に機能しないと、細胞内クロライド濃度が高くなり、GABA による抑制作用が低下します。てんかんや自閉症、統合失調症などの様々な精神疾患では神経回路の興奮性と抑制性のバランスがくずれることが病因の一つであることがわかってきており、KCC2 の機能低下による GABA の抑制力の低下が関与している可能性が考えられます。今回の発見により KCC2 の機能はリン酸化により制御されることが明らかになったため、KCC2 の Thr⁹⁰⁶ と Thr¹⁰⁰⁷ のリン酸化部位をターゲットとした新薬の開発が期待できます。

<発表雑誌>

Science Signaling

<論文タイトル>

Developmentally regulated KCC2 phosphorylation is essential for dynamic GABA-mediated inhibition and survival.

<著者>

Miho Watanabe[#], Jinwei Zhang[#], M. Shahid Mansuri[#], Jingjing Duan, Jason K. Karimy, Eric Delpire, Seth L. Alper, Richard P. Lifton, Atsuo Fukuda^{*}, and Kristopher T. Kahle^{*}

[#] These authors contributed equally. ^{*} Corresponding authors.

<研究グループ>

本研究は浜松医科大学神経生理学講座とイェール大学医学部との共同研究で、下記の文部科学省科学研究費補助金の支援のもとで実施した成果です。

基盤研究(B): 研究代表者 福田敦夫

新学術領域研究: 研究代表者 福田敦夫

<報道解禁日時>

日本時間 2019 年 10 月 16 日 午前 3 時 (米国東部時間 10 月 15 日 午後 2 時)

<本件に関するお問い合わせ先>

浜松医科大学神経生理学講座 教授 福田敦夫

〒431-3192 浜松市東区半田山 1-20-1

Tel: 053-435-2246/Fax: 053-435-2245

E-mail: axfukuda@hama-med.ac.jp

<参考図>

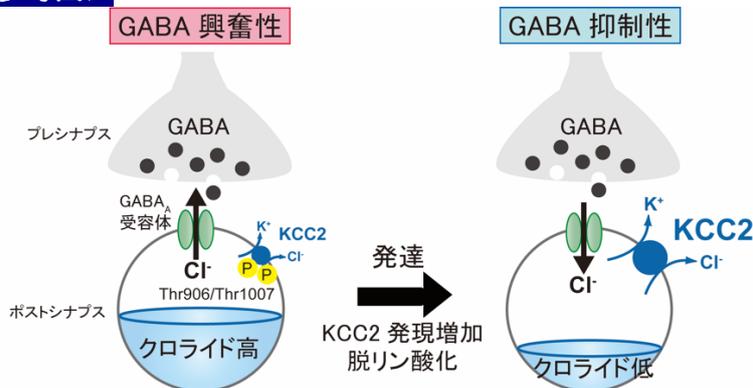


図 1. 幼若期には KCC2 の 906 番目 (Thr906) と 1007 番目 (Thr1007) のスレオニン残基がリン酸化されているため機能が抑制されており、発達に伴い脱リン酸化されることで KCC2 が機能し始め、GABA 作用が興奮性から抑制性になる