

# 核からシナプスへの分子ターゲティング機構の解明 —神経回路の長期可塑性を制御するArcタンパク質のケーススタディー—

奥野 浩行<sup>1</sup>, 尾藤 晴彦<sup>2</sup>

神経細胞に強いシナプスへの刺激を加えると、速やかにかつ一過的に遺伝子発現が引き起こされる。このような神経活動に依存的な遺伝子発現は神経回路の形成やシナプスの可塑性、さらに、長期記憶の維持などに必須であることが知られている。シナプスに生じた遺伝子発現活性化シグナルは複数のリン酸化カスケード等を介して核へと伝わる。転写因子 CREB や SRF はこのシナプス由来のシグナルを受け取り標的遺伝子の転写を促進する。前初期遺伝子 *Arc* はこのようなシナプス活動によって発現が制御されている代表的な遺伝子である。Arc タンパク質は、AMPA 型グルタミン酸受容体のエンドサイトーシスを制御し、長期的なシナプス可塑性に重要な役割を果たしている。これまで Arc によって選択的にシナプスが制御される機構は長らく不明であったが、最近の筆者らの研究により Arc は活動の少ないシナプスに多く集積し、AMPA 型グルタミン酸受容体のシナプス膜上での発現を減らす機能があることが明らかになった。また、不活性なシナプスへの Arc 集積の分子機構として、不活性型の状態にある Ca<sup>2+</sup>/カルモジュリン依存性キナーゼ IIβ (CaMKIIβ) との特異的な相互作用が明らかになった。今回明らかにされた Arc と CaMKIIβ を介した不活性なシナプスにおける特異的なグルタミン酸受容体の制御機構、逆シナプスタギング、は長期的なシナプス可塑性の分子機構の一つとして新しいフレームワークとなりうるものである。

## 1. はじめに

今世紀に入りはや 10 年以上が経った。この間、これまで解剖学、生理学、心理学など個別に発展してきた研究分野の学際的融合が飛躍的に進み、まさに「脳の世紀」と呼ばれるに相応しい研究成果が出始めている。特に機能的 MRI や 2 光子顕微鏡イメージング、蛍光プローブおよび画像解析技術等の革新的な進化等によって、我々ヒトや生きた動物の脳の活動や構造を直接観察できるようになり、現在、国内外で脳の活動や神経細胞どうしの連絡様式を網

羅的に解析しようという大型プロジェクトが進んでいる<sup>1)</sup>。また、認知症などの脳高次機能障害や統合失調症・自閉症等の発症メカニズムの解明や治療法および予防法の確立に対する社会的なデマンドが高まっている。このような脳・神経科学への理解が進むなかで、一般の方々および専門家の両者にとって中心的な興味対象であるものの一つとして“記憶”があげられる。記憶はどのように形成され、どこに保持されているのであろうか？ また想起するときには何が起きているのであろうか？

我々は過去の経験に照らし合わせて状況に応じた選択をすることにより行動を決定する。この判断の基となる経験は記憶として脳に蓄えられている。記憶とは経験の中で得た有用な情報を神経細胞の形成するネットワークに“書き込み”、その神経ネットワークを再活性化することにより“読み出す”ものであるという考え方が現在の主流である<sup>2)</sup>。この記憶の“書き込み”、すなわち、記憶の獲得プロセスでは、多数の神経細胞からなる神経ネットワークの神経細胞どうしの結合強度が変化することによって、ネットワークの構成変化が起こると考えられる<sup>3)</sup>。いったん形成された記憶は場合によっては数十年以上も保持されるので、このような神経細胞どうしの結合変化も長期にわたり維持される必要がある。これまでの研究により、神経結合の変化

<sup>1</sup> 京都大学大学院医学研究科・メディカルイノベーションセンター (〒606-8507 京都市左京区聖護院河原町 53)

<sup>2</sup> 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経生化学分野 CREST-JST (〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1)

**Elucidation of the nucleus-to-synapse signaling underlying long-lasting synaptic modification: the regulatory role of Arc/Arg3.1 in long-term synaptic plasticity**

Hiroyuki Okuno<sup>1</sup> and Haruhiko Bito<sup>2</sup> (<sup>1</sup>Medical Innovation Center, Kyoto University, Graduate School of Medicine, 53 Shogoin-Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8705, Japan;

<sup>2</sup>Department of Neurochemistry, The University of Tokyo, Graduate School of Medicine, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan)

が長期的に維持されるためには活動依存的な遺伝子発現が重要な役割を果たしていることが明らかになってきた<sup>4)</sup>。

本稿では、前半に神経活動依存的な遺伝子発現とシナプス機能の調節機能および記憶形成について概説し、後半では *Arc* (別名 *Arg3.1*)<sup>5,6)</sup> という活動依存的な遺伝子をモデルとして我々のこれまでの研究成果を最近の知見や今後の展望を交えて紹介したい。まず、次項の「2. シナプス可塑性とその長期化メカニズム」と「3. シナプスから核へのシグナリングと転写因子 CREB」にて、記憶形成とシナプス伝達効率の調節機構(シナプス可塑性)やその長期化についての分子機構について概説する。そして、「4. 記憶・可塑性関連遺伝子 *Arc*」および「5. シナプス活動依存的な *Arc* の発現とその制御機構」にて神経特異的前初期遺伝子 *Arc* の生理機能と発現制御機構について述べ、最後に「6. *Arc* タンパク質のシナプス局在制御と機能調節」と「7. 逆シナプスタング」において、我々の最近の研究結果による長期記憶や長期シナプス可塑性に関する新しいシナプス機能の制御機構について概説したい。

## 2. シナプス可塑性とその長期化メカニズム

神経細胞はシナプスと呼ばれる微小構造において次のようなステップを経て、電気信号にコードされた情報を細胞間でやり取りしている(図1)。まず、情報を伝える側の神経細胞(前シナプス細胞)の軸索に神経の電気的活動が伝わると前シナプス部から神経伝達物質が細胞外に放出される。放出された神経伝達物質はシナプス間隙と呼ばれる狭い細胞間空間を速やかに拡散し、後シナプス部の細胞膜表面に存在する受容体と結合する。神経伝達物質が結合した受容体は構造変化を起こし、自身が形成するイオンチャ

ネルのゲートが開く。これにより膜電位変化が生じ、情報を受け取る側の細胞(後シナプス細胞)に電気的な情報が伝わる。シナプス伝達とはこのような神経細胞の情報伝達の様式を示すが、このシナプス伝達の効率は一定ではなく神経活動によってダイナミックに変化する。たとえば、シナプス前後の二つの神経細胞を同時に高頻度(たとえば、100 Hzで1秒間)で電気刺激するとシナプス伝達効率が上昇する。この伝達効率変化は高頻度刺激の直後のみならず、その後数十分~数時間、条件によっては数日~数か月にわたり持続する。このようなシナプス伝達効率の長期的な増強を長期増強または long-term potentiation (LTP) と呼ぶ<sup>3,7)</sup>。また逆に、シナプスの前後の細胞を低頻度で一定時間(たとえば、1 Hzで15分)電気刺激するとシナプス伝達効率が長時間にわたり低下するという現象が生じる。これを長期抑圧(long-term depression: LTD)と呼ぶ<sup>8)</sup>。このような神経活動に応じてシナプス伝達効率に変化し長時間保持されるという機構はシナプス可塑性と呼ばれ、神経ネットワークの情報伝達路を変化させ固定化する性質を持つことから、古くより脳の学習や記憶を成立させるための素機構としてその存在が予想・提唱されていた。そして Bliss と Lomo<sup>9)</sup>によりウサギ海馬において LTP が発見されて以来、さまざまな動物種の脳でいろいろなタイプのシナプス可塑性が確認され、実際に記憶を神経回路に書き込む際のメカニズムとしてシナプス可塑性が働いていると考えられるようになった。

シナプス可塑性はシナプス活動の履歴によって成立が決定されるが、この変化の持続時間を長期化する因子として、刺激後、速やかに誘導される後シナプス細胞における遺伝子発現が重要であることが明らかになってきた(図2)<sup>10,11)</sup>。実際、タンパク質合成阻害剤などで新規の遺伝子

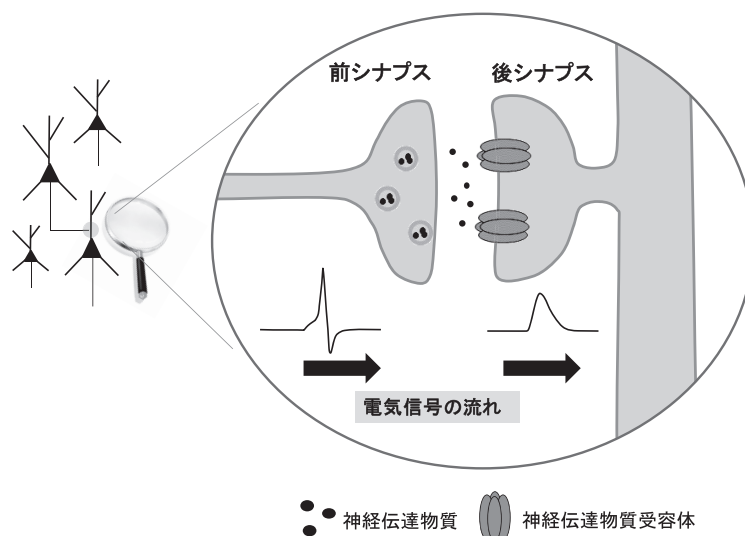


図1 神経細胞間の情報伝達の場合、シナプス

神経情報伝達は、1) 情報を伝える側の細胞に存在する前シナプスからの神経伝達物質が放出され、2) 神経伝達物質が別の細胞に存在する後シナプスの受容体に結合し、3) 受容体の構造変化により電気的あるいは化学的なシグナルが後シナプス部で発生する、というステップによって行われる。

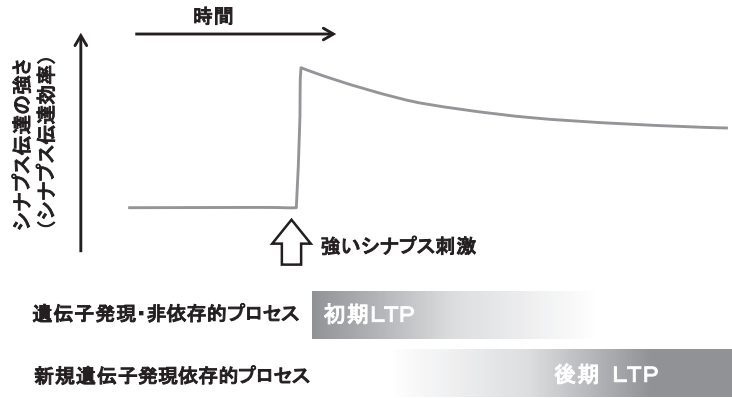


図2 シナプス伝達効率の変化とその長期化プロセス  
 神経情報伝達は強いシナプス刺激などにより変化するが、この変化（シナプス可塑性）は、刺激依存的なリン酸化反応による初期のフェーズと新規の mRNA・タンパク質合成依存的な後期フェーズに分けられる。すなわち、シナプス可塑性が後期フェーズに入り、長期化するためには活動依存的な遺伝子発現が必要である。

発現を抑制すると LTP は数十分～数時間程度で消失する<sup>3)</sup>。また、個体においてタンパク質合成阻害剤を投与した場合、学習後の数時間程度の短期の記憶には影響しないが、長期記憶は著しく障害される。では、このような刺激依存的な遺伝子発現によって産生される個々の遺伝子産物はどのようにシナプス可塑性を長期化させるのであろうか？

シナプス活動によって発現が誘導される遺伝子群は多種多様なタンパク質をコードしている。これらの遺伝子産物の一部は樹状突起や軸索のシナプスにおいて機能し、個々のシナプスの活動履歴に応じたシナプス機能の修飾に関与すると考えられている。一つの神経細胞は数千から数万ほどの多数の後シナプス部を持つが、細胞体・核は一つである。このため、多数のシナプスからの情報はどのように核へ集約されているのか、また、細胞体で発現した遺伝子産物がどのように個々のシナプスの機能を調節しているのか、という疑問の解明はシナプス可塑性の研究フィールドにおける中心的なテーマである<sup>11,12)</sup>。このような「シナプスから核へ」および「核からシナプスへ」のシグナリング機構や分子メカニズムの全貌はまだまだ不明であるが、近年いくつかのステップについては次第に明らかになりつつある（図3）。シナプス可塑性は入力を受けて活性化されたシナプス部位に限定されて生じる（＝シナプス可塑性の入力特異性）ことが知られている。核・細胞体で転写翻訳された遺伝子産物自体は活性化シナプスの場所情報を持たないと考えられるため、入力部位選択的に遺伝子産物がシナプスで機能するためには、おそらく、シナプス局所での活性化に伴う変化と新規発現誘導された遺伝子産物との相互作用が重要な働きをしていることが想像される。このような相互作用メカニズムによって、短命で終わるはずのシナプス可塑性が長期間維持されるようになるのであろう。

このようなシナプス可塑性の長期化メカニズムを説明するシナリオの一つに、シナプスタグ&キャプチャー（シナ

プスタギング）仮説が提唱されている<sup>13)</sup>。すなわち、シナプス入力によって活性化されたシナプス局所はある種の刻印（タグ）が押され、その刻印を持つシナプスのみが、細胞体から運ばれてきた可塑性関連タンパク質を捕獲（キャプチャー）し、これによって入力部位特異性が担保され、かつ、シナプス変化を長期間維持することができるというものである。このシナプスタギング仮説は大変魅力的であり多くの研究者より支持を受けている<sup>14)</sup>。しかしながら、シナプスタグおよび可塑性関連タンパク質の分子実体についてはいまだごく一部しか明らかではない。これまでのところ、シナプス部位局所における  $Ca^{2+}$ /カルモジュリン依存性キナーゼ IIα (CaMKIIα) 等のリン酸化酵素がタグ成立に関与すること<sup>15)</sup>やシナプス構造関連因子である Homer-

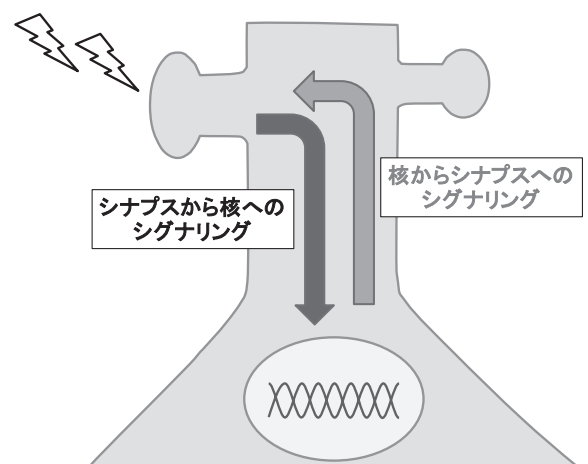


図3 シナプス刺激によって誘導される新規遺伝子発現と長期シナプス変化

神経細胞の細胞体・核から遠く離れた場所に存在する後シナプスからのシグナルはリン酸化カスケードなどにより核へと伝わる（「シナプスから核へのシグナリング」）。核で転写され細胞体で翻訳された活動依存性の遺伝子産物の一部は、活性化されたシナプス部位に戻ることにより、シナプス可塑性の長期化に関与すると考えられる（核からシナプスへのシグナリング）。

1a/Vesl-1s がキャプチャーされる可塑性関連遺伝子産物として機能しうること<sup>16)</sup>などが報告されており、今後さらなる分子メカニズムの発見・解明が期待されている。

### 3. シナプスから核へのシグナリングと転写因子 CREB

シナプスの活性化はどのように遺伝子発現活性化を引き起こすのであろうか？ 中枢神経系の主要な興奮性の神経伝達物質はグルタミン酸である。シナプス前終末から放出されたグルタミン酸は後シナプス膜上の NMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸) 型のグルタミン酸受容体に結合しシナプス部において  $\text{Ca}^{2+}$  イオンの細胞内流入が起こる<sup>10)</sup>。また、高頻度のシナプス活動は後シナプス膜の脱分極を起こし、電位感受性カルシウムチャネルの開口により細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  流入が起こる。このようなシナプス活動依存的な  $\text{Ca}^{2+}$  流入がシナプスから核へのシグナルのトリガーとなり活動遺伝子発現応答を引き起こす<sup>17)</sup>。  $\text{Ca}^{2+}$  イオンはカルモジュリン等のカルシウム結合タンパク質と相互作用することにより、複数の  $\text{Ca}^{2+}$  依存的なシグナル経路を活性化させる (図 4)。カルシウム・カルモジュリン依存的プロテインキナーゼ群 (CaMKs) は代表的な  $\text{Ca}^{2+}$  依存的分子ファミリーであり、樹状突起部に存在する CaM キナーゼキナーゼ (CaMKK) が CaM キナーゼ I 型 (CaMKI) や CaM キナーゼ IV 型 (CaMKIV) の活性化を引き起こす<sup>18)</sup>。また、  $\text{Ca}^{2+}$  濃度上昇によって Ras 等の低分子量 G タンパク質も活性化されるが、これらは MEK-ERK 等の MAP キナーゼ経路を活性化させる。すなわち、シナプス活動により後シナプス局所にカルシウム流入が起こり、CaM キナーゼ経路や MAP キナーゼ経路によってシナプス活性化シグナルは細胞体および核へ伝わることになる<sup>19)</sup>。また、カルシニューリン (PP2B) 等の脱リン酸化酵素も  $\text{Ca}^{2+}$  シグナル制御下

にあり、シナプスから核へのシグナリングに関わっていることが明らかになってきた。さらに、シナプス活動は神経伝達物質以外にもさまざまな増殖・栄養因子やホルモンなどのペプチド性シグナルの放出を促進する。たとえば、脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor: BDNF) は代表的なシナプス活動依存的な栄養因子であり、受容体である TrkB チロシンキナーゼを介して細胞内ストアからの  $\text{Ca}^{2+}$  放出を引き起こし、シナプスから核へのシグナリングに関与することが示されている<sup>20)</sup>。

核に伝達されたシナプス活性化シグナルは核内の転写因子を活性化させる。このような転写因子のなかで特に研究が進んでいるものの一つに cAMP-responsive element binding protein (CREB) がある。CREB は進化的に酵母、昆虫から脊椎動物まで保存されている bZIP 型の転写因子である<sup>21)</sup>。CREB は 133 番目にあるセリン残基が CaMKIV や protein kinase A (PKA), RSK/MSK 等によりリン酸化されることにより、CREB の DNA 認識配列である CRE (cAMP-responsive element) を持つプロモーター領域からの転写を促進する<sup>22)</sup>。CREB 依存的な転写は CREB コアクチベーターである CREB 結合タンパク質 (CREB-binding protein: CBP) や CREB-regulated transcription coactivator (CRTC) によっても制御されている<sup>23)</sup>。これら複数のコアクチベーターを使い分けることにより CREB は活動依存的な転写活性化のレパートリーの幅を広げている可能性が高く<sup>24)</sup>、今後のさらなる研究が望まれる。DNA 認識配列 CRE をプロモーター領域に含む CREB 標的遺伝子には神経における代表的な活動依存的遺伝子である *c-fos* や *zif268* (*egr-1*), *bdnf* 等が含まれる<sup>11)</sup>。また、本稿で主に取り上げる *Arc* 遺伝子が CREB の重要な標的の一つであることが我々の研究により明らかにされている<sup>25)</sup> (次項参照)。CREB 欠損マウスの海馬スライスを用いた実験では長期 LTP に障害があることが示されている。また、CREB を欠損させたマウスは長期間の空間記憶や恐怖記憶などに障害があることが報告されており<sup>26)</sup>、逆に CREB の機能を増強させると長期記憶課題の成績向上がみられる<sup>27)</sup>。同様の結果はショウジョウバエを用いた系でも示されている<sup>28)</sup>。

*c-fos* や *zif268*, *Arc* 等多くの前初期遺伝子プロモーター領域には CRE のほかにもさまざまな転写因子結合配列が存在する。serum-responsive element (SRE) と呼ばれる DNA 認識配列には serum responsive factor (SRF) が結合し、神経活動依存的な遺伝子発現を制御する<sup>29)</sup>。SRF も CREB と同様、MAP キナーゼ経路および CaM キナーゼ経路などのリン酸化カスケードの賦活化により、たとえば SRF の Ser 103 等の残基がリン酸化されることにより活性される。SRF のコアクチベーターとしては Elk/Ets ファミリータンパク質や MKL ファミリータンパク質が知られており、これらのコアクチベーターが SRF 依存的な活動依存的遺伝子発現の制御に関わっていることも最近徐々に明らかになりつつある<sup>30,31)</sup>。myocyte enhancer factor 2 (MEF2) と呼ばれる転写因子ファミリーも中枢神経において主要な活動依

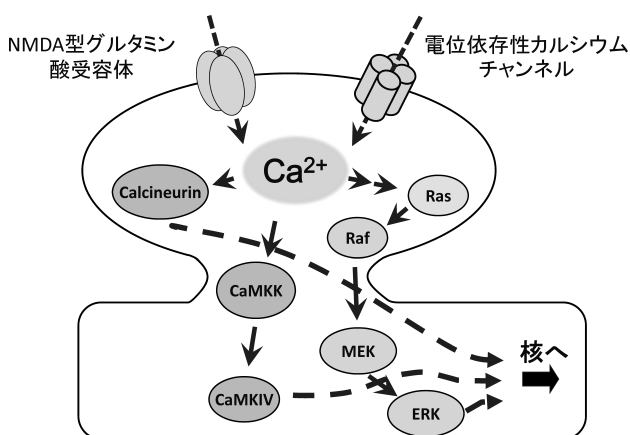


図 4 シナプスから核へのカルシウムシグナリング経路  
シナプス活性化によって流入したカルシウムイオンはカルモジュリンと結合し、CaM キナーゼ等のカルシウム依存的リン酸化カスケードを活性化させる。これらの活性化キナーゼあるいはホスファターゼはほかのセカンドメッセンジャー系路と協働して核へとシグナルを伝える。

存的転写因子として遺伝子発現やシナプス可塑性に重要な役割を果たしていることが明らかになってきた<sup>32)</sup>。MEF2もシナプスから核へのCa<sup>2+</sup>シグナルによって活性化されることが示されている。活動依存的なMEF2の標的遺伝子には転写因子をコードする*c-fos*, *fosB*, *egr1*やシナプスタンパク質をコードする*Arc*や*homer1a*, *synGAP*, *bdnf*などが含まれている<sup>33)</sup>。

#### 4. 記憶・可塑性関連遺伝子 *Arc*

シナプス活動依存的な転写因子によって制御される標的遺伝子は、古典的な subtraction cDNA ライブラリーや differential display 法、さらに、近年の網羅的転写産物解析法によっても探索されてきたが、生理的な神経活動により実際に脳で制御されている遺伝子群の全貌はいまだに明らかではない。たとえば、CREB 標的配列である CRE エlementを有する転写調節領域を持つ遺伝子は数千を超えるとされているが、その中のいくつかの遺伝子が生理的な神経活動依存的によって制御されているのかは不明である。しかしその一方で、空間学習や記憶形成時に生じる脳の神経活動によって、脳のさまざまな領域において神経活動応答性がきわめて高い一連の遺伝子群の発現が亢進することは多くの研究者によって確かめられている<sup>34-39)</sup>。中でも、神経特異的前初期遺伝子 *Arc* は *c-fos* と並んで最も鋭敏に発現誘導がみられる遺伝子であり、特に、大脳前頭皮質や海馬や扁桃体などの記憶関連領域において *Arc* の mRNA やタンパク質の発現は個々の神経細胞の神経活動と非常によく相関している<sup>40-43)</sup>。

後述のとおり、*Arc* タンパク質は後シナプス部においてグルタミン酸受容体の動態を制御しており、長期的なシナプス可塑性の維持に関与することが示唆されている。また、*Arc* 遺伝子欠損マウスでは、さまざまなタイプの長期記憶課題において障害が認められることが報告されている。たとえば、恐怖条件付け課題において、*Arc* 欠損マウスは条件付け後の数時間以内の短期間の記憶は野生型と同等の成績を示すが、24時間のインターバルをおいた長期記憶のテストでは野生型よりも有意に低い成績を示す<sup>44)</sup>。また、同様の結果は *Arc* 発現阻害アンチセンスオリゴを脳内注入したラットにおいても報告されている<sup>45,46)</sup>。また、水迷路による空間記憶や物体再認記憶も *Arc* 欠損マウスにおいて障害がみられる<sup>44,47)</sup>。これらの記憶課題の遂行には海馬や扁桃体などの大脳辺縁系に属する脳領域が重要な役割を果たしていると考えられており、これらの領域において記憶形成に伴い、*Arc* 依存的な神経回路の再編成が起こっていると考えられる。また、*Arc* 欠損マウスの大脳一次視覚野においては、野生型と比して弱い刺激の反応選択性しか示さない<sup>48)</sup>。これは形や動きなど視覚分析に必要な視覚の特徴抽出機構が正常に機能するためには *Arc* 発現が重要な役割を果たしていることを示唆する<sup>49)</sup>。

#### 5. シナプス活動依存的な *Arc* の発現とその制御機構

記憶機能やシナプス機能に重要な役割を果たし、神経活動に鋭敏に反応する *Arc* の発現制御はどのような機構によるものであろうか？ 筆者らは *Arc* 遺伝子の発見以来、長らく見過ごされていた、この重要な問題点に着目し詳細なプロモーター解析を行った<sup>25)</sup>。

*c-fos* や *egr-1*, *homer1a/ves1ls* 等のプロモーター領域には典型的 CRE 配列が存在することが知られていたが、*Arc* 遺伝子には単純な配列検索ではそのような配列が見いだされなかったことから、まったく異なる発現誘導制御機構があると考えられていた<sup>50)</sup>。このような背景のもと、筆者らはゲノム配列の進化的保存情報を利用して *Arc* の発現制御機構の解析を行うことにした。*Arc* 遺伝子は進化的に脊椎動物で保存されているが、その活動依存的な発現様式は大脳新皮質の発達した哺乳類の間で特に保存されていると考えられた。そこで *Arc* 遺伝子の上流領域を異なる哺乳類のゲノム間で比較したところ、転写開始部位より約 10 kb ほど上流にわたり進化的に保存された領域が散発的に存在した。我々は神経依存的な活性化をきわめて鋭敏に定量解析することができるルシフェラーゼアッセイシステムを構築し、まず、マウスゲノムにおいて *Arc* 遺伝子の転写開始部位より約 7 kb 上流までの領域があれば内在性の *Arc* とほぼ同様の活動依存的な発現誘導パターンを示すことを見いだした。この 7 kb フラグメントを出発材料に欠損変異体解析を行った結果、6.5 kb 付近にある保存領域に強いエンハンサー活性があることが判明した。さらに責任領域を追求したところ、最終的に非典型的な CRE を含む、ほぼ 100 bp 程度からなる神経活動応答性領域を見だし、これを synaptic activity-responsive element (SARE) と名づけた<sup>25)</sup>。

SARE には、非典型的な CREB 結合配列に加え、コンセンサスから若干外れた MEF2 結合配列、および典型的な SRF-TCF 結合配列が隣接している。ゲルシフトアッセイおよびクロマチン免疫沈降 (ChIP) アッセイにより、神経細胞の核内において三つの転写因子 CREB, MEF2 および SRF が SARE に結合していることが示された。興味深いことに、これら三つの転写因子結合部位に点変異を入れた変異体 SARE を用いてルシフェラーゼアッセイを行うと、いずれの結合配列への点変異でも転写活性が大きく低下することから、これら三つの転写因子が協同的に働く SARE 複合体の存在が示唆された<sup>25,43)</sup>。また、CREB コアクチベーターである CRTCI や SRF コアクチベーターである MKL1 も SARE を介したシナプス活動依存的な遺伝子発現に関与している可能性が高いことが明らかになってきている<sup>11)</sup>。今後、コアクチベーターを含む巨大な SARE-転写因子複合体による神経可塑性調節遺伝子 *Arc* の発現制御機構の解析により、複数のシグナル経路による巧妙な転写誘導調節の分子機構が解明されることが期待される。

ここで SARE に関連した *Arc* の転写制御に関する研究を 2 例紹介したい。一つ目は、SARE から転写開始される non-coding RNA (非翻訳 RNA) の発見である。上記のとおり SARE は *Arc* の転写開始部位 6.5 kb ほどの上流に存在するエンハンサーであり、その主な機能は *Arc* の転写開始点近辺と相互作用して活動依存的な *Arc* mRNA の転写誘導を促進することであると考えられる。しかしながら Kim らはこれまでの常識を覆して、RNA ポリメラーゼ II は SARE 付近にも結合すること、そして、SARE を中心とした 1 kb 程度の長さの活動依存的な転写産物が存在することをゲノムワイドの解析により発見した<sup>51)</sup>。エンハンサー RNA (eRNA) と名づけられたこの non-coding RNA は、その後、神経細胞以外にもさまざまな細胞種のさまざまな遺伝子のエンハンサー領域で存在が確認され、遺伝子の転写・翻訳制御に関与する可能性が示唆されている<sup>52,53)</sup>。もう一つは *Arc* のすばやく転写開始の機構についての報告である。*Arc* mRNA は刺激後数分以内に新規に合成された mRNA が検出されるほど、きわめてすばやく転写が開始されることが知られている<sup>40)</sup>。Saha らはこの非常に迅速な転写開始のメカニズムとして以下のようなモデルを提唱している<sup>54)</sup>。1) 基底状態において RNA ポリメラーゼ II 複合体は *Arc* の転写開始部位に結合してはいるが転写伸展を停止して待機している (poised RNA polymerase complex)。2) シナプス刺激シグナルが核に伝わると RNA ポリメラーゼ II 複合体は待機状態から回復して速やかに伸展反応が開始される。今後は、このような迅速な *Arc* の発現がどのような生理的意義を持つのかについて解析を進めることが重要であろう。

## 6. *Arc* タンパク質のシナプス局在制御と機能調節

シナプス刺激によって誘導された *Arc* mRNA のほとんどは細胞体にとどまり、細胞体で *Arc* タンパク質に翻訳されて樹状突起に輸送される。樹状突起において *Arc* タンパク質は後シナプス肥厚部 (PSD) に存在していることが免疫染色や免疫電顕等により明らかにされている<sup>55,56)</sup>。また、*Arc* タンパク質は endophilin や dynamin と複合体を形成し、AMPA ( $\alpha$ -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾールプロピオン酸) 型グルタミン酸受容体の細胞内取り込み (エンドサイトーシス) を促進する働きがある<sup>55)</sup>。この AMPA 型グルタミン酸受容体の制御は活動依存的な *Arc* 発現という性質と組み合わせることにより、シナプスのスケーリングと呼ばれるシナプス恒常性の分子基盤として働いていることが提唱されている<sup>57)</sup>。しかしながら、神経活動依存的に細胞体で作られた *Arc* タンパク質はどのようにしてシナプス部へ運ばれ集積するのか、また、いかにして修飾すべきシナプスを選択してシナプス可塑性の長期化に関与しているのか、ということについては長らく不明であった。

最近、筆者らは *Arc* タンパク質のシナプス動態を詳細に

解析することにより、これらの疑問の一端を解明することに成功した<sup>58)</sup>。筆者らはまず始めに、シナプス活動を阻害剤等により人為的に操作した際の *Arc* のシナプス局在の変化を解析した。初代培養海馬神経細胞に BDNF や GABA ( $\gamma$ -アミノ酪酸) 受容体阻害剤であるピククリンを投与すると、神経細胞が活性化され *Arc* タンパク質が 1 時間以内に発現誘導される。この発現誘導された *Arc* タンパク質は、神経ネットワークの活動が高い場合にはごく一部のシナプスにしか存在しなかった。ところが、ナトリウムチャネル阻害剤であるテトロドトキシンによって神経活動を阻害した場合には、*Arc* タンパク質は顕著なシナプス集積を示した。また、シナプス前終末からの神経伝達物質放出を阻害することによっても *Arc* タンパク質の後シナプス部への集積がみられた。これらの結果より、神経活動によって発現誘導された *Arc* タンパク質は、その後のシナプス活動の履歴に応じて不活性化シナプスに選択的に集積するという性質が明らかになった。

次に、筆者らは不活性化シナプスに集積した *Arc* タンパク質によるグルタミン酸受容体の制御を調べた。その結果、個々のシナプスにおいて *Arc* タンパク質の集積が多いシナプスでは AMPA 型グルタミン酸受容体の表面発現量は低く、逆に、*Arc* の量が少ないシナプスにおいては AMPA 型グルタミン酸受容体の発現量が高いという負の相関が認められた。これらの結果は、*Arc* タンパク質は個々のシナプスの活動によって局在が制御されており、単一シナプス単位で AMPA 型グルタミン酸受容体の表面発現量を制御している可能性を示唆している (図 5)。

では *Arc* の不活性化シナプスへの局在はどのような分子機構によって制御されているのであろうか? アミノ酸配列の一次構造からは *Arc* のシナプス局在に関わる明らかなドメイン構造が認められない。筆者らは、*Arc* のシナプス局在はほかのシナプスタンパク質との相互作用により制御されていると考え、*Arc* 結合タンパク質を酵母 2-hybrid 法により探索した。その結果、候補分子の一つとして PSD での発現が高いリン酸化酵素 CaMKII $\beta$  が見つかった。免疫共沈降法やリコンビナント精製タンパク質を用いた実験により、*Arc* と CaMKII $\beta$  は実際に直接結合することが確かめられた。興味深いことに、*Arc* と CaMKII $\beta$  は反応液中に  $\text{Ca}^{2+}$  や CaM が存在しないと強い結合活性を示したが、 $\text{Ca}^{2+}$  と CaM の両方が存在した場合には *Arc*-CaMKII $\beta$  結合は著しく減弱した。この結果は、活動性の低いシナプスにおいて CaMKII $\beta$  は不活性化状態にあり、この CaMKII $\beta$  と強く結合することによって *Arc* は不活性化シナプスに集積するという可能性を示唆する。

そこで筆者らは不活性 CaMKII $\beta$  との結合が *Arc* のシナプス局在を制御するという仮説を検証するため、CaMKII $\beta$  の RNA 干渉発現阻害による *Arc* のシナプス局在の影響を解析した。その結果、CaMKII $\beta$  ノックダウン細胞では *Arc* タンパク質のシナプス集積は対照群に比べて顕著に減弱していた。また、RNA 干渉抵抗変異を持つ CaMKII $\beta$  を発現

## 不活性シナプス

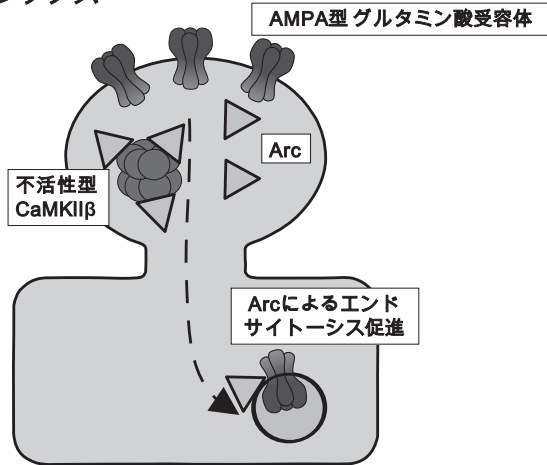


図5 不活性シナプスにおける Arc による AMPA 型グルタミン酸受容体の除去

不活性型 CaMKII $\beta$  との相互作用により不活性シナプスに集積した Arc は、AMPA 型グルタミン酸受容体のシナプス膜表面からのエンドサイトーシスを促進する。活性の高いシナプスでは Arc の集積は低く、このような Arc のグルタミン酸受容体調節作用は弱い。このような Arc 依存的な分子機構は強いシナプスと弱いシナプスとのコントラスト維持に働いていると考えられる。

させると Arc のシナプス集積は回復した。これらのことから、不活性シナプスへの Arc タンパク質の局在は CaMK-II $\beta$  によって制御されていることが確かめられた (図5)。

### 7. 逆シナプスタギング

ここまでの結果より、Arc は不活性型 CaMKII $\beta$  との相互作用によって活性の少ないシナプスに集積することが示されたが、Arc のシナプス集積と長期シナプス可塑性との間にはどのような関係があるのだろうか？最後に筆者らは、高頻度電気刺激によりシナプスに LTP 様の変化を引き起こした際の Arc のシナプス集積をライブ観察により調べた。神経ネットワークに高頻度電気刺激を与えると、一部のスパインにおいてスパイン容積増大がみられる。この構造的変化はシナプス伝達効率の増加と正に相関することが知られており、LTP のよい指標となる。筆者らは赤色蛍光タンパク質 RFP によりスパイン形態を計測し、また、Arc プロモーター下に配置した緑色蛍光タンパク質 GFP タグを付加した Arc (GFP-Arc) により Arc の細胞内動態を記録した。電気刺激によって容積が増大したスパインの多くは、その後長時間 (3 時間以上) にわたりスパイン容積増大状態を持続した。この際、GFP-Arc のスパインにおける濃度をスパインごとに計測したところ、GFP-Arc 濃度の増加率は容積増大を示したスパインに比べて、容積増大を示さないスパインの方が大きかった。すなわち、LTP 刺激によって誘導された Arc は、LTP が引き起こされたシナプスではなく、むしろ、LTP が起きていないシナプスに選択的に集積すると考えられた。

このように Arc タンパク質の樹状突起における局所的な動態はシナプス活動の履歴によって制御されていることが明らかになった。この結果は、前述のシナプスタグ&キャプチャーモデルと相補的な新しい長期シナプス可塑性の分子メカニズムの存在を示唆する<sup>58)</sup>。すなわち、シナプスタグ&キャプチャー (シナプスタギング) モデルにおいては、活動によって誘導された可塑性関連遺伝子産物が活性化シナプスに選択的に集積して可塑性の固定化・長期化を行うのに対して、Arc は不活性型 CaMKII $\beta$  と相互作用することにより不活性シナプスに選択的に集積しグルタミン酸受容体の制御を行うことによってシナプス可塑性の長期化に貢献するというものである (図6)。すなわち、Arc-CaMKII $\beta$  の相互作用による不活性化シナプス局在は、いわば“逆シナプスタギング”と呼ぶべき機構であり、これは不要なシナプスの固定化や可塑性の長期化を抑制する機能があるのではないかと想像される。この仮説と合致する結果として、最近、筆者らとの共同研究において、小脳における弱いシナプスの選択的刈り込みに Arc が関与していることが明らかになった<sup>59)</sup>。また、我々のグループと並行してなされた研究報告によっても、長期記憶形成時に活動依存的に標識された神経細胞では、記憶に関わる強化されたシナプスが存在するにも関わらず、細胞全体でのシナプスの数は減弱しており、強化されないシナプスの長期的な抑制が起こることが示されていた<sup>60)</sup>。この結果も我々の提唱する逆シナプスタギング説と合致する。これらの結果は、長期的なシナプス可塑性においては、シナプスタギングと逆シナプスタギング機構の両者が存在することによって、強化されるべきシナプスと強化されないシナプスの対比を安定かつ厳密に保っていることが示唆される (図6)。

### 8. おわりに

本レビューにおいて筆者らは Arc 遺伝子をモデルとして、1) 神経活動依存的な発現制御機構、2) 遺伝子産物のシナプス局在機構およびグルタミン酸受容体の動態制御、そして 3) 逆シナプスタギングという新しいシナプス入力特異的な可塑性制御モデルについて概説した。これら一連の研究により、シナプス入力がどのように核につたわり遺伝子発現を引き起こすのか (シナプスから核へのシグナル)、および、核・細胞体での転写・翻訳がどのようにシナプス機能を調節しているのか (核からシナプスシグナル)、という神経科学の長年の謎の一端が明らかになりつつあると考えている。

しかしながら、Arc タンパク質によるシナプス機能調節を理解するためにはさらに解明すべきことが多数残されている。たとえば、Arc タンパク質は核から自由拡散によりシナプス部位に運ばれるのであろうか？ それとも、モータータンパク質分子等を利用した能動的な輸送システムが存在するのであろうか？ また、活動依存的に転写誘導された Arc mRNA の一部は細胞体で翻訳されずに樹状突起

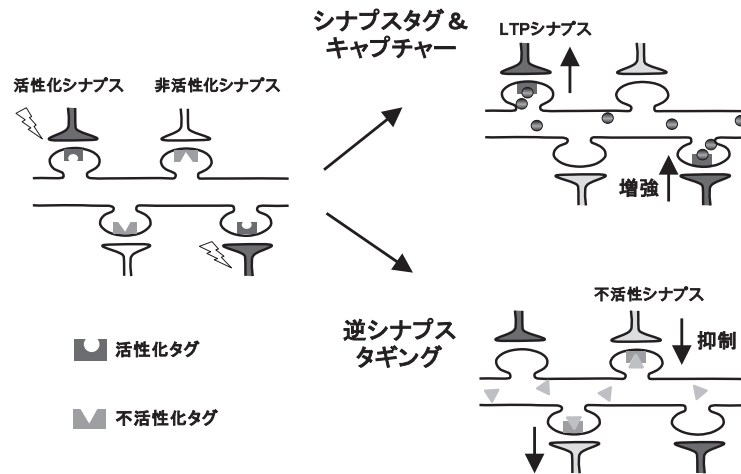


図6 シナプスタギングと逆シナプスタギング

刺激後初期にはシナプス刺激によってLTPが誘発されたシナプスには“活性化タグ”が誘導される。一方、活性化されないシナプスにおいては“不活性化タグ”が成立する。刺激後の後期フェーズにおいて活動依存的な遺伝子発現産物が細胞体からシナプス部に供給されると、活性化タグにはシナプス増強因子が捕捉されて伝達効率の増強・維持に働く。一方、Arcのようなシナプス抑制因子は不活性化タグに結合し、シナプスの増強を防止する働きをする。

上を遠位に運ばれることが知られている<sup>61)</sup>。このように樹状突起に存在する Arc mRNA は、シナプス活動依存的に樹状突起局所におけるタンパク質合成機構により Arc タンパク質へ翻訳される（局所翻訳）ことが示唆されており、このような Arc の局所翻訳は代謝型グルタミン酸受容体依存的な LTD などのシナプスの機能修飾に重要な役割を果たしていると考えられている<sup>62,63)</sup>。しかしながら、局所翻訳が脳機能にどのような役割を果たしているのかは不明であり、樹状突起 Arc mRNA および局所翻訳の機能解明は今後の大きな課題である。また、最近では、樹状突起部における活動依存的なタンパク質分解経路も記憶形成や保持などの脳認知機能に重要な働きをしていることが示されている<sup>64,65)</sup>。Arc タンパク質が分解制御を受けている可能性は高く<sup>66)</sup>、今後のさらなる研究が必要である。

今回 Arc を起点とした研究によって、これまで謎であった活動依存的な遺伝子産物のシナプス修飾機構に新たなモデルを提唱することができた。今後は、このモデルのさらなる検証や、ほかの活動依存的な可塑性関連分子による樹状突起の情報処理および長期記憶形成の分子機構の解明に少しでも貢献できるよう研究を進めていきたい。

## 謝辞

本稿の執筆の機会を与えていただきました諸先生に深く感謝いたします。また、本稿で紹介した筆者らの研究は、主に東京大学大学院医学系研究科・神経生化学教室にて行われたものですが、同時に多くの研究者との共同研究の成果でもあります。この場をかりて共同研究者の方々に感謝致します。

## 文 献

- 1) Abbott, A. (2013) *Nature*, 499, 272-274.
- 2) Morris, R.G. (2006) *Eur. J. Neurosci.*, 23, 2829-2846.
- 3) Bliss, T.V. & Collingridge, G.L. (1993) *Nature*, 361, 31-39.
- 4) Kandel, E.R. (2001) *Science*, 294, 1030-1038.
- 5) Link, W., Konietzko, U., Kauselmann, G., Krug, M., Schwanke, B., Frey, U., & Kuhl, D. (1995) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92, 5734-5738.
- 6) Lyford, G.L., Yamagata, K., Kaufmann, W.E., Barnes, C.A., Sanders, L.K., Copeland, N.G., Gilbert, D.J., Jenkins, N.A., Lanahan, A.A., & Worley, P.F. (1995) *Neuron*, 14, 433-445.
- 7) Bliss, T.V. & Collingridge, G.L. (2013) *Mol. Brain*, 6, 5.
- 8) Bear, M.F. & Abraham, W.C. (1996) *Annu. Rev. Neurosci.*, 19, 437-462.
- 9) Bliss, T.V. & Lomo, T. (1973) *J. Physiol.*, 232, 331-356.
- 10) Bito, H., Deisseroth, K., & Tsien, R.W. (1997) *Curr. Opin. Neurobiol.*, 7, 419-429.
- 11) Okuno, H. (2011) *Neurosci. Res.*, 69, 175-186.
- 12) Bito, H. (1998) *Cell Calcium*, 23, 143-150.
- 13) Frey, U. & Morris, R.G. (1997) *Nature*, 385, 533-536.
- 14) Redondo, R.L. & Morris, R.G. (2011) *Nat. Rev. Neurosci.*, 12, 17-30.
- 15) Redondo, R.L., Okuno, H., Spooner, P.A., Frenguelli, B.G., Bito, H., & Morris, R.G. (2010) *J. Neurosci.*, 30, 4981-4989.
- 16) Okada, D., Ozawa, F., & Inokuchi, K. (2009) *Science*, 324, 904-909.
- 17) Flavell, S.W. & Greenberg, M.E. (2008) *Annu. Rev. Neurosci.*, 31, 563-590.
- 18) Bito, H. & Takemoto-Kimura, S. (2003) *Cell Calcium*, 34, 425-430.
- 19) Greer, P.L. & Greenberg, M.E. (2008) *Neuron*, 59, 846-860.
- 20) Greenberg, M.E., Xu, B., Lu, B., & Hempstead, B.L. (2009) *J. Neurosci.*, 29, 12764-12767.
- 21) Silva, A.J., Kogan, J.H., Frankland, P.W., & Kida, S. (1998) *Annu. Rev. Neurosci.*, 21, 127-148.
- 22) Bito, H., Deisseroth, K., & Tsien, R.W. (1996) *Cell*, 87, 1203-1214.



- 23) Li, S., Zhang, C., Takemori, H., Zhou, Y., & Xiong, Z.Q. (2009) *J. Neurosci.*, **29**, 2334–2343.
- 24) Hirano, Y., Masuda, T., Naganos, S., Matsuno, M., Ueno, K., Miyashita, T., Horiuchi, J., & Saitoe, M. (2013) *Science*, **339**, 443–446.
- 25) Kawashima, T., Okuno, H., Nonaka, M., Adachi-Morishima, A., Kyo, N., Okamura, M., Takemoto-Kimura, S., Worley, P. F., & Bito, H. (2009) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 316–321.
- 26) Bourchouladze, R., Frenguelli, B., Blendy, J., Cioffi, D., Schutz, G., & Silva, A.J. (1994) *Cell*, **79**, 59–68.
- 27) Suzuki, A., Fukushima, H., Mukawa, T., Toyoda, H., Wu, L. J., Zhao, M.G., Xu, H., Shang, Y., Endoh, K., Iwamoto, T., Mamiya, N., Okano, E., Hasegawa, S., Mercaldo, V., Zhang, Y., Maeda, R., Ohta, M., Josselyn, S.A., Zhuo, M., & Kida, S. (2011) *J. Neurosci.*, **31**, 8786–8802.
- 28) Yin, J.C., Del Vecchio, M., Zhou, H., & Tully, T. (1995) *Cell*, **81**, 107–115.
- 29) Ramanan, N., Shen, Y., Sarsfield, S., Lemberger, T., Schutz, G., Linden, D.J., & Ginty, D.D. (2005) *Nat. Neurosci.*, **8**, 759–767.
- 30) Smith-Hicks, C., Xiao, B., Deng, R., Ji, Y., Zhao, X., Shepherd, J.D., Posern, G., Kuhl, D., Hugarir, R.L., Ginty, D.D., Worley, P.F., & Linden, D.J. (2010) *Nat. Neurosci.*, **13**, 1082–1089.
- 31) Ishikawa, M., Nishijima, N., Shiota, J., Sakagami, H., Tsuchida, K., Mizukoshi, M., Fukuchi, M., Tsuda, M., & Tabuchi, A. (2010) *J. Biol. Chem.*, **285**, 32734–32743.
- 32) Flavell, S.W., Cowan, C.W., Kim, T.K., Greer, P.L., Lin, Y., Paradis, S., Griffith, E.C., Hu, L.S., Chen, C., & Greenberg, M.E. (2006) *Science*, **311**, 1008–1012.
- 33) Flavell, S.W., Kim, T.K., Gray, J.M., Harmin, D.A., Hemberg, M., Hong, E.J., Markenscoff-Papadimitriou, E., Bear, D. M., & Greenberg, M.E. (2008) *Neuron*, **60**, 1022–1038.
- 34) Robertson, L.M., Kerppola, T.K., Vendrell, M., Luk, D., Smeyne, R.J., Bocchiaro, C., Morgan, J.I., & Curran, T. (1995) *Neuron*, **14**, 241–252.
- 35) Saffen, D.W., Cole, A.J., Worley, P.F., Christy, B.A., Ryder, K., & Baraban, J.M. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **85**, 7795–7799.
- 36) Morgan, J.I. & Curran, T. (1989) *Trends Neurosci.*, **12**, 459–462.
- 37) Chaudhuri, A., Nissanov, J., Larocque, S., & Rioux, L. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 2671–2675.
- 38) Okuno, H. & Miyashita, Y. (1996) *Eur. J. Neurosci.*, **8**, 2118–2128.
- 39) Okuno, H., Saffen, D.W., & Miyashita, Y. (1995) *Neuroscience*, **66**, 829–845.
- 40) Guzowski, J.F., McNaughton, B.L., Barnes, C.A., & Worley, P.F. (1999) *Nat. Neurosci.*, **2**, 1120–1124.
- 41) Guzowski, J.F., Setlow, B., Wagner, E.K., & McGaugh, J.L. (2001) *J. Neurosci.*, **21**, 5089–5098.
- 42) Chawla, M.K., Guzowski, J.F., Ramirez-Amaya, V., Lipa, P., Hoffman, K.L., Marriot, L.K., Worley, P.F., McNaughton, B. L., & Barnes, C.A. (2005) *Hippocampus*, **15**, 579–586.
- 43) Kawashima, T., Kitamura, K., Suzuki, K., Nonaka, M., Kamijo, S., Takemoto-Kimura, S., Kano, M., Okuno, H., Ohki, K., & Bito, H. (2013) *Nat. Methods*, in press, doi: 10.1038/nmeth.2559. [Epub ahead of print].
- 44) Plath, N., Ohana, O., Dammermann, B., Errington, M.L., Schmitz, D., Gross, C., Mao, X., Engelsberg, A., Mahlke, C., Welzl, H., Kobalz, U., Stawrakakis, A., Fernandez, E., Waltereit, R., Bick-Sander, A., Therstappen, E., Cooke, S.F., Blanquet, V., Wurst, W., Salmen, B., Bosl, M.R., Lipp, H.P., Grant, S.G., Bliss, T.V., Wolfer, D.P., & Kuhl, D. (2006) *Neuron*, **52**, 437–444.
- 45) Guzowski, J.F., Lyford, G.L., Stevenson, G.D., Houston, F.P., McGaugh, J.L., Worley, P.F., & Barnes, C.A. (2000) *J. Neurosci.*, **20**, 3993–4001.
- 46) Ploski, J.E., Pierre, V.J., Smucny, J., Park, K., Monsey, M.S., Overeem, K.A., & Schafe, G.E. (2008) *J. Neurosci.*, **28**, 12383–12395.
- 47) Peebles, C.L., Yoo, J., Thwin, M.T., Palop, J.J., Noebels, J. L., & Finkbeiner, S. (2010) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 18173–18178.
- 48) Wang, K.H., Majewska, A., Schummers, J., Farley, B., Hu, C., Sur, M., & Tonegawa, S. (2006) *Cell*, **126**, 389–402.
- 49) Shepherd, J.D. & Bear, M.F. (2011) *Nat. Neurosci.*, **14**, 279–284.
- 50) Waltereit, R., Dammermann, B., Wulff, P., Scafidi, J., Staubli, U., Kauselmann, G., Bundman, M., & Kuhl, D. (2001) *J. Neurosci.*, **21**, 5484–5493.
- 51) Kim, T.K., Hemberg, M., Gray, J.M., Costa, A.M., Bear, D. M., Wu, J., Harmin, D.A., Laptewicz, M., Barbara-Haley, K., Kuersten, S., Markenscoff-Papadimitriou, E., Kuhl, D., Bito, H., Worley, P.F., Kreiman, G., & Greenberg, M.E. (2010) *Nature*, **465**, 182–187.
- 52) Li, W., Notani, D., Ma, Q., Tanasa, B., Nunez, E., Chen, A. Y., Merkurjev, D., Zhang, J., Ohgi, K., Song, X., Oh, S., Kim, H.S., Glass, C.K., & Rosenfeld, M.G. (2013) *Nature*, **498**, 516–520.
- 53) Wang, D., Garcia-Bassets, I., Benner, C., Li, W., Su, X., Zhou, Y., Qiu, J., Liu, W., Kaikkonen, M.U., Ohgi, K.A., Glass, C.K., Rosenfeld, M.G., & Fu, X.D. (2011) *Nature*, **474**, 390–394.
- 54) Saha, R.N., Wissink, E.M., Bailey, E.R., Zhao, M., Fargo, D. C., Hwang, J.Y., Daigle, K.R., Fenn, J.D., Adelman, K., & Dudek, S.M. (2011) *Nat. Neurosci.*, **14**, 848–856.
- 55) Chowdhury, S., Shepherd, J.D., Okuno, H., Lyford, G., Petralia, R.S., Plath, N., Kuhl, D., Hugarir, R.L., & Worley, P.F. (2006) *Neuron*, **52**, 445–459.
- 56) Moga, D.E., Calhoun, M.E., Chowdhury, A., Worley, P., Morrison, J.H., & Shapiro, M.L. (2004) *Neuroscience*, **125**, 7–11.
- 57) Shepherd, J.D., Rumbaugh, G., Wu, J., Chowdhury, S., Plath, N., Kuhl, D., Hugarir, R.L., & Worley, P.F. (2006) *Neuron*, **52**, 475–484.
- 58) Okuno, H., Akashi, K., Ishii, Y., Yagishita-Kyo, N., Suzuki, K., Nonaka, M., Kawashima, T., Fujii, H., Takemoto-Kimura, S., Abe, M., Natsume, R., Chowdhury, S., Sakimura, K., Worley, P.F., & Bito, H. (2012) *Cell*, **149**, 886–898.
- 59) Mikuni, T., Uesaka, N., Okuno, H., Hirai, H., Deisseroth, K., Bito, H., & Kano, M. (2013) *Neuron*, **78**, 1024–1035.
- 60) Sanders, J., Cowansage, K., Baumgartel, K., & Mayford, M. (2012) *J. Neurosci.*, **32**, 12570–12578.
- 61) Steward, O., Wallace, C.S., Lyford, G.L., & Worley, P.F. (1998) *Neuron*, **21**, 741–751.
- 62) Park, S., Park, J.M., Kim, S., Kim, J.A., Shepherd, J.D., Smith-Hicks, C.L., Chowdhury, S., Kaufmann, W., Kuhl, D., Ryazanov, A.G., Hugarir, R.L., Linden, D.J., & Worley, P.F. (2008) *Neuron*, **59**, 70–83.
- 63) Waung, M.W., Pfeiffer, B.E., Nosyreva, E.D., Ronesi, J.A., & Huber, K.M. (2008) *Neuron*, **59**, 84–97.
- 64) Lee, S.H., Choi, J.H., Lee, N., Lee, H.R., Kim, J.I., Yu, N. K., Choi, S.L., Lee, S.H., Kim, H., & Kaang, B.K. (2008) *Science*, **319**, 1253–1256.
- 65) Jarome, T.J., Werner, C.T., Kwapis, J.L., & Helmstetter, F.J. (2011) *PLoS One*, **6**, e24349.
- 66) Greer, P.L., Hanayama, R., Bloodgood, B.L., Mardinly, A.R., Lipton, D.M., Flavell, S.W., Kim, T.K., Griffith, E.C., Waldon, Z., Maehr, R., Ploegh, H.L., Chowdhury, S., Worley, P. F., Steen, J., & Greenberg, M.E. (2010) *Cell*, **140**, 704–716.

## 著者寸描

## ●奥野浩行（おくの ひろゆき）



京都大学大学院医学研究科メディカルイノベーションセンター特定准教授，博士（医学）。

■略歴 1990年東京大学理学部卒業。92年同大学院理学系研究科修了後，医学系大学院へ進む。95年より医学部助手，2000年にジョンズホプキンス大学医学部 Paul Worley 研究室へ留学。03年帰国後，尾藤研究室にて Arc の機能解析を続ける。13年7月より現職。

■研究テーマと抱負 神経活動依存的遺伝子が神経細胞の形態やシナプス機能の制御に関わっていることは次第に明らかになってきましたが，どのように脳機能を調節しているのかについてはいまだ明らかではありません。今後は活動依存的遺伝子の機能解析を軸に，分子から個体の行動をつなぐ縦断的研究を行っていきたいと思っています。

## ●尾藤晴彦（びとう はるひこ）

東京大学大学院医学系研究科神経生化学分野教授，博士（医学）。

■略歴 1990年東京大学医学部卒業，93年同大学院医学系研究科修了 [指導教官：清水孝雄教授（第2生化学）]。93～97年スタンフォード大学医学部分子細胞生理学科常勤研究員（Richard W. Tsien 教授）。97年より京都大学大学院医学研究科薬理学教室（成宮周教授）にて助手・講師を経て，2003年より東京大学大学院医学系研究科神経生化学分野助教授・准教授（教室主任）。13年より現職。

■研究テーマと抱負 長期記憶・長期可塑性の分子機構と神経回路基盤の解明。