

認知機能改善の新たなターゲット IGF-II

静岡県立大学大学院薬学研究科博士前期課程 1年 井出 和希

A critical role for IGF-II in memory consolidation and enhancement

Dillon Y. Chen, Sarah A. Stern, Ana Garcia-Osta *et al.*

Nature, **469**, 491-497 (2011)

2010年、高齢化率が23%を越え本格的な超高齢社会となった。その推移に従い、認知機能を支えているメカニズムとその制御に一層注目が集まっている。記憶の獲得と共に、CREB (cAMP response element binding protein)、C/EBP (CCAAT enhancer binding protein)といったタンパク質の発現が増加することはこれまでに知られていた。このうち、C/EBPは、IGF-II (insulin-like growth factor II) の転写因子としてはたらく。IGFと聞くと、細胞増殖や分化、あるいは癌の進行に関わるIGF-Iが思い浮かべられ、IGF-IIには馴染みがなく、その役割も不明な部分が多い。しかしながら、IGF-IIは、脳のなかでも記憶に関わる海馬に高濃度に存在している。加齢により減少してゆくことから、このポリペプチドが記憶の制御にどのような影響を及ぼすのかという疑問が生まれた。

筆者らはまず、抑制性(受動)回避試験(不快な刺激を避ける学習)後にIGFの発現がどのように変化するのかをRNA、タンパク質レベルで解析した。その結果、学習(刺激)から20時間後にIGF-IIの発現が上昇した。また、IGF-IIのmRNAに対するアンチセンスDNA(IGF-II-ODN)の投与によりその発現が有意に抑制されることも確認された。そして、学習から一定時間後にIGF-II-ODNを海馬内に投与し、記憶の固定化にIGF-IIが必須であることを明らかにした。また、IGF-IIを同時に投与することでIGF-II-ODNにより障害された記憶は回復した。

主に海馬で発現するIGF-IIが記憶に深く関わることが示唆されたが、外因性のIGF-IIが増加することは記憶形成を促進するのだろうか。そこで、学習直後に海馬内にIGF-IIを投与し、記憶の維持を評価した。その結果、IGF-II投与群では、21日後であっても対照群の約2倍の学習成績を示し、IGF-IIが記憶を強め、忘れにくくしていることがわかった。また、恐怖記憶には扁桃体の関与が考えられるが、学習後、扁桃体にIGF-IIを投与しても記憶の形成に影響はなかった。

加えて、獲得された記憶は想起されることで不安定になり固定(=再固定化)されると考えられている。それでは、再固定化にもIGF-IIが影響するのだろうか。学習評価の直後、海馬内にIGF-IIを投与することで検証した。学習1日後の投与では記憶が増強されるものの、学習14日後の投与では記憶は増強されず、再固定化のおこ

なわれている限られた期間だけで IGF-II 依存的に記憶が増強されると考えられた。

IGF-II が記憶を強め、その維持にはたらくことが行動薬理的に証明されたが、そこにはどのような分子メカニズムが存在しているのだろうか。IGF-II は、IGF-I、II のいずれの受容体 (IGF-IR、IIR) にも結合する。それぞれの受容体への IGF-II の結合を阻害することで標的を絞り、IGF-IIR への結合が鍵となることがわかった。また、タンパク質合成阻害剤アニソマイシンを投与することで、IGF-II による記憶の増強は阻害された。さらに、F アクチンと共同した樹状突起の形態変化や、AMPA 受容体の発現調節にはたらき、記憶の形成に不可欠なタンパク質 Arc の mRNA に対するアンチセンス DNA を投与することによっても、記憶の増強は抑制された。

タンパク質合成の必要性が示されたことから、IGF-II 投与による記憶増強時の海馬内タンパク質発現の変化に焦点が当てられた。IGF-II 遺伝子の転写因子である C/EBP や恐怖記憶に応じて発現の増加する pCREB には、IGF-II 投与による発現量の変化がみられなかった。一方、AMPA 受容体 GluR1 (GluA1) の発現が有意に上昇した。そのため、AMPA 受容体の膜輸送と樹状突起への発現に関する GSK3 β が、より上流のシグナルであるとみられた。思惑通り、刺激 30 分後の海馬では不活性型の pGSK3 β が減少しており、GSK3 β 阻害剤を投与することで記憶が障害された。

これまでの結果から、IGF-II を始点とするシグナル伝達と行動の変化が結びつけられた。それだけでなく、IGF-II は、記憶の分子メカニズムである長期増強を海馬 CA3 領域において延長した。

以上より、IGF-II が記憶を増強し忘れにくくする作用をもつことが示唆された。また、この作用には、IGF-II を始点として、Arc による樹状突起の形態的变化や GluR1 発現レベルの上昇、GSK3 β による膜輸送といった分子メカニズムが介在していることが示された。これまでに、ヒトとラットでは成長に依存した IGF-II の発現パターンが異なることが報告されており、その作用は異なるかもしれない。しかしながら、成人脳の脈絡叢 (=脳脊髄液産生部位) に IGF-II が発現していることから、加齢による認知機能低下の改善に向けた今後の展開に期待したい。

