

脳内マリファナの作り方

アルバート・アインシュタイン医科大学

橋本谷 祐輝

(2013年度 日本生理学会奨励賞 受賞)



このたびは日本生理学会奨励賞を受賞させて頂き、大変光栄に存じます。この賞に恥じないように、今後とも生理学の発展に貢献できるよう精進してまいりたいと思います。

本受賞対象となりました研究テーマである内因性カンナビノイドはマリファナの標的受容体であるカンナビノイド受容体I型の内在性のアゴニストで、いわば脳内マリファナ類似物質です。この内因性カンナビノイドはシナプスにおいて逆行性シグナルとして働きシナプス伝達を抑制します。ちょうどそれが明らかになり注目されていた時期にこの発見をされた狩野方伸先生（現東京大学教授）が当時主宰されていた金沢大学の研究室に大学院生として参加しました。シナプスにおいて内因性カンナビノイドは脱分極による Ca^{2+} 流入あるいは $G_{q/11}$ タンパク質共役型受容体の活性化によって作られます。さらにこれら2つの入力同期すると相乗的に内因性カンナビノイドが作られシナプス伝達抑制が引き起こされます。当時金沢大学の准教授で狩野先生とともに上記の事実を次々と発表されていた少作隆子先生（現金沢大学教授）のご指導のもと、主に海馬分散培養を用いて研究を行いました。内因性カンナビノイドは膜のリン脂質から作られる脂質性の物質で脳内には数種類あり私が研究を始めた当時、どれが逆行性メッセンジャーとして働くのか不明でした。主要な内因性カンナビノイドのうち2-アラキドノイルグリセロール (2-AG) はよく知られたホスホリパーゼC (PLC) の代謝産物ジアシルグリセロール (DG) を前駆体としてDGリパーゼによって作られます。薬理的あるいは遺伝子改変マウスの実

験からDGリパーゼを阻害すると逆行性シグナル伝達が消失することがわかりました。さらにPLCをノックアウトすると上記の相乗効果がなくなることからPLCが必須であることもわかりました。その他様々な実験から逆行性メッセンジャーが2-AGであることを明らかにすることができました。最近ではカンナビノイドシグナルに関してグリアの寄与やアナンダミド（別の内因性カンナビノイド）もシナプス可塑性に重要な寄与を果たすことが報告されています。今後これらの役割についてさらに明らかにする必要があると思われま

す。最後になりましたが、多くの助言と励ましを頂いた少作先生、共同研究者の方々、そして金沢、大阪、東京と長年に渡り甚大なる支援とご教授賜りました狩野先生には心より感謝申し上げます。現在留学中のニューヨークではウルグアイ出身のPablo Castillo教授のもと、ラテンなラボメンバーに囲まれ陽気で騒々しい研究生生活を過ごしています。ここでの成果を近々発表できればと思います。

略歴

- 2005年 金沢大学大学院医学系研究科 博士課程修了
- 2005年 金沢大学大学院医学系研究科 特任研究員
- 2006年 大阪大学大学院医学系研究科 日本学術振興会特別研究員PD
- 2008年 東京大学大学院医学系研究科 特別研究員
- 2011年 アルバート・アインシュタイン医科大学 日本学術振興会海外特別研究員