

にどのように膜を切り離しているのか、その分子メカニズムを示す上での判断材料として活用されている。しかしながら、最も重要な部分である CHMP ファミリーのアッセンブリー様式の構造解析は不十分であり、今後の解析が必要である。また、個々のパーツに目を向けるとまだ矛盾する点が数多く残されていることも事実である。特に哺乳類の ESCRT 経路では、それぞれの現象に特異的なサブセットによって因子が使い分けられているということが徐々に明らかになり、今後、注目していきたい点である。

- 1) Saksena, S., Sun, J., Chu, T., & Emr, S.D. (2007) *Trends Biochem. Sci.*, **32**, 561-573.
- 2) Katzmann, D.J., Babst, M., & Emr, S.D. (2001) *Cell*, **106**, 145-155.
- 3) Garrus, J.E., von Schwedler, U.K., Pornillos, O.W., Morham, S.G., Zavitz, K.H., Wang, H.E., Wettstein, D.A., Stray, K.M., Côté, M., Rich, R.L., Myszka, D.G., & Sundquist, W.I. (2001) *Cell*, **107**, 55-65.
- 4) Morita, E. & Sundquist, W.I. (2004) *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, **20**, 395-425.
- 5) Morita, E., Sandrin, V., Chung, H.Y., Morham, S.G., Gygi, S. P., Rodesch, C.K., & Sundquist, W.I. (2007) *EMBO J.*, **26**, 4215-4227.
- 6) Carlton, J.G. & Martin-Serrano, J. (2007) *Science*, **316**, 1908-1912.
- 7) Fabbro, M., Zhou, B.B., Takahashi, M., Sarcevic, B., Lal, P., Graham, M.E., Gabrielli, B.G., Robinson, P.J., Nigg, E.A., Ono, Y., & Khanna, K.K. (2005) *Dev. Cell*, **9**, 477-488.
- 8) Samson, R.Y., Obita, T., Freund, S.M., Williams, R.L., & Bell, S.D. (2008) *Science*, **322**, 1710-1713.
- 9) Wollert, T., Wunder, C., Lippincott-Schwartz, J., & Hurley, J. H. (2009) *Nature*, **458**, 172-177.
- 10) Hanson, P.I., Roth, R., Lin, Y., & Heuser, J.E. (2008) *J. Cell Biol.*, **180**, 389-402.
- 11) Babst, M., Katzmann, D.J., Estepa-Sabal, E.J., Meerloo, T., & Emr, S.D. (2002) *Dev. Cell*, **3**, 271-282.
- 12) Teis, D., Saksena, S., & Emr, S.D. (2008) *Dev. Cell*, **15**, 578-589.
- 13) Saksena, S., Wahlman, J., Teis, D., Johnson, A.E., & Emr, S. D. (2009) *Cell*, **136**, 97-109.
- 14) Bajorek, M., Schubert, H.L., McCullough, J., Langelier, C., Eckert, D.M., Stubblefield, W.M., Uter, N.T., Myszka, D.G., Hill, C.P., & Sundquist, W.I. (2009) *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **16**, 754-762.
- 15) Praefcke, G.J. & McMahon, H.T. (2004) *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **5**, 133-147.

森田 英嗣

(大阪大学微生物病研究所細胞制御分野)

Envelope virus budding and cytokinesis

Eiji Morita (Department of Cellular Regulation, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, 3-1 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan)

## 相互作用するストレスホルモン（グルココルチコイド）と BDNF 機能

### 1. はじめに

脳由来神経栄養因子 BDNF (brain-derived neurotrophic factor) は、TrkB (tropomyosin receptor kinase B) 受容体とともに脳に強く発現している。BDNF の機能は、中枢ニューロンの分化、生存維持、さらにはシナプス可塑性など実に多岐におよぶ<sup>1)</sup>。うつ病では記憶・学習能力の低下などが認められ、BDNF との関係が示唆されている。

HPA 内分泌系 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, 視床下部-下垂体-副腎皮質) の機能亢進がうつ病患者で確認されている<sup>2,3)</sup>。副腎皮質より放出されるグルココルチコイドは、糖代謝増加や抗炎症作用発揮など、生体がストレス下にある場合に重要である。グルココルチコイドは中枢神経系を介して自身の血中濃度を下げる (ネガティブフィードバック機構)。ところが、過度のストレスが持続し、ネガティブフィードバック機構が破綻すると、HPA 系機能亢進によるグルココルチコイド過分泌が生じる。それにより脳がなんらかのダメージを受け、うつ病が発症する可能性がある。グルココルチコイド投与後では BDNF の発現量が減少することなどが報告されている<sup>4,5)</sup>。しかし、BDNF 機能との関連は明らかではない。

### 2. BDNF による神経伝達物質放出を抑制するグルココルチコイド

多様な BDNF 機能のなかでも、神経伝達物質放出作用は重要である<sup>6,7)</sup>。我々も BDNF が大脳皮質ニューロンから急速に興奮性伝達物質であるグルタミン酸の放出を引き起こす現象を見出した。TrkB が活性化されると、MAPK (mitogen-activated protein kinase), ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ (PI3K), およびホスホリパーゼ C $\gamma$  (PLC $\gamma$ ) 経路などの細胞内シグナルが活性化する。我々は、

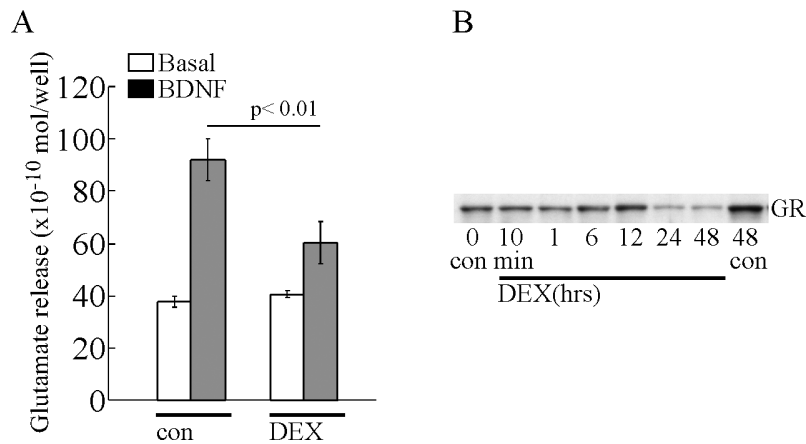


図1 グルココルチコイド暴露が抑制する BDNF 依存的なグルタミン酸放出 (A) BDNF (1 min, 100 ng/ml) は興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の放出を急速に引き起こすが, DEX (1  $\mu$ M, 48 時間, グルココルチコイド受容体 GR 特異的なグルココルチコイド) の前処理はそれを抑制する. 培養大脳皮質ニューロンを用いた. (B) DEX による GR の発現減少. 培養ニューロンに DEX 投与を行うと, 24-48 時間後に顕著な GR の発現低下が生じた.

PLC $\gamma$ 経路を介した細胞内カルシウム濃度上昇がグルタミン酸放出に重要であることを報告している<sup>8-10</sup>.

では, この BDNF の短期的機能に対して, グルココルチコイドはどう影響を及ぼすのであろうか? 培養4日目のニューロンに48時間のデキサメタゾン (DEX, グルココルチコイド受容体 (GR) 特異的なグルココルチコイド) 暴露を行った. その後 BDNF を1分間のみ投与しニューロンが放出するグルタミン酸を定量した. DEX の前処理により BDNF が誘発するグルタミン酸量は減少した (図1). BDNF 依存的な細胞内 Ca<sup>2+</sup>増加の抑制効果も観察され, グルココルチコイド暴露が BDNF 機能を阻害することが明らかとなった<sup>11</sup>.

### 3. GR の新しい機能—GR と TrkB の相互作用

注目すべきことに, DEX 投与は, GR 発現低下を引き起こした (図1). この GR 発現低下の経時変化は, グルタミン酸放出抑制のそれと非常によく一致していた<sup>11</sup>.

GR は転写因子として有名である. そのため, GR の転写活性を介した伝達物質放出に関わるタンパク質群の発現変動が生じたという考え方がもっとも直接的である.ところが, RNAi による GR 発現の抑制後, BDNF によるグルタミン酸放出が低下した. GR の強制発現後, グルタミン酸放出は増加した. これらの解析では DEX 投与を行っていない. つまり, GR のタンパク質発現そのものが重要であり, 転写活性は関係ない可能性がある<sup>11</sup>.

それでは, どのようなメカニズムが DEX による BDNF 機能低下に関与しているのであろうか? 我々は, GR と TrkB の相互作用の可能性を見出した. 前述のとおり, DEX 暴露は, 著しい GR 発現低下を引き起こす (図1). このとき, GR-TrkB 相互作用も減少していた. DEX を腹腔投与したラット大脳組織での GR-TrkB 相互作用の低下が確認され, この相互作用が生理的条件下でも重要な役割を果たしている可能性がある<sup>11</sup>.

### 4. GR-TrkB 相互作用が細胞内シグナルに対して果たす役割

DEX により, TrkB 活性化は変化しなかった. 前述のとおり, TrkB の下流において, PLC $\gamma$ 経路がグルタミン酸放出に重要である<sup>8-10</sup>. 予想通り, DEX は PLC $\gamma$ 活性化を特異的に低下させた<sup>11</sup>. 次に, PLC $\gamma$ と TrkB との相互作用を解析した. これは BDNF 依存的な PLC $\gamma$ 活性化には, TrkB との結合が必要だからである. 解析の結果, DEX 暴露は, PLC $\gamma$ と TrkB の結合を阻害した. siRNA を用いて GR 発現を減少させると PLC $\gamma$ 活性化は低下した. 反対に GR 発現を増加させると, GR-TrkB 複合体の割合が増加し, 同時に PLC $\gamma$ 活性化も増強された. これらの結果は, GR-TrkB 複合体は, TrkB  $\rightarrow$  PLC $\gamma$ が結合しやすい形態であることを示唆している (図2). 詳細な解析の結果, TrkB との相互作用に GR の N 末端部位が重要であることがわかった<sup>11</sup>.

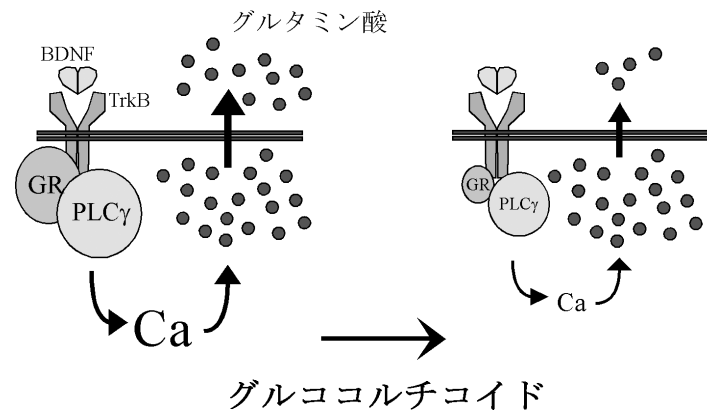


図2 グルココルチコイドがBDNF依存的グルタミン酸放出を抑制するメカニズム

GRはBDNF受容体TrkBと相互作用する。このGR-TrkB複合体が豊富な場合、PLC $\gamma$ はTrkBと結合しやすい。そのためBDNFによるPLC $\gamma$ 活性化が十分で、細胞内カルシウム上昇も容易となり、グルタミン酸放出が多い。一方、グルココルチコイドがGR発現を減少させると、GR-TrkB複合体も低下する。GR-TrkB複合体の低下後では、PLC $\gamma$ 活性化が不十分となり、グルタミン酸放出が減少する。

## 5. おわりに

精神疾患における脆弱性遺伝子候補が次々と報告されている。我々も dystrobrevin binding protein は病態に関連していて、シナプス伝達増強作用などを持つことなどを報告した<sup>12)</sup>。しかし、多くの脆弱性遺伝子によるリスク増加はさほど高くはなく、他の要因をも同時に考慮すべきであろう。今回紹介したグルココルチコイドはストレスに対抗するための生理活性を持つ。神経系では短時間暴露での保護効果などが報告されている<sup>13)</sup>。一方で、うつ病患者や持続的なストレスに晒された動物は、血中グルココルチコイド濃度が持続的に上昇している。我々は、このグルココルチコイドの変化が、うつ病発症に関与していると仮定し、研究を行っている。今回紹介した実験系で、抗うつ薬によるPLC $\gamma$ 活性化の増強を確認している<sup>14)</sup>。若い海馬ニューロンでは、グルココルチコイドがBDNF依存的なシナプス形成を阻害することを報告した<sup>15)</sup>。従来の研究では、うつ病病態においてBDNF発現量そのものを問題にした例が多かった。今回、グルココルチコイドとBDNF機能の関係において、それぞれの受容体間の相互作用の可能性を見出した。今後の研究の進捗により、新しい治療法の確立や創薬に貢献できる可能性がある。

1) Numakawa, T., Suzuki, S., Kumamaru, E., Adachi, N., Richards, M., & Kunugi, H. (2010) *Histology and Histopathology*,

25, 237-258.

- 2) de Kloet, E.R., Joëls, M., & Holsboer, F. (2005) *Nat. Rev. Neurosci.*, 6, 463-475.
- 3) Kunugi, H., Ida, I., Owashi, T., Kimura, M., Inoue, Y., Nakagawa, S., Yabana, T., Urushibara, T., Kanai, R., Aihara, M., Yuuki, N., Otsubo, T., Oshima, A., Kudo, K., Inoue, T., Kitaichi, Y., Shirakawa, O., Isogawa, K., Nagayama, H., Kamijima, K., Nanko, S., Kanba, S., Higuchi, T., & Mikuni, M. (2006) *Neuropsychopharmacology*, 31, 212-220.
- 4) Smith, M.A., Makino, S., Kvetnansky, R., & Post, R.M. (1995) *J. Neurosci.*, 15, 1768-1777.
- 5) Hansson, A.C., Sommer, W., Rimondini, R., Ansbjær, B., Stromberg, I., & Fuxe, K. (2003) *J. Neurosci.*, 23, 6013-6022.
- 6) Lohof, A.M., Ip, N.Y., & Poo, M.M. (1993) *Nature*, 363, 350-353.
- 7) Lessmann, V., Gottmann, K., & Heumann, R. (1994) *Neuroreport*, 6, 21-25.
- 8) Numakawa, T., Yamagishi, S., Adachi, N., Matsumoto, T., Yokomaku, D., Yamada, M., & Hatanaka, H. (2002) *J. Biol. Chem.*, 277, 6520-6529.
- 9) Numakawa, T., Nakayama, H., Suzuki, S., Kubo, T., Nara, F., Numakawa, Y., Yokomaku, D., Araki, T., Ishimoto, T., Ogura, A., & Taguchi, T. (2003) *J. Biol. Chem.*, 278, 41259-41269.
- 10) Numakawa, T., Ishimoto, T., Suzuki, S., Numakawa, Y., Adachi, N., Matsumoto, T., Yokomaku, D., Koshimizu, H., Fujimori, K.E., Hashimoto, R., Taguchi, T., & Kunugi, H. (2004) *J. Biol. Chem.*, 279, 43245-43253.
- 11) Numakawa, T., Kumamaru, E., Adachi, N., Yagasaki, Y., Izumi, A., & Kunugi, H. (2009) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 106, 647-652.
- 12) Numakawa, T., Yagasaki, Y., Ishimoto, T., Okada, T., Suzuki, T., Iwata, N., Ozaki, N., Taguchi, T., Tatsumi, M., Kamijima, K., Straub, R.E., Weinberger, D.R., Kunugi, H., & Hashimoto,

- R. (2004) *Hum. Mol. Genet.*, **13**, 2699-2708.
- 13) Jeanneteau, F., Garabedian, M.J., & Chao, M.V. (2008) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 4862-4867.
- 14) Yagasaki, Y., Numakawa, T., Kumamaru, E., Hayashi, T., Su, T. P., & Kunugi, H. (2006) *J. Biol. Chem.*, **281**, 12941-12949.
- 15) Kumamaru, E., Numakawa, T., Adachi, N., Yagasaki, Y., Izumi, A., Niyaz, M., Kudo, M., & Kunugi, H. (2008) *Mol. Endocrinol.*, **22**, 546-558.

沼川 忠広, 功刀 浩  
(独)国立精神・神経医療研究センター 神経研究所  
疾病研究第三部)

---

Possible interaction between glucocorticoid and BDNF function  
Tadahiro Numakawa and Hiroshi Kunugi (Department of Mental Disorder Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1, Ogawa-Higashi, Kodaira, Tokyo 187-8502, Japan)