

**【目的】** 超高齢社会である我が国の喫緊の課題は、高齢者の QOL などを包括した健康寿命の延伸である。とりわけ脳機能改善を図ることは、認知症患者の QOL のみならず介護の負担軽減においても極めて重要であり、記憶力改善を狙った創薬基盤となる生命現象の本質的な理解と応用が望まれている。この数十年の研究により、転写因子である血清応答因子 SRF は、転写因子をコードする遺伝子群や神経ネットワーク形成やシナプス伝達の調節などに重要な分子をコードする遺伝子群を制御しており、記憶形成並びに老齢マウスの記憶改善に効果があることが明らかになった。SRF は単独では転写を制御できず、SRF コファクターと呼ばれる分子と結合して転写を活性化する。SRF コファクターには、MRTF やそれに結合して転写を抑制する SCAI が知られているが、神経細胞において、それらを制御するリガンドや細胞内情報伝達系の全容解明には至っていない。我々は、SRF 標的遺伝子であり、シナプス機能をコントロールする Arc が脳由来神経栄養因子 BDNF によって活性化される際に MRTF が関与することを明らかにしている。以上のことから、MRTF や SCAI が BDNF シグナルの受け手となること、「神経活動-BDNF-MRTF-SRF」スイッチの解明が記憶改善の戦略となると考えた。本研究は、「神経活動-BDNF-MRTF-SRF」のカスケードの解明を行った。

**【方法】** 大脳皮質ニューロン初代培養系を調製し、BDNF を添加することで刺激を行い、SCAI mRNA の発現について調べるため、定量 PCR を行った。SCAI は、3 種類のバリエーションが存在しているため、それらを選択的に増幅可能なプライマーを用い、当該バリエーションの発現を全て調べた。また、発現変化をもたらすシグナル伝達経路を明らかにするため、キナーゼ阻害剤を前処理して、定量 PCR を行った。MRTF のタンパク質修飾を調べるため、ウェスタンブロット法を用いた。さらに「BDNF-MRTF-SRF」活性化を模倣するような天然物のスクリーニング系の確立を目指した。

**【結果】** BDNF により、SCAI mRNA の発現が減少することが明らかとなり、そのシグナル伝達系として、ERK/MAP キナーゼが関与することを示した。また、BDNF により MRTFB がリン酸化され、そのリン酸化経路にも ERK/MAP キナーゼが関与することを示した。また、候補リン酸化部位を変異により非リン酸化させると、SRF 介在性遺伝子発現が減少する傾向を認めた。以上のことから、BDNF が SRF 転写因子複合体の構成要素やタンパク質修飾に変化をもたらす、SRF 標的遺伝子群の発現を調節して、脳の機能発現を行っていることが考えられた。

BDNF による SCAI バリエーションの発現抑制 (Ihara et al. Genes to Cells 2024 より引用)

