

## 脳神経研究奨励賞 (新見賞)



水木 寛

## 略 歴

平成15年3月 鳥取大学医学部 医学科 卒業  
平成15年5月 岡山大学医学部附属病院 精神科神経科 医員  
平成16年6月 希望ヶ丘ホスピタル 医師  
平成18年4月 岡山赤十字病院 精神科神経内科 医師  
平成21年10月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 精神神経病態学  
教室 研究  
平成25年11月 慈圭病院 医師  
平成26年7月 下関病院 医師  
平成26年12月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 修了

## 研究論文内容要旨

ヒトRhoグアニンヌクレオチド交換因子 (ARHGEF) 11蛋白は、脳内に広く分布し、Rhoファミリー低分子量G蛋白 (Rho GTPase) のサブファミリーRhoAを特異的に活性化する。我々は先行研究において、ARHGEF11遺伝子多型の組み合わせが日本人における統合失調症の発症に関連していることを報告したが、その遺伝子産物であるARHGEF11蛋白が統合失調症の病態、特にシナプス可塑性にどのように寄与しているかは未解明であった。ラット大脳皮質神経細胞を用いてARHGEF11がスパイン形態形成に関わることを調べた。ARHGEF11がシナプトソーム (神経終末) 分画に存在することが示され、ARHGEF11がシナプスマーカーPSD95及びSynaptophysinと結合することが明らかにされた。またラット大脳皮質初代ニューロンにおいて、ARHGEF11が軸索及びスパインに分布し、シナプスマーカーPSD95及びSynaptophysinとスパイン付近で共在することが示された。さらに、ARHGEF11蛋白過剰発現はスパイン数を減少させることが分かった。本研究で、ラット脳におけるARHGEF11のシナプトソームへの分布、グルタミン酸NMDA受容体の足場蛋白であるPSD95との蛋白結合、そして樹状突起スパインへの機能を明らかにした。本研究結果は、統合失調症におけるグルタミン酸神経伝達異常 (グルタミン酸仮説) の解明に寄与できるものと考えられる。