

リン酸化酵素のバリエントが長期増強の亢進と学習障害を引き起こす

～知的発達症の理解へ大きな一歩～

【本研究のポイント】

- ・知的発達症患者で同定されたリン酸化酵素(CaMKII α)のバリエントを模倣するノックイン型病態モデルマウスの開発に成功
- ・モデルマウス脳内におけるシナプス可塑性及びリン酸化活性化の異常を発見
- ・CaMKII α の過剰活性化が学習・記憶異常を引き起こすことを発見

【研究概要】

知的発達症(ID) (*1)は、知的及び適応機能に障害をもたらす神経発達症(NDD) (*2)の一つです。近年、シナプス可塑性(*3)、学習・記憶に重要なリン酸化酵素であるカルシウム/カルモジュリン依存性タンパク質リン酸化酵素(CaMKII α) (*4)をコードする遺伝子のバリエントが ID に関与することが報告されました。しかし、これらのバリエントが疾患を引き起こすメカニズムについてはまだ十分解明されていません。

名古屋大学環境医学研究所神経系分野・大学院医学系研究科分子神経科学の竹本さやか教授、潘森大学院生(当時)を中心とする研究グループは、名古屋大学大学院医学系研究科医療薬学、同大学大学院医学研究科小児科学、同大学脳とこころの研究センター、同大学大学院医学系研究科精神疾患病態解明学、東京慈恵会医科大学、東京大学、群馬大学と共同で、知的発達症患者において報告されたバリエントを有する病態モデルマウスの開発に成功し、海馬における長期増強の亢進をはじめとする脳内の変化を見出しました。

作成したモデルマウスは社会性行動、協調運動、空間学習などの行動において、ID/NDD の臨床表現型様の行動特性を再現することが分かりました。一方、CaMKII α リン酸化の亢進、樹状突起スパイン(*5)の変化及び刺激によって誘発される海馬の長期増強(LTP) (*6)が生じやすくなることも観察されました。これらの結果により、記憶の制御において重要な役割を果たす CaMKII のバリエントによる活性化の亢進が ID/NDD の病因となるという新たな知見を示しました。将来的には、本研究で確立したモデルマウスにより、ID/NDD に関するメカニズムの理解が一層進み、今後の治療法の開発につながることを期待されます。

本研究成果は 2025 年 3 月 26 日付で国際医学誌『Translational Psychiatry』に掲載されました。

1. 背景

神経発達症(NDD)は、自閉スペクトラム症(ASD)、知的発達症(ID)、発達性協調運動症(DCD)などを含む疾患群です。中でも最も一般的な ID について、最近の研究により一定数の症例が *de novo* バリエント(*7)によって引き起こされる可能性があることが示されました。特に近年の研究では、シナプス可塑性及び学習・記憶に関与する CaMKII

の *de novo* バリエントが ID の原因の一端を担うことが示唆されています。

しかしながら、これらのバリエントと学習障害との関係や、CaMKII バリエントが ID を引き起こすメカニズムはまだ十分に解明されていませんでした。

2. 研究成果

本研究では、知的発達症患者で見いだされた CaMKII α *de novo* バリエントを導入したノックイン型病態モデルマウスとして、CaMKII α -p.P212L ヘテロ接合マウスを作成しました。以前の研究において、本バリエントによって CaMKII α の活性化が促進されることが分かっていたため、モデルマウスの脳における CaMKII α の活性化を調べたところ、シナプスにおいて

CaMKII α の活性化が亢進していることが確認されました(図1A)。CaMKII α は樹状突起におけるスパイン構造や機能の制御因子として機能することが知られているため、次にスパインの形を解析しました。蛍光タンパク質を用いて海馬の CA1 という領域の神経細胞をまばらに標識し、樹状突起スパインの形を可視化したところ、モデルマウスの海馬ではキノコ型スパインの大きさが拡大していることが分かりました(図1B)。

スパインの拡大はシナプス可塑性の変化を示唆するため、次に海馬におけるシナプス可塑性である LTP を調べました。通常 LTP が誘導されない 90 秒間の 10 Hz 刺激をマウスの海馬に与えたところ、野生型の海馬では予想通り LTP は誘導されませんでした。モデルマウスの海馬では LTP が確認され、低頻度の刺激によるシナプス可塑性が生じやすくなっていることが分かりました。

作成したモデルマウスは社会性行動、協調運動などの行動試験において、ID/NDD の臨床表現型様の行動特性を再現することが分かりました。また、開発したモデルマウスの認知行動を評価するため、Barnes 迷路テストを実施しました。このテストはマウスが暗

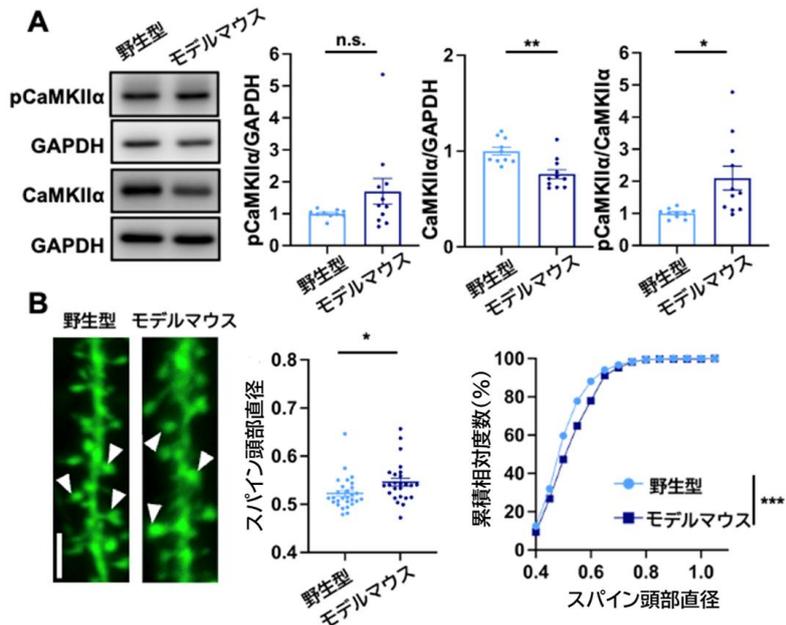


図1 モデルマウスで観察されたCaMKII α リン酸化の亢進と樹状突起スパインの拡大

い囲まれた場所を好む性質を利用した迷路で、円形のテーブルに 12 個の穴があり、そのうち一つだけが暗い脱出ボックスにつながっています。訓練により、野生型マウスは効率的脱出ボックスに向かうようになりませんが、訓練の初日と二日目にはモデルマウスで学習の遅れが観察されました(図2)。更に、視覚刺激に基づく学習試験(視覚弁別試験)においてもモデルマウスで学習の遅れが観察されました。

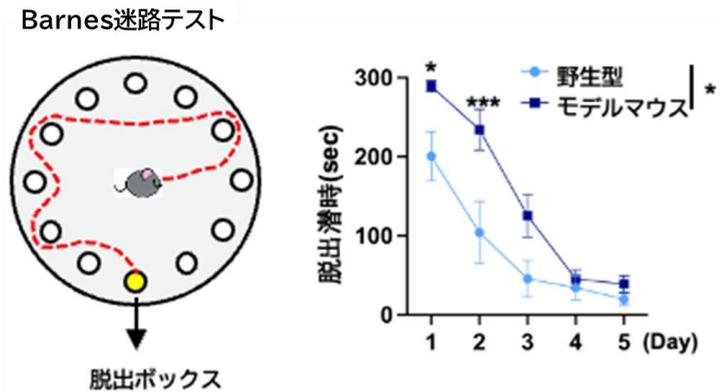


図2 モデルマウスはBarnes迷路テストにおいて空間学習障害を示す

これらの結果は、重要な記憶調節因子である CaMKII の活性が促進されるバリエーションにより、スパインにおいて CaMKII リン酸化シグナルが増強され神経回路機能が破綻することが ID/NDD に関連する複雑な認知・行動特性の原因となることを示唆しています。

3. 今後の展開

本研究により、新たな ID/NDD のノックイン型病態モデルマウスを構築し、CaMKII α の p.P212L バリエーションがリン酸化シグナルの増強とスパインの拡大を引き起こすこと、マウスの学習・記憶障害をはじめとする様々な行動変化を惹起することが明らかとなりました。CaMKII は学習と記憶を制御する重要なカルシウム依存的なシグナル伝達を担うリン酸化酵素であり、ID/NDD に関連する他のタンパク質の機能を媒介する重要な因子でもあります。今回のモデルマウスは CaMKII の異常により引き起こされる ID/NDD をより深く理解するために重要であり、将来的な治療法の開発につながることを期待されます。

4. 支援・謝辞

本研究は、JSPS 科研費、AMED 戦略的国際共同研究プログラム(SICORP)、脳とここの研究推進プログラム (Brain/MINDS)、AMED 脳神経科学統合プログラム (Brain/MINDS 2.0)などの支援を受けたものです。

【用語説明】

*1 知的発達症

発達期において知的機能及び適応行動に明らかな制限がある状態を指します。主に、学習、対人関係、日常生活のスキルにおいて困難を伴うことが特徴です。学習障害、知的障害と呼ばれることもあります。

*2 神経発達症

脳の発達過程における異常や遅れが原因で、認知、行動、感情、運動機能などに影響を及ぼす一連の障害を指します。神経発達症には、自閉スペクトラム症(ASD)、知的発達症

(ID)、注意欠如多動症(ADHD)、発達性協調運動症(DCD)などが含まれます。同じ疾患でも特性の現れ方が異なり、他の神経発達症を併発することもあります。

*3 シナプス可塑性

脳内の神経細胞同士の結合の強さが、経験や活動に応じて柔軟に変化する現象です。学習や記憶の基盤となる重要な神経機能とされ、神経回路が新しい情報を取り入れたり、適応したりするために不可欠なプロセスです。

*4 カルシウムカルモジュリン依存性タンパク質リン酸化酵素(CAMKII α)

カルシウムとカルモジュリンに依存して活性化される酵素で、シナプス可塑性、特に学習や記憶に関与する重要な分子です。神経細胞のシナプスで豊富に存在し、シグナル伝達や細胞機能の調整に重要な役割を果たしています。

*5 樹状突起スパイン

神経細胞の樹状突起上にある小さな突起のことで、棘突起とも呼ばれます。主にシナプスの受け手側で、シナプス伝達の際に他の神経細胞からの信号を受け取る役割を担います。スパインの機能や形は柔軟に変化する性質(可塑性)を示し、学習や記憶に関係していると考えられています。

*6 長期増強(LTP)

シナプス可塑性の一種で、神経細胞間のシナプス伝達効率が長時間にわたって増強される現象です。特に、学習や記憶の形成に深く関わっているとされ、脳の海馬領域(記憶の形成に重要や役割を担う部分)でよく研究されています。

*7 *de novo* バリエント

両親から受け継がれたものではなく、個体自身で新たに生じた遺伝的なバリエントです。受精後の胚発生の早い段階で DNA に新しい変異が生じ、個体の細胞にその変異が伝わることで、*de novo* バリエントは生じます。

【論文情報】

雑誌名: Translational Psychiatry

論文タイトル: A hyper-activatable CAMK2A variant associated with intellectual disability causes exaggerated long-term potentiation and learning impairments

著者: Miao Pan^{1,2}, Pin-Wu Liu^{#1,3}, Yukihiro Ozawa^{#1}, Fumiko Arima-Yoshida⁴, Geyao Dong⁵, Masahito Sawahata⁵, Daisuke Mori^{6,7}, Masashi Nagase⁴, Hajime Fujii⁸, Shuhei Ueda^{1,2}, Yurie Yabuuchi¹, Xinzi Liu^{1,2}, Hajime Narita^{1,2,9}, Ayumu Konno¹⁰, Hirokazu Hirai¹⁰, Norio Ozaki^{6,11}, Kiyofumi Yamada⁵, Hiroyuki Kidokoro⁹, Haruhiko Bito⁸, Hiroyuki

Mizoguchi⁵, Ayako M. Watabe⁴, Shin-ichiro Horigane^{1,2}, Sayaka Takemoto-Kimura^{*1,2}

¹Department of Neuroscience, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya, Aichi 464-8601, Japan

²Molecular/Cellular Neuroscience, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya, Aichi 466-8550, Japan

³Graduate School of Medicine, Kyoto University, Yoshida-Konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan

⁴Institute of Clinical Medicine and Research, Research Center for Medical Sciences, The Jikei University School of Medicine, 163-1 Kashiwashita, Kashiwa, Chiba 277-8567, Japan

⁵Department of Neuropsychopharmacology and Hospital Pharmacy, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya, Aichi 466-8550, Japan

⁶Department of Pathophysiology of Mental Disorders, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya, Aichi 466-8550, Japan

⁷Brain and Mind Research Center, Nagoya University, Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya, Aichi 464-8601, Japan

⁸Department of Neurochemistry, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan

⁹Department of Pediatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya, Aichi 466-8550, Japan

¹⁰Department of Neurophysiology & Neural Repair, Gunma University Graduate School of Medicine, 3-39-33 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan

¹¹Department of Pathophysiology of Mental Disorders, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya, Aichi 466-8550, Japan.

#These authors equally contributed to this work

DOI: [10.1038/s41398-025-03316-4](https://doi.org/10.1038/s41398-025-03316-4)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Tra_250409en.pdf