

## 活動依存的カルシウム流入による競合的シナプス回路発達の共通原理の解明

渡辺 雅彦

(北海道大学・大学院医学研究科・教授)

### 【研究の概要等】

生まれたばかりの個体のシナプス回路は、過剰で重複の多い混線回路である。生後早期の発達過程において、環境刺激や経験・訓練・学習に伴うシナプスの使用状況や神経活動の強弱に応じて、競合的なシナプス回路の強化と除去が起こる。その結果、未熟なシナプス回路は機能的で正確な投射関係を備えたシナプス回路へとリファインされ、正常な脳機能の発現基盤が完成する。この発達過程を経ることにより、ヒトでは臨界期と呼ばれる年少期において、ほとんどの高次神経機能—認知、言語、楽器演奏、スポーツ、知能、思考、性格、社会性などが飛躍的に発達する。現在、シナプスに発現するグルタミン酸受容体の活性化とそれによるシナプス後側ニューロンへのカルシウム流入が、この活動依存的シナプス選別過程を制御していることがわかっている。しかし、カルシウム濃度上昇が、一体どのような分子細胞メカニズムを通してシナプス回路の強化と除去を制御しているかについては、ほとんど不明である。本研究では、カルシウム依存性のリン酸化酵素と脱リン酸化酵素が活動依存的なシナプス回路発達を制御するという作業仮説を立て、これを神経解剖学・神経生理学・発生工学などの手法を用いて個体レベルで検証することを目的とする。

### 【当該研究から期待される成果】

どうして幼若期において脳機能が飛躍的に発達するのかという生体のしくみと、受容した刺激や経験に応じて機能的なシナプス回路が形作られる分子細胞メカニズムの解明が期待される。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Miyazaki, T., Hashimoto, K., Shin H.-S., Kano, M., Watanabe, M. (2004) P/Q-type  $Ca^{2+}$  channel  $\alpha 1A$  regulates synaptic competition on developing cerebellar Purkinje cells **J. Neurosci.**, 24:1734-1743.
- Ichikawa, R., Miyazaki, T., Kano, M., Hashikawa, T., Tatsumi, H., Sakimura, K., Mishina, M., Inoue, Y., Watanabe, M. (2002) Distal extension of climbing fiber territory and multiple innervation caused by aberrant wiring to adjacent spiny branchlets in cerebellar Purkinje cells lacking glutamate receptor GluR  $\delta 2$ . **J. Neurosci** 22:8487-8503.

【研究期間】 平成19年度—23年度

【研究経費】 23,700,000 円

(19年度直接経費)

【ホームページアドレス】

<http://www.med.hokudai.ac.jp/~anat-2w/>