

【基盤研究(S)】

総合・新領域系（総合領域）



研究課題名 神経伝達物質放出の修飾機構解明のための分子生理学的研究

東京大学・医科学研究所・教授 真鍋 俊也

研究分野：神経科学一般

キーワード：分子・細胞神経科学

【研究の背景・目的】

シナプス可塑性のシナプス後細胞での誘導・発現機構は詳しく検討されているが、それにも決定的に重要であるシナプス前終末での神経伝達物質放出機構の可塑性誘導・発現機構については、ほとんど明らかになっていない。本研究計画では、（１）シナプス前終末内での Ca^{2+} 動態による神経伝達物質放出の修飾機構と（２）ひとつのシナプス小胞に含まれるグルタミン酸の含有量を決定する機構の解明のために、シナプス前終末でのみ遺伝子操作の影響が出る変異マウスの機能解析を進める。具体的には、 Ca^{2+} 動態の制御にかかわる機能分子や細胞内小器官に注目し、それらの神経伝達物質放出過程の可塑性発現における役割を明らかにする。また、シナプス前性に量子サイズが決定される分子機構も明らかにする。

【研究の方法】

マウスの海馬スライス標本を用いて電気生理学的に神経伝達物質放出の修飾機構を解析する。細胞内 Ca^{2+} 動態を制御する分子や Ca^{2+} により機能調節されるシナプス前終末の機能分子を研究対象とし、それらに関連する細胞内小器官の役割についても機能解析を進める。また、シナプス前終末でのみ遺伝子操作の効果が出るようなマウスを複製してシナプス伝達の解析を行う。さらに、シナプス伝達の最小単位である微小興奮性シナプス後電流（mEPSC）や興奮性シナプス伝達を媒介する AMPA 受容体の低親和性阻害薬などを用いて量子サイズの評価を行い、量子サイズを決定する機能分子の同定と解析を進める。研究の後半以降では、研究対象としてきた機能分子の遺伝子改変マウスの個体レベルでの神経行動解析を進める。行動実験バッテリーを行い、異常がみられた項目については、さらに詳細に検討する。

【期待される成果と意義】

これまでの神経伝達物質放出機構に関する研究では、ほとんどの場合、 Ca^{2+} チャネルを介してシナプス前終末に流入した Ca^{2+} が、どのようにシナプス小胞と細胞膜との融合を引き起こすかという点に焦点が絞られてきたが、本研究計画では、放出機構そのものがどのように可塑的な修飾を受けるかを明らかにすることができるというところがこれまでにほとんどみられない独創的な点である。ミトコンドリアの Ca^{2+} 蓄積・放出能による神経伝達物質放出調節を明らかにする点も独創的な新規性がある。これらの点は、シナプス可塑性研究に

新たな切り口を与えるという点で大きな意義がある。また、グルタミン酸トランスポーターによりシナプス小胞にグルタミン酸が取り込まれることは明らかになっているが、小胞ひとつのグルタミン酸量を決める機構についてはほとんどわかっていなかった。本研究計画では、シナプス前性の量子サイズ決定機構を分子・細胞レベルで世界に先駆けて明らかにする点が斬新で独創的である。シナプス研究に新たな領域をもたらすという意味できわめて大きな意義があると考えられる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Sakisaka, T., Yamamoto, Y., Mochida, S. et al. Dual inhibition of SNARE complex formation by tomosyn ensures controlled neurotransmitter release. *J. Cell Biol.* 183:323-337, 2008.
- Shimizu, H., Fukaya, M., Yamasaki, M., et al. Use-dependent amplification of presynaptic Ca^{2+} signaling by axonal ryanodine receptors at the hippocampal mossy fiber synapse. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105:11998-12003, 2008.

【研究期間と研究経費】

平成23年度－27年度
165,000千円

【ホームページ等】

http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/NeuronalNetwork/Neuronal_Network/Index.html