

【基盤研究(S)】

総合・新領域系（総合領域）



研究課題名 高次脳領域におけるシナプス伝達制御機構の分子形態学的研究

北海道大学・大学院医学研究科・教授 わたなべまさひこ
渡辺 雅彦

研究分野：総合領域

キーワード：分子・細胞神経科学

【研究の背景・目的】

情報処理が高度に発達した高次脳領域の中心的ニューロンは、莫大な数の神経入力をシナプスを介した配線伝達により受取る。樹状突起と細胞体に配置する個々のシナプス伝達の重み（比重）は、入力選択的および標的選択的に異なるように設定され、さらに、それぞれのシナプスの伝達効率も活動依存的および状況依存的に変化する。このシナプス伝達の階層的な制御様式は、多数の入力源から神経情報を処理し統合する中枢神経機能の根幹であるが、その制御機構の多くは不明である。

本研究では、シナプス伝達の入力選択的、標的選択的、活動依存的、状況依存的な制御に関わるシナプス前部、後部およびその周囲の分子構築を、超微細形態学的手法を用いて明らかにする。さらに、その機能的意義を、遺伝子改変動物を用いた神経形態学・神経生理学・神経行動学等の解析を通して解明する。この目的達成のため、これまで申請者が得てきたオリジナルな研究成果や観察結果に基づく、次の3つの作業仮説の検証実験を行う。

【研究の方法】

1. シナプス後部分子による入力および標的選択的シナプス伝達制御に関する研究: 過去の小脳解析結果から「TARPを介してGluRサブタイプがシナプス後部の受容体スロットをめぐる競合することで、AMPAのシナプス後部挿入が入力および標的

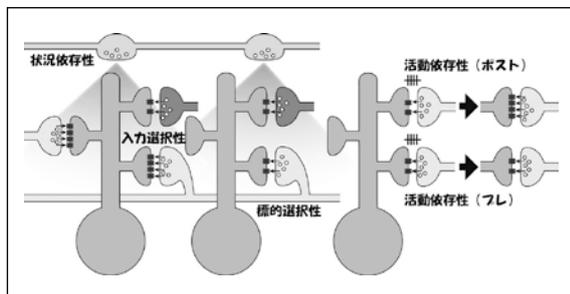


図1 階層的伝達制御

異的に制御される」という作業仮説①を立てた。この仮説の普遍性を、小脳とは異なるGluR発現構成(NMDARやGluD1)を持つ海馬と線条体において検証する。

2. シナプス前部分子による活動依存的シナプス伝達制御に関する研究: 「シナプス前部に発現するVGlutサブクラスがシナプス可塑性の誘発特性に

影響を与え、活動依存的なシナプス伝達効率の調節に関わる」という作業仮説②を立てた。この仮説の妥当性を、発達期小脳平行線維シナプス、成体期の扁桃体シナプスと線条体シナプスに焦点を当て、その短期および長期可塑性の誘発特性とともに検証する。

3. シナプス周囲の神経調節物質受容体による状況依存的シナプス伝達制御に関する研究: 「接着装置による係留とその周囲へのボリューム伝達を介して、神経調節物質は標的周囲のシナプス伝達を状況依存的に調節する」という作業仮説③を立てた。この仮説の妥当性を、黒質線状体ドーパミン投射系、中隔海馬アセチルコリン投射系、CCK局所投射系において検証、神経調節系にも標的特異性や入力依存性が存在することを明らかにする。

【期待される成果と意義】

多層的視点からシナプス伝達強度の制御機構の総合的解明を目指す本研究を通して、多様な入力源からの神経情報の統合を通して実行される中枢神経機能の基盤的実体が解明される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Yoshida T, Uchigashima M, Yamasaki M et al.: Unique inhibitory synapse with particularly rich endocannabinoid signaling machinery on pyramidal neurons in basal amygdaloid nucleus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 108:3059-3064, 2011.
- Ichikawa R, Yamasaki M, Miyazaki T et al.: Developmental switching of perisomatic innervation from climbing fibers to basket cell fibers in cerebellar Purkinje cells. *J. Neurosci.* 31:16916-16927, 2011.

【研究期間と研究経費】

平成24年度～28年度
167,800千円

【ホームページ等】

<http://www.hucc.hokudai.ac.jp/~e20704/watamasa@med.hokudai.ac.jp>