

平成23年度科学研究費補助金（特別推進研究）自己評価書 〔追跡評価〕

◆記入に当たっては、「平成23年度科学研究費補助金（特別推進研究）自己評価書等記入要領」を参照してください。

平成23年 6 月 24日現在

研究代表者 氏 名	高橋 智幸	所属研究機関・ 部局・職	東京大学・大学院医学系研究科・教授
研究課題名	中枢シナプス生後発達分化の細胞分子メカニズム		
課題番号	13002004		
研究組織 (研究期間終了時)	研究代表者 高橋 智幸（東京大学・大学院医学系研究科・教授） 研究分担者 辻本 哲宏（東京大学・大学院医学系研究科・講師） 齋藤 直人（東京大学・大学院医学系研究科・助手）		

【補助金交付額】

年度	直接経費
平成13年度	127,000 千円
平成14年度	109,000 千円
平成15年度	70,000 千円
平成16年度	66,000 千円
平成17年度	－ 千円
総 計	372,000 千円

1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか

特別推進研究によってなされた研究が、どのように発展しているか、次の(1)～(4)の項目ごとに具体的かつ明確に記述してください。

(1) 研究の概要

(研究期間終了後における研究の実施状況及び研究の発展過程がわかるような具体的内容を記述してください。)

(I) シナプス前末端電位依存性 Ca チャネルの活動依存性開口促進機構の解明

特別推進交付前

現象の発見 : Forsythe et al (1998) *Neuron*; Cuttle et al (1998) *J Physiol*

特別推進交付期間

分子メカニズム (NCS-1) の同定 : Tsujimoto et al (2002) *Science*

P/Q 型 Ca チャネル固有の性質であることの発見 : Ishikawa et al (2005) *J Physiol*

特別推進交付期間終了後

Ca チャネルの活動依存性開口促進機構の生理的役割について、活動依存性シナプス短期増強の約 50%がこのメカニズムに依存することを解明 : Hori et al (2009) *J Physiol*

(II) 伝達物質放出機構・生後発達変化の発見

特別推進交付期間

齧歯動物生後第 2 週の聴覚獲得期における伝達物質放出確率の減少と、放出可能なシナプス小胞数増大の発見 : Iwasaki & Takahashi (2001) *J Physiol*

シナプス前末端における電位依存性 K チャネルの型と役割の同定 : Ishikawa et al (2003) *J Neurosci*

特別推進交付期間終了後

シナプス前末端電位依存性 K チャネルの生後発達変化の発見。K チャネルの生後発達変化によって伝達物質放出確率が減少することを明らかにした : Nakamura & Takahashi (2007) *J Physiol*

生後発達に伴う伝達物質放出確率の減少により AMPA 受容体の脱感作が減弱し、その結果、シナプス伝達の活動依存性短期抑制が減弱することを見出した。: Koike-Tani et al (2008) *J Physiol*

1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか（続き）

(2) 論文発表、国際会議等への招待講演における発表など（研究の発展過程でなされた研究成果の発表状況を記述してください。）

原著論文：交付期間内（2001-2004）

Saitoh N., Hori T. & Takahashi T. (2001). Activation of the epsilon isoform of protein kinase C in the mammalian nerve terminal. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 98, 14017-14021.

Sahara Y. & Takahashi T. (2001). Quantal components of the excitatory postsynaptic currents at a rat central auditory synapse. *J. Physiol.* 536, 189-197.

Iwasaki S. & Takahashi T. (2001). Developmental regulation of transmitter release at the calyx of Held in rat auditory brainstem. *J. Physiol.* 534, 861-871.

Kajikawa Y., Saitoh N. & Takahashi T. (2001). GTP-binding protein β subunits mediate presynaptic calcium current inhibition by GABA_B receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 98, 8054-8058.

Ishikawa T. & Takahashi T. (2001). Mechanisms underlying presynaptic facilitatory effect of cyclothiazide at the calyx of Held of juvenile rats. *J. Physiol.* 533, 423-431.

Futai K., Okada M., Matsuyama K. & Takahashi T. (2001). High-fidelity transmission acquired via a developmental decrease in NMDA receptor expression at an auditory synapse. *J. Neurosci.* 21, 3342-3349.

Ishikawa T., Sahara Y. & Takahashi T. (2002). A single packet of transmitter does not saturate postsynaptic glutamate receptors. *Neuron* 34, 613-621.

Tsujimoto T., Jeromin A., Saitoh N., Roder JC. & Takahashi T. (2002). Neuronal calcium sensor 1 and activity-dependent facilitation of P/Q-type calcium currents at presynaptic nerve terminals. *Science* 295, 2276-2279.

Liang Y.C., Huang C.C., Hsu K.S., and Takahashi T. (2003). Cannabinoid -induced presynaptic inhibition at the primary afferent trigeminal synapse of juvenile rat brainstem slices. *J. Physiol.* 555, 85-96.

Kimura M., Saitoh N. & Takahashi T. (2003). Adenosine A₁ receptor-mediated presynaptic inhibition at the calyx of Held of immature rats. *J. Physiol.* 553, 415-426.

Ishikawa T., Nakamura Y., Saitoh N., Li W-B., Iwasaki S. & Takahashi T. (2003). Distinct roles of Kv1 and Kv3 potassium channels at the calyx of Held presynaptic terminal. *J. Neurosci.* 23, 10445-10453.

Mori-Kawakami F., Kobayashi K. & Takahashi T. (2003). Developmental decrease in synaptic facilitation at the mouse hippocampal mossy fiber synapse. *J. Physiol.* 553, 37-48.

Yamashita T., Ishikawa T. & Takahashi T. (2003). Developmental increase in vesicular glutamate content does not cause saturation of AMPA receptors at the calyx of Held synapse. *J. Neurosci.* 23, 3633-3638.

Kaneko M. & Takahashi T. (2004). Presynaptic mechanism underlying cAMP-dependent synaptic potentiation. *J Neurosci.* 24, 5202-5208.

原著論文：交付後（2005-2010）

- Ishikawa T, Kaneko M, Shin H-S & Takahashi T (2005). Presynaptic N-type and P/Q-type Ca²⁺ channels mediating synaptic transmission at the calyx of Held of mice. *J. Physiol.* 568, 199-209.
- Takago H., Nakamura Y. & Takahashi T. (2005). G protein-dependent presynaptic inhibition mediated by AMPA receptors at the calyx of Held. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 102, 7368-7373.
- Yamashita T., Hige T. & Takahashi T. (2005). Vesicle endocytosis requires dynamin-dependent GTP hydrolysis at a fast CNS synapse. *Science* 307, 124-127.
- Koike-Tani M., Saitoh N. & Takahashi T. (2005). Mechanisms underlying developmental speeding in AMPA-EPSC decay time at the calyx of Held. *J. Neurosci.* 25, 199-207.
- Hige T, Fujiyoshi Y & Takahashi T (2006). Neurosteroid pregnenolone sulfate enhances glutamatergic synaptic transmission by facilitating presynaptic calcium currents at the calyx of Held of immature rats. *Eur J Neurosci* 24, 1955-1966.
- Mizutani H, Hori T & Takahashi T (2006). 5-HT_{1B} receptor-mediated presynaptic inhibition at the calyx of Held of immature rats. *Eur J Neurosci* 24, 1946-1954.
- Suzuki D., Hori T., Saitoh N & Takahashi T. (2007). 4-Chloro-m-cresol, an activator of ryanodine receptors, inhibits voltage-gated K⁺ channels at the rat calyx of Held. *Eur J Neurosci* 26, 1530-1536.
- Nakamura Y. & Takahashi T. (2007). Developmental changes in potassium currents at the rat calyx of Held presynaptic terminal. *J. Physiol.* 581, 1101-1112. 581, 1101-111
- Koike-Tani M., Kanda T., Saitoh N., Yamashita T. & Takahashi T. (2008). Involvement of AMPA receptor desensitization in short-term synaptic depression at the calyx of Held in developing rats. *J Physiol* 586, 2263-2275
- Nakamura T., Yamashita T., Saitoh N. & Takahashi T. (2008). Developmental changes in calcium/calmodulin-dependent inactivation of calcium currents at the rat calyx of Held. *J Physiol* 586, 2253-2261.
- Hori T. & Takahashi T. (2009). Mechanisms underlying short-term modulation of transmitter release by presynaptic depolarization. *J. Physiol.* 587, 2987-3000.
- Yamashita T., Kanda T., Eguchi K. & Takahashi T. (2009). Vesicular glutamate filling and AMPA receptor occupancy at the calyx of Held synapse of immature rats. *J. Physiol.* 587, 2327-2339.
- Watanabe H., Yamashita T., Saitoh N., Kiyonaka S., Iwamatsu A., Campbell K.P., Mori Y. & Takahashi T. (2010). Involvement of Ca²⁺ channel synprint site in synaptic vesicle endocytosis. *J. Neurosci.* 30, 655-660.
- Yamashita T., Eguchi K., Saitoh N., von Gersdorff H. & Takahashi T. (2010). Developmental shift to a mechanism of synaptic vesicle endocytosis requiring nanodomain Ca²⁺. *Nature Neurosci.* 13, 838-844.

国際会議等への招待講演

- 2001年9月 Lamport Lecture 招待講演 (University of Washington, シアトル)
- 2002年6月 オーストラリア, キャンベラ国立大学 (B.Wamsley) 招待講演
- 2003年1月 学術振興会 Oxford 大学合同シンポジウム "Ion channels, transporters and cell excitability"
招待講演
10月 International Titisee Conference (独)"Synaptic transmission"招待講演
11月 群馬大学国際シンポジウム"Molecular mechanisms of vesicle trafficking and membrane fusion" 招待講演
- 2004年6月 Cold Spring Harbor Laboratory Ion Channel Physiology Course (NY, USA) 招待講義
9月 4th Forum of European Neuroscience Symposium (Lisbon Portugal) 招待講演
- 2005年5月 Distinguished Speaker Series in the Program in Neuroscience (Toronto, Canada) 招待講演
Mini Symposium on "Giant Synapses" (Toronto, Canada) 招待講演 Keynote speaker:
Brain Research Centre, University of British Columbia (Vancouver, Canada) 招待講演
7月 Cold Spring Harbor Laboratory Ion Channel Physiology Course (NY, USA) 招待講義
- 2006年7月 Cold Spring Harbor Laboratory Ion Channel Physiology Course (NY, USA) 招待講義
7月 Gordon Research Conference (New London, USA) 招待講演
9月 Internationales Symposium zur Kommunikation zwischen Nervenzellen (Leipzig, Germany)
招待講演
- 2007年6月 Bert Sakmann Farewell Symposium (Max Plank 研究所, Heidelberg, Germany) 招待講演
9月 Ricardo Miledi Symposium 招待講演 (Rome)

1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか（続き）

(3) 研究費の取得状況（研究代表者として取得したもののみ）

平成 17-19 年度 特別推進研究 (2) 「興奮性シナプス伝達調節分子機構の生後発達変化」
総額 216,900 (千円)

平成 21-26 年度 CREST 「シナプス前性神経回路制御メカニズムの生後発達」
総額 190,000 (千円)

(4) 特別推進研究の研究成果を背景に生み出された新たな発見・知見

シナプス伝達物質放出制御機構の生後発達変化: Nakamura & Takahashi (2007) *J Physiol*
Nakamura *et al* (2008) *J Physiol*

シナプス前末端膜電位の伝達効率に対する効果とメカニズム: Hori *et al* (2009) *J Physiol*

AMPA 受容体の生後発達変化に伴うシナプス短期可塑性の変化: Koike-Tani *et al* (2008) *J Physiol*

シナプス小胞回収再利用機構の生後発達変化: Yamashita *et al* (2005) *Science*
Yamashita *et al* (2010) *Nat Neurosci*

シナプス前末端 Ca ドメインと Ca-放出関連の生後発達変化: Nakamura *et al* (submitted)

シナプス小胞伝達物質充填速度の生後発達変化: Hori *et al* (in preparation)

シナプス小胞開口回収連携機構の生後発達: Eguchi *et al* (in preparation)

2. 特別推進研究の研究成果が他の研究者により活用された状況

特別推進研究の研究成果が他の研究者に活用された状況について、次の(1)、(2)の項目ごとに具体的かつ明確に記述してください。

(1) 学界への貢献の状況 (学術研究へのインパクト及び関連領域のその後の動向、関連領域への関わり等)

Tsujimoto et al (2002).

- *Saab et al (2009) *Neuron* :NCS-1 がシナプス可塑性に関与する
- *Sampath et al (2005) *Neuron* :NCS family の recoverin が視覚感受性を高める
- *Mochida et al (2008) *Neuron* : シナプス前末端の残存 Ca が NCS-1 に結合して Ca チャネルの働きを修飾する。
- *Felmy et al (2003) *Neuron* : 残存 Ca がシナプス促進をもたらす。
- *Koh et al (2003) *PNAS* :統合失調症、躁うつ病の患者は NCS を過剰発現する。シナプス前末端の P/Q 型 Ca チャネルを介する伝達物質放出促進が関与しているかもしれない。

Iwasaki, Takahashi (2001)

- *Han et al (2011) *Neuron* :Rim はシナプス前末端の Ca チャネル密度の決定因子として働き、伝達物質放出確率に影響を及ぼす。
- *Tracy et al (2011) *EMBOJ* :AMPA 受容体ノックダウンにより、伝達効率は変化するが、シナプス前末端の放出確率は変化しない。
- *Saviane, Silver (2006) *Nature* : 高速シナプス伝達における伝達効率は、シナプス前末端の放出確率に依存し、刺激頻度と相関する。
- *Fernandez-Chacon (2004) *Neuron* : CSP α knockout mice ではシナプス前末端からの単位放出量が増加するが、伝達強度は変化しない。
- *Yang et al (2010) *Neuron* : シナプス前末端のセプチンは Ca-放出連関に対して阻害的に働くが、生後発達と共に発現が減少して、くが、Ca-放出連関が強化される。この生後発達過程にはマウスとラット間で多少の相違がある。

Ishikawa et al (2003)

- *Bollmann, Sakmann (2005) *Nat Neurosci* : シナプス前末端の K チャネルを抑制すると活動電位幅が広がりシナプス強度が上昇する。
- *Kim et al (2007) *Nat Neurosci* : シナプス前末端活動電位の後過分極は Na/K ATPase と Ca に依存するが、Ca 依存性 K チャネルには依存しない。
- *Kole et al (2007) *Neuron* : シナプス前末端の KV1 は活動電位の波形に影響を与えず、前末端膜が持続的に脱分極する際の興奮性を制御する。
- *Xu et al (2007) *J Neurosci* : シナプス前末端の Kv3 は活動電位幅の調節を介して伝達物質放出を制御する。
- *Norris, Nerbonne (2010) *J Neurosci* : シナプス前末端の電位依存性 K チャネルは伝達物質の放出制御に関わる。
- *Muller et al (2009) *J gen Physiol* : シナプス前末端の K チャネルを TEA で阻害すると、伝達効率が上昇し、4AP でブロックすると、活動電位の自発発火が誘発される。

Kaneko et al (2004)

- *Awatramani, Trussell (2005) *Neuron* : シナプス前末端の活動電位の波形とサイズは-60mV 以下の膜電位では一定。
- *Chang et al (2010) *J Neurosci*: forskolin は active zone 当たりの放出確率を上昇させ、放出確率の高い active zone の割合を増大させる。

Ishikawa et al (2002)

- *Popescu et al (2004) *Nature* : 単一小胞伝達物質は後シナプスのグルタミン酸受容体を飽和しないことを前提とするシミュレーション。
- Lou et al (2005) *Nature* : シナプス前末端からホールセル記録を行う際に細胞内のグルタミン酸が希釈されるとシナプス応答が減弱する。
- Fernandez-Chacon et al (2004) *Neuron* : シナプス前末端にグルタミン酸を負荷すると単位シナプス応答が増大する。

Futai et al (2001)

- *Grant et al (2010) *J Neurosci* : EPSC のキネティックスは個体の成熟に伴って加速する。
- *Steinert et al (2008) *Neuron* : NMDA 受容体電流は個体の成熟に伴って減少するが NO はこれを介して後シナプスの Kv3 を抑制して伝達信頼性を低くする。
- *Kochubey, Schneggenburger (2011) *Neuron* : Synaptotagmin は C2B ドメインを介して非同期性の伝達物質放出を抑制することにより伝達信頼性を高めている。

2. 特別推進研究の研究成果が他の研究者により活用された状況（続き）

(2) 論文引用状況（上位10報程度を記述してください。）

【研究期間中に発表した論文】

No	論文名	日本語による簡潔な内容紹介	引用数
1	Tsujimoto T., Jeromin A., Saitoh N., Roder JC. & Takahashi T. (2002). Neuronal calcium sensor 1 and activity-dependent facilitation of P/Q-type calcium currents at presynaptic nerve terminals. <i>Science</i> 295 , 2276-2279.	Ca 結合タンパク質 NCS-1 がシナプス前末端の P/Q 型 Ca チャネルを活性化して、Ca 電流を増強することを calyx of Held 前末端からホールセル記録を行い、末端内に直接ペプチドを注入することによって明らかにした。	98 回
2	Iwasaki S. & Takahashi T. (2001). Developmental regulation of transmitter release at the calyx of Held in rat auditory brainstem. <i>J. Physiol. (London)</i> 534 , 861-871.	生後発達と共に、伝達物質放出確率が減少する一方、放出可能な伝達物質小胞プールのサイズが増大する。その結果、活動電位 1 個により失われる小胞の割合が減少し、より安定かつ持続性のシナプス伝達が発立する。	82 回
3	Ishikawa T., Nakamura Y., Saitoh N., Li W-B., Iwasaki S. & Takahashi T. (2003). Distinct roles of Kv1 and Kv3 potassium channels at the calyx of Held presynaptic terminal. <i>J. Neurosci.</i> 23 , 10445-10453.	calyx of Held シナプス前末端の主要な K チャネルは Kv3 と Kv1 と同定された。Kv3 は活動電位の下降相を形作り、伝達物質の放出量の調節に関わる。一方、Kv1 は前末端の興奮性を制御して、その安定化に寄与することにより、シナプス伝達の信頼性 (fidelity) を高める。	73 回
4	Kaneko M. & Takahashi T. (2004). Presynaptic mechanism underlying cAMP-dependent synaptic potentiation. <i>J Neurosci.</i> 24 , 5202-5208.	シナプス前末端内の cAMP 濃度が上昇すると、伝達物質の放出確率と、放出可能小胞プールサイズが共に増大して、伝達効率が增強される。このしくみは、従来提唱されている A キナーゼを介するものでなく、GEF (EPAC) を介し、この機能は生後発達と共に減弱することを calyx シナプス前末端と後シナプス細胞からの同時ホールセル記録によって明らかにした。	70 回
5	Ishikawa T., Sahara Y. & Takahashi T. (2002). A single packet of transmitter does not saturate postsynaptic glutamate receptors. <i>Neuron</i> 34 , 613-621.	単一のシナプス小胞から放出される伝達物質によって、後シナプスのグルタミン酸受容体は飽和しないことを、calyx 前末端-後シナプス細胞同時ホールセル記録下に、前末端内灌流投与を介して、グルタミン酸の小胞内濃度を増大させる手法を使って明らかにした。	65 回
6	Futai K., Okada M., Matsuyama K. & Takahashi T. (2001). High-fidelity transmission acquired via a developmental decrease in NMDA receptor expression at an auditory synapse. <i>J. Neurosci.</i> 21 , 3342-3349.	聴覚中継シナプス calyx of Held では生後発達に伴って、聴覚入力依存性に後シナプスの NMDA 受容体の発現が減少し、これによって、高頻度、高信頼性のシナプス伝達が発立される。	55 回
7	Ishikawa T. & Takahashi T. (2001). Mechanisms underlying presynaptic facilitatory effect of cyclothiazide at the calyx of Held of juvenile rats. <i>J. Physiol. (London)</i> 533 , 423-431.	AMPA 受容体脱感作ブロッカーとして知られる GTZ は、シナプス前性に K チャネルを抑制して伝達物質の放出を促進する副作用を持つことを明らかにした。	53 回
8	Kajikawa Y., Saitoh N. & Takahashi T. (2001). GTP-binding protein β subunits mediate presynaptic calcium current inhibition by GABA _B receptor. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A</i> 98 , 8054-8058.	GABA _B 受容体を介するシナプス前抑制は、三量体 G タンパク質の β サブユニットが Ca チャネルに直接作用して抑制することによりもたらされることを、calyx of Held 末端からのホールセル記録と分子注入により、明らかにした。	39 回
9	Sahara Y. & Takahashi T. (2001). Quantal components of the excitatory postsynaptic currents at a rat central auditory synapse. <i>J. Physiol. (London)</i> 536 , 189-197.	カエル神経筋接合部で確立した伝達物質の量子的放出理論が、温血動物中枢シナプス calyx of Held においても成立することを、神経筋接合部実験と同レベルの精度で明らかにした。	38 回
10	Kimura M., Saitoh N. & Takahashi T. (2003). Adenosine A ₁ receptor-mediated presynaptic inhibition at the calyx of Held of immature rats. <i>J. Physiol.</i> 553 , 415-426.	ラットの calyx of Held 前末端には未成熟期に一過性に Adenosine A ₁ 受容体が発現する。A ₁ agonist は G タンパク質を介して Ca チャネルを抑制することにより伝達物質の放出を抑制する。	36 回

【研究期間終了後に発表した論文】			
No	論文名	日本語による簡潔な内容紹介	引用数
1	Yamashita T., Hige T. & Takahashi T. (2005) Vesicle endocytosis requires dynamin-dependent GTP hydrolysis at a fast CNS synapse. <i>Science</i> 307, 124-127.	シナプス小胞の endocytosis には dynamin による GTP 水解が必須であること、また kiss & run と看做されている刺激直後の膜容量変化は伝達物質の放出を伴わない非生理的現象であることを calyx 前末端からの膜容量測定によって明らかにした。	52 回
2	Koike-Tani M., Saitoh N. & Takahashi T. (2005). Mechanisms underlying developmental speeding in AMPA-EPSC decay time at the calyx of Held. <i>J. Neurosci.</i> 25, 199-207.	Calyx シナプスにおける EPSC の下降相は AMPA 受容体の脱感作と脱活性化によって形成されるが、個体の成熟に伴って前者のウェイトが減少することを、電気生理学と単一細胞 RT-PCR の組み合わせによって明らかにした。	32 回
3	Ishikawa T, Kaneko M, Shin H-S & Takahashi T (2005). Presynaptic N-type and P/Q-type Ca ²⁺ channels mediating synaptic transmission at the calyx of Held of mice. <i>J. Physiol.</i> 568, 199-209.	反復刺激に伴う calyx 前末端 Ca 電流増強は P/Q 型 Ca チャネルの特性であることを N 型 Ca チャネルが、補償的に過剰発現する P/Q 型チャネルノックアウトマウスを用いて明らかにした。	28 回
4	Takago H., Nakamura Y. & Takahashi T. (2005). G protein-dependent presynaptic inhibition mediated by AMPA receptors at the calyx of Held. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.</i> 102, 7368-7373.	calyx 前末端には AMPA 受容体が発現しており、G タンパク質にリンクして Ca 電流を抑制して、伝達物質の放出を抑制する自己受容体として働く。	19 回
5	Hige T, Fujiyoshi Y & Takahashi T (2006). Neurosteroid pregnenolone sulfate enhances glutamatergic synaptic transmission by facilitating presynaptic calcium currents at the calyx of Held of immature rats. <i>Eur J Neurosci</i> 24, 1955-1966.	神経性ステロイド pregnenolone は細胞外から作用してシナプス前末端の Ca チャネル開口を促進することにより、伝達物質放出を促進する。	13 回
6	Nakamura T., Yamashita T., Saitoh N. & Takahashi T. (2008). Developmental changes in calcium/calmodulin-dependent inactivation of calcium currents at the rat calyx of Held. <i>J Physiol</i> 586, 2253-2261.	聴覚獲得前の calyx 末端では、Ca/Calmodulin 依存性の Ca チャネル不活性化機構が働き、短期シナプス抑制に加担するが、このメカニズムは生後発達と共に消失する。	8 回
7	Koike-Tani M., Kanda T., Saitoh N., Yamashita T. & Takahashi T. (2008). Involvement of AMPA receptor desensitization in short-term synaptic depression at the calyx of Held in developing rats. <i>J Physiol</i> 586, 2263-2275	聴覚獲得前の calyx 末端では AMPA 受容体の脱感作が短期シナプス抑制に顕著に加担するが、放出確率の減少、AMPA 受容体の脱感作感受性の減少をはじめとするシナプス前後要素の生後発達変化によって、その影響が減弱する。	8 回
8	Nakamura Y. & Takahashi T. (2007). Developmental changes in potassium currents at the rat calyx of Held presynaptic terminal. <i>J. Physiol.</i> 581, 1101-1112. 5	calyx 前末端の K チャネルは生後発達に伴って発現が増大し、開口キネティクスが加速する。その結果、活動電位幅が短縮し、前末端の興奮性が安定化して、高信頼性高頻度シナプス伝達機構が確立する。	7 回
9	Hori T. & Takahashi T. (2009). Mechanisms underlying short-term modulation of transmitter release by presynaptic depolarization. <i>J. Physiol. (Lond.)</i> 587, 2987-3000.	シナプス前末端の僅かな脱分極が持続すると、Ca チャネルが開口して Ca が流入する結果 Ca チャネルが増強して、伝達物質の放出が促進される。このメカニズムはシナプス短期増強の約 50% を説明する。	6 回
10	Watanabe H., Yamashita T., Saitoh N., Kiyonaka S., Iwamatsu A., Campbell K.P., Mori Y. & Takahashi T. (2010). Involvement of Ca ²⁺ channel synprint site in synaptic vesicle endocytosis. <i>J. Neurosci.</i> 30, 655-660.	シナプス前末端 Ca チャネル α -subunit の synprint site は synaptotagmin, syntaxin と結合することが知られているが、更に clathrine-mediated endocytosis (CME) の主要分子 AP2 とも結合する。この結合阻害ペプチドを前末端内に注入すると Endocytosis がブロックされ、synprint site が endocytosis に関与することが示唆論された。	5 回

3. その他、効果・効用等の評価に関する情報

次の(1)、(2)の項目ごとに、該当する内容について具体的かつ明確に記述してください。

(1) 研究成果の社会への還元状況（社会への還元の程度、内容、実用化の有無は問いません。）

特別推進研究交付期間に発表した 14 編の原著論文は計 710 編の論文に引用された。

今回の研究で NCS-1 がシナプス前末端への Ca 流入を促進することが明らかになった (*Science* 2002) が、その後、統合失調症や躁うつ病の患者に NCS が過剰発現することが見いだされ (Koh et al, *PNAS* 2003)、NCS の過剰発現の影響を、シナプス、神経回路、個体レベルで研究することが重要課題として浮上した。

シナプス伝達効率決定要素のひとつ伝達物質放出確率について、今回、メカニズムの実体、個体の生後発達に伴うダイナミックな変化について明らかにした (*J Physiol* 2001; *J Neuroscience* 2003; *ibid* 2004)。これらの成果はシナプス伝達効率制御分子の発見につながっている。

シナプス前末端に発現する K チャネルサブタイプの性質と、生理機能を明らかにし (*J Neuroscience* 2003)、交付期間後、これら K チャネルの生後発達変化を明らかにした (*J Physiol* 2007)。これらの成果は、中枢神経シナプス伝達制御機構のチャネル基盤を堅固にし、チャネル疾患の研究分野に基礎知見を提供した。

交付期間中に、シナプス前末端細胞内のグルタミン酸濃度変化が、小胞内グルタミン酸濃度に影響を与え、単一素量の変化を介してシナプス伝達効率を変化させることを見出した (*Neuron* 2002) が、この研究過程において、小胞内伝達物質量を操作することが初めて可能となった。現在、この方法を用いてシナプス前末端におけるグルタミン酸の小胞充填速度を直接的に測定している (Hori et al, *in preparation*)。

これらの成果は、脳のはたらきを支えるシナプス伝達効率制御機構の概念に新たな洞察を導入した。

3. その他、効果・効用等の評価に関する情報（続き）

(2) 研究計画に関与した若手研究者の成長の状況（助手やポストク等の研究終了後の動向を記述してください。）

(名前)	(当時のポジション)	(現在のポジション)
二井 健介	大学院生	Assistant Pofessor マサチューセッツ大学、米国
岡田 誠剛	ポストク	関西医大 講師
石川 太郎	大学院生	慈恵医大、助教
梶川 是直	大学院生	ポストク Nathan S. Kline Institute for Psychiatric Research NY, 米国
斉藤 直人	助手	同志社大学 生命医科学部 准教授
岩崎 真一	大学院生	東京大学医学系研究科 准教授 耳鼻咽喉科
堀 哲也	大学院生	沖縄科学技術研究基盤整備機構 研究員
辻本 哲弘	講師	同志社大学 生命医科学部 教授
山下 貴之	大学院生	ポストク スイス連邦工科大学
森-川上 典子	大学院生	東京大学病院 腎臓分泌 臨床診療医
中村 行宏	大学院生	沖縄科学技術研究基盤整備機構 研究員