



「(シナプス伝達制御機構)」

(平成 13～16 年度 特別推進研究「中枢シナプス生後発達分化の細胞分子メカニズム」)

所属 (当時)・氏名： 東京大学大学院医学系研究科・教授・高橋智幸
(現所属：同志社大学生命医科学部・教授)

1. 研究期間中の研究成果

背景

神経細胞間の接点（「シナプス」）におけるシグナル伝達調節機構の解明は、脳のしくみや脳神経疾患の標的の解明につながる重要な基礎課題である。特にシナプス前末端において伝達物質の放出制御にかかわる細胞分子機構については、技術的制約のために未解決の問題が山積している。この課題に取り組むためには、電気生理学、分子生物学、形態学の手法を組み合わせる必要があるが、とりわけ、シナプス前末端を観察しながら、これに直接アプローチすることが必要不可欠である。研究代表者は calyx of Held と呼ばれるげっ歯動物の脳幹に存在する巨大シナプス前末端に着目し、これをスライス上に可視化して、パッチクランプ記録、ノックアウトマウス、免疫組織化学を用いて研究を行っている（図 1：シナプス前末端とシナプス後細胞からの同時記録）。特に個体の生後発達に伴うシナプス機能のダイナミックな変化に着目し、その細胞分子機構と生理的役割を明らかにすることをめざしている。



図 1

研究内容及び成果の概要

シナプス前末端の主要な Ca 流入経路である P/Q 型 Ca チャネルが Ca 結合タンパク質 NCS-1 を介して活性化されることによりシナプス前末端への Ca 流入が促進することを見出した(図 2 上: NCS-1 の前末端内注入による Ca 電流の増強、下図: syntaxin (赤)によってラベルされるシナプス前末端における NCS-1 (緑)

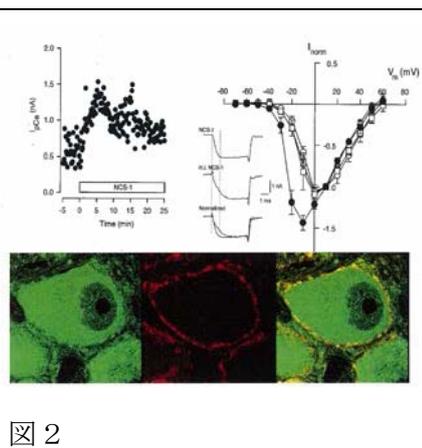


図 2

の発現 (黄; オーバーラップ)。さらに NCS-1 依存性 Ca 電流増強は活動依存性短期的シナプス増強の主因のひとつであることを明らかにした。また、生後発達に伴って伝達物質の放出確率が低下する主な原因がシナプス前末端 K チャネルの発現量増大とキネティックスの加速によってもたらされる活動電位幅の短縮であることをつきとめ、生後発達に伴う、伝達物質放出確率の低下は、伝達物質の枯渇を最小化して伝達を持続的に維持する仕組みであることを明らかにした。

2. 研究期間終了後の効果・効用

研究期間終了後の取組及び現状

個体の生後発達に伴うシナプス前末端活動電位幅の短縮と、Ca チャネルの発現再分布によって Ca-小胞開口放出連関が緊密となることを明らかにした。また、シナプス小胞を再利用するための伝達物質充填時間を直接計測し、その時定数が生後発達に伴って短縮することを見出した。さらに、シナプス小胞膜と前末端膜のバランスを維持し、高頻度シナプス伝達を安定に持続させるメカニズムとして NMDA 受容体/NO/PKG/PIP₂ を介する逆行性調節メカニズムを明らかにし、このメカニズムが生後発達に伴って作動することを見出した。

波及効果

交付期間中に発表した研究成果は、脳のはたらきを支えるシナプス伝達効率のダイナミックな制御機構について新たな洞察を与え、710 編の論文に引用されている。