



「シナプス伝達維持機構」

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

所属（当時）・氏名：同志社大学・生命医科学部・設置準備室・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（事象の初歩的な説明）

神経細胞間の接点（「シナプス」）では、神経細胞を伝わってシナプス前末端に達した電気シグナルが Ca チャンネルを開口させて Ca が末端内に流入し、この Ca が小胞膜と末端膜の融合を誘発することにより、小胞内の伝達物質が細胞外に放出される。伝達物質放出の際に末端膜に融合した小胞膜は、エンドサイトーシスによって小胞を再形成して前末端内に回収され、伝達物質を再充填して、再利用される。この一連のプロセスは、シナプス伝達機能維持の要であり、シナプス伝達の維持の破綻により生じる脳神経疾患の標的ともなる。したがって、このプロセスに関わる分子細胞機構とその生後発達変化を明らかにすることは重要な基礎課題である。calyx of Held と呼ばれるげっ歯動物脳幹の巨大シナプスでは、この課題の直接的検討が可能である。

・研究内容及び成果の概要

(1)シナプス前末端の Ca チャンネルを通して流入する Ca 電流が高頻度刺激によって増強することを直接記録によって過去に見出したが、今回はこの性質が P/Q 型 Ca チャンネルに特異的であることを、ノックアウトマウスを使って、明らかにした（図 1）。シナプス前末端の P/Q 型チャンネルは生後発達に伴って発現が増大し、成熟個体神経機能の維持に必須な高頻度シナプス伝達が強化される。

(2)エンドサイトーシスによって小胞が再形成される際には末端膜の表面積が減少するため、膜電気容量が減少するが、この原理に基づき calyx of Held シナプス前末端では膜容量測定によりエンドサイトーシスを直接記録することができる。この実験によって、dynamin による GTP の分解がシナプス小胞のエンドサイトーシスに必須であることを突き止めた（図 2）。

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

- (1) 生後発達に伴う N 型から P/Q 型チャンネルへのスイッチ機構の研究に発展した。
- (2) NMDA 受容体, NO, cGMP, PIP2 が関与するエンドサイトーシスの速度制御機構を見出した。

・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制御機構と、その生後発達に新たな洞察を加え、259 編の国際誌論文に引用された。

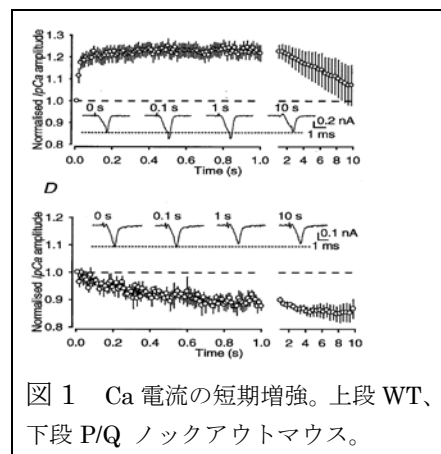


図 1 Ca 電流の短期増強。上段 WT、下段 P/Q ノックアウトマウス。

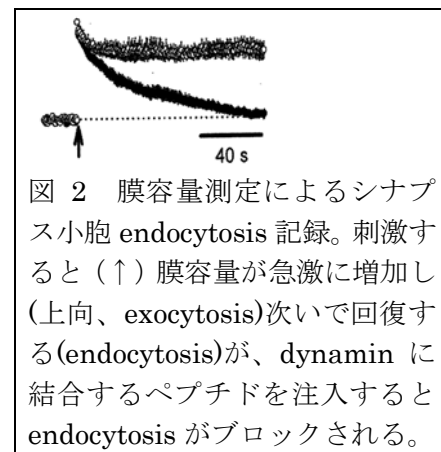


図 2 膜容量測定によるシナプス小胞 endocytosis 記録。刺激すると（↑）膜容量が急激に増加し（上向、exocytosis）次いで回復する（endocytosis）が、dynamin に結合するペプチドを注入すると endocytosis がブロックされる。