

科学研究費補助金（特別推進研究）公表用資料  
〔事後評価用〕

平成 17 年度採択分

平成 20 年 3 月 31 日現在

研究課題名（和文）興奮性シナプス伝達調節分子機構の生後発達変化

研究課題名（英文）

Postnatal developmental changes in synaptic molecules underlying maturation of excitatory synaptic transmission and synaptic regulation

研究代表者

氏名 高橋 智幸 (Takahashi Tomoyuki)

所属研究機関・部局・職 同志社大学・生命医科学部・教授



研究の概要：

温血動物の巨大シナプス calyx of Held 前末端に電気生理学、Ca 測光、蛍光抗体法、分子生物学の手法を適用して、興奮性シナプス伝達調節機構の細胞分子メカニズムと、その生後発達変化について研究を行った。シナプス小胞の回収分子機構、シナプス前末端の電位依存性 Ca チャンネルおよび K チャンネルの性質、密度、局在の生後発達、および、それに起因するシナプス伝達短期可塑性メカニズムの生後発達変化に関して新たな知見を獲得した。

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学

キーワード：シナプス

1. 研究開始当初の背景

シナプス伝達調節機構の解明は脳神経機能の理解に必要不可欠である。シナプスにおいては分子信号と電気信号が密接に連携して、様々な機能を支えていると考えられているが、プレシナプスにおける直接的実験根拠は乏しく、プレシナプス分子のはたらしは、その大部分が、推測に基づいている。

2. 研究の目的

伝達物質放出調節機構とその生後発達変化を、シナプス前末端から直接記録を行うことによって明らかにして、脳神経機能生後発達のシナプス基盤を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

温血動物の巨大シナプス calyx of Held 前

末端から電気信号、Ca 信号を直接記録し、前末端内在性タンパク質の生後発達に伴う消長を蛍光抗体法によって明らかにし、タンパク質、もしくは部分ペプチドの前末端内への注入、ロックアウトマウスによる欠損、などの手法を組み合わせることで伝達物質放出調節機構の分子メカニズムを明らかにする。

4. 研究の主な成果

(i) シナプス小胞の endocytosis には dynamin による GTP の分解、および AP-2 と synaptotagmin の Ca チャンネル synprint 部位への Ca 依存的、競合的結合が必須であることを明らかにした。

(ii) 生後発達に伴う神経末端 Ca チャンネルの密度減少と Ca ドメインのサイズの縮小を見出した。その結果として、Ca チャンネルの Ca/calmodulin 依存性不活性化が生後発達と

共に消失することが判明した。また、伝達物質放出確率の低下によって、短期シナプス抑制における後シナプス AMPA 受容体脱感作の関与が消失することが明らかになった。

#### 〔 4 . 研究の主な成果 ( 続き ) 〕

(iii) 前末端の Ca チャネルは生後発達と共に N 型から P/Q 型にスイッチするが、Ca/NCS-1 依存性 Ca 電流増強作用は P/Q 型に特異的な性質であること、および短期シナプス増強の主要な原因のひとつであることが判明した。このメカニズムは生後発達に伴う、高頻度シナプス伝達効率上昇の一因と推論される。

(iv) 前末端 K チャネルの生後発達によって、高頻度シナプス伝達の信頼性が獲得されることが明らかになった。

(v) Calyx 前末端 AMPA 型受容体を活性化すると、G タンパク質による Ca チャネルの抑制を介して伝達物質の放出が抑制されることが明らかになった。

(vi) MNTB ニューロンに入力する抑制性シナプス伝達特性の生後発達が聴覚入力に依存するが、興奮性シナプスの伝達特性は聴覚入力に依存しないことが明らかになった。

#### 5 . 得られた成果の世界・日本における位置づけとインパクト

シナプス小胞の回収分子機構、Ca ドメインおよびシナプス伝達調節の生後発達に関する本研究の成果は、神経科学、生理学の基礎研究に国際的波及効果を与えると共に、神経精神疾患の治療法の開発を目的とする臨床研究に基礎知見を提供することが期待される。

#### 6 . 主な発表論文 ( 研究代表者は太字、研究分担者には下線 )

- (1) Yamashita T., Hige T. & **Takahashi T.** (2005). Vesicle endocytosis requires dynamin-dependent GTP hydrolysis at a fast CNS synapse. *Science* 307, 124-127.
- (2) 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.USA.* 102, 7368-7373.
- (3) Ishikawa T., Kaneko M., H-S Shin & **Takahashi T.** (2005). Presynaptic N-type and P/Q-type Ca<sup>2+</sup> channels mediating synaptic transmission at the calyx of Held of mice. *J.Physiol.* 568, 199-209.
- (4) Nakamura Y. & **Takahashi T.** (2007). Developmental changes in potassium currents at the rat calyx of Held presynaptic terminal. *J. Physiol.* 581, 1101-1112.
- (5) Nakamura T., Yamashita T., Saitoh N. & **Takahashi T.** (2008). Developmental changes in calcium/calmodulin-dependent inactivation of calcium currents at the calyx of Held. *J. Physiol.* 586, 2253-2261.
- (6) 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

ホームページ等  
<http://synapse.doshisha.ac.jp/>