

Molecular Mechanisms of Central Synaptic Modulation Underlying Memory Formation

記憶を司る中枢シナプス 伝達調節分子メカニズム

プロジェクトリーダー 高 橋 智 幸

東京大学 大学院医学系研究科 教授

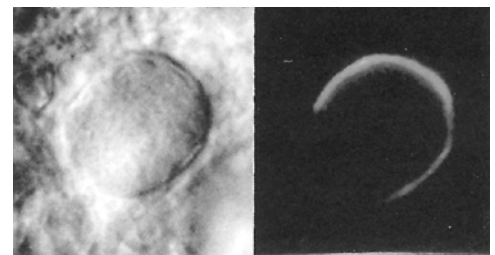


1. 研究の目的

われわれの脳がどのような仕組みではたらくているかについて理解を深めることは、人類にとっての最も重要な課題のひとつです。脳に情報を伝え、脳からの情報を伝えるのは電気信号ですが、電気信号を発するか発しないかは、神経細胞と神経細胞のつなぎ目にあたるシナプスで決定されます。シナプスは神経回路のスイッチとしてはたりますが、スイッチのオンオフは様々な脳内物質による調節を受けています。

今までのシナプスの研究は、電気生理学の方法または分子生物学の方法によって進められてきました。それに対して現在は、二つの手法を融合させたアプローチが必要なことが認識されるようになってきました。本プロジェクトは、そのような方法論の下に、シナプスにおける情報伝達のメカニズムの研究を推進することを目的としています。

最近の研究によって、シナプスの電気信号が調節を受けて変化した後、長期間にわたって持続することが学習や記憶の基盤であることが明らかになってきました。このようなシナプス信号の変化をもたらす分子メカニズムを研究することを本研究は主眼としています。このために、私達はシナプスの微細構造から直接電気信号を記録する新たな方法を開発しました。この研究を推進することによって、脳のはたらきの分子メカニズムの理解が深まり、様々な脳疾患の治療への道が開けることが期待されます。



後シナプス細胞の周りを取り囲む巨大シナプス前末端。
注入した蛍光色素によって染まっている。

2. 研究の内容

シナプスでの信号の受け渡しはシナプス前終末端のシナプス小胞から伝達物質が開口放出されることによって行われます。伝達物質は後シナプス膜のレセプターと結合して電気信号を発生します。そのため開口放出の効率がシナプス電気信号の大きさを決定する大きな要因です。本プロジェクトの第1の目的は開口放出の効率を調節する分子の仕組みを明らかにすることです。次の方法でこの問題に取り組んでいます。

(1) 前シナプス末端からの電気信号記録：

ネズミの延髄の聴覚を中継する神経細胞の末端は巨大なシナプスを持っていますが、薄切りのスライスを1000倍の顕微鏡で観察すると、シナプス前末端を見分ける事が出来ます。ここに電極を押し当てて電極先端の細胞膜を吸引によって破り、電気信号を記録することが出来るようになりました。電極の中に様々な物質を予め入れておくことによって、神経終末端内にこれらの物質を送り込むことも出来ます。電気信号の記録は、シナプス前末端からだけでなく、後シナプス細胞からも同時に行えます。この方法で様々な分子を細胞内に送り込み、それによって、電気信号にどのような変化が起こるかを調べます。

(2) アデノウイルスを用いたタンパク強制発現：

延髄聴覚野を除けば、シナプス前末端は一般に小さく、前末端に物質を注入することは困難です。その一方で、シナプスの調節の仕組みは、すべてのシナプスに共通なものばかりではありません。この問題に取り組むために、アデノウイルスを用いた強制発現を行います。アデノウイルスに予め特定のタンパク分子を組み込んでおき、スライスに感染させることによって、本来はなかったタンパクがスライスの神経細胞に発現します。この方法によって例えば伝達物質の放出の調節に重要な役割を果たすような酵素を神経末端に発現させ、それによってシナプスにおける電気信号がどのように変化するかを調べます。

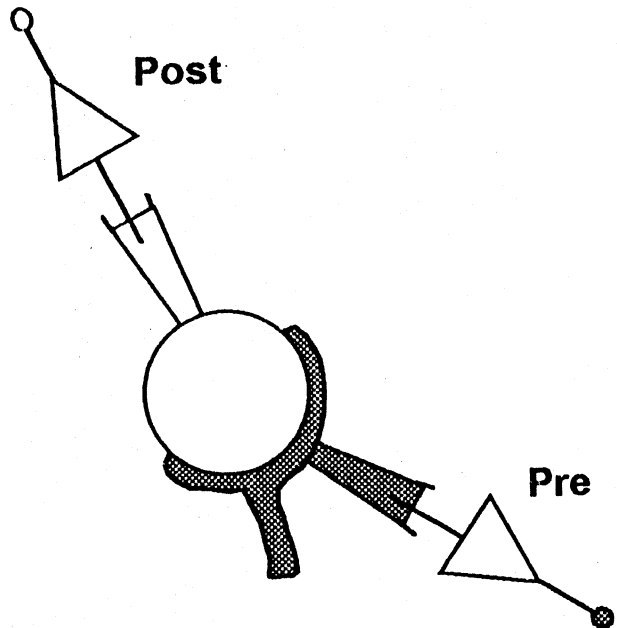
(3) 遺伝子ノックアウト法：

遺伝子工学の手法を用いると特定のタンパク分子をコードする遺伝子を除去することが可能です。このようにして、特定のタンパクを欠損したノックアウトマウスが作られます。ノックアウトマウスの脳からスライスを作って、シナプス信号を記録し、その様々な性質を正常マウスのもものと比較することによって、特定のタンパクの役割が浮き彫りにされます。この方法を用いてシナプス伝達物質の放出の調節に関わる分子を明らかにします。

3. 研究の体制

期 間：1996年10月－2001年3月

構 成：プロジェクトリーダー1名、コアメンバー3名、研究協力者11名（内学術振興会研究員3名）で構成されています。
実施場所：主拠点は東京大学医学系研究科医学部機能生物学専攻・神経生理学研究室ですが、国内（東大、京大、阪大）国外（イギリス）の他の研究室と随時共同研究を行って、プロジェクトを進めています。



シナプス前末端と後シナプス細胞からの電気信号のパッチクランプ法による同時記録。

