

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料
〔研究進捗評価用〕

平成24年度採択分
平成27年3月15日現在

高次脳領域におけるシナプス伝達制御機構の分子形態学的研究
Molecular-anatomical research on multi-modal regulation
of synaptic transmission in higher brain regions

課題番号：24220007

渡辺 雅彦 (WATANABE MASAHIKO)

北海道大学・大学院医学研究科・教授



研究の概要

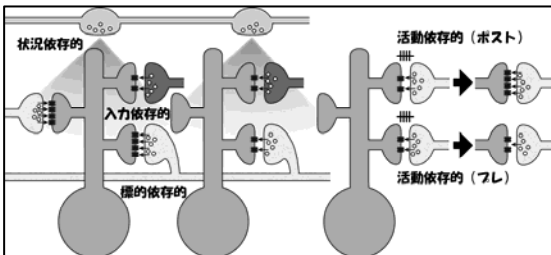
情報処理が高度に発達した高次脳領域では、入力する個々のシナプス伝達の「重み」は一定ではなく、入力選択的および標的選択的に異なるよう設定され、それぞれの伝達効率や活動依存性および状況依存性に調節されている。本研究課題では、多層的な伝達制御の仕組みを、シナプス前部・後部・周囲の分子機構の視点から分子形態学的に解明する。

研究分野：神経科学、神経解剖学

キーワード：分子・細胞神経科学、神経回路網、神経微細形態学、シナプス

1. 研究開始当初の背景

情報処理が高度に発達した高次脳領域の情報処理ニューロンは、莫大な数の神経入力をシナプスを介した配線伝達により受取っている。そこでは、個々のシナプス伝達の「重み」は一定ではなく、入力選択的および標的選択的に異なるよう設定され、それぞれの伝達効率は活動依存的に変化し、神経調節物質を介したボリューム伝達により状況依存的に調節される。このシナプス伝達の多層的な制御様式は、多数の入力源から神経情報を処理し統合する中枢神経機能の根幹であり、それぞれの領域のニューロン発火特性・シナプス伝達特性・神経回路の解剖学的構成は高次脳領域ごとに異なっている。しかし、高次神経機能の発現基盤となる神経回路の分子形態学的構築の特異性や多様性、およびその制御機構については、ほとんど不明であった。



2. 研究の目的

そこで、代表的な高次脳領域におけるシナプス伝達分子の入力選択的、標的選択的、活動依存性、状況依存性な発現様式を同定された神経投射系や神経回路において詳しく

し、その多層的な制御機構をシナプス前部・後部・周囲の分子機構の視点から分子形態学的に解明することを目的として、本研究課題を立ち上げた。

3. 研究の方法

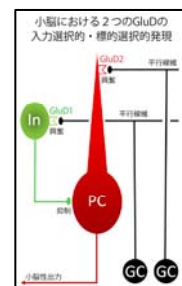
大脳皮質、海馬、線条体、扁桃体、小脳皮質などのマウス高次脳領域を解析対象として、研究代表者がこれまで培ってきた高品質抗体作成、特異的で高分解能の分子発現解析および高精度の神経解剖学的解析を組み合わせた先端的な分子形態学的方法を用いて行った。この研究を実施するために、研究室内外の7名の熟練した研究者を連携研究者として組織し、遺伝子改変マウスの作成を担当する崎村建司新潟大学脳研究所教授を研究分担者とした。

4. これまでの成果

この研究目的を達成するために、次の3つの作業仮説を立て、その検証のための9つの研究項目を計画し、現在まで以下の成果を得ている。

I. シナプス後部分子による入力および標的選択的シナプス伝達制御に関する研究

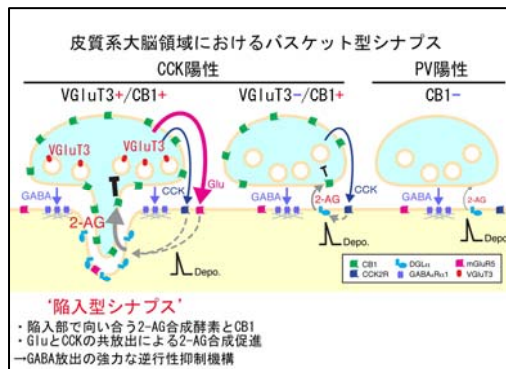
私は、小脳プルキンエ細胞では、GluD2が・標的選択的なAMPA受容体発現とシナプス形成制御に両方に関わっていることを解明してきた。本研究の推進により、むしろそれは例



外的な事象であることがわかってきた。多く高次脳領域では、TARP が入力・標的・活動依存的な AMPAR のシナプス発現とそのディスプレイ制御の主役を担い、GluD1 がシナプス形成制御の主役として機能し、その役割を分業していた。このように、高次脳領域はこれらのシナプス後部の分子機構を使い分けながら、シナプスの形成と伝達を制御しているとする最初の仮説が実証されてきた。

II. シナプス前分子による活動依存的シナプス伝達制御に関する研究

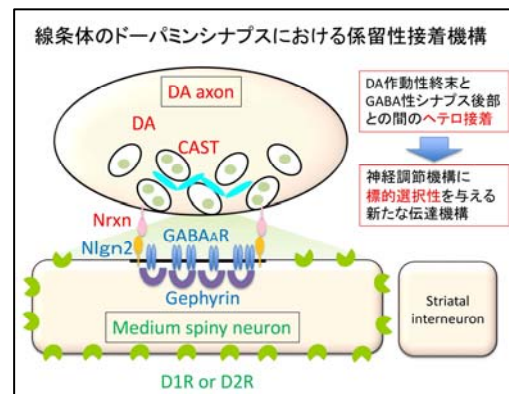
この仮説を検証するため、興奮性神経終末の小胞性グルタミン酸輸送体 VGluT1、VGluT2、VGluT3 を使い分けているシナプスに着目して解析を行った。生後発達過程における平行線維終末における VGluT2→1 へのスイッチングが小脳におけるシナプス可塑性誘発に関与しているという新しい誘導メカニズムを見出している。また、一部の CCK 陽性の GABA 作動性ニューロンがなぜ VGluT3 を発現するのかという長年の疑問に対して、CCK とグルタミン酸の共放出によるカンナビノイドの産生促進と強力な脱抑制機構の発動であるとする実験的証拠が得られた。このように、シナプス前部の VGluT によるシナプス機能の活動依存的制御の仕組みの実体が解明されてきている。



III. シナプス周囲の神経調節物質受容体による状況依存的シナプス伝達制御に関する研究

グルタミン酸・GABA・グリシンによる速いシナプス伝達（配線伝達）と、モノアミン・アセチルコリン・神経ペプチドによる遅い神経調節性のボリューム伝達の2つが、高次脳領域における2つの古典的伝達モードであった。これに対して、黒質から線条体へのドーパミン作動性投射は、線条体のGABA受容性シナプス後部とneurexigin-2を介してヘテロな係留接着を形成していることを発見した。さらに、この係留接着がドーパミン受容体を発現している中型有棘細胞を標的としていることから、この係留接着が、神経調節に標的選択性を付与するという全く新しい概念が浮上した。今後、他の神経調節物質系

へ概念の展開と検証が重要な課題として浮上している。



5. 今後の計画

5年間の研究期間の3年を終了した現時点において、9つの研究項目の中で3項目が受理掲載済みであり、3項目が論文投稿中となっている。今後2年間の研究期間で残る3つの研究項目もゴールに到達する見通しである。

6. これまでの発表論文等（受賞等も含む）

- Omiya Y, Uchigashima M, Konno K, Yamasaki M, Miyazaki T, Yoshida T, Kusumi I, Watanabe M: VGluT3-expressing CCK-positive basket cells construct invaginating synapses enriched with endocannabinoid signaling proteins in particular cortical and cortex-like amygdaloid regions of mouse brains. *J Neurosci*, 35:4215-4228, 2015.
- Konno K, Matsuda K, Nakamoto C, Uchigashima M, Miyazaki T, Yamasaki M, Sakimura K, Yuzaki M, Watanabe M: Enriched expression of GluD1 in higher brain regions and its involvement in parallel fiber-interneuron synapse formation in the cerebellum. *J. Neurosci*, 34:7412-7424, 2014.
- Yamasaki M, Okada R, Takasaki C, Toki S, Fukaya M, Natsume R, Sakimura K, Mishina M, Shirakawa T, Watanabe M: Opposing role of NMDA receptor GluN2B and GluN2D in somatosensory development and maturation. *J Neurosci*, 34:11534-11548, 2014.
- Kudo T, Uchigashima M, Miyazaki T, Konno K, Yamasaki Y, Yanagawa Y, Minami M, Watanabe M: Three types of neurochemical projection from the bed nucleus of the stria terminalis to the ventral tegmental area in adult mice. *J. Neurosci.*, 32:18035-18046, 2012.
- 平成26年度北海道大学研究総長賞受賞

ホームページ等

<http://www.hucc.hokudai.ac.jp/~e20704/>