

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実施状況報告書(平成23年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	シナプス伝達における伝達物質量制御メカニズムの包括的解明
研究機関・ 部局・職名	同志社大学・生命医科学部・教授
氏名	高森 茂雄

1. 当該年度の研究目的

脳内の情報伝達は、分泌小胞であるシナプス小胞と有芯顆粒からの神経伝達物質の放出によって支えられている。本研究課題では、分泌小胞内に充填される神経伝達物質量や充填の速さを決定している仕組みを詳細に明らかにし、シナプス伝達の修飾機構の一端を明らかにすることにより、将来的にシナプス伝達異常を伴う神経疾患治療の戦略基盤となる知見を提供することを目的としている。当該年度は、特に組換え輸送体タンパク質の再構成系による機能評価と、神経培養細胞における伝達物質充填過程の測定法の開発を行うこととした。

2. 研究の実施状況

【1】興奮性伝達物質グルタミン酸の小胞再充填機構解明

神経伝達物質のシナプス小胞への輸送は、プロトンポンプによって作られた電気化学的な勾配を使って行われている。従来、膜電位勾配によってグルタミン酸輸送が行われていると考えられていたが、本研究の成果から、膜電位よりもむしろプロトン自体が輸送を駆動していることが示唆された。また、従来グルタミン酸輸送に伴って小胞内が酸性化されると言われてきたが、この点に関する反証を得た。今後、グルタミン酸輸送におけるプロトンの役割を更に詳細に調べれば、小胞内のグルタミン酸量を定める仕組みがわかるはずである。

【2】抑制性伝達物質 GABA 輸送の再構成実験法の構築

抑制性伝達物質である GABA のシナプス小胞への輸送は、プロトン勾配や塩素イオン濃度に対する依存性においてグルタミン酸輸送とは異なることが知られている。当該年度は、GABA 輸送体である VGAT を人工脂質二重膜に再構成する実験系を確立し、この実験系においても、両者の特性が異なることを確認した。諸処の予備実験結果からは、GABA 輸送においてもプロトン自体の重要性が示唆されており、GABA 輸送とグルタミン酸輸送の違いは、輸送体の pH 感受性に起因していることが考えられた。

【3】シナプス小胞の物性を測る新しい方法の開発

上述の様に、シナプス小胞への神経伝達物質再充填のしくみを理解するためには、輸送体タンパク質、或いは小胞内腔環境がプロトンに対してどのような挙動を示すのかを理解する必要がある。そこで、pH 感受性蛍光タンパク質を神経培養細胞のシナプス小胞内腔に発現させ、小胞内腔の緩衝

様式19 別紙1

能を計測するための新しい実験方法を開発した。その結果、グルタミン酸を含むシナプス小胞は GABA を含むシナプス小胞に比べて顕著に高い緩衝能を持っていることが判明した。今後、この違いの生理学的な意義に迫る。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文</p> <p>計1件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計0件</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計1件</p> <p>著者名: 高森茂雄 論文名: 塩化物イオンによる小胞型グルタミン酸輸送の制御 / Regulation of glutamate into synaptic vesicles by chloride 誌名: 医学のあゆみ / Journal of Clinical and Experimental Medicine 出版年: 2011年 掲載ページ: 845-46</p> <p>(未掲載) 計0件</p>
<p>会議発表</p> <p>計4件</p>	<p>専門家向け 計4件</p> <p>12th International Congress on Amino Acids, Peptides and Proteins 発表者: Shigeo Takamori 発表表題: Vesicular transporters 開催地: Beijing International Convention Center 主催機関: The Organizing Commission of Amino Acid, Peptides and Protein 開催期間: 2011/8/1~5</p> <p>Molecular & structural organization of presynaptic function and plasticity 発表者: Shigeo Takamori 発表表題: Mechanism of glutamate transport into synaptic vesicles 開催地: 沖縄科学技術大学大学院 主催機関: 沖縄科学技術大学大学院 開催期間: 2011/9/7~9 (オーガナイザー: 高橋智幸・Ian Fosythe と共にワークショップをオーガナイズした)</p> <p>シナプス伝達 の概念志向型研究 発表者: 高森茂雄 発表表題: シナプス小胞再充填のメカニズム 開催地: 生理学研究所 / 自然科学研究機構 岡崎コンファレンスセンター 主催機関: 生理学研究所 開催期間 2011/12/5~6</p> <p>発表者: 高森茂雄 発表表題: Molecular mechanism of glutamate transport into synaptic vesicles 開催地: Humboldt-Universität zu Berlin 主催機関: Neuroscience Berlin</p>

様式19 別紙1

	開催期間:2011/7/8
図書 計0件	
産業財産権 出願・取得状 況 計0件	(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件
Webページ (URL)	なし
国民との科 学・技術対話 の実施状況	<p>標題:理数系教員(コア・サイエンス・ティーチャー)養成拠点構築事業 実施日:2011年11月23日 場所:滋賀大学教育学部 対象者:学生、教員、一般 参加者数:60名 内容:シナプス基礎研究が目指すもの～摩訶不思議な脳を理解する一戦略～</p> <p>標題:プロテオミクスを生命科学に活かす10の方法 実施日:2011年11月25日 場所:奈良先端科学技術大学院大学 対象者:学生、一般、企業 参加者数:100名 内容:神経分泌小胞のプロテオミクス</p>
新聞・一般雑 誌等掲載 計2件	<p>新聞名:京都新聞 掲載日:2011年6月30日朝刊 見出し:もっと知りたい!!健康コラム「脳の健康維持が大切」</p> <p>雑誌名:週刊東洋経済 掲載号:2011年6月11日号 5-8 見出し:同志社大学/今、新島襄の精神を受け継ぐ世界レベルの先端的脳科学研究が飛翔する。</p>
その他	<p>Prof. Dr. Eva-Maria NeherとProf. Dr. Erwin Neherを迎え 同志社大学院脳科学研究科・一貫性博士課程大学院開設記念講演 司会進行担当 2011年9月12日 同志社大学</p>

4. その他特記事項

日本学術振興会拠点形成事業「シナプスナノ生理拠点」採択(平成24年度～平成29年度代表:高橋智幸(同志社大学)) 分担研究者として参画。

実施状況報告書(平成23年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	130,000,000	73,900,000	0	56,100,000	0
間接経費	39,000,000	22,170,000	0	16,830,000	0
合計	169,000,000	96,070,000	0	72,930,000	0

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	73,180,414	0	0	73,180,414	68,389,742	4,790,672	0
間接経費	22,133,145	0	0	22,133,145	22,133,145	0	0
合計	95,313,559	0	0	95,313,559	90,522,887	4,790,672	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	59,615,623	実験試薬、倒立型顕微鏡、画像解析システム
旅費	145,820	実験、研究打合せ(福岡大学、九州大学)
謝金・人件費等	7,200,221	研究員人件費
その他	1,428,078	抗ペプチド抗体作製、Peptide affinity精製
直接経費計	68,389,742	
間接経費計	22,133,145	
合計	90,522,887	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
パッチクランプデータ取得解析システム・神経細胞刺激システム・神経細胞電流測定システム	フィジオテック製	1	11,340,000	11,340,000	2012.3.6	同志社大学
パッチクランプ測定解析システム	フィジオテック製	1	9,660,000	9,660,000	2011.10.6	同志社大学
倒立型顕微鏡、画像解析システム MetaMorph	オリンパスメディカルサイエンス販売	1	8,820,000	8,820,000	2011.9.27	同志社大学
トランスポーター活性測定システム	SURFE2R WS5 バイオリサーチセンター製	1	6,491,278	6,491,278	2011.5.20	同志社大学

ルーチン用クリオスタット	CM1850 ライカマイクロシステムズ製	1	2,989,224	2,989,224	2011.6.28	同志社大学
卓上型超遠心機	Optima MAX-XP ベックマン・コールター製	1	5,754,000	5,754,000	2011.7.21	同志社大学
Versicle Prep Pro	NPS-VPP バイオリサーチセンター製	1	1,091,475	1,091,475	2011.7.13	同志社大学
倒立型リサーチ顕微鏡	IX71N-22FL/PH-D	1	1,970,000	2,068,500	2012.3.8	同志社大学