

Mechanisms underlying presynaptic forms of plasticity

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/17310

【研究紹介】

神経可塑性のシナプス前性メカニズム

Mechanisms underlying presynaptic forms of plasticity

北海道大学大学院医学研究科神経生物学分野
神 谷 温 之

はじめに

神経活動によるシナプス伝達の調節は、脳における情報処理の動的特性を規定する最重要因子である。シナプス前終末からの伝達物質放出量は、多重の調節機構により厳密に制御され、また神経活動履歴に応じた可塑性を示す。我々は、大型のシナプス前終末の構造を有する海馬苔状線維シナプスをモデルとして、中枢シナプス伝達と可塑性の基本原則を追及してきた。苔状線維シナプスは海馬神経回路の主要な興奮性シナプスの一つであり、近年、様々な着眼点からの神経科学研究のブレイクスルーとなるような報告が相次ぎ、大きな展開を見せている。可塑性には多くの場合シナプス後部のNMDA型グルタミン受容体が重要な役割を担うが、このシナプスではNMDA受容体を必要としないシナプス前性の長期増強現象を生じる¹⁾。また、苔状線維終末は中枢シナプスとしては例外的に大型でありパッチクランプ法が可能であるため、シナプス前部の詳細なメカニズムが直接的に解析できる。この結果、これまで知られていた活動電位によるデジタル情報に加えて、閾値下の膜電位伝播によるアナログ情報が伝達物質放出量を制御することが判明した²⁾。さらに、苔状線維が明瞭な層構造を構成して標的細胞に投射する点に着目し、脳における層特異的神経投射形成の分子機構解明が進んでいる³⁾。これに加え、苔状線維の起始する歯状回には神経幹細胞が存在し、成体脳でもニューロン新生が持続し、苔状線維シナプスが更新され続けていることがわかった⁴⁾。成体ニューロン新生は再生医療への応用が期待され、また、うつ病の病態との関連が大きな話題となっている。これらのうち、本稿ではシナプス前性の長期増強メカニズムに関する我々の最近の研究成果を中心に紹介する。

1. シナプス前性長期増強の発現メカニズム

入力線維の反復刺激によりシナプス伝達が持続的に増強する長期増強 (long-term potentiation: LTP) 現象は、学習や記憶の基礎課程を担うと想定されている。最も研究の進んだ海馬CA1野シナプスの例では、NMDA受容体を介したシナプス後部へのカルシウムイオンの流入がAMPA型グルタミン酸受容体のシナプス後膜への動員を引き起こし、シナプス後部の受容体数を増加させることでシナプス伝達効率を持続的に上昇させることが明らかとなった。これに対し、CA3野苔状線維シナプスでは、NMDA受容体を必要としないシナプス前性の長期増強を生じる。これまでの研究から、反復刺激によるシナプス前終末への大量のカルシウムイオンの流入とシナプス前部のI型アデニル酸シクラーゼ (ACI) およびAキナーゼ (PKA) の活性化が必須であることが示されている⁵⁾。これに対し、Aキナーゼ活性化が伝達物質放出量を増加させる機序については不明であった。この点を明らかにするために光学的測定を用いた解析を行ったと

ころ、活動電位によるシナプス前部へのカルシウム流入量はLTP誘発に伴いほとんど変わらなかった⁶⁾。伝達物質放出には、シナプス前膜のカルシウムチャンネルやシナプス小胞膜の種々の開口放出関連タンパクなど多くの分子群が関与するが、LTP誘発に伴うAキナーゼの標的はカルシウム流入以降のプロセスに関わる分子であると考えられた (図1)。この結果は、Rab 3AやRIM 1 α などの開口放出を制御する分子のノックアウトマウスで苔状線維LTPが抑制される⁷⁾事実と対応すると考えられた。

2. シナプス前性長期増強の増幅メカニズム

神経活動依存的な伝達物質放出量の調節にはシナプス前部でのカルシウムイオンの蓄積が関与する⁸⁾。カルシウムイオンの蓄積は、シナプス前膜のカルシウムチャンネルからの流入とカルシウムポンプなどを介する除去過程の両者に影響される。これに加えて、海馬苔状線維シナプスではシナプス前部の細胞内ストアからのカルシウム放出が重要な役割を担うことを見出した⁹⁾。興味深いことに、苔状線維には脳内で最も多量に2型リアノジン受容体 (RyR2) が存在する。2型リアノジン受容体は、脳以外では心筋に最も強く発現し、カルシウム誘発カルシウム放出 (calcium-induced calcium release: CICR) の機構により細胞内カルシウム上昇を増幅し心筋の収縮を引き起こすことが知られている。CA3野苔状線維シナプスにおいても同様に、カルシウムチャンネルを介して細胞外から流入したカルシウムイオンが2型リアノジン受容体を開口し小胞体に蓄えられた高濃度のカルシウムイオンの放出を促すことで、シナプス前終末内のカルシウム上昇を増幅する (図1)。2型リアノジン受容体は苔状線維シナプス前部に特異的に発現することから、CICRによるカルシウム上昇の増幅はシナプス前性の長期可塑性を示すシナプスに固有のメカニズムであることが示唆される。

3. シナプス前部へのカルシウム流入の活動依存的増強

活動電位は全か無かの法則に従うデジタル信号であり、活動電位に伴うシナプス前終末へのカルシウム流入は刺激ごとに不

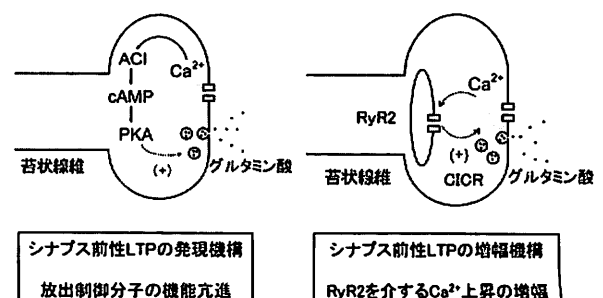


図1. 海馬苔状線維シナプスにおけるシナプス前性長期増強のメカニズム

変である。ところがCA3野苔状線維シナプスでは、短い時間間隔で繰り返し刺激を与えると、シナプス前部へのカルシウム流入が一過的に増強されることを見出した⁹⁾。苔状線維では活動電位に引き続き数百ミリ秒におよぶ後脱分極を生じる⁹⁾ことから、この後脱分極がカルシウムチャンネルの活性化を促進しカルシウム流入の活動依存的増強をひきおこすと考えられた。またこのシナプスのシナプス前部にはII群代謝型グルタミン酸受容体が存在し、その活性化によりカルシウムチャンネルを抑制し伝達物質放出を抑制する自己抑制の機構も存在する⁹⁾。苔状線維終末からの伝達物質放出量を正と負に調節するフィードバック機構が存在し、入力線維の神経活動パターンに応じて両者のバランスによりシナプス伝達強度が巧妙に制御されると理解される。

4. 幼弱期海馬苔状線維からのグルタミン酸・GABA共放出仮説の再検討

海馬の神経回路における主要な興奮性シナプスである苔状線維シナプスが、興奮性伝達物質のグルタミン酸に加えて、抑制性伝達物質のGABAも放出するとの報告が相次ぎ、注目を集めた。この海馬苔状線維シナプスにおけるグルタミン酸とGABAの「共放出」は、幼弱なラットないしマウスに限って観察され、およそ生後3週を越えるとグルタミン酸のみが放出されるようになるという。興奮性伝達物質であるグルタミン酸と抑制性伝達物質であるGABAが同一のシナプスから共放出される現象は脳内の他のシナプスでは報告が無く、また、神経伝達物質の種類が生後発達に伴い変化するとの点からも興味深い。そこで細胞レベルでの共放出のメカニズムを調べる目的で、幼弱期海馬スライスを用いた検討を行った。苔状線維の起始細胞である歯状回顆粒細胞層に強い刺激を与えた際にCA3ニューロンから記録されるシナプス応答はグルタミン酸受容体ブロッカーでは完全には抑制されず、GABA_A受容体ブロッカーの追加投与で完全に消失した。ところが、弱い刺激で苔状線維を選択的に刺激した際の応答はグルタミン酸受容体ブロッカーのみで完全に抑制されたことから、幼弱期海馬苔状線維終末はグルタミン酸のみを放出し、GABAは放出しないと考えられた。歯状回顆粒細胞層の刺激でグルタミン酸受容体ブロッカー存在下にGABA応答が記録できるという先行研究の結果は、強い刺激で苔状線維以外に何らかの抑制性介在ニューロンを「共刺激」したための、不適切な実験条件によるアーチファクトであると考えられた¹⁰⁾。ただし、免疫組織学的解析により苔状線維終末にはGABA合成酵素であるGADが弱いながらも存在することが確認された。GABAの小胞放出に不可欠な小胞型GABAトランスポーター(VGAT)の発現は検出されなかったことから、苔状線維終末は

GABAをわずかに合成するが、小胞からの開口放出はされないと考えられた。海馬苔状線維シナプスにおけるグルタミン酸・GABA共放出仮説に関するもう一つの興味深い可能性として、てんかん原性の獲得に伴う成体脳でのGABA放出の再出現の可能性が指摘されている。苔状線維終末に存在するわずかなGADにより合成されたGABAが、てんかん状態の獲得に伴いVGATの発現誘導が起り、グルタミン酸と共に開口放出されるような変化が起こっているのかも知れない。今後の詳細な解析が待たれる。

5. 今後の展望

本稿では、分子レベルでのメカニズム解明が進みつつある神経可塑性研究のうち、シナプス前性の可塑性に焦点をあてた我々の最近の研究を紹介した。「可塑性」に加えて、脳の機能素子であるシナプスの有するもう一つの重要な性質は「多様性」であろう。GFPなどの分子ツールや、二光子励起共焦点レーザー顕微鏡などの光学デバイスの技術開発に伴う昨今のイメージング研究の進歩は著しいが、今後は、これらのイメージング技術を応用して、個々のシナプスの形態や機能をリアルタイムで計測し、「多様性」と「可塑性」のメカニズムを明らかにしていきたい。

文 献

- 1) Nicoll, R.A. & Schmitz, D. (2005) *Nat Rev Neurosci* 6, 863-876.
- 2) Alle, H., & Geiger, J.R. (2006) *Science* 311, 1290-1293.
- 3) Suto, F., Tsuboi, M., Kamiya, H., Mizuno, H., Kiyama, Y., Komai, S., Shimizu, M., Sanbo, M., Yagi, T., Hiromi, Y., Chedotal, A., Mitchell, K.J., Manabe, T., & Fujisawa, H. (2007) *Neuron* 53, 535-547.
- 4) Zhao, C., Deng, W., & Gage F.H. (2008) *Cell* 132, 645-660.
- 5) Kamiya, H., Umeda, K., Ozawa, S., & Manabe, T. (2002) *J Neurosci* 22, 10524-10528.
- 6) Kamiya, H., & Zucker, R. S. (1994) *Nature* 371, 603-606.
- 7) Shimizu, H., Fukaya, M., Yamasaki, M., Watanabe, M., Manabe, T., & Kamiya, H. (2008) *Proc Natl Acad Sci USA* 105, 11998-12003.
- 8) Kamiya, H., Ozawa, S., & Manabe, T. (2002) *J Neurosci* 22, 9237-9243.
- 9) Kamiya, H., Shinozaki, H., & Yamamoto, C. (1996) *J Physiol (Lond)*, 493, 447-455.
- 10) Uchigashima, M., Fukaya, M., Watanabe, M., & Kamiya, H. (2007) *J Neurosci* 27, 8088-8100.