

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： シナプス前性神経回路制御メカニズムの生後発達

2. 研究代表者： 高橋 智幸（同志社大学生命医科学部 教授）

3. 研究概要

神経回路でニューロン間のつなぎ目にあるシナプスにおける神経信号の伝達機構の研究は、主としてポストシナプスニューロンの神経伝達物質受容体の研究を中心に行われ、神経伝達物質を放出する部位であるプレシナプス(シナプス前末端)の研究は立ち遅れている。これは哺乳動物ではプレシナプスのサイズが小さすぎるために、ここからの電気信号の記録が困難であったことによる。本研究では、げっ歯類(ラットとマウス)の脳でプレシナプスからの電気記録が可能な稀有の大型シナプスであるヘルドのカリックス(calyx of Held)を対象として、スライスおよび細胞培養によってシナプス部位を可視化し、神経活動に伴うカルシウム(Ca)信号、電気信号、細胞内小器官の動態などを実時間記録して解析することや、分子操作を行って伝達物質の放出制御機構における諸分子の役割を同定することにより、放出制御機構の生後発達および活動依存的変化を明らかにする。また、本研究によりシナプス伝達の分子メカニズムに新しい知見を提供し、その成果を臨床研究に波及させて、新たな精神神経疾患の治療法の開発に貢献することを目指す。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

本研究チームは研究代表者と自然科学研究機構生理学研究所の重本グループからなる。重本グループはCaチャネルの免疫電子顕微鏡解析を担当した。研究代表者のリーダーシップの下に研究が進展し、成果の一部は原著論文としてトップジャーナルに発表されている。

ヘルドのカリックスを対象とした研究で、これまでの主な成果として次のものが挙げられる。(1)エンドサイトーシスがシナプス前末端内のCaに依存するとともに、成熟に伴いCa依存性メカニズムに変化が起ることを明らかにした。(2)シナプス小胞にグルタミン酸が再充填される速度の時定数が15秒であることを直接測定によって確定した。(3)プレシナプスから放出されるグルタミン酸によってシナプス後細胞に産生される一酸化窒素(NO)がシナプス前末端のプロテインキナーゼG(PKG)を活性化させ、ホスファチジルイノシトール-4,5-二リン酸(PIP2)レベルの上昇を介してエンドサイトーシスを促進することを明らかにした。(4)Caチャネルの免疫電子顕微鏡解析により、カリックスのCaチャネルの分布と生後発達変化を解析し、Caチャネルは伝達物質放出活性化部位(active zone)にクラスター化して存在し、クラスターにおけるチャネル密度は生後発達にともない減少することを明らかにした。その他に、巨大シナプス形成の分子メカニズムの研究が進み、カリックス形成を促進する因子を同定する試みが行われている。これらのプレシナプス機能に関する分子・細胞生理学的研究の学術的レベルは国際的にも傑出していると評価できる。

一方で、研究の応用的展開という点では、プレシナプスの病変によって発症する精神神経疾患へのアプローチは、一旦は着手したが成果を得るに至っていない。

4-2. 今後の研究に向けて

これまでの研究では、プレシナプスにおける神経伝達物質の動態、生後発達、放出機構の研究としては優れた成果を挙げているが、研究提案で表明されていた、「研究の成果を臨床研究に波及させて、新たな精神神経疾患の治療法の開発に貢献する」という応用展開では、取組が不十分である。今後の研究計画には、(1)シナプス小胞のイメージングによる小胞リサイクリング輸送機構の解明、および(2)巨大シナプス形成の分子メカニズムの解明の2点に重点が置かれているが、プレシナプスが精神神経疾患の病態の理解、および薬物療法のターゲットとなる可能性に関する研究を具体化することが望まれる。また、ヘルドのカリックスにおけるシナプス前性メカニズムの普遍性を検証するために、他の中枢シナプスとの対比を明らかにすること、特にシナプス前性の長

期可塑性を示す海馬シナプスと種々のシナプス特性を対比する研究の進展にも期待したい。

4-3. 総合評価

プレシナプス機能の研究としては、きわめて精密な実験研究を進め、学術的インパクトの高い成果を上げてきた。また、現在着手している巨大シナプス形成の分子メカニズムの解明などの研究でも大きな学術的成果を見込むことができる。一方で、脳神経回路研究領域の戦略目標に照らし合わせると、現段階では、研究がプレシナプス機能の分子・細胞生理学的研究の枠内にとどまっており、やや物足りないという印象は否めない。本研究での成果を社会的なインパクトのある応用展開につなげるために、臨床的には実在すると想定される“プレシナプス病”との接点を基礎研究側から作ることにより、臨床サイドとの協同を求める努力を望みたい。