

シナプス形成過程研究チーム

Studying the Dynamics Process of Synaptogenesis Using a Combinaton of the Biophysical, Molecular, and Cellular Techniques

チームリーダー LIU, Guosong

脳機能の理解のための基礎段階の1つとして、中枢神経系におけるシナプス生成プロセスの解明が挙げられる。シナプス生成はシナプス結合の初期確立時、および脳の発育期間中に生じるこれらの結合の改善において重要である。さらに、記憶固定には新規シナプス形成が関与している可能性があるため、シナプス形成の様子は学習および記憶の細胞メカニズムの理解において有意義であると思われる。最後に、卒中や神経変性疾患などの脳外傷からの回復においてシナプス形成が関与している可能性があるが、この事実から、シナプス生成の理解はこのような問題に対する治療の開発にも役立つ可能性がある。今のところ CNS シナプス生成の詳細は明確に分かっていない。全てのシナプス形成と同様に、グルタミン酸作動性シナプス生成が、シナプス前終末およびシナプス後受容体器官の両方における協調的発生に関与している。シナプス前では、軸索終末にシナプス小胞と様々な電圧依存性チャネル（活性に依存した小胞放出に対する前提条件）が蓄積しているはずである。シナプス後では、グルタミン酸作動性シナプスが塊となり、伝達物質濃度を電気的信号に変換しているはずである。我々はいくつかの新しいアプローチを開発し、実験を行うことでこれらのプロセスを研究した。

1. 樹状枝全体のシナプス後受容体の機能分布図

樹状枝の多数のシナプスの位置、機能、および相互作用をモニター可能とすることは、単一ニューロンによる情報処理を理解するため、さらに大きな規模では神経ネットワークの計算機能を調査するために非常に重要である。このためには個別シナプス反応に関する情報が必要である。我々の開発した技術により、培養 CA1 海馬ニューロンの樹状分枝の大部分に沿って誘発されたシナプス後電流に関して、ミクロン解像度の地図を作製することができる。この技術を用いて、AMPA-および NMDA 受容体が媒介する個々の興奮性シナプス後反応の強度を、海馬ニューロンの樹状枝の GABA_A 受容体が媒介する抑制反応の強度と並び測定した。我々は興奮性並びに抑制性受容体の局所的および全体的配置を調査し、それらの空間分布を定量した。これによって、計算機能を持つ神経ネットワークにおける興奮および抑制の間に生じる局所的相互作用の役割を調査し、可塑的变化を生じつつあるネットワーク内での局所的シナプス競合を研究することが可能となる。

2. シナプス生成の初期フェーズにおける mGluR 受容体活性化の役割

我々がこれまでに行った研究によれば、シナプス前後で mGluR が共に活性化されることが、グルタミン酸作動性シ

ナプス生成の初期フェーズにおいて重要であることが示唆されている。しかしながら、シナプス形成に mGluR の活性化がどのように関与しているかについては不明である。我々は mGluR 遮断後の残存シナプスを調べて、mGluR 機能が消失した結果として生じる機能欠損の同定を試みた。我々の知見ではほとんどの残存シナプスが比較的正常なシナプス前後構造を持っていた。しかしながら、シナプス前ではシナプスのシナプトフィジン含有量が実質的に減少しており、シナプス後ではシナプスに PSD95 および AMPA 受容体の欠損が見られた。（しかしながら単一シナプス内の NMDA 受容体数は正常と思われた）我々の考えでは、mGluR 活性化はシナプス前伝達物質放出の協調、および個別シナプスにおける AMPA 受容体の量に対して重要となっている可能性がある。このような協調がうまく行かない場合には、新規形成されたシナプスの固定が妨げられる可能性がある。

3. 非平衡受容体活性化と不活化シナプス生成

シナプス伝達はいくつかの段階から成っている。これらの段階は、神経伝達物質のシナプス前放出、シナプス間隙を介したそれらの拡散、およびそれらのシナプス後受容体に対する最終的な結合および活性化である。シナプス伝達のこれら 3 種類の側面は、非常に広範囲にわたって個別に研究が行われている。しかしながら、受容体の活性化を根本的に理解するための鍵となる要素は、これらのプロセスの相互作用のしくみを理解することである。特に、シナプス伝達のどの側面がシナプス後反応を誘発するための鍵となっているのかという疑問が生じる。古典的な薬物-受容体相互作用の速度理論に従うならば、受容体の活性化が大きく依存する要素は、受容体の神経伝達物質リガンドに対する親和性と、シナプス間隙におけるそのリガンドの濃度である。この理論では、受容体とそのリガンドとの間の速度反応は十分に長時間持続して、平衡に達していると仮定されている。だが CNS においては、ほとんどの相互作用が非常に急速に、高度に非平衡的な条件下において生じるため、通常の平衡論的アプローチが当てはまらない。このため異なる理論によって、神経伝達物質のわずかな変化を特徴とする相互作用を説明する必要がある。ここで紹介するのは非平衡受容体活性化の理論であり、これによって、シナプス伝達における実験的現象の実体の中で、通常の平衡論的アプローチに従わないものを説明することができる。ここでは、受容体の親和性および神経伝達物質濃度のピーク値を取るのではなく、放出された神経伝達物質分子の総数、放出速度、および受容体の解離速度を用いたほうが、シナプス後反応をうまく予想できることを示した。さらにこれらの考え方を適用して、不活化シナプス現象が生じる際のシ

ナプス前メカニズムを説明できることが分かった。

*Research Subjects and Members of Studying
the Dynamics Process of Synaptogenesis Us-
ing a Combinaton of the Biophysical, Molecu-
lar, and Cellular Techniques*

1. A Functional Map of Postsynaptic Receptors of the
Entire Dendritic Tree
2. The role(s) of m GluR Receptor Activation in the
Early Phase of Synaptogenesis
3. Non-equilibrium Receptor Activation and the Genera-
tion of a Silent Synapse

Principal Investigator

Dr. Guosong LIU

Post Doctoral Associates

Dr. John Renger

Dr. Xiaojun ZHAO

Dr. Jiansheng KANG

Technical Assistant

Ms. Bing LI

Project Support Staffs

Mr. Edward HARVIE

Ms. Ellen L. WEENE

Graduate Student

Dr. Jonathan MURNICK

*Undergraduate Student Research Program
(UROP)*

Ms. Amanda BESSON

誌 上 発 表 Publications

[雑誌]

(原著論文) * 印は査読制度がある論文誌

Sala C., Piech V., Wilson N. R., Passafaro M., Liu G., and
Sheng M. H.: "Regulation of dendritic spine morphology
and synaptic function by shank and homer", Neuron **31**,
115–130 (2001). *