

興奮性シナプス可塑性研究チーム

Molecular Mechanism of Hippocampal Long-term Potentiation

チームリーダー 林 康 紀
HAYASHI, Yasunori

哺乳動物海馬の興奮性シナプスでは、入力繊維の短時間のテタヌス刺激により応答が増強することが知られ、長期増強現象 (LTP) として知られている。LTP はかつてから記憶・学習、細胞あるいはシナプスレベルでの現象として考えられ盛んに研究されてきた。海馬 CA1 領域での LTP は、シナプス後部の NMDA 受容体の活性化とそれにより引き起こされる Ca^{2+} の細胞内への流入が重要であると考えられている。その結果の 1 つとして細胞内の Ca^{2+} 依存性タンパク質リン酸化酵素が活性化され、最終的には AMPA 受容体により担われるシナプス伝達の亢進に結びつくものと考えられる。しかしながら、現在大きな謎となっているのは、この両者を結び付けるメカニズムである。この問題に関し、我々は AMPA 受容体が刺激依存的にシナプス外からシナプス後部へ移行することで LTP における AMPA 受容体反応が増強するのではないかと考えた。我々は AMPA 受容体を GFP ならびに電気生理学的手法でラベルし、予想されるような活動依存的なシナプスへの移行が起こっていることを証明した。また、この移行には AMPA 受容体自身のリン酸化は必要無く、PDZ ドメインタンパクとの相互作用が必要であることを示した。

一方で近年、数多くのグループが、酵母 two-hybrid screening 法を用いて興奮性シナプスを形成しているタンパク間相互作用を同定してきた。これらの研究により、興奮性シナプス直下には各種の scaffolding タンパク、細胞骨格、タンパク質リン酸化酵素あるいは脱リン酸化酵素といったものがタンパク間相互作用のネットワークを形成していることが明らかになった。そればかりではなく、このタンパク間相互作用のネットワークが静的なものではなく、様々な刺激によってダイナミックに変化する物であることも判ってきた。AMPA 受容体もこのようなタンパク間相互作用のネットワークの中に埋め込まれており、その受容体反応の調節にタンパク間相互作用ネットワークが深く関与しているのは想像に難くない。

従って我々はこれらの事実を鑑み、LTP 下における AMPA 受容体反応のタンパク間相互作用ネットワークによる調節を主要な研究テーマとして据え研究を進めてきた。

誌 上 発 表 Publications

(原著論文) * 印は査読制度がある論文誌

Zhu J. J., Esteban J. A., Hayashi Y., and Malinow R.: "Postnatal synaptic potentiation: Delivery of GluR4-containing AMPA receptors by spontaneous activity", *Nature Neurosci.* **3**, 1098-1106 (2000). *

林康紀, 時松海, Mainen Z. F., Malinow R.: "海馬シナプス長期増強現象の分子機構: AMPA 型グルタミン酸受容体のダイナミクスを中心として", *Brain Medical* **12**, 256-261 (2000). *

(その他)

岡本賢一, 林康紀: "二光子顕微鏡の原理とその応用", *遺伝子医学* **5**, 104-109 (2001).

Research Subjects and Members of Molecular Mechanisms of Hippocampal Long-term Potentiation

1. Analysis of Specific Roles of Four Different AMPA Receptor Subtypes in Hippocampal CA1 Synaptic Transmission
2. Analysis of the Role of SAP97, a GluR1 Binding PDZ Domain Protein, in LTP
3. Analysis of Factors Which Determine Spine and Synapse Formation
4. Cloning of a New Glutamate Receptor Expressed in Motoneurons

Laboratory Head

Dr. Yasunori HAYASHI

Postdoctoral Fellows

Dr. Jiro KASAHARA

Postdoctoral Associates

Dr. Mariko HAYASHI

Dr. Ken-ichi OKAMOTO

Dr. Kensuke FUTAI

Dr. Kenji YAMAMOTO

Visiting Members

Mr. Teppei FUJITA

Undergraduate Student Research Program (UROP)

Ms. Pon-Hsiu YEH