

## 神経伝達の精度を決める仕組みの解明

あらゆる運動、感覚、記憶機能に関与して、これらの生命活動を可能にしているのは、脳内のカルシウムイオンです。しかしカルシウムイオンがニューロン(神経細胞)内の標的分子に到達するスピードやそのタイミングが情報伝達に与える影響については、完全には解明されていません。沖縄科学技術大学院大学(OIST)の研究者らは、カルシウムチャンネルから小胞<sup>\*1</sup>上のカルシウムセンサーへの距離がどのようにニューロンの情報伝達の精度と効率に影響を及ぼすのかを突き止めました。この研究で、高橋智幸教授率いるOIST細胞分子シナプス機能ユニットは、仏国パスツール研究所やオーストリア科学技術研究所をはじめとする研究機関と国際共同研究を行い、電位依存性カルシウムチャンネル<sup>\*2</sup>の分布を明らかにしました。このチャンネルはカルシウムイオンをニューロン内に流入させることにより、小胞からの神経伝達物質の放出を引き起こします。この度、2015年1月7日号の米科学誌ニューロンに掲載される本研究成果は、神経伝達物質放出の精度と効率に関する数十年来の謎を解き明かし、動物の成熟に伴い情報伝達がどのように変化するかについて示唆を与えるものです。

活動電位による膜電位の一過性的な変化は、ニューロン内を伝わり、次のニューロンと隙間(シナプス間隙)を隔てて面するニューロンの末端に到達します。シナプス前末端と呼ばれるこの部位に活動電位が伝わると電位依存性カルシウムチャンネルが開き、カルシウムイオンが流入します。カルシウムイオンはチャンネルの中心から波紋状に拡散し、シナプス小胞と呼ばれる神経伝達物質を含有する小包にぶつかります。カルシウムイオンが小胞上のセンサータンパク質に結合すると、これが引き金となって、小胞がシナプス前末端の細胞膜と融合し、次のニューロンに向かって神経伝達物質をシナプス間隙に放出します。

このようなメカニズムは良く知られているものの、カルシウムが電位依存性チャンネルから小胞への拡散移動する様式については明らかではありません。シナプス前末端の活性部位全体にチャンネルが分布しているとみなす研究者もいれば、チャンネルが輪状に個々の小胞を囲むと提唱する者もいます。そのため、高橋教授のプロジェクトではまず電子顕微鏡を用いて実験を行い、前シナプスの細胞膜を凍結した後に切断することで、カルシウムチャンネルを切断面に露出させました(図1)。その結果、チャンネルは複数集まってクラスターを形成しており、クラスターを構成するチャンネルの個数はクラスターごとに異なっていることがわかりました。

次に、チャンネルクラスターが情報伝達に与える影響を特定するため様々な実験を行い、シミュレーションを行った結果、多数のカルシウムチャンネルから構成されるクラスターではその近くの小胞から神経伝達物質が放出される効率が高くなるという結論に達しました。重要なのは、小胞近くに位置するチャンネルクラスターは、小胞から遠いクラスターよりも速やかに、かつ効率的に神経伝達物質の放出を引き起こし、信号の精度と効率を高めるということです。「小胞上のカルシウムセンサーが小胞からの伝達物質放出を誘発するには、高濃度のカルシウムが必要ですが、小胞から離れたチャンネルから到達するカルシウムは拡散や他のタンパク質との結合により濃度が低くなります」と、高橋教授は述べました。

さらに、高橋教授と共同研究者は実験用ラットを用い、このチャンネルと小胞との間の距離が、個体が発達するにつれてどのように変化するか、また、この距離の変化が情報伝達にどのような影響を与えるのかを調べました。すると、ラットが生後7日目から14日目へと成熟するにつれて、電位依存性チャンネルと小胞の間の距離は30ナノメートルから20ナノメートルに短縮することが分かりました。同教授は、「このチャンネル小胞間の距離の短縮は著しい生後発達変化で、成熟したラットではカルシウムがシナプス前末端に流入した後、はるかに迅速に小胞からの放出が起きることを示し、信号伝達の手速は30%も上がります」と、説明しました。

この結果に基づいて高橋教授らは神経科学研究に普遍的に応用可能な外縁放出モデルを提唱しました(図2)。このモデルでは、カルシウムチャンネルがクラスターの形で存在し、小胞上のカルシウムセンサーはチャンネルクラスターから様々な距離に存在することを前提として、両者間の距離を測定する方法を提案するものです。「クラスターの中心から距離を測ると、クラスターのサイズによって測定距離が変わってしまいます」と、同教授は説明します。そのため、電位依存性チャンネルクラスターと小胞の間の距離の測定は、クラスターの中心からではなくクラスター外縁を起点として測定することを提案しています。この新しいモデルに基づいて計算した距離を用いれば、生後発達と共に情報伝達の精度が上昇することが説明できます。

「逆に、何らかの原因でこの距離が拡大すると神経情報系の精度が低下する結果、記憶形成をはじめとする中枢神経機能が妨げられる可能性があります」と、高橋教授は語りました。

本研究は、独立行政法人科学技術振興機構(JST) 戦略的創造研究推進事業(CREST)の一環として行われました。

## 【発表論文 詳細】

発表先および発表日:

Neuron(ニューロン) 2015年1月7日号

論文タイトル: Nanoscale distribution of presynaptic Ca<sup>2+</sup> channels and its impact on vesicular release during development

(シナプス前末端カルシウムチャネルの微細分布と、それが生後発達途上で伝達物質の開口放出に与える影響)

著者: Yukihiro Nakamura,<sup>1,2,3,4</sup> Harumi Harada,<sup>5,6</sup> Naomi Kamasawa,<sup>5,8</sup> Ko Matsui,<sup>5,9</sup> Jason S. Rothman,<sup>7</sup> Ryuichi Shigemoto,<sup>5,6</sup> R. Angus Silver,<sup>7</sup> David A. DiGregorio,<sup>3,4,\*</sup> and Tomoyuki Takahashi<sup>1,2,\*\*</sup>

1 Laboratory of Molecular Synaptic Function, Graduate School of Brain Sciences, Doshisha University, Kyoto 610-0394, Japan

2 Cellular & Molecular Synaptic Function Unit, Okinawa Institute of Science and Technology (OIST) Graduate University, Okinawa 904-0495, Japan

3 Laboratory of Dynamic Neuronal Imaging, Institut Pasteur, 25 rue du Dr Roux, 75724 Paris Cedex 15, France

4 CNRS UMR 3571, 25 rue du Dr Roux, 75724 Paris Cedex 15, France

5 Division of Cerebral Structure, Department of Cerebral Research, National Institute for Physiological Sciences, Myodaiji, Okazaki 444-8787, Japan

6 Institute of Science and Technology Austria, A-3400 Klosterneuburg, Austria

7 Department of Neuroscience, Physiology and Pharmacology, University College London, Gower Street London WC1E 6BT, UK

8 Present address: Electron Microscopy Facility, Max Planck Florida Institute for Neuroscience, Jupiter, FL 33458, USA

9 Present address: Division of Interdisciplinary Medical Science, Center for Neuroscience, United Centers for Advanced Research and Translational Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Miyagi 980-8575, Japan

\*Correspondence: david.digregorio@pasteur.fr

\*\*Correspondence: ttakahas@mail.doshisha.ac.jp

【本件お問い合わせ先】

<研究に関すること>

沖縄科学技術大学院大学 細胞分子シナプス機能ユニット

教授 高橋智幸

TEL: 098-966-8585 FAX: 098-966-2891

E-Mail: ttakahas@oist.jp

<OIST に関すること>

沖縄科学技術大学院大学 (<http://www.oist.jp>)

コミュニケーション・広報部メディアセクション: 名取 薫

TEL: 098-966-8711 (代表) TEL: 098-966-2389 (直通) FAX: 098-966-2887

E-Mail: kaoru.natori@oist.jp

<http://www.oist.jp>

<沖縄科学技術大学院大学について>

2011年11月に設置された沖縄科学技術大学院大学は、沖縄において世界最高水準の科学技術に関する教育研究を行い、沖縄の自立的発展と世界の科学技術の向上に寄与することを目的としています。2012年9月には18の国と地域から集まった第一期生が入学し、学際的で先端的な教育・研究活動に勤しんでいます。また、OISTでは現在までに、50の研究ユニット(研究員約360名、内、外国人175名)が発足し、神経科学、分子・細胞・発生生物学、数学・計算科学、環境・生態学、物理学・化学の五分野において、研究活動を展開しています。このほか、国際ワークショップやコースの開催など、学生や若手研究者の育成にも力を入れています。

<用語解説>

※1 シナプス小胞: 神経細胞から神経細胞へ神経伝達物質を受け渡すためのシナプスと呼ばれる部位において、伝達物質を放出する側の神経細胞の末端、つまりシナプス前末端に存在している伝達物質を詰め込んだ直径40-50ナノメートルの球状の袋。

※2 電位依存性カルシウムチャンネル: このチャンネルは、細胞膜電位の変化により開口し、細胞内にカルシウムイオンを流入させる。

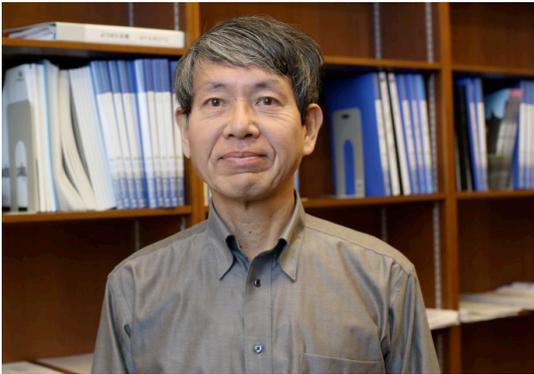


写真1. OIST 細胞分子シナプス機能ユニットを率いる高橋智幸教授

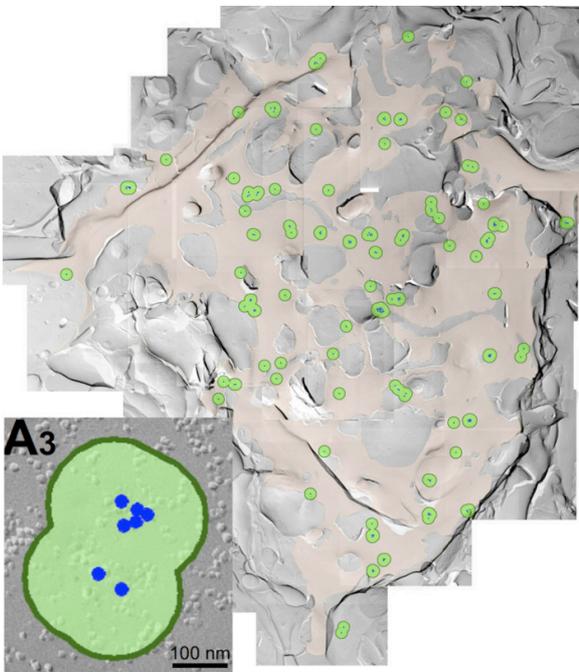


図1. カルシウムチャネルの凍結切断レプリカ画像。  
ラットシナプス前末端における電位依存性カルシウムチャネルクラスター(緑色の円)の分布を示している。拡大図 A3 で各円の中にある小さな青い点が個々のチャネルに相当する。

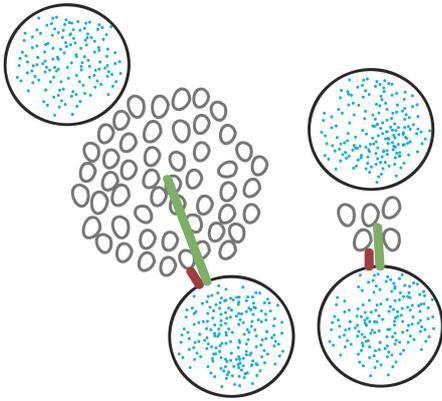


図2. 外縁放出モデル

この図は高橋教授と共同研究者らが提案した新しいモデルを説明したもの。青色の神経伝達物質に埋め尽くされた各円が小胞で、より小さなグレー色の円が電位依存性チャンネルである。緑色の線で示された小胞からチャンネルクラスターの中心までの距離を測定する代わりに、赤色の線で示されたチャンネルクラスターの外縁まで測定する。クラスター中心への距離を測定するとクラスターのサイズによって測定結果が変わってしまう。一方、クラスター外縁までの距離を測定すれば、小胞に最も近いチャンネルとの距離を間違いなく特定することができる。