

SCIENCE TOPICS

マルチパスレギュレーターとしての代謝型グルタミン酸受容体

生理学研究所・神経機能素子研究部門 立山充博

代謝型グルタミン酸受容体は、記憶・学習などに重要な働きを持つ蛋白質です。代謝型受容体はG蛋白質と共役し、細胞内のセカンドメッセンジャー（Ca²⁺やcAMPなど）を介して細胞応答を引き起こします。このようなシグナル伝達では、受容体は一種類のG蛋白質と共役するため、ON/OFF-スイッチとして働くと考えられていました。ところが、代謝型グルタミン酸受容体は複数のG蛋白質と共役して様々な細胞応答をもたらします。今回、われわれは、異なる結合部位を持つグルタミン酸とGd³⁺では、活性化されるシグナル

伝達経路に差異が生ずることを見出しました。この結果は、結合する物質の種類により受容体の活性化型構造が異なり、活性化されるシグナル伝達経路も異なることを示唆しています（図）。すなわち、代謝型グルタミン酸受容体が、単なるON/OFF-スイッチではなく、刺激の種類によって出力の種類を切り換える、マルチパスレギュレーターとして機能するという示唆も示唆しています（Tateyama, M. & Kubo, Y. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., **103** : 1124–1128, 2006）。

〔図は学会ホームページ <http://physiology.jp/>を参照〕

慢性疼痛とBDNFの役割

鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 運動機能修復学講座 機能再建医学 又吉 達

神経栄養因子の一つであるBDNFは、中枢神経系における可塑的な変化に重要な役割を果たしている。本研究ではラット脊髄後角の膠様質細胞から記録を行い、慢性炎症に伴って惹起される可塑的变化に対するBDNFの役割を解析した。BDNFとその受容体のTrkBは炎症初期にのみ発現がみられ、テトロドトキシン抵抗性Naチャンネルを活性化してグルタミン酸放出を増大させた。また、炎症に伴い触覚を伝えるA β 線維が、痛みに関連する膠様質に軸索発芽をおこすため、

触刺激でも痛みを感じるアロディニア（異痛症）の発現機序と考えられた。あらかじめ抗BDNF抗体で処置しておくこと、伝達物質放出や軸索発芽が阻止されアロディニアが減弱した。これらのことからBDNFは痛覚伝達系の可塑性発現における責任分子と考えられ、炎症初期のBDNFの作用を抑制する、または脊髄後角表層における興奮性の増大を減弱する事が、アロディニアや種々の慢性疼痛の治療に有効である可能性が示された（J. Physiol. (London), **569**. 2 : 685–695, 2005）。

[図は学会ホームページ <http://physiology.jp/>を参照]

起電性 Na^+ - HCO_3^- 共輸送体のパッチクランプ法を用いた機能解析

北海道大学大学院獣医学研究科比較形態機能学講座生理学教室 山口聡一郎

起電性 Na^+ - HCO_3^- 共輸送体 (NBCe) は膵臓導管や腎臓近位尿細管などにおける上皮性 HCO_3^- 輸送において重要な役割を果たすと考えられている。しかし、これまで HCO_3^- 輸送上皮に内因性に発現する (ネイティブ) NBCe のトランスポータ電流の電気生理学的性質は明らかにされていなかった。我々は反芻動物耳下腺が非常に高い HCO_3^- 分泌能を有することに着目し、単離ウシ耳下腺腺房細胞にホールセルパッチクランプ法を適用することにより、ネイティブ NBCe 電流の詳細

な電気生理学的及び薬理学的性質を明らかにすることに成功した。このネイティブ NBCe 電流はウシ耳下腺由来 NBCe1-B を強制発現させた HEK293 細胞から観察された NBCe1-B 電流とその特徴が多くの点で一致した。また、セルアタッチモードで測定される K^+ 電流の逆転電位の変化から膜電位変化を推定する方法により、非刺激時のウシ耳下腺腺房細胞の膜電位の形成に NBCe が関与しうることを示した。(J. Physiol. (London), **568**. 1 : 181-197, 2005)

[図は学会ホームページ <http://physiology.jp/> を参照]

成熟脳におけるシナプスの機能維持には神経活動が必要である

東京大学大学院医学系研究科 細胞分子薬理 柿澤 昌

神経回路網が構造的・機能的に維持されることは、蓄えた情報を安定に保持するために不可欠である。しかしながら、記憶・学習の基礎過程とされる神経系の可塑性についての研究が進展する一方で、回路網の維持については多くの点で不明である。我々は、マウス小脳の登上線維—プルキンエ細胞シナプスに着目し、成熟動物において、神経活動がシナプスの機能維持に及ぼす影響について調べた。まず、テトロドトキシン (TTX) を、有機樹脂ポリマーを用いて小脳に持続的・局所的に投与し、神経活動を抑制した。数日後に小脳スライス標本上で電気生理学的解析を行ったところ、登上線維シナプス応答の振幅に減弱が見られ、

これは登上線維終末からのグルタミン酸放出の減少が原因であることが判明した。さらに、シナプス後膜側のAMPA型グルタミン酸受容体の阻害薬、NBQXを同様な方法で投与したところ、TTX投与時と同様に、登上線維からのグルタミン酸放出の減少が見られた。したがって、成熟マウス小脳では、AMPA型グルタミン酸受容体を介するプルキンエ細胞の活動が、何らかの逆行性シグナルを介して、登上線維シナプスの機能を恒常的に維持していることが示された。(Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., **102**: 19180–19185, 2005)

〔図は学会ホームページ <http://physiology.jp/>を参照〕

生理化学分野における最近の会員各位ご自身やその関連分野における目立った研究成果や論争について、学会ホームページ (HP) に簡単に判りやすい解説として取り上げ、生理学会内外に広く生理学の重要性を訴えております。会員の皆様の奮ってのご投稿および候補著者のご推薦をお願いいたします。

なお、そのHP掲載のお知らせのため、テキストは本誌にも自動的に転載・紹介しております。但し、図は直接学会HPをご参照いただきますようお願いいたします。編集・広報幹事