

AMPA 受容体トラフィック研究の新展開 (S11)

脳の興奮性シナプス伝達の多くを担う AMPA 型グルタミン酸受容体 (AMPA 受容体) のシナプス局在は極めて動的に制御される。神経伝達物質受容体のターンオーバーは遅く数日から数週を要するとの古典的概念にパラダイムシフトが生じたのは、シナプス可塑性に伴い AMPA 受容体サブユニットが急速にシナプス移行することを示した 1990 年代後半の林と Malinow らの研究に端を発する。以降、蛍光タンパクや抗体標識粒子ならび量子ドットなど様々なタグを用いて分子動態を可視化することにより、シナプス後部の AMPA 受容体がシナプス外膜ならびに細胞内 (小胞体) の予備プールからダイナミックな供給を受けるという AMPA 受容体トラフィックの概要が明らかになった。しかしながら、その分子レベルでの調節機構や生理的意義については未だ不明な点も多い。本シンポジウムでは、それぞれ独自のアプローチで AMPA 受容体トラフィック研究を推進する第一線の 4 名の研究者が最新の研究成果を発表した。平野 (京都大学) (以下敬称略) は、培養細胞において TIRF (全反射蛍光顕微鏡) イメージングの手法により 1 分子レベルでの AMPA 受容体サブユニットの動態を解析した結果を報告した。ガラス面上に直接シナプス後部の構造を形成させ AMPA 受容体の開口放出を可視化した映像が印象的であった。細胞内予備プールの AMPA 受容体が細胞膜に移行する際に小胞体の開口放出のメカニズムが関与することが知られていたが、開口放出がシナプス後部で生じるのかあるいはシナプス周辺部で生じるのかについては議論が分かれている。平野らの結果は、シナプス後部で開口放出が生じることを直接的に示したのとして興味深い。さらに長期増強に伴い AMPA 受容体サブユニットごとに異なる時間経過でシナプスに輸送されるとの結果は、長期増強のシナプス後部での発現メカニズムの一端として重要であると考えられた。神谷 (北海道大学) は光不活化法を用いた AMPA 受容体の動態解析について報告した。光反応性 AMPA 受容体ブロッカーである ANQX は光照射により AMPA 受容体と不可逆的に結合する。この性質を利用して ANQX 投与と短時間の光照射を組み合わせると細胞外 AMPA 受容体を阻害し、興奮性シナプス後電位 (EPSP) の回復経過を測定することでシナプス移行の速度を評価した。光不活化後の EPSP の抑制は持続的で、静止状態では数時間にわたって回復せず、細胞内プールからの定常的なシナプス移行はほぼ生じないと考えられた。長期増強誘発の直後に光不活化を行った場合には EPSP の回復の加速がみられ、可塑性発現に伴う AMPA 受容体のシナプス移行を反映すると考えられた。蛍光タンパクよりはるかに分子サイズの小さな化合物である ANQX を用いることで、より生理的な条件での AMPA 受容体のシナプス移行の時間経過を解析することが可能となった。細胞内予備プールの AMPA 受容体は、高頻度刺激を与えた直後にシナプスの細胞膜に補給されることがわかった。高橋 (横浜市立大学) は、生体内での AMPA 受容体トラフィックの調節機構に関する研究を紹介した。GluA1 サブユニットをウイルスベクターで導入した個体から得られたスライスにおいて AMPA 受容体

SYMPOSIA 掲載形式について (おことわり) : SYMPOSIA~第 90 回日本生理学会大会から~は、第 90 回大会の各シンポジウムで発表された成果を専門外の会員にも分かりやすくお伝えすることを目的に、各オーガナイザーおよびシンポジストの皆様のご協力を仰ぎ、掲載が実現しました。しかしながら、年間印刷ページ数の制約から、印刷版ではオーガナイザーによるシンポジウム要旨のみを掲載し、各シンポジスト発表要旨につきましては WEB 版にのみ掲載することになりました。なお、WEB 版ではオリジナルのカラー図版をご覧いただけます。

<http://physiology.jp/exec/nisseishi/>

の内向き整流性を調べる電気生理学的標識法を用いて AMPA 受容体のシナプス移行の程度が計測できる。発達期には、ひげ感覚依存的にバレル皮質のシナプスで AMPA 受容体のシナプス移行が生じることを示した。この経験依存的可塑性は成体では顕著にはみられないが、この分子的背景は明らかでない。軸索伸長阻害因子の遺伝子欠損動物での電気生理学的標識法による解析から、この分子を介するシグナルが成体のシナプスで可塑性を抑制している可能性を示唆した。幸田（慶應義塾大学）は、小脳シナプスでの長期抑圧と AMPA 受容体トラフィックに関する研究を報告した。82 受容体欠損マウスでは長期抑圧が低下しているが、メカニズムの詳細は不明である。分子生物学手法と電気生理学的手法を組み合わせた多面的な解析による膨大なデータから、82 受容体が AMPA 受容体サブユニット GluA2 のチロシン脱リン酸化を介して長期抑圧を抑制していると結論した。先端的イメージング、ケミカルバイオロジー、遺伝子改変動物やウイルスベクターを用いた解析などこれらの発表の切り口は大きく異なるものの、何れも極めて独自性が高い内容であった。今後の研究展開が期待される内容ばかりであり、また、討論を通じて未解決の課題や今後の課題や方向性が明確になったこともシンポジウムの収穫となった。あらためてシンポジストと参加者の皆様に感謝申し上げる次第である。

神谷 温之（オーガナイザー、北海道大学医学研究科神経生物学分野）

シンポジウム S11 の各シンポジストの発表要旨は WEB 版をご覧ください（筆頭著者名・講演タイトルは以下の通りです）。

平野丈夫『シナプス可塑性時の AMPA 受容体動態の可視化』P.1

神谷温之『AMPA 受容体ダイナミクスの光化学的解析』P.2

高橋琢哉『環境によって制御される経験依存的 AMPA 受容体シナプス移行』P.2

幸田和久『デルタ 2 グルタミン酸受容体は如何に LTD を制御するか』P.3