

■研究のねらい

シナプス可塑性は、行動レベルの可塑性である記憶・学習の基礎的構成要素であると期待されている。シナプス可塑性にはシナプス伝達効率が上昇する場合と下降する場合とがあり、それぞれシナプス伝達長期増強およびシナプス伝達長期抑圧と呼ばれる。増強・抑圧とも、その誘導に際して細胞内カルシウムの増加する必要があることが知られている。ところがいったんカルシウムが増加しても、ある時には増強がおり、また別な時には抑圧が起こる。すなわち、増強と抑圧とがうまく弁別して誘導されるよう仕組みられている。この弁別の仕組みを、脳細胞ひとつの知と比喩的によぶこともできるだろう。本来の意味での知は多細胞系としての脳に固有の現象と考えられるが、その知の起源は存外たった一個の脳細胞の中に萌芽的に存在するのかもしれない。

シナプス可塑性の誘導に必要な細胞内情報伝達機構は、(i)細胞が外部信号を受容し、(ii)その受容部から他の部位へとメッセージが伝えられ、(iii)そのメッセージに応じて細胞が反応する、という一連の過程からなっている。この研究計画の開始時点では、(i)の受容機構については、LTP に関して NMDA 受容体や電位感受性 Ca^{2+} チャンネルの必要性が解きあかされ、また代謝型グルタミン酸受容体の不可欠性も主張されていた。細胞内カルシウム上昇へとつながるような受容機構が重要であるということが、繰り返し確認されていた。(iii)については、種々のリン酸化酵素や脱リン酸化酵素の重要性に言及されていた。ところが、(ii)のメッセージの実体とその仕組みは、研究上の盲点となっていて、 Ca^{2+} が

媒体であること以外は不明確だったし、その事情は現在でも同じである。「 Ca^{2+} の時間的空間的分布が何らかの情報を媒介している」という仮説のもとに、この盲点に取り組むことを狙った。この仮説をもっと一般化して、細胞内情報伝達分子である細胞内カルシウムの呈する複雑な振る舞い

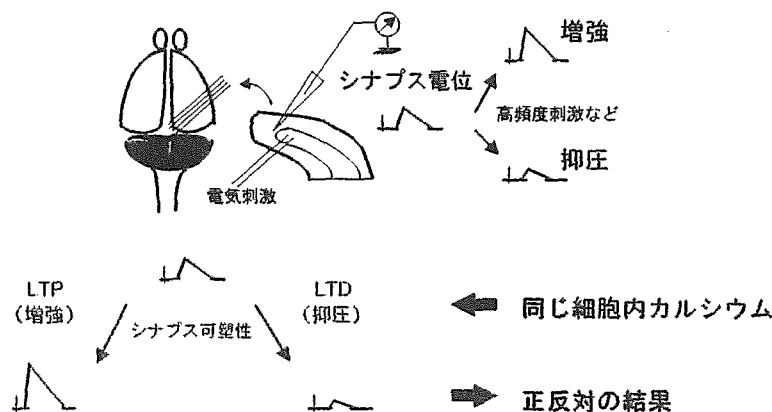


図1 シナプス伝達長期増強と抑圧：カルシウムに依存

が情報の本体であると捕らえて、これをカルシウム複雑系と名付けた。この仮説を追求することは、「単一の細胞内情報伝達分子が如何にして複数のメッセージを伝えうるか」という細胞生物学の一般問題にアプローチすることでもある。

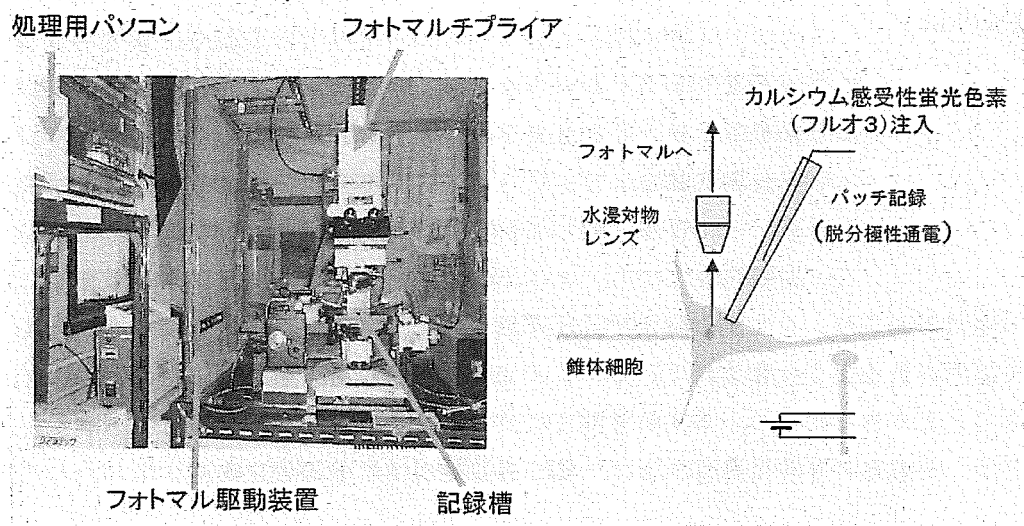


図2 細胞内カルシウムの計測手順

(高時間分解能: 毎秒1000回/1点計測)

■研究の成果

細胞内カルシウムを高時間分解能で測定できるようにした。

視覚皮質スライス中の錐体細胞において細胞内カルシウムを増加させた時、その増加様式には時間的多相性のあることがわかった。増加相は少なくとも2相に区別することが出来て、早期に起こる緩徐な増加相とそれに遅れて起こる後期急峻増加相とに明白に別れた。

その出現メカニズムを調べたところ、早期緩徐相は電位依存性カルシウムチャンネルに依存する細胞外カルシウムの細胞内への流入に起因し、後期急峻相は細胞内小胞体から

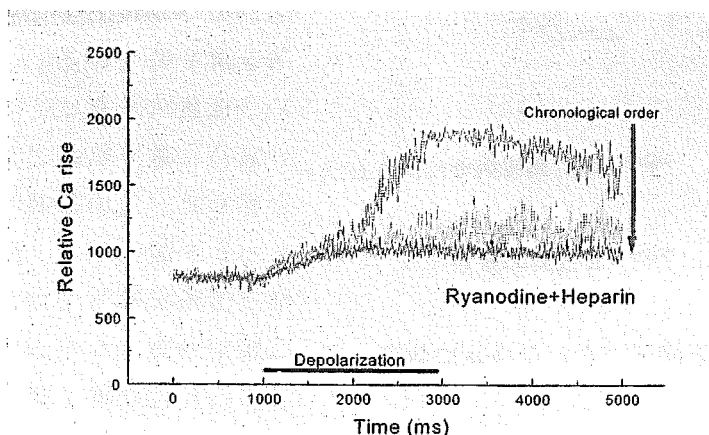


図3 後期急峻相の細胞内小胞体依存性

のカルシウム放出によっていることが明らかになった。

ついで、細胞内カルシウムのこのような多相的增加パターンを人為的に作り出すことを試みた。後期急峻相は細胞内小胞体からの急激なカルシウム放出によると考えられるので、視覚皮質スライス中の錐体細胞においてケージ化合物を利用して、これを人為的に起こさせた。

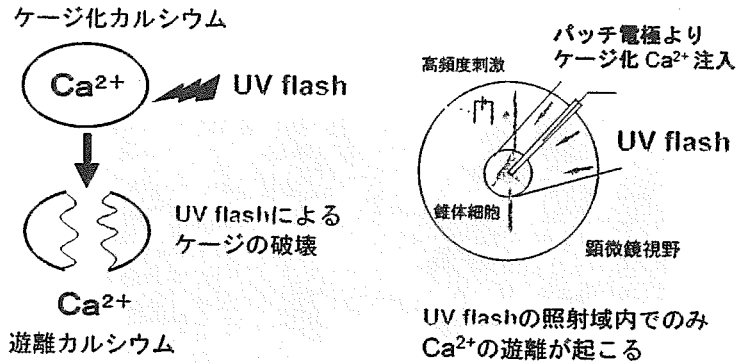


図4 細胞内カルシウム増加パターンの創出

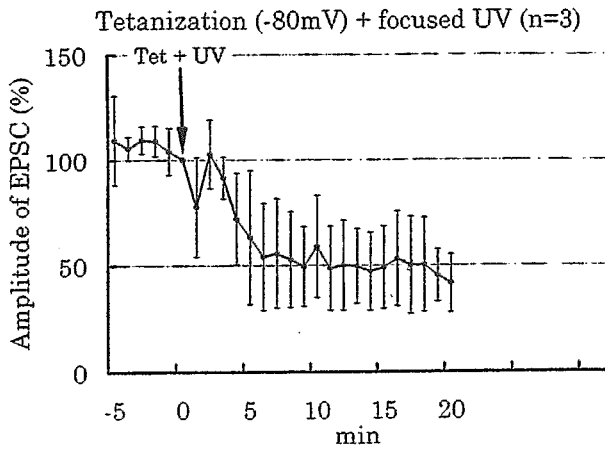
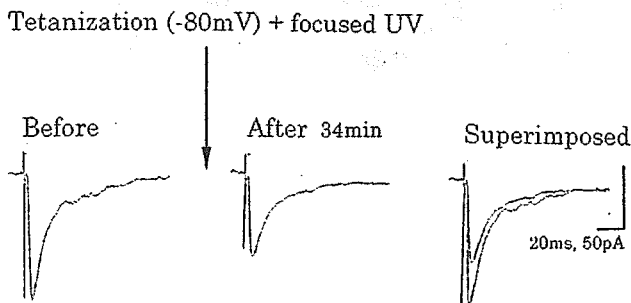


図5 ケージ化カルシウムによる細胞内カルシウム増加のシナプス伝達抑圧への効果

その結果、こうしたカルシウム放出がシナプス伝達長期抑圧に促進的に作用することがわかった。この結果は、ある特定のカルシウム増加パターンがシナプス抑圧と密接に関連していることを意味し、複雑な細胞内カルシウム変動がシナプス可塑性の誘導において特異的情報の担い手として働いていることを強く示唆するものである。

■今後の展望

複雑な細胞内カルシウム変動とシナプス可塑性との関連を探るといふ究極目的に向けて、もう一段複雑な細胞内カルシウム変動を人為的に作り出して研究していきたい。

当面は複雑な細胞内カルシウム変動とシナプス可塑性との関連をさらに深く探るために、種々のタイプの細胞内カルシウム変動を人為的に作り出して研究していきたい。また、カルシウム以外でシナ

プス可塑性に関与する分子は多く知られており、これらの分子の活性化や失活が細胞内カルシウム変動とシナプス可塑性の関連をどのように修飾するかという課題にこれから取り組んでいく。

今後、カルシウム分布の多様性・シナプス可塑性の誘導・カルシウム以外の分子の関与という三者の相互関係を明らかにしていく。

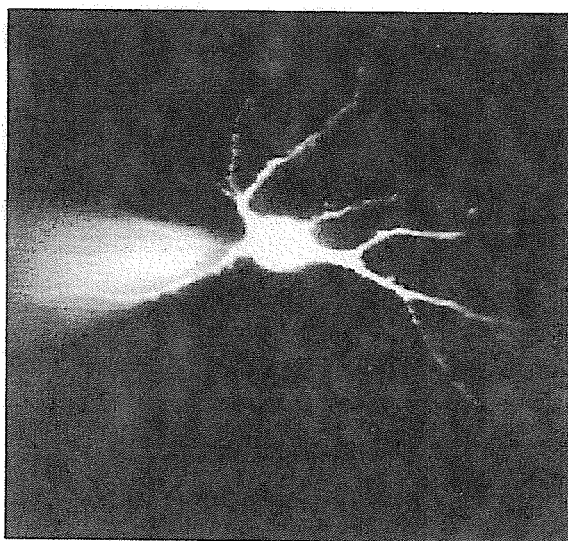


図6 細胞内カルシウムイメージング

スライス培養された視覚皮質錐体細胞

(カルシウム感受性蛍光色素フラ2注入)

■発表論文リスト

- ・ 加藤伸郎：ブレインサイエンス最前線 '96、佐藤昌康編 9名分担執筆 第四章「シナプス可塑性に関与するカルシウム信号系」59 - 68 ページ、講談社サイエンティフィック、1995
- ・ 加藤伸郎：シナプス可塑性とカルシウム、医学のあゆみ 173:964-965, 1995
- ・ Yoshimura H, Kato N: Attenuation of Mg^{2+} -block of synaptic N-methyl-D-aspartate receptors in the visual cortex of rats raised under optic nerve blockade, Brain Res 733:108-112, 1996