

研究種目：基盤研究（S）  
研究期間2007-2011  
課題番号：19100005  
研究課題名（和文）活動依存的カルシウム流入による競合的シナプス回路発達の共通原理の  
解明  
研究課題名（英文）Molecular mechanisms for calcium-mediated refinement of  
competitive synaptic wiring in the brain  
研究代表者 渡辺 雅彦 (WATANABE MASAHIKO)  
北海道大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号：70210945

研究代表者の専門分野：神経解剖学  
科研費の分科・細目：神経科学・神経科学一般  
キーワード：

1. シナプス 2. 脳 3. 発達 4. 小脳 5. 大脳皮質

#### 1. 研究計画の概要

生後早期の発達過程において、経験・訓練・学習に伴うシナプスの使用状況に応じてシナプス回路の強化と除去が起こる。その結果、未熟なシナプス回路は機能的で正確な投射関係を備えたシナプス回路へとリファインされ、認知・言語・技能・知能などの神経機能が飛躍的に発達する。現在、シナプスにおけるグルタミン酸受容体 (GluR) の活性化とそれによる細胞内  $Ca^{2+}$  濃度や伝達効率の変化が、この活動依存的なシナプス回路発達を促進することがわかってきている。本研究では、GluR およびその下流で細胞機能制御に関わる分子群に着目し、競合的なシナプス回路の発達・維持の分子細胞機構を、神経解剖学・神経生理学・発生学・行動学の観点から解析することにより、その共通原理を解明する。

#### 2. 研究の進捗状況

現在までに、以下の研究成果を上げている。

##### (1) 登上線維単一支配の分子機構

- ・生後第2週に樹状突起支配へとトランスロケートするのは優勢な1本の登上線維のみで、この過程をP/Q型カルシウムチャンネルが制御する。
- ・生後第2週に起こるもう一つの変化は、登上線維が周囲のプルキンエ細胞に投射する側枝の除去で、この過程を代謝型グルタミン酸受容体 mGluR1 が制御する。
- ・成体期において勝ち残った登上線維の上行枝は側方側枝を派出する。グルタミン酸受容体 GluD2 やグルタミン酸トランスポーター GLAST は、この側枝のシナプス形成能を抑制することで単一支配が維持される。

##### (2) 小脳平行線維シナプス形成の分子機構

- ・顆粒細胞からの分泌後、Cbln1 は Cbln3 と複合体を形成して平行線維シナプスのシナプス間隙に濃縮して局在する。
- ・Cbln1 と GluD2 は直接分子結合を行い、平行線維シナプスの形成と維持に関わる。
- (3) シナプス形成部位の制御機構
  - ・カルシニューリンは興奮性シナプスと抑制性シナプスの形成部位の選別に関わる。
- (4) 体性感覚野の臨界期発達制御機構
  - ・NMDA 型グルタミン酸受容体の GluN2B はバレルの形成から臨界期終了までの時間的発達を早め、GluN2D はこれを送らせるように拮抗する。
  - ・グルタミン酸トランスポーターGLT1 は障害誘導性の臨界期可塑性を増大させる分子機構である。

#### 3. 現在までの達成度

①当初の計画以上に進展している。

(理由) 研究成果の一部を、過去3年間で計98編の英文原著論文として出版している。

#### 4. 今後の研究の推進方策

この3年間で得られた研究成果をさらに発展し完成するとともに、順次論文として成果を公表する予定である。

#### 5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計92件)

1. Matsuda K, Miura E, Miyazaki T, Kakegawa W, Emi K, Narumi S, Fukazawa

- Y, Itoh-Ishida A, Kondo T, Shigemoto R, Watanabe M, Yuzaki M: Cbln1 is a ligand for an orphan glutamate receptor d2, a bidirectional synaptic organizer. **Science**, in press.
2. Yamasaki M, Matsui M, Watanabe M: Preferential localization of muscarinic M1 receptor on dendritic shaft and spine of cortical pyramidal cells and its anatomical evidence for volume transmission. **J. Neurosci**, in press.
  3. Pernia-Andrade AJ, Kato A, Witschi R, Nyilas R, Katona I, Freund TF, Watanabe M, Filitz J, Koppert W, Schüttler J, Guangchen J, Neugebauer V, Marcasino G, Lutz B, Vanegas H, Zeilhofer HU: Endocannabinoids and CB1 receptors mediate C-fiber-dependent heterosynaptic plasticity in spinalcord. **Science**, 325:760-764, 2009.
  4. Akashi K, Kakizaki T, Kamiya H, Fukaya M, Yamasaki M, Abe M, Natsume R, Watanabe M, Sakimura K: NMDA receptor GluN2B (GluRe2/NR2B) subunit Is crucial for channel function, postsynaptic macromolecular organization, and actin cytoskeleton at hippocampal CA3 synapses. **J. Neurosci** 29:10869-10882, 2009.
  5. Hashimoto K, Ichikawa R, Kitamura K, Watanabe M, Kano M: Translocation of a "winner" climbing fiber to the Purkinje cell dendrite and subsequent elimination of "losers" from the soma in developing cerebellum. **Neuron** 63:106-118, 2009.
  6. Watase K, Barrett CF, Miyazaki T, Ishiguro T, Ishikawa K, Hu Y, Unno T, Sun Y, Kasai S, Watanabe M, Gomez CM, Mizusawa H, Tsien RW, Zoghbi HY: Spinocerebellar ataxia type 6 knock-in mice develop a progressive neuronal dysfunction with age-dependent accumulation of mutant Cav2.1 channels. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 105:11987-11992, 2008.
  7. Ito-Ishida A, Miura E, Emi K, Matsuda K, Iijima K, Narumi S, Kondo T, Kohda K, Watanabe M, Yuzaki M: Cbln1 Regulates Rapid Formation and Maintenance of Excitatory Synapses in Mature Cerebellar Purkinje Cells in vitro and in vivo. **J. Neurosci**, 28:5920-5930, 2008.
  8. Cueni L, Canepari M, Lujan R, Watanabe M, Bond CT, Adelman JP, Luthi A: Dual coupling of T-type Ca<sup>2+</sup> channels shapes sleep-related oscillations in thalamic dendrites. **Nature Neurosci**, 11:683-692, 2008.
  9. Takasaki C, Okada R, Mitani A, Fukaya M, Yamasaki M, Fujihara Y, Shirakawa T, Tanaka K, Watanabe M. Glutamate transporters regulate lesion-induced period plasticity in the developing somatosensory cortex. **J. Neurosci**, 28:4995-5006, 2008.
  10. Matsuda S, Miura E, Matsuda K, Kakegawa W, Kohda K, Watanabe M, Yuzaki M: Accumulation of AMPA receptors in autophagosomes in neuronal axons lacking adaptor protein AP4. **Neuron** 57:730-745, 2008.
  11. Kakegawa W, Miyazaki T, Emi K, Matsuda K, Kohda K, Motohashi J, Mishina M, Kawahara S, Watanabe M, Yuzaki M. Differential regulation of synaptic plasticity and cerebellar motor learning by the C-terminal PDZ-binding motif of GluRd2. **J. Neurosci** 28:1460-0468, 2008
  12. Nishiyama H, Fukaya M, Watanabe M, Linden D: Axonal motility and its modulation by activity are branch-type specific in the intact adult cerebellum. **Neuron** 56:472-487, 2007.
  13. Uchigashima M, Fukaya M, Watanabe M, Kamiya H: Evidence against GABA release from glutamatergic mossy fiber terminals in the developing hippocampus. **J. Neurosci**. 27:8088-8100, 2007.
  14. Uchigashima M, Narushima M, Fukaya M, Katona I, Kano M, Watanabe M: Subcellular arrangement of molecules for 2-arachidonoyl-glycerol-mediated retrograde signaling and its physiological contribution to synaptic modulation in the striatum. **J. Neurosci.**, 27:3663-3676, 2007.
- [学会発表] (計 22 件)
1. Watanabe M: Coordinated molecular organization of 2-arachidonoyl glycerol-mediated endocannabinoid signaling triggered by mGluR activation. 6th International Meeting on Metabotropic Glutamate Receptors. Sicily (Italy), September 14-19, 2008.
  2. Watanabe M: Glutamate transporters provide a 'winner-takes-more' strategy to activity-dependent synapse refinement. The 38th Seiriken/Soukandai International Conference (Stock and flow of functional molecules in synapses. Okazaki (Japan), March 17-19, 2008.
- [図書] (計 1 件)
- 渡辺雅彦：みる見るわかる脳・神経科学入門講座 改訂版、前編、後編、羊土社、2008年
- [産業財産権]
- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)
- [その他]