

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月 31日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21500303

研究課題名（和文） 神経可塑性の誘導閾値制御における代謝型グルタミン酸受容体の役割の解明

研究課題名（英文） Metabotropic glutamate receptor gates LTP induction in hippocampus

## 研究代表者

渡部 文子（Ayako M. Watabe）

東京慈恵会医科大学・医学部・講師

研究者番号：00334277

## 研究成果の概要（和文）：

記憶・学習に深く関与する海馬での神経可塑性においてはNMDA型グルタミン酸受容体(NMDAR)が重要な役割を担うことが知られている一方、代謝型グルタミン酸受容体(mGluR)の役割には不明な点が多い。今回我々は、脱分極パルスによりVDCC依存性かつ非ヘブ型(LTP)が誘導されること(*J. Neurosci.* 29: 11153, 2009)、さらにmGluR5がIP3受容体、L型VDCCと機能的複合体を形成し、このLTPを増強することを見出した(*J. Physiol.* 2012 in press)。今後はこれらmGluR依存性非ヘブ型可塑性と従来のNMDA依存性ヘブ型可塑性との相互作用およびその生理的意義解明を目指したい。

## 研究成果の概要（英文）：

Long-term potentiation (LTP) of synaptic transmission has been regarded as the neuronal basis underlying memory formation. In the CA1 region of the hippocampus, LTP induction has been supposed to require the coincident activation of pre- and postsynaptic neurons, as described in Hebbian hypothesis. Since the  $Ca^{2+}$  influx through N-methyl-D-aspartate receptors (NMDARs) plays a crucial role in the induction of LTP, NMDARs, with their characteristics as a coincident detector, are widely accepted as the molecular basis of Hebbian LTP. In contrast, the role of  $Ca^{2+}$  influx through voltage-dependent calcium channels (VDCCs) has not been fully addressed yet. Here, we found that LTP can be induced by postsynaptic repetitive depolarization alone in the absence of presynaptic inputs, which was dependent on VDCCs instead of NMDARs, and this form of LTP was non-Hebbian neuron-wide nature.

Also, while the metabotropic glutamate receptor (mGluR) is supposed to modulate VDCCs, its role in LTP has not been well characterized yet. By using subtype-specific knockout mice, we found that mGluR5 induces facilitation of the depolarization-evoked calcium current, which is dependent on the activation of calcium-induced calcium release (CICR) triggered by VDCC. We also showed that mGluR5 enhanced VDCC-dependent LTP of synaptic transmission. We found that L-type VDCCs and

mGluR5 form a complex by coimmunoprecipitation, suggesting that the specific functional coupling between mGluR5, InsP<sub>3</sub> receptors (InsP<sub>3</sub>Rs) and L-VDCCs played a pivotal role in the calcium-current facilitation.

Taken together, the present study has identified a novel mechanism of the interaction between the mGluR and calcium signaling, and suggested contribution of mGluR5 to neuron-wide non-Hebbian plasticity which works in concert with synapse-specific Hebbian plasticity to help information processing in memory formation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経科学一般

キーワード：①脳・神経 ②可塑性 ③代謝型受容体 ④NMDA受容体 ⑤VDCC

1. 研究開始当初の背景

記憶・学習に深く関与する海馬での神経可塑性においては NMDA 型グルタミン酸受容体 (NMDAR)が重要な役割を担うことが知られている一方、代謝型グルタミン酸受容体 (mGluR)の役割には不明な点が多い。これまで、mGluR 刺激による NMDA 電流の増大 (*J. Neurosci.*22: 5452, 2002)やリン酸化の亢進 (*J. Neurosci.* 24:9161, 2004) などが報告されていることから、mGluR が NMDAR の機能制御を介して可塑性誘導閾値を制御する可能性が示唆される。一方、mGluR による電位依存性カルシウムチャネル (voltage-dependent calcium channel; VDCC)の修飾も示唆されている (*Nature*, 382:719, 1996)。以上の経緯から mGluR のターゲットとして NMDAR や VDCC が想定されるが、生化学的解析や一部薬理学

的手法による可塑性制御への関与の報告はあるものの、海馬における可塑性誘導閾値制御への関与とその生理的意義に関する体系立てた報告は未だ無いのが現状である。

2. 研究の目的

以上のような背景をふまえ、本研究では可塑性誘導閾値調節における mGluR の役割を、特に NMDAR および VDCC の機能制御に焦点をあてて明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

実験は6~10週齢の雄性C57BL/6Jマウスより急性海馬切片を調整して行った。CA1領域神経細胞から電位固定記録法を用いてシャッフアー側枝刺激により誘発される興奮性シナプス後電流 (EPSC) を記録した。パッチ電極から様

々な脱分極パルスを与えその効果を検討し、合わせてVDCCによるカルシウム電流を薬理学的手法を用いて単離し、その修飾作用を検討した。

#### 4. 研究成果

脱分極パルスによるシナプス応答は mGluR によって修飾を受ける可能性が示唆されている (*Neuron*, 9:1175, 1992)。今回我々は海馬急性切片の CA1 領域において、脱分極パルスによるパターン刺激により VDCC 依存的 NMDAR 非依存的である非ヘブ型の LTP を見出した (*J. Neurosci.* 29: 11153, 2009)。さらに薬理的、生化学的手法を用いて、この VDCC 依存的 LTP が mGluR 刺激により増強すること、また mGluR5 欠損マウスにおいてこの増強効果が消失していることを初めて見出した (*J. Physiol.*, *in press*)。

#### 5. 主な発表論文等

(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 7 件)

1. Kato, H., Kassai, H., Watabe, A.M., Aiba, A., and Manabe, T. Functional coupling of the metabotropic glutamate receptor, InsP3 receptor and L-type Ca<sup>2+</sup> channel in mouse CA1 pyramidal cells  
*J. Physiol.* *In press*
2. Nomoto, M., Takeda, Y., Uchida, S., Mitsuda, K., Enomoto, H., Saitoh, K., Watabe, A.M., Kobayashi, S., Masushige, S., Manabe, T., Satoshi Kida S. Dysfunction of the RAR/RXR signaling pathway in the forebrain impairs hippocampal memory and synaptic plasticity  
*Molecular Brain* (2012) Feb 8: 5 (8)
3. Arima-Yoshida, F., Watabe, A.M., Manabe, T. The mechanisms of the strong inhibitory modulation of long-term potentiation in the rat dentate gyrus.

*Eur J Neurosci.* (2011)  
33(9):1637-46.

4. Moody, T., Watabe, A.M., Indersmitten, T., Noboru H. Komiyama, N.H., Grant, S.G.N., and Thomas J. O' Dell T.J.  $\beta$ -Adrenergic Receptor Activation Rescues Theta Frequency Stimulation-Induced LTP Deficits in Mice Expressing C-Terminally Truncated NMDA Receptor GluN2A Subunits.  
*Learning and Memory*, 18: 118-127 (2011)
  5. Yamamoto K., Noguchi J., Yamada C., Watabe, A.M., and Kato F. Distinct target cell-dependent forms of short-term plasticity of the central visceral afferent synapses of the rat.  
*BMC Neuroscience* (2010) 11:134
  6. Taniguchi, S., Nakazawa, T., Tanimura, A., Kiyama, Y., Tezuka, T., Watabe, A.M., Katayama, N., Yokoyama, K., Inoue, T., Izumi-Nakaseko, H., Kakuta, S., Sudo, K., Iwakura, Y., Umemori, H., Inoue, T., Murphy, N.P., Hashimoto, K., Kano, M., Manabe, T., and Yamamoto, T. Involvement of NMDAR2A tyrosine phosphorylation in depression-related behavior.  
*EMBO J.* 28(23):3717-29 (2009)
  7. Kato, K.K., Watabe, A.M., and Manabe, T. Non-Hebbian synaptic plasticity induced by repetitive postsynaptic action potentials.  
*J. Neurosci.* 29: 11153-11160 (2009)
- [学会発表] (計 12 件)
1. Ochiai, T., Takahashi, Y., Asato, M., Watabe, A.M., Ohsawa, M., Kamei, J., Kato, F.  
神経障害性疼痛を示す糖尿病マウスにおける扁桃体シナプス伝達増強 Potentiated synaptic transmission in the nociceptive amygdala of diabetic mice with neuropathic pain 第85回日本薬理学会 京都 2012/3/14-16
  2. Ochiai, T., Takahashi, Y., Asato, M., Watabe, A.M., Ohsawa, M., Kamei, J.,

- Kato, F.  
 Presynaptic mechanisms underlie synaptic potentiation in the nociceptive amygdala in diabetes-linked neuropathic pain  
 41st Annual meeting for the Society for Neuroscience  
 Washington DC 2011/11/12-16
3. Nagase, M., Watabe, A. M., Kato, F.  
 Maintenance of synaptic transmission depends more on monocarboxylate transport at a higher frequency  
 41st Annual meeting for the Society for Neuroscience  
 Washington DC 2011/11/12-16
  4. 高橋由香里、永瀬将志、落合敏平、安井豊、中尾彩乃、渡部文子、高木聡、佐藤優、奥津裕也、守口徹、佐藤薫、加藤総夫  
 胎生～新生期における化学暴露が扁桃体神経興奮性に及ぼす影響の多面的評価法 Multiple parameter evaluation of the altered neuronal excitability in the central amygdala of the rats with perinatal administration of ethanol, nicotine and valproate  
 第34回日本神経科学学会大会 横浜  
 2011/9/14-17
  5. Nagase, M., Watabe, A. M., Kato, F.  
 シナプス伝達維持におけるモノカルボン酸トランスポーター依存性エネルギーの役割 Synapse type-dependent contributions of MCT-dependent energy supply to the maintenance of transmission in the rat brain  
 第34回日本神経科学学会大会 横浜  
 2011/9/14-17
  6. Ochiai, T., Takahashi, Y., Asato, M., Watabe, A. M., Ohsawa, M., Kamei, J., Kato, F.  
 神経障害性疼痛を伴う糖尿病マウスにおける侵害受容性扁桃体のシナプス伝達増強 Potentiated synaptic transmission in the nociceptive amygdala of diabetic mice with neuropathic pain  
 第34回日本神経科学学会大会 横浜  
 2011/9/14-17
  7. Nagase, M., Watabe, A. M., Kato, F.  
 Maintenance of synaptic transmission depends on lactate transport through monocarboxylate transporter  
 第88回日本生理学会大会  
 学会は誌上開催に変更(2011/3/28)
  8. Ochiai, T., Takahashi, Y., Asato, M., Watabe, A. M., Ohsawa, M., Kamei, J., Kato, F.  
 Potentiated synaptic transmission in the nociceptive amygdala of diabetic mice with neuropathic pain behaviors  
 第88回日本生理学会大会  
 学会は誌上開催に変更(2011/3/28)
  9. Kato, H., Watabe, A. M., Aiba, A., Manabe, T.  
 Activation of the mGluR5 increases L-VDCC currents and facilitates VDCC-dependent LTP in the CA1 region of the hippocampus  
 SFN 40th Annual meeting for the Society for Neuroscience  
 San Diego, Nov. 13-17, 2010
  10. Hamada, S., Ogawa, I., Kiyama, Y., Watabe, A. M., Kassai, H., Nakao, K., Aiba, A., Manabe, T.  
 The replacement of GluN2B with GluN2A increases synaptic trafficking of AMPA receptors in the neonatal mouse brain  
 第33回日本神経科学大会  
 Neuro2010 神戸 2010/9/2-4
  11. Takahashi, Y., Nakao-Iwase, A., Watabe, A. M., Kato, F.  
 Altered characteristics of vesicular release at the nociceptive amygdala of neuropathic rat  
 FENS forum 2010 Amsterdam  
 2010/7/3-7
  12. 田附千絵子、三輪秀樹、松井稔、渡部文子、真鍋俊也  
 扁桃体外側核におけるシナプス伝達のコリン作動性抑制  
 第87回日本生理学会大会 盛岡  
 2010/5/19-21
- 〔図書〕(計1件)  
 「キーワードで徹底理解するシグナル伝達キーワード事典」第2部 神経可塑性

羊土社

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

渡部 文子 （ Ayako M. Watabe ）

東京慈恵会医科大学・医学部・講師

研究者番号：00334277

### (2) 研究分担者

### (3) 連携研究者