

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 3 日現在

機関番号：14603

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23700449

研究課題名（和文） プロセス特異的なシナプス・タグの生理学的機能解析

研究課題名（英文） Physiological analysis of process specific synaptic tagging

研究代表者

石川 保幸 (ISHIKAWA YASUYUKI)

奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス研究科・助教

研究者番号：90346320

研究成果の概要（和文）：

活動依存的シナプス可塑性は広く学習と記憶の細胞学的基盤として受け入れられている。なかでもシナプスの連合性は活動依存性のシナプス可塑性においてシナプスの印付けと新規に合成される神経可塑性関連タンパク質との相互作用によって説明することが出来る。可塑性関連のセリン・プロテアーゼ(neuropsin)がシナプス入力依存的に長期増強(LTP)特異的にシナプスタグ形成に関係すると報告した。Neuropsin はインテグリンβ1 および CaMKII シグナルによってシナプスの連合性に寄与する事が明らかとなった。シナプスの印付けの役割は、複雑な神経ネットワークの制御および情報処理に役立っていると考えられている。すなわち、このメカニズムが破綻した場合、様々な神経疾患を引き起こすことが考えられる。この発見は今後、シナプス連合の異常とされる PTSD の発症機構の解明などに役立つと考えられる。

研究成果の概要（英文）：

Activity-dependent synaptic plasticity is widely accepted to provide a cellular basis for learning and memory. Synaptic associativity could be involved in activity-dependent synaptic plasticity, because it distinguishes between local mechanisms of synaptic tags and cell-wide mechanisms that are responsible for the synthesis of plasticity-related proteins. We report that a plasticity-related serine protease, neuropsin, is involved in the tag-setting process during long-term potentiation (LTP) at basal and apical dendritic inputs. Neuropsin is involved in synaptic associativity during LTP at apical dendritic inputs via integrin  $\beta 1$  and CaMKII signalling. Thus, neuropsin is a candidate molecule for LTP-specific tag-setting and could regulate the transformation of early to late LTP during synaptic associativity. These findings may provide the understanding of the regulation of synaptic associativity as complex information-processing systems.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,300,000	990,000	4,290,000

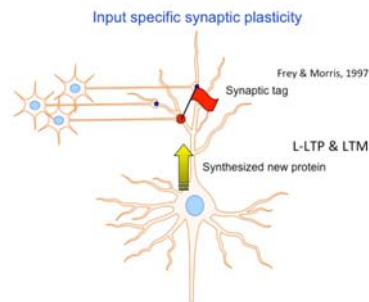
研究分野：神経科学

科研費の分科・細目：神経化学・神経薬理学

キーワード：神経可塑性、記憶、学習、連合可塑性、ニューロプシン

1. 研究開始当初の背景

(1) 神経可塑性の研究は、単にシナプスのシグナル伝達の変化のみならず構造的変化、すなわち構造可塑性が注目されつつある。とりわけ 記憶学習研究が各種方法論の発展とともに次第に研究が盛んになってきていた。しかしながら、どのようなメカニズムで記憶学習が実際に行われているかは明確な答えはまだなかった状況であった。そのようなとき、活動依存的にシナプ스에 印がつくのではないかという報告がなされた。シナプスタグ仮説である。



(2) そのころはまだ概念的な仮説であり、如何にしてシナプ스에 印がつくのか？また、シナプ스에 印をつけるのはどのような分子かは分かっていなかった。私は、このシナプ스에 印をつける分子が細胞外から可塑性を制御する分子が関わっているのではないかと着想するに至った。

## 2. 研究の目的

(1) 私は、細胞外からシナプス可塑性を制御する分子ニューロプシンがシナプ스에 印をつけているのではないかと考えた。ニューロプシンは、活動依存的に一過的に活性化しシナプス可塑性を調節する。

(2) そこで、実際にニューロプシンがシナプ스에 如何にして活動履歴として印がつけられるかを明らかにする事、そしてどのようなメカニズムであるかを明らかにする事を目指した。

## 3. 研究の方法

(1) 実験方法は、急性海馬スライスを用いて独立したシナプス入力を刺激する事でシナプ스에 印がつくかどうか？を先行実験、つまり仮説の提唱者である Frey らの行った独立 2 経路刺激実験を行った。私は彼らの実験と同様に二本の刺激電極と記録電極を用いて独立したシナプス入力を刺激する事を可能にした電気生理学的実験系を確立した。刺激入力の一つには強い刺激を入力する事により

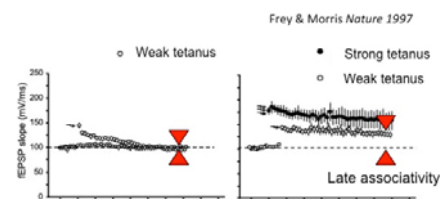
L-LTP の誘導を行った。またもう一つの入力には弱い刺激を導入する事により E-LTP を誘導する。



独立二経路刺激の例: S0, S1 にそれぞれ個別の刺激が行えるようにした実験系

このとき、二つの入力刺激があるタイムウィンドウで連合し合う事で E-LTP の入力によるシナプス可塑性が変質し L-LTP へと変換する。これにより、シナプ스에 印がつく、そしてシナプスレベルでの連合が成立するかどうかのテストが行える。

弱い刺激では E-LTP が誘導されるが E-, L-LTP の刺



激を組み合わせるとシナプスの連合性 (late-associativity) が観察される

(2) また、ニューロプシン欠損マウスを用いる事で実際にニューロプシンが関与するかどうかの電気生理学的実験をおこなった。また、シナプス連合性の確認のため薬理学電気生理学的実験を行い、どのような細胞内シグナル伝達が関与するか検討した。

## 4. 研究成果

(1) 今回、ニューロプシンが神経活動依存的にシナプスの印付けに関わり、特に LTP 特異的にシナプ스에 影響を与える事を見いだした。これは、LTP プロセス特異的にシナプ스에 目印をつけるすなわち LTP 特異的シナプスタグ形成に関わっている事を明らかにした (Ishikawa et al, 2011)。一方、LTD 特異的シナプスタグ形成には関与していない事も分かった。

(2) シナプスの印付けの役割は、複雑な神

経ネットワークの制御および情報処理に役立っていると考えられている。すなわち、このメカニズムが破綻した場合、様々な神経疾患を引き起こすことが考えられる。この発見は今後、シナプス連合の異常とされる PTSD の発症機構の解明などに役立つと考えられる。

#### 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 5 件)

##### 1. Tamura H, (他 5 名, 5 番目)

Processing of neuregulin-1 by neuropsin regulates GABAergic neuron to control neural plasticity of the mouse hippocampus. J Neurosci. 32, 12657-12672, 2012, 査読有 DOI:10.1523/JNEUROSCI.2542-12.2012.

##### 2. Nakajima A, (他 10 名, 9 番目)

CMOS image sensor integrated with micro-LED and multielectrode arrays for the patterned photostimulation and multichannel recording of neuronal tissue.

Opt Express., 20, 6097-6108, 2012, 査読有 DOI: 10.1364/OE.20.006097.

##### 3. Kobayashi T, (他 11 名, 10 番目)

Novel implantable imaging system for enabling simultaneous multiplanar and multipoint analysis for fluorescence potentiometry in the visual cortex.

Biosens Bioelectron., 38, 21-30, 2012, 査読有 DOI: 10.1016/j.bios.2012.06.035.

##### 4. Nagura H, Ishikawa Y (他 11 名, 2 番目)

Impaired synaptic clustering of postsynaptic density proteins and altered signal transmission in hippocampal neurons, and disrupted learning behavior in PDZ1 and

PDZ2 ligand binding-deficient PSD-95 knockin mice. Mol Brain. 5, 43, 2012 査読有 DOI: 10.1186/1756-6606-5-43.

##### 5. Ishikawa Y, Tamura H, Shiosaka S.

Diversity of neuropsin (KLK8)-dependent synaptic associativity in the hippocampal pyramidal neuron. J Physiol.589:3559-73.

2011 査読有

DOI:10.1113/jphysiol.2011.206169.

[学会発表] (計 5 件)

##### 1. Yasuyuki Ishikawa

Neuropsin-dependent synaptic plasticity in the hippocampal CA1 field of freely moving mice. The Society for Neuroscience, 2012 年 10 月 17 日, New Orleans, USA

##### 2. 石川保幸

Neuropsin-dependent synaptic plasticity in freely moving mice., 第 55 回日本神経化学学会大会, 2012 年 09 月 30 日~2012 年 10 月 01 日, 神戸国際会議場

##### 3. 石川保幸

BDNF プロペプチドの新しい生理作用, 第 35 回日本神経科学大会, 2012 年 09 月 21 日, 名古屋国際会議場

##### 4. 石川保幸

海馬におけるニューロプシン依存的シナプス連合性の解析 第 54 回日本神経化学学会大会 2011 年 9 月 28 日, 石川県加賀市

##### 5. 山下春奈, 石川保幸, 塩坂貞夫

自由行動下マウスの海馬 CA1 におけるニューロプシン依存的シナプス可塑性 第 54 回日本神経化学学会大会, 2011 年, 9 月 26 日,

石川県加賀市

[総説]

Ishikawa Y and Kojima M

Role of Brain-derived Neurotrophic Factor as  
a Modulator of Synaptic Plasticity. Brain  
Aging and Therapeutic Interventions  
Chapter3

Shiosaka S and Ishikawa Y.

Neuropsin--a possible modulator of synaptic  
plasticity. J Chem Neuroanat.;42(1):24-9.  
2011DOI: 10.1016/j.jchemneu.2011.05.014.  
Review.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

石川 保幸 (ISHIKAWA YASUYUKI)

奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイ  
エンス研究科・助教

研究者番号：90346320