

## 平成 25 年度科学研究費助成事業（特別推進研究）自己評価書 〔追跡評価用〕

◆記入に当たっては、「平成 25 年度科学研究費助成事業（特別推進研究）自己評価書等記入要領」を参照してください。

平成 25 年 4 月 17 日現在

<b>研究代表者 氏 名</b>	高橋 智幸	<b>所属研究機関・ 部局・職</b>	同志社大学・生命医科学部・設置準備 室・教授
<b>研究課題名</b>	興奮性シナプス伝達調節分子機構の生後発達変化		
<b>課題番号</b>	17002013		
<b>研究組織 (研究期間終了時)</b>	研究代表者 高橋 智幸（同志社大学・生命医科学部・設置準備室・教授） 研究分担者 辻本 哲宏（東京大学・大学院医学系研究科・講師）		

### 【補助金交付額】

年度	直接経費
平成 17 年度	73,900 千円
平成 18 年度	79,900 千円
平成 19 年度	69,100 千円
総 計	222,900 千円

## 1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか

特別推進研究によってなされた研究が、どのように発展しているか、次の(1)~(4)の項目ごとに具体的かつ明確に記述してください。

### (1) 研究の概要

(研究期間終了後における研究の実施状況及び研究の発展過程がわかるような具体的内容を記述してください。)

### (I) シナプス前末端電位依存性 Ca チャネルサブタイプの生後発達変化に伴う活動依存性開口促進機構の解明。

#### 特別推進交付前

シナプス前末端 Ca チャネルサブタイプの同定 : Takahashi & Momiyama (1993) *Nature*

生後発達に伴うシナプス前末端 Ca チャネルサブタイプのスイッチ : Iwasaki & Takahashi (1998) *J Physiol*  
Iwasaki et al (2000) *J Neurosci*

Ca チャネルの活動依存性増強現象の発見 : Forsythe et al (1998) *Neuron* ; Cuttle et al (1998) *J Physiol*

Ca チャネルの活動依存性増強分子メカニズム (NGS-1) の同定 : Tsujimoto et al (2002) *Science*

#### 特別推進交付期間

Ca チャネルの活動依存性増強は P/Q 型に特有な特性であることが見いだされ、これにより生後発達に伴う N 型から P/Q 型へのスイッチの機能的意義が明らかになった : Ishikawa et al (2005) *J Physiol*

#### 特別推進交付期間終了後

Ca チャネルの活動依存性開口促進機構の生理的役割について、活動依存性シナプス短期増強の約 50%がこのメカニズムに依存することを解明 : Hori & Takahashi (2009) *J Physiol*

N-P/Q スwitchの分子メカニズムを探索する過程で、シナプス小胞のクラスリン依存性 endocytosis に必須な AP-2 が Ca チャネルの I-II ループ synprint site に結合することを見出した : Watanabe et al, 2010 *J Neurosci*

小脳シナプスの生後発達における N-P/Q スwitchを小脳スライス培養下で再現した。その結果、神経活動に伴って放出される栄養因子によって N-P/Q スwitchが誘発されることが明らかになった : Miki et al, *投稿準備中*。

### (II) 伝達物質放出再利用機構と生後発達変化の発見

#### 特別推進交付期間

シナプス小胞再利用の初段であるクラスリン依存性 endocytosis は専ら dynamin によって媒介されることを神経末端において示した。 *Science*。

シナプス前末端電位依存性 K チャネルの生後発達変化の発見。K チャネルの生後発達変化によって伝達物質放出確率が減少することを明らかにした : Nakamura & Takahashi (2007) *J Physiol*

生後発達に伴う伝達物質放出確率の減少により AMPA 受容体の脱感作が减弱し、その結果、シナプス伝達の活動依存性短期抑制が减弱することを見出した。 : Koike-Tani et al (2008) *J Physiol*

#### 特別推進交付期間終了後

小胞 endocytosis は Ca 流入によって誘発され、Ca センサーは生後発達と共にスイッチすることを見出した : Yamashita et al, 2010, *Nat Neurosci*

小胞 endocytosis は伝達物質放出量に応じて後シナプス細胞から放出される NO がプレシナプスの PKG を介して PIP2 を動員することにより加速することを見出した : Eguchi et al, 2012 *Neuron*

伝達物質グルタミン酸によるシナプス小胞の充填速度は時定数 1.5 秒であることをつきとめた : Hori & Takahashi 2012 *Neuron*

**1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか（続き）**

(2) 論文発表、国際会議等への招待講演における発表など（研究の発展過程でなされた研究成果の発表状況を記述してください。）

**原著論文：交付期間内（2005-2008）**

Ishikawa T, Kaneko M, Shin H-S & Takahashi T (2005). Presynaptic N-type and P/Q-type Ca<sup>2+</sup> channels mediating synaptic transmission at the calyx of Held of mice. *J. Physiol.* 568, 199-209.

Takago H., Nakamura Y. & Takahashi T. (2005). G protein-dependent presynaptic inhibition mediated by AMPA receptors at the calyx of Held. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 102, 7368-7373.

Yamashita T., Hige T. & Takahashi T. (2005). Vesicle endocytosis requires dynamin-dependent GTP hydrolysis at a fast CNS synapse. *Science* 307, 124-127.

Koike-Tani M., Saitoh N. & Takahashi T. (2005). Mechanisms underlying developmental speeding in AMPA-EPSC decay time at the calyx of Held. *J. Neurosci.* 25, 199-207.

Hige T, Fujiyoshi Y & Takahashi T (2006). Neurosteroid pregnenolone sulfate enhances glutamatergic synaptic transmission by facilitating presynaptic calcium currents at the calyx of Held of immature rats. *Eur J Neurosci* 24, 1955-1966.

Mizutani H, Hori T & Takahashi T (2006). 5-HT<sub>1B</sub> receptor-mediated presynaptic inhibition at the calyx of Held of immature rats. *Eur J Neurosci* 24, 1946-1954.

Suzuki D., Hori T., Saitoh N & Takahashi T. (2007). 4-Chloro-m-cresol, an activator of ryanodine receptors, inhibits voltage-gated K<sup>+</sup> channels at the rat calyx of Held. *Eur J Neurosci* 26, 1530-1536.

Nakamura Y. & Takahashi T. (2007). Developmental changes in potassium currents at the rat calyx of Held presynaptic terminal. *J. Physiol.* 581, 1101-1112. 581, 1101-1111

Koike-Tani M., Kanda T., Saitoh N., Yamashita T. & Takahashi T. (2008). Involvement of AMPA receptor desensitization in short-term synaptic depression at the calyx of Held in developing rats. *J Physiol* 586, 2263-2275

Nakamura T., Yamashita T., Saitoh N. & Takahashi T. (2008). Developmental changes in calcium/calmodulin-dependent inactivation of calcium currents at the rat calyx of Held. *J Physiol* 586, 2253-2261.

**原著論文：交付後（2009-2012）**

Hori T. & Takahashi T. (2009). Mechanisms underlying short-term modulation of transmitter release by presynaptic depolarization. *J. Physiol.* 587, 2987-3000.

Yamashita T., Kanda T., Eguchi K. & Takahashi T. (2009). Vesicular glutamate filling and AMPA receptor occupancy at the calyx of Held synapse of immature rats. *J. Physiol.* 587, 2327-2339.

### 1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか（続き）

Watanabe H., Yamashita T., Saitoh N., Kiyonaka S., Iwamatsu A., Campbell K.P., Mori Y. & Takahashi T. (2010). Involvement of Ca<sup>2+</sup> channel synprint site in synaptic vesicle endocytosis. *J. Neurosci.* 30, 655-660.

Yamashita T., Eguchi K., Saitoh N., von Gersdorff H. & Takahashi T. (2010). Developmental shift to a mechanism of synaptic vesicle endocytosis requiring nanodomain Ca<sup>2+</sup>. *Nature Neurosci.* 13, 838-844.

Eguchi K., Nakanishi S., Takagi H., Taoufiq Z., & Takahashi T. (2012). Maturation of a PKG-dependent retrograde mechanism for endocytic coupling of synaptic vesicles. *Neuron* 74, 517-529.

Hori T., & Takahashi T. (2012). Kinetics of synaptic vesicle refilling with neurotransmitter glutamate. *Neuron* 76, 511-517.

#### 国際会議等への招待講演

- 2005年5月 Distinguished Speaker Series in the Program in Neuroscience (Toronto, Canada) 招待講演  
Mini Symposium on "Giant Synapses" (Toronto, Canada) 招待講演 Keynote speaker:  
Brain Research Centre, University of British Columbia (Vancouver, Canada) 招待講演  
7月 Cold Spring Harbor Laboratory Ion Channel Physiology Course (NY, USA) 招待講義
- 2006年7月 Cold Spring Harbor Laboratory Ion Channel Physiology Course (NY, USA) 招待講義  
7月 Gordon Research Conference (New London, USA) 招待講演  
9月 Internationales Symposium zur Kommunikation zwischen Nervenzellen (Leipzig, Germany)  
招待講演
- 2007年6月 Bert Sakmann Farewell Symposium (Max Plank 研究所, Heidelberg, Germany) 招待講演  
9月 Ricardo Miledi Symposium 招待講演 (Rome)
- 2010年9月 Symposium in Memory of Fabrizio (Sapienza, University of Rome, Italy) 招待講演  
2010年12月 Kyoto University GCOE symposium (Kyoto Century Hotel, Japan) 招待講演  
2012年10月 Conference "Cellular Mechanisms of Sensory Processings" (MPI Gottingen, Germany)  
招待講演  
2012年12月 JSPS Core-to-Core Program Symposium "Mechanism of Synaptic Transmission"  
(Doshisha University, Japan) 主催および講演

#### (3) 研究費の取得状況（研究代表者として取得したもののみ）

平成 21-26 年度 CREST 「シナプス前性神経回路制御メカニズムの生後発達」  
総額 190,000（千円）

#### (4) 特別推進研究の研究成果を背景に生み出された新たな発見・知見

シナプス伝達物質の放出制御に関わる K チャネルと Ca チャネルは、いずれも生後発達変化を遂げ、高信頼性の高速シナプス伝達の確立に寄与することを見出した：Nakamura & Takahashi (2007) *J Physiol*. Nakamura *et al* (2008) *J Physiol*

シナプス前末端の P/Q 型 Ca チャネルは繰り返し刺激によって活性化され、前末端への Ca 流入を促進することによって、シナプス伝達物質放出効率の短期増強に寄与することを明らかにした：Hori *et al* (2009) *J Physiol*

シナプス後細胞の AMPA 受容体は生後発達に伴ってサブユニット構成を変化させ、これによって短期シナプス可塑性が抑制から促進の方向に変化することを見出した：Koike-Tani *et al* (2008) *J Physiol*

シナプス小胞のエンドサイトーシスには Ca が必須であることを明らかにした。さらに、Ca センサーは生後発達に伴って変化することを見出した：Yamashita *et al* (2010) *Nat Neurosci*

シナプス小胞への伝達物質グルタミン酸の充填速度を確定した。さらに、充填速度はシナプス前末端の Cl<sup>-</sup> 濃度に依存し、生後発達に伴って上昇することを明らかにした：Hori & Takahashi (2012) *Neuron*

興奮性シナプス前末端では、放出された伝達物質質量を感知して、小胞回収速度を加速する仕組みが備わっていることを見出した。さらにこの仕組みは、生後発達と共に獲得されることを明らかにした：Eguchi *et al* (2012) *Neuron*

## 2. 特別推進研究の研究成果が他の研究者により活用された状況

特別推進研究の研究成果が他の研究者に活用された状況について、次の(1)、(2)の項目ごとに具体的かつ明確に記述してください。

(1) 学界への貢献の状況 (学術研究へのインパクト及び関連領域のその後の動向、関連領域への関わり等)

### Ishikawa et al (2005)

Mochida et al (2008) *Neuron*: Ca 結合タンパク質が Ca チャネルの活動依存性活性化の方向を決める。  
 Catterall & Few (2008) *Neuron*: シナプス前末端の Ca チャネルは伝達物質放出制御の要である。  
 Neher & Sakaba (2008) *Neuron*: 残存 Ca はシナプス短期増強・抑制のみならず、Ca チャネル・小胞連関を増強する。  
 Han et al (2011) *Neuron*: Ca チャネルは Rim に結合することにより小胞の伝達物質放出部位に集積する。  
 Few et al (2012) *PNAS*: 海馬における Ca 依存性 Cav2.1 促進は、asynchronous な伝達物質放出に加担する。  
 Leal et al (2012) *PNAS*: Ca チャネルの活動依存的活性化不活性化は 2 種類の Ca 結合タンパク質により制御される。

### Yamashita et al (2005)

Jockusch et al (2005) *Neuron*: 網膜双極細胞シナプス小胞の endocytosis はクラスリン依存性と非依存性があり前者が主である。  
 Granseth et al (2006) *Neuron*: 生理的条件下ではクラスリン依存性 endocytosis がシナプス小胞回収の主な機構である。  
 He et al (2006) *Nature*: 小胞の endocytosis は 2 種類の速度の異なるメカニズムによって行われる。  
 Ferguson et al (2007) *Science*: dynamin 1 は動物の生存にとって必須でないが高度の神経活動に必要である。  
 Xu et al (2008) *Nat Neurosci*: GTP に依存しないエンドサイトーシスがある。  
 Hosoi et al (2009) *Neuron*: シナプス小胞の exocytosis から endocytosis への移行は小胞の docking に必須である。  
 Wu et al (2009) *Nat Neurosci*: シナプス小胞の endocytosis は Ca/calmodulin によって誘発される。

### Koike-Tani et al (2005)

Cathala et al (2005) *Nat Neurosci*: 生後発達に伴うシナプス構造の変化により AMPA-EPSC が加速する。  
 Clem & Barth (2006) *Neuron*: AMPA 受容体の細胞内輸送によるシナプス可塑性の獲得が、丸ごと動物で再現された。  
 Wadel et al (2007) *Neuron*: シナプス小胞と Ca チャネルの距離が伝達物質放出速度を律速する。

### Takago et al (2005)

Catterall & Few (2008) *Neuron*: シナプス前末端の Ca チャネルは伝達物質放出制御の要である。  
 Kupchik et al (2008) *PNAS*: 脱分極により、G タンパク質が GPCR から解離し、伝達物質の放出を調節する。  
 Satake et al (2006) *J Neurosci*: 小脳登上線維由来 glutamate が抑制介在神経末端に作用し伝達物質放出を制御する。

### Nakamura & Takahashi (2007)

Sanes & Woolley (2011) *Neuron*: 聴覚体験は知覚認知機能の生後発達に重要な役割を果たす。  
 Alle et al (2011) *J Neurosci*: 海馬シナプスにおいても Kv3 チャネルが伝達物質放出制御の主役を担う。  
 Kobayashi et al (2012) *J Neurosci*: zebra fish は生後発達に伴う K チャネルの発現により高速逃避能力を獲得する。

### Nakamura et al (2008)

Catterall & Few (2008) *Neuron*: シナプス前末端の Ca チャネルは伝達物質放出制御の要である。  
 Lee et al (2012) *PNAS*: Ca チャネルの Ca 依存性不活化機構の生後発達に伴う減弱はシナプス小胞再補充を加速させる。

### Koike-Tani et al (2008)

Neher & Sakaba (2008) *Neuron*: シナプス短期抑制には後シナプスの AMPA 受容体脱感作も関与する。  
 Christie et al (2010) *PNAS*: AMPA 受容体脱感作をなくした点変異マウスは成熟に伴い致命的痙攣を発症する。  
 Penn et al (2012) *Neuron*: 成熟に伴い AMPA 受容体リガンド結合部位が再編され、シナプス可塑性恒常性が獲得される。

### Hige et al (2006)

Wagner et al (2008) *Nat Cell Biol*: TRPM3 がステロイド受容体として働きシナプス伝達を増強させる。

## 2. 特別推進研究の研究成果が他の研究者により活用された状況（続き）

(2) 論文引用状況（上位10報程度を記述してください。）

## 【研究期間中に発表した論文】

No	論文名	日本語による簡潔な内容紹介	引用数
1	Ishikawa T, Kaneko M, Shin H-S & Takahashi T (2005). Presynaptic N-type and P/Q-type Ca <sup>2+</sup> channels mediating synaptic transmission at the calyx of Held of mice. <i>J. Physiol.</i> 568, 199-209.	反復刺激に伴う calyx 前末端 Ca 電流増強は P/Q 型 Ca チャンネルの特性であることを N 型 Ca チャンネルが、補償的に過剰発現する P/Q 型チャンネルノックアウトマウスを用いて明らかにした。	64 回
2	Yamashita T., Hige T. & Takahashi T. (2005) Vesicle endocytosis requires dynamin-dependent GTP hydrolysis at a fast CNS synapse. <i>Science</i> 307, 124-127.	シナプス小胞の endocytosis には dynamin による GTP 水解が必須であること、また kiss & run と看做されている刺激直後の膜容量変化は伝達物質の放出を伴わない非生理的現象であることを calyx 前末端からの膜容量測定によって明らかにした。	63 回
3	Koike-Tani M., Saitoh N. & Takahashi T. (2005). Mechanisms underlying developmental speeding in AMPA-EPSC decay time at the calyx of Held. <i>J. Neurosci.</i> 25, 199-207.	Calyx シナプスにおける EPSC の下降相は AMPA 受容体の脱感作と脱活性化によって形成されるが、個体の成熟に伴って前者のウェイトが減少することを、電気生理学と単一細胞 RT-PCR の組み合わせによって明らかにした。	41 回
4	Takago H., Nakamura Y. & Takahashi T. (2005). G protein-dependent presynaptic inhibition mediated by AMPA receptors at the calyx of Held. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.</i> 102, 7368-7373.	calyx 前末端には AMPA 受容体が発現しており、G タンパク質にリンクして Ca 電流を抑制して、伝達物質の放出を抑制する自己受容体として働く。	24 回
5	Nakamura Y. & Takahashi T. (2007). Developmental changes in potassium currents at the rat calyx of Held presynaptic terminal. <i>J. Physiol.</i> 581, 1101-1112.	calyx 前末端の K チャンネルは生後発達に伴って発現が増大し、開口キネティクスが加速する。その結果、活動電位幅が短縮し、前末端の興奮性が安定化して、高信頼性高頻度シナプス伝達機構が確立する。	22 回
6	Nakamura T., Yamashita T., Saitoh N. & Takahashi T. (2008). Developmental changes in calcium/calmodulin-dependent inactivation of calcium currents at the rat calyx of Held. <i>J Physiol</i> 586, 2253-2261.	聴覚獲得前の calyx 末端では、Ca/calmodulin 依存性の Ca チャンネル不活性化機構が働き、短期シナプス抑制に加担するが、このメカニズムは生後発達と共に消失する。	16 回
7	Hige T, Fujiyoshi Y & Takahashi T (2006). Neurosteroid pregnenolone sulfate enhances glutamatergic synaptic transmission by facilitating presynaptic calcium currents at the calyx of Held of immature rats. <i>Eur J Neurosci</i> 24, 1955-1966.	神経性ステロイド pregnenolone は細胞外から作用してシナプス前末端の Ca チャンネル開口を促進することにより、伝達物質放出を促進する。	15 回
8	Koike-Tani M., Kanda T., Saitoh N., Yamashita T. & Takahashi T. (2008). Involvement of AMPA receptor desensitization in short-term synaptic depression at the calyx of Held in developing rats. <i>J Physiol</i> 586, 2263-2275	聴覚獲得前の calyx 末端では AMPA 受容体の脱感作が短期シナプス抑制に顕著に加担するが、放出確率の減少、AMPA 受容体の脱感作感受性の減少をはじめとするシナプス前後要素の生後発達変化によって、その影響が減弱する。	14 回
9			
10			

【研究期間終了後に発表した論文】			
No	論文名	日本語による簡潔な内容紹介	引用数
1	Hori T. & Takahashi T. (2009). Mechanisms underlying short-term modulation of transmitter release by presynaptic depolarization. <i>J. Physiol.</i> <a href="#">587, 2987-3000.</a>	シナプス前末端の Ca チャネルは、繰り返し刺激により活性化され、それによって伝達物質の放出が増強される。Calyx of Held において、このメカニズムはシナプス短期増強の約 50%を説明する。	6 回
2	Yamashita T., Kanda T., Eguchi K. & Takahashi T. (2009). Vesicular glutamate filling and AMPA receptor occupancy at the calyx of Held synapse of immature rats. <i>J. Physiol.</i> <a href="#">587, 2327-2339.</a>	未成熟個体の calyx of Held 興奮性シナプスでは単一小胞から放出されたグルタミン酸により受容体は飽和しないが、複数小胞から放出されたグルタミン酸により AMPA 受容体が脱感作して、飽和が生じる。	1 回
3	Watanabe H., Yamashita T., Saitoh N., Kiyonaka S., Iwamatsu A., Campbell K.P., Mori Y. & Takahashi T. (2010). Involvement of Ca <sup>2+</sup> channel synprint site in synaptic vesicle endocytosis. <i>J. Neurosci.</i> <a href="#">30, 655-660.</a>	Ca チャネルの II-III ループ synprint site はクラスリン依存性 endocytosis に関わる AP-2 と直接結合する。Ca 低濃度で Ca チャネルは専ら AP-2 と結合するが Ca 濃度が上昇すると、synaptotagmin と結合するようになる。これらの結合を DN synprint で阻害すると endocytosis がブロックされる。	5 回
4	Yamashita T., Eguchi K., Saitoh N., von Gersdorff H. & Takahashi T. (2010). Developmental shift to a mechanism of synaptic vesicle endocytosis requiring nanodomain Ca <sup>2+</sup> . <i>Nature Neurosci.</i> <a href="#">13, 838-844.</a>	シナプス小胞の endocytosis には Ca が必要である。未成熟個体では Ca は calmodulin/calcineurin を介して働くが、成熟と共に calmodulin/calcineurin 依存性が失われる。GTP の加水分解は endocytosis にとって必須である。	2 回
5	Eguchi K., Nakanishi S., Takagi H., Taoufiq Z., & Takahashi T. (2012). Maturation of a PKG-dependent retrograde mechanism for endocytic coupling of synaptic vesicles. <i>Neuron</i> <a href="#">74, 517-529.</a>	聴覚獲得時期に PKG がシナプス前末端に発現開始するとシナプス小胞の endocytosis は exocytosis 量依存的に加速されるようになる。このメカニズムは後シナプス細胞の NMDA 受容体を介した NO 産生により活性化されたプレシナプスの PKG が PIP2 を動員することにより作動するもので、高速シナプス伝達の信頼性を維持する役割を果たす。	
6	Hori T., & Takahashi T. (2012). Kinetics of synaptic vesicle refilling with neurotransmitter glutamate. <i>Neuron</i> <a href="#">76, 511-517.</a>	シナプス前末端において、伝達物質グルタミン酸の小胞への充填時間を直接測定する方法を考案した。室温での充填速度時定数は 15 秒であったが、この時定数は、温度、生後発達時期、前末端 Cl 濃度に依存して変化した。伝達物質充填は伝達物質再利用の律速ステップであると結論された。	
7			
8			
9			
10			



### 3. その他、効果・効用等の評価に関する情報

次の(1)、(2)の項目ごとに、該当する内容について具体的かつ明確に記述してください。

#### (1) 研究成果の社会への還元状況（社会への還元の程度、内容、実用化の有無は問いません。）

特別推進研究交付期間に発表した 8 編の原著論文は *Neuron*, *Science*, *Nature*, *Nature Neuroscience*, *PNAS* などの国際誌を含む 259 編の論文に引用された。

今回の研究で Ca チャネルの N 型と P/Q 型サブタイプの性質の違いが明らかになった (Ishikawa et al, 2005 *J Physiol*)。

主要ないくつかのシナプスでは、生後発達に伴ってプレシナプスの N 型チャネルは P/Q 型にスイッチすることを以前に報告したが (Iwasaki et al, 2000 *J Neurosci*)、今回の研究によって、スイッチの生理的な意義が、高頻度シナプス出力増強であることが明らかになってきた。

P/Q 型チャネル欠損マウスは、N-P/Q スイッチの時期に小脳失調を発症して早期致死となることが知られており、P/Q 型変異による遺伝疾患において小脳失調をきたすことが知られている。

現在、我々は小脳組織培養標本を用いて、N-P/Q スイッチの分子機構を探索しており、その一端が明らかになりつつある (Miki et al 投稿準備中)。

高速シナプス伝達において、小胞の回収再利用にかかわる endocytosis に GTP の分解が必須であるか否かは不明であったが、Yamashita et al (2005 *Science*)により、GTP の分解が必須であることを提示した。しかし、この論争は続き、Xu らは (2008 *Nature Neurosci*) GTP に依存しない endocytosis があると反論した。Yamashita ら (2010 *Nature Neurosci*) は、これを追試して、endocytosis はすべて GTP 依存性であることを明らかにした。

シナプス小胞の回収再利用に kiss & run または fusion flicker と呼ばれる高速の膜融合解離が関与するか否かが論争されており、calyx of Held においても、刺激直後の膜容量変化成分が kiss & run に相当すると報告されていたが (Sun et al, 2002 *Nature*)、ボツリヌス菌毒素を用いた実験により、この成分はシナプス伝達に関与しない人工産物であることが明らかになった (Yamashita et al, 2005 *Science*)。

Calyx of Held シナプス前末端の Ca チャネルは繰り返し刺激によって Ca/calmodulin 依存的に不活性化されることから、シナプス短期抑制の主因であるとされていた (Xu et al, 2005 *Neuron*)。しかし、このメカニズムは、未成熟シナプスにおいて作動するが、個体の成熟と共に作動しなくなることを明らかにした (Nakamura et al, 2008, *J Physiol*)。

これらの研究成果を通じて、脳のはたらきにおけるシナプス伝達効率制御機構の生理学的意義に新たな洞察を加えた。

## 3. その他、効果・効用等の評価に関する情報（続き）

(2) 研究計画に関与した若手研究者の成長の状況（助教やポストク等の研究終了後の動向を記述してください。）

(当時のポジション)

(現在のポジション)

大学院生

助手

大学院生

大学院生

大学院生

大学院生

慈恵医大、助教

同志社大学 生命医科学部 准教授

国立障害者リハビリテーションセンター研究所

感覚認知障害研究室 室長

沖縄科学技術大学院大学 研究員

ポストク スイス連邦工科大学

ポストク パスツール研究所