

平成 22 年 5 月 14 日現在

研究種目：基盤研究（A）
研究期間：2007～2010
課題番号：19200026
研究課題名（和文）成熟脳におけるシナプス維持と記憶の形成 新しい順行性シグナルの解明
研究課題名（英文）Synapse formation and maintenance in adult brain: characterization of a new anterograde signal

研究代表者

柚崎 通介（YUZAKI MICHISUKE）

慶應義塾大学・医学部・教授

研究者番号：40365226

研究代表者の専門分野：神経科学

科研費の分科・細目：神経科学・神経科学一般

キーワード：分子・細胞神経科学

1. 研究計画の概要

神経回路網はいったん完成したあとも、生涯にわたって神経活動に応じてシナプス結合強度を変化させ、長期増強(LTP)・長期抑圧(LTD)といったシナプス可塑性を示す。このような機能的な可塑性に加えて、成熟脳においてもシナプスの形態的变化が起きることが、近年判明してきた。しかし、このような成熟脳における機能的可塑性を支える分子的基盤については未だに不明な点が多い。

私たちは小脳プルキンエ細胞に特異的に発現する $\delta 2$ 型グルタミン酸受容体（ $\delta 2$ 受容体）と、小脳顆粒細胞から分泌されるCbln1は、機能的および形態的可塑性をそれぞれ制御することを見いだした。本研究ではこの2つの分子に着目して、成熟脳における機能的・形態的シナプス可塑性機構を明らかにすることを目的とした。

2. 研究の進捗状況

以下の3つの研究目標に沿って研究を進めた。

(1) Cbln1 と $\delta 2$ 受容体による LTD 制御機構の解明

$\delta 2$ 受容体がどのように機能するかを明らかにするために、 $\delta 2$ 受容体のアミノ（N）末端、チャンネル、カルボキシル（C）末端の各ドメインに変異を導入し、 $\delta 2$ 受容体欠損マウスのプルキンエ細胞に発現させた。その結果、 $\delta 2$ 受容体の C 末端部分が存在するときのみ、 $\delta 2$ 受容体欠損マウスにおける LTD 障害や、個体での運動学習障害が回復することを発見した。すなわち、 $\delta 2$ 受容体の C 末端に結

合するタンパク質が LTD と運動学習を制御することを示唆する。

(2) Cbln1 と $\delta 2$ 受容体による形態的可塑性制御機構の解明

一方、N 末端部分が存在する $\delta 2$ 受容体を導入したときのみ、 $\delta 2$ 受容体欠損マウスに見られる失調性歩行と平行線維 シナプス低形成が回復することを発見した。すなわち、 $\delta 2$ 受容体の N 末端に結合するタンパク質が平行線維シナプス形成を制御することを示唆する。その後、実際にこの部分に Cbln1 が直接に結合し、シナプス前部と後部の成熟を制御することを発見した。

(3) $\delta 2$ 受容体の内因性リガンドと Cbln1 に対する特異的受容体の同定と神経活動依存性の解明

小脳顆粒細胞の神経活動（脱分極）が数時間亢進すると、細胞内への Ca 流入とカルシニューリンに依存して、Cbln1 遺伝子発現がほぼ完全にストップし、平行線維 プルキンエ細胞シナプスが減少することを発見した。幼若時の顆粒細胞は持続的に脱分極していることから、この機構は成熟に伴う Cbln1 の発現制御と平行線維シナプス形成に関わっていると考えられる。また、成熟後において神経活動が亢進することによって引き起こされる神経回路の再編機構にも関与している可能性がある。

3. 現在までの達成度

おおむね順調に進展している。

(理由)それぞれの研究目標において約8割の目標が達成でき研究成果をそれぞれイン

パクトの高い論文として報告した。

4. 今後の研究の推進方策

(1) この基盤研究の成果を元にして、研究の対象を C1QL ファミリー分子に広げ、新たに科学技術振興機構の CREST 研究に採択された。CREST 研究ではシナプス形成機構を重点に研究を別途進める。

(2) 本基盤研究では Cbln1 と $\delta 2$ 受容体による LTD 制御機構と活性化制御機構に焦点を絞り、残りの研究期間に重点的に研究を進める。特に $\delta 2$ 受容体のカルボキシル末端部分に結合するタンパク質が何を制御することにより LTD を引き起こすのか、また Cbln1 が $\delta 2$ 受容体に結合するとどのようなシグナルが駆動されて LTD を制御するのかを解明する。

(3) また、 $\delta 2$ 受容体の内因性リガンドとして判明した D-セリンが、 $\delta 2$ 受容体による LTD 制御機構とどのように関与するのかを解明する。

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 15 件)すべて査読有り

Matsuda K, Miura E, Miyazaki T, Takegawa W, Emi K, Narumi S, Fukazawa Y, Ito-Ishida A, Kondo T, Shigemoto R, Watanabe M, Yuzaki M. Cbln1 is a ligand for an orphan glutamate receptor $\delta 2$, a bidirectional synapse organizer. *Science*, 328, 363-368, 2010.

Takegawa W, Miyazaki T, Kohda K, Matsuda K, Emi K, Motohashi J, Watanabe M, Yuzaki M. The N-terminal domain of GluR2 (GluR $\delta 2$) recruits presynaptic terminals and regulates synaptogenesis in the cerebellum in vivo, *J. Neurosci.*, 29, 5738-5748, 2009.

Iijima T, Emi K, Yuzaki M. Activity-dependent repression of Cbln1 expression: mechanism for developmental and homeostatic regulation of synapses in the cerebellum. *J. Neurosci.*, 29, 5425-5434, 2009.

Ito-Ishida A, Miura E, Emi K, Matsuda K, Iijima T, 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.

Takegawa 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 GluR $\delta 2$. *J. Neurosci.*, 28, 1460-1468, 2008.

[学会発表](計 8 件)

Yuzaki M. Cbln1 and its receptor: a unique and essential bidirectional synaptic organizer complex. Invited Talk at the Keystone Symposia on Synapses: Formation, Function and Misfunction, Snowbird, Utah, USA, April 13, 2010.

Yuzaki M. Cbln family proteins and their receptors: unique presynaptic organizers in the cerebellum and hippocampus, Selected Talk at the Gordon Conference on Excitatory Synapses and Brain Function, Les Diablerets, Switzerland, September 8, 2009.

Yuzaki M. Toward functional recovery of neuronal circuits—two new molecules regulating formation and maintenance of synapses in adult brain. The 2nd Symposium on Brain and Mind Research in the Asia/Pacific (BMAP), Singapore, September 2, 2008.

[図書](計 2 件)

Yuzaki M. Glutamate Receptors: NMDA and Delta Receptors. In: Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology (Lajtha, A. ed), Springer, New York, 2009.

Yuzaki M. Delta receptors. In: The Glutamate Receptors. (Gereau, R.W., and Swanson, G.T. eds), The Humana Press, New Jersey, 2008.

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

[その他]