

自己評価報告書

平成23年 3月8日現在

機関番号：14603

研究種目：基盤研究B

研究期間：2008～2011

課題番号：20300128

研究課題名(和文) 短期記憶形成シナプスに同期する相関LTPシナプスの成熟とタギング

研究課題名(英文) Synaptic maturation and tagging of long-term potentiation in hippocampal working memory processing

研究代表者

塩坂 貞夫 (SHIOSAKA SADA0)

奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス研究科・教授

研究者番号：90127233

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・神経可塑性

キーワード：プロテアーゼカスケード、neuropsin、kallikrein-related peptidase、海馬、学習と記憶、タギング、長期増強、LTP および LTD

1. 研究計画の概要

海馬 CA1 領域に終止する2つのシャーファ側枝終末の相関を2経路刺激法によって測定し、その際のニューロプシンの役割を検討する。

2. 研究の進捗状況

ニューロプシンは神経活動依存的にプロテアーゼ活性が活性化される細胞外ペプチダーゼである。これまでの研究から Early phase LTP と密接に関係することが明らかとなっており、延いてはワーキングメモリーに直接関与するプロテアーゼである可能性がきわめて高い。

20年度-21年度においてニューロプシンを直接活性化するプロテアーゼの特定には至らなかったものの、ニューロプシンは分泌され、細胞外で神経細胞のペリシナプス領域で巨大な分子複合体を形成すること、さらには海馬ニューロンが活動する際に、ニューロプシンとインテグリン、VDCC の受容体・チャネル細胞内シグナル系を駆動することが明らかとなってきた。

22年度における大きな成果は、これらのシグナル系に加えて、扁桃体において EphB2 の切断シグナルが細胞内に伝えられ、これが恐怖刺激と連動することが明らかになったことである。このシステムは海馬においても同様なことが行われると推定されるため、つまり、神経ネットワークにおいて伝達されたインパルスは、伝達物質を放出すると同時に後シナプス電位依存的な一連の細胞外ペプチド分解機構を活性化させる。このシステムは

後シナプスに電気シグナルを伝えるという従来の考えを超えて、シナプスでの形態変化とシナプス発芽、シナプスリアレンジなどダイナミックな変化をもたらすことが考えられる。

これまでの成果を踏まえ、in vivo でのニューロプシンの活性化を real time に測定して、学習行動とその活性化を観察することが可能となるであろう。これによってこれまで不明であったワーキングメモリーの実体が明確になると考えている。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

(理由) 直接活性化するプロテアーゼの特定には至っていないが、ニューロプシンの活動依存的な活性化以降のシグナル系が明らかとなってきた。とくに細胞膜結合型キナーゼ EphB2 の活動依存的切断とシグナリングの発見は大きな成果である。

4. 今後の研究の推進方策

本研究の課題として、(1) ニューロプシンを活性化するプロテアーゼカスケードの探索、(2) ニューロプシンの分泌後の動態、(3) ニューロプシンは2つの異なる Schaffer-collateral 回路の同期にどのように働くかという点に主眼を置いて解析してきたが、この3点について(2)(3)について大きな進展が得られた。今後はニューロプシンの活性化機序により一層注目して検討していく。

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 9 件)

- ①Attwood B, Bourgognon J.-M., Patel S, (他 8 名 9 番目), Neuropsin cleaves EphB2 in the amygdala to control anxiety. Nature, 2011, in press 査読有.
- ②Shingaki K., Matsuzaki S., Taniguchi M., (他 10 名 9 番目), 2010, Molecular mechanism of kallikrein-related peptidase 8/neuropsin-induced hyperkeratosis in inflamed skin. Br J Dermatol 163, 466-475 査読有.
- ③Tamura H., Ng D.C., Tokuda T., Naoki H., (他 6 名 9 番目), One-chip sensing device (biomedical photonic LSI) enabled to assess hippocampal steep and gradual up-regulated proteolytic activities. J Neurosci Methods 173, 114-120, 2008 査読有.
- ④ Ishikawa Y., Horii Y., Tamura H., Shiosaka S., Neuropsin (KLK8)-dependent and -independent synaptic tagging in the Schaffer-collateral pathway of mouse hippocampus. J Neurosci 28, 843-849, 2008 査読有.
- ⑤Izumi A., Iijima Y., Noguchi H., (他 12 名 14 番目), Genetic variations of human neuropsin gene and psychiatric disorders: polymorphism screening and possible association with bipolar disorder and cognitive functions. Neuropsychopharmacology 33, 3237-3245, 2008 査読有.

[学会発表] (計 10 件)

- ①石川 保幸、田村 英紀、塩坂 貞夫、ニューロプシン依存的シナプスタギングの解析、第 53 回日本神経化学会、2010 年 9 月 2~4 日神戸。
- ②田村 英紀、濱口 晴也、石川 保幸、塩坂 貞夫、細胞外セリンプロテアーゼニューロプシンの基質探索、第 53 回日本神経化学会、2010 年 9 月 2~4 日神戸。
- ③山崎 裕介、八木 一乃大、中野 直樹、露口 尚弘、奥田 武司、湯上 春樹、岡田 理恵子、塩坂 貞夫、加藤 天美、原 嘉信、ヒト大脳・小脳皮質スライスの細胞構築と多電極システムによる神経活動の解析、第 53 回日本神経化学会、2010 年 9 月 2~4 日神戸。
- ④石川 保幸、田村 英紀、塩坂 貞夫、Neuropsin による領域およびプロセス特異的シナプスタギング、第 32 回日本神経科学会、2009 年 9 月 16~18 日、名古屋。
- ⑤田村 英紀、畠中 由美子、南 裕樹、田川 礼人、野田 俊彦、笹川 清隆、徳田 崇、太田 淳、

石川 保幸、塩坂 貞夫自由行動動物脳における脳分子リアルタイム定量法、第 32 回日本神経科学会、2009 年 9 月 16~18 日、名古屋。