

「記憶を整理する大脳シナプスの運動を発見 —抑制伝達物質 GABA が関与—」

1. 出席者： 河西 春郎（東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 構造生理学部門 教授）

2. 発表のポイント

- ◆大脳の神経結合部位（シナプス）の整理や消去には興奮性伝達物質グルタミン酸とともに、抑制性伝達物質 GABA が必要であることがわかった。
- ◆2色のレーザーで大脳の神経細胞の単一スパイン（シナプスを構成する棘状の突起）に興奮と抑制の両方の刺激を加えることにより、スパインの収縮を誘発することに成功し、スパインの収縮は周囲のスパインにも広がりシナプスが整理されることを見いだした。
- ◆抑制性伝達物質 GABA は脳の発達、学習記憶、睡眠、自閉症や統合失調症などの精神疾患に深く関係している。今回の研究は、これらの現象や疾患に新しい展望をもたらす。

3. 発表概要：

私たちがものを覚える時、大脳では神経細胞のシナプス（注1）と呼ばれる部位で神経間の結合（シナプス結合）の強さが変わっている。大脳の興奮性のシナプスは神経細胞の樹状突起のスパイン（注2）という棘構造にでき、スパインの形態的な変化がシナプス結合の強弱に関与していることが分かっている。一方でシナプス結合が弱まる場合のスパインの変化については、理解が不十分であった。

東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 構造生理学部門の河西 春郎教授、葉山 達也博士課程4年、野口 潤助教らは、2色のレーザーで興奮性伝達物質グルタミン酸と抑制性伝達物質ギャバ（GABA、注3）のそれぞれを放出することにより、大脳のスパインの収縮や除去を誘発することに初めて成功した。この結果、単一スパインの頭部増大を誘発すると、その効果は単一スパインに限局するのに対して、単一スパインの収縮・除去を誘発すると周囲のスパインにも広がること、収縮・除去を誘発する刺激と頭部増大を誘発する刺激とが競合して、増大刺激が勝ったスパイン、ひいてはシナプスのみが残ることがわかった。この GABA の作用は神経突起内のカルシウム濃度上昇の抑制による。また、この増大や収縮の競合はコフィリン（注4）という蛋白のリン酸化の競合による。従来より GABA は活動電位の発生を抑制すると考えられているが、今回それに加えて GABA にはシナプス周囲のカルシウム上昇の抑制により細胞運動に至る細かな調整があることが明らかとなった。脳機能は興奮性伝達物質グルタミン酸と抑制性伝達物質 GABA の綱引きで決まり、GABA は脳のさまざまな機能の発達、その臨界期、睡眠、自閉症や統合失調症などの精神疾患に深く関係している。今回の研究は、これらの精神現象や疾患の理解に新しい展望をもたらすものと期待される。

なお、本研究は、文部科学省 脳科学研究戦略推進プログラムの一環として行われ、かつ、科学研究費補助金などの助成を受けて行われました。

4. 発表内容：

私たちがものを覚える時、大脳では神経細胞のシナプスと呼ばれる部位で神経間の結合の強さ（シナプス結合）が変わっている。大脳の興奮性のシナプスは神経細胞の樹状突起のスパ

インという棘構造にできる。シナプス結合が増強するときにはこのスパインの頭部が大きくなる運動が起きること（スパインの頭部増大）を河西教授らのグループでは以前の研究で見つけていた。一方で、スパインの頭部増大はグルタミン酸の光による投与（2光子アンケイジング法）（注5）で誘発することができる。また、この頭部増大は個々のスパインで起き、長期増強（注6）という記憶の基盤となる現象の元になる過程であることが認められている。一方、シナプス結合が減弱する長期抑圧現象（注7）が、どういう場合に起きるのか、スパインの形態変化とどう対応するのかは、単一スパインでこの現象を誘発することができなかつたため、解明が進んでいなかった。加えて、スパインの収縮や除去が人為的に起こしにくく、その原因は本グループでスパインの頭部増大を発見した時(2004年)から10年近く謎であった。

今回、河西教授らのグループは、グルタミン酸の2光子アンケイジングに加えて抑制性伝達物質 GABA の青色レーザーによるアンケイジングを組み合わせるとしてスパインを刺激したところ、強いスパインの収縮と除去が起こせることを見いだした。なお、スパインの収縮と除去は、結果としてそのスパインが構成するシナプスの選別や整理、シナプス結合の減弱につながる。更に、意外なことに、スパイン頭部の収縮・除去は刺激されたスパインに留まらず周囲に広がり、結果として周囲のシナプス結合も減弱させることがわかった。これは、頭部増大を誘発する刺激は刺激したスパインのみに観察される、という報告と異なる結果である。スパイン収縮と除去を誘発した場合に、周囲のスパインで頭部増大を誘発する刺激が加わっていると、収縮と増大との刺激の間で競合が起き、増大刺激が勝ったスパイン、ひいてはシナプスが増大して残る。このように、スパインの収縮が起きる条件では、シナプスの選別過程がより厳しくなり、増大刺激が勝ったスパインのシナプスのみが残るようになる。抑制伝達物質 GABA は活動電位の発生を抑制するのが主たる作用であると考えられてきたが、本研究により GABA にはシナプスを選別する直接的作用があることがわかった。即ち GABA はシナプスでカルシウム流入を調節することにより、スパイン収縮や除去を起こす。GABA による抑制がない場合にはスパインの増大のみが起き、その除去が起きず、結果としてシナプスの選別は進まない。従って、適切な GABA 入力がないと、高度な学習に必要なシナプスの選別、あるいは記憶の整理が起きない。この増大や収縮にはコフィリンというアクチン調節蛋白のリン酸化と脱リン酸化が関わり、そのリン酸化の競合により、神経細胞の細胞運動を基盤として、脳の学習がきめ細かく調節されていることがわかった。

神経回路は興奮性のグルタミン酸のみを入力として受けると、爆発的に活動するだけに留まる。抑制性の GABA 入力はこの活動に拮抗するために、脳の計算的過程に必要であると考えられている。今回の研究は、従来の知見に加えて大脳のシナプス結合の強弱には、シナプスにおけるスパインの運動が基盤となっており、興奮性と抑制性の伝達物質がこの運動を巧妙に調整していることが明らかとなった。脳の発達によって支えられている言語の発達においては、臨界期と呼ばれる言語に感受性の高い時期があることが知られている。動物実験ではこの時期には、シナプスの整理が促進され、これには GABA を放出する神経の関与が必須であることが知られていたがその理由は不明であった。今回の研究はこの謎に明快な説明を与える。また、私たちは、眠りから覚めると、記憶が整理されていることに気がつくが、睡眠時には GABA の刺激が強まり、シナプス除去が起きやすい。従って、この睡眠時にも同様の機構が関係している可能性がある。興奮刺激と抑制刺激のバランスの障害は、統合失調症、自閉症などにも見られ、神経回路再編における GABA の作用はこれまで考えられてきたより直接的で精密であることが示唆された。GABA の作用を持つ薬は、睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬、麻酔薬などとして医薬品の中でも最も頻繁に使われている。今後は、情動記憶や薬物依存に関係するシナプスの運動や、それに与える GABA の作用も調べる予定である。

5. 発表雑誌：

雑誌名： Nature Neuroscience 8月25日オンライン版

論文タイトル：

GABA promotes the competitive selection of dendritic spines by controlling local Ca^{2+} signaling

著者： Tatsuya Hayama, Jun Noguchi, Satoshi Watanabe, Graham C.R. Ellis-Davies, Akiko Hayashi-Takagi, Noriko Takahashi, Matstuzaki Masanori & Haruo Kasai.

DOI 番号： doi:10.1038/nn.3496

6. 問い合わせ先：

河西 春郎 (かさい はるお)

東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 構造生理学部門 教授

TEL：03-5841-1439 Fax：03-5841-1442

Email：hkasai@m.u-tokyo.ac.jp

7. 用語解説：

(注1) シナプス

神経細胞の接合部位でグルタミン酸や GABA が放出され、受容される。

(注2) 樹状突起のスパイン

脳の興奮性シナプスは特有の棘構造 (スパイン) にできる。この構造は運動性に富み、私たちの速い精神活動の基盤になる

(注3) GABA

ガンマアミノ酪酸の略称。抑制性の神経伝達物質の主役、脳内で合成される。これに対してグルタミン酸は興奮性神経伝達物質の主役である。

(注4) コフィリン(cofilin)

細胞運動の際に骨となるアクチンという蛋白質に直接結合し、その解離を調整する蛋白質。18 kDa と小さい。細胞運動調節の最重要因子の一つで、どの細胞にもあり、リン酸化、脱リン酸化で細胞運動を調節する。アルツハイマー病の神経細胞では異常な集積が見られ、これが認知症の一因となっている可能性がある。

(注5) 2光子アンケイジング法

二つの光子が同時に分子に吸収される非線形な現象を用いて点状に分子を励起する顕微鏡を2光子顕微鏡という。この顕微鏡をグルタミン酸を放出する化学反応に用いて、点状にグルタミン酸を放出して単一のスパインを刺激する方法。

(注6) 長期増強

興奮性シナプスが適切な刺激を受けると長期間にわたってシナプス結合の強度が増大する現象。神経系で広範に観察されるが、スパインの形態変化を伴って発生した場合には数日から年にわたって持続する。

(注7) 長期抑圧現象

長期増強の逆にシナプス結合の強度が減少する現象。スパインの運動によりシナプスが消滅した場合には、長期間持続する。

8. 添付資料：

<http://www.bm2.m.u-tokyo.ac.jp/Press2013.html>