



なぜ私たちの脳は学習や記憶をすることができるのか ～海馬興奮性シナプスにおける長期増強/長期抑制発現機構の統一的理解～

<概要>

これまで、脳の学習や記憶の形成に関わる海馬興奮性シナプスの長期増強(LTP)と長期抑制(LTD) (注1) はそれぞれ個別に説明が試みられてきましたが、それらを統一的に説明する分子機構は未解明でした。岡山大学異分野基礎科学研究所 墨智成准教授および豊橋技術科学大学情報・知能工学系 原田耕治助教は、海馬興奮性ニューロンの後シナプスに流入するカルシウムイオンの多寡に依存した AMPA 型グルタミン酸受容体のエキソサイトーシスとエンドサイトーシスの競合に注目することで、LTP および LTD を統一的に理解できることを大規模数理モデルシミュレーションにより実証しました。

<詳細>

海馬興奮性ニューロンのシナプスにおける NMDA 型グルタミン酸受容体(NMDAR) (注2) 依存長期増強(LTP)および長期抑制(LTD)は、学習や記憶に関わる神経回路形成に不可欠な分子基盤であると考えられています。哺乳類においては、LTPおよびLTD誘導の主要な要因は、カルシウムイオン量に応じたシナプス後膜での AMPA 型グルタミン酸受容体(AMPA)の増加および減少に帰着する事が確かめられています。しかしながら、その増減の機序は未だに解明されていません。さらに、シナプス後膜への AMPAR 輸送経路に関しても、主要な経路を巡る以下の論争があります。

Penn らは、シナプス後膜以外の領域(例えば樹状突起シャフト)からシナプス後膜へ向かう AMPAR の長距離側方拡散が、LTP における主要な AMPAR 供給経路である事を示し[1]、近年では長距離側方拡散経路が最も有力な候補として考えられる様になりました。ところが一方、Wang らはミオシン V_b 分子モーターによる AMPAR 含有再循環エンドソームの能動的輸送の重要性を示し[2]、また Wu らは、LTP 発現中に AMPAR 含有再循環エンドソームのエキソサイトーシスが起きることを観測しました[3]。これらの研究により、再循環エンドソーム経路における AMPAR 供給素過程がより具体化されました。現在、どちらの AMPAR 輸送経路が主経路であるのかまだ確定していませんが、この主経路論争は基本的に LTP 誘導に関するものであるため、LTD 誘導を含めて矛盾無く説明できることが望ましいと考えられてきました。

墨准教授と原田助教は LTP/LTD を統一的に説明するため、シナプス後膜への AMPAR 供給経路として、ミオシン V_b 分子モーターによる AMPAR 含有再循環エンドソームの「能動的」輸送を以下の4つのプロセスとしてモデル化しました(図1)。

- AMPAR を構成するサブユニット GluA1 と GkuA2 のリン酸化/脱リン酸化を制御する AKAP150 シグナル伝達複合体 (図1左上)
- カルシウム結合タンパク質 PICK1 による AMPAR の細胞質へのエンドサイトーシス (図1右上)
- AMPAR 含有再循環エンドソームのミオシン V_b によるシナプス後膜方向への定常的能動

輸送 (図 1 右下)

- Syt1/7 によるエキソサイトーシスによる AMPAR のシナプス後膜周辺への取り込み (図 1 左下)

これらに基づく後シナプスモデルを用いたシミュレーションを実行し、実験で観測されている LTP および LTD 誘導に対応する AMPAR 数の時間変化を再現することに成功しました (図 2 右下)。加えて、ミオシン V_b 輸送の阻害による LTP 誘導の減少、PP2B による AMPAR の脱リン酸化反応率の低下による LTD 誘導の減少、PICK1 発現量の減少による LTP および LTD 誘導の減少、並びに Syt1 カルシウム結合ドメイン変異体における LTP 誘導の減少等、報告されている観測結果を定性的に再現できることを示し、モデルの妥当性を実証しました。本シミュレーションから導かれた結論は以下の通りです。

1. LTP (LTD) の発現は、PICK1 活性化によるエキソサイトーシスが Syt1/7 活性化によるエンドサイトーシスより優位 (劣位) になり、シナプス後膜上 AMPAR 数が増加 (減少) することに起因する。
2. カルシウムセンサ PICK1 および Syt1 のカルシウム依存活性化の差は、これらのカルシウム結合定数の違いに帰着する。
3. ミオシン V_b はカルシウム濃度に依存しない定常的な ATP 駆動輸送により、AMPAR 含有再循環エンドソームをシナプス後膜周辺方向へ運搬している。
4. その結果として、次回の Syt1 依存エキソサイトーシスに即時対応できるように、再循環エンドソームは細胞膜上で待機しており、迅速な LTP 誘導を可能にしている。
5. エキソサイトーシスによってシナプス後膜周辺へ取り込まれた AMPAR は、側方拡散によりシナプス膜へ即座に再配置する。

<今後の展望>

脳の高次機能を模倣したニューラルネットワークモデルでは、シナプス結合係数の変化が学習に対応しており、最も基本的な学習則としてヘブ則が知られています。ヘブ則あるいはその拡張/変形したものが、現在でも学習則として用いられており、NMDAR 依存 LTP と密接に関係することが知られています。本研究成果はヘブ則あるいはシナプス結合の変化に対する分子基盤を与えており、分子レベルから脳の高次機能を理解する手がかりとなることが期待されます。

<論文情報>

Tomonari Sumi, Kouji Harada (2020). Mechanism underlying hippocampal long-term potentiation and depression based on competition between endocytosis and exocytosis of AMPA receptors. *Scientific Reports*. 10. 1038/s41598-020-71528-3
www.nature.com/articles/s41598-020-71528-3

本研究は、独立行政法人日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費補助金 (JP16K05657、JP18KK0151、JP16K00389) の助成を受け実施しました。

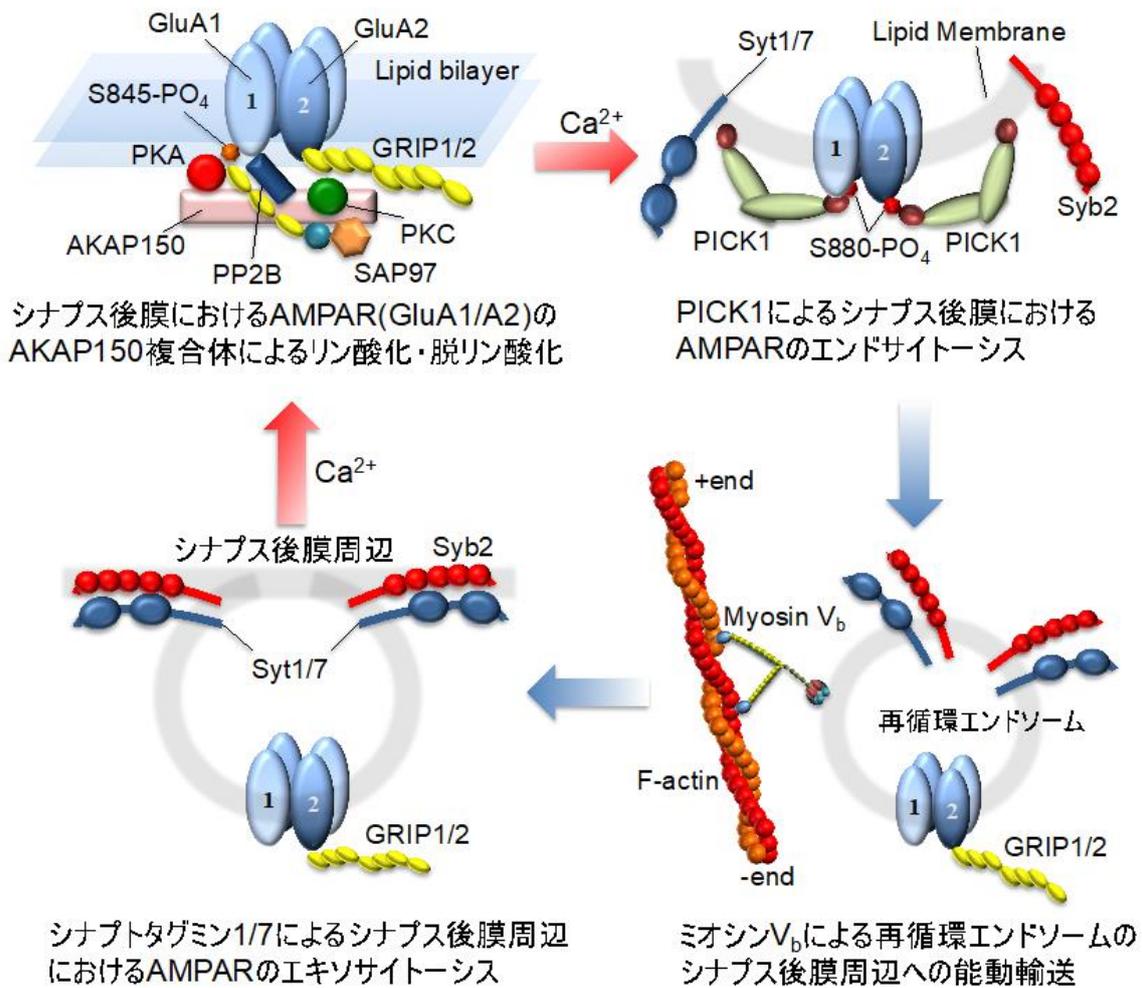


図 1. 海馬興奮性ニューロンにおける LTP/LTD を再現する後シナプスにおける AMPAR 輸送システム。(左上) AKAP150 シグナル複合体(リン酸化酵素 PKA, PKC; 脱リン酸化酵素 PP2B)と GluA1/A2 ヘテロ 4 量体 AMPAR との間の足場タンパク質(SAP97, GRIP1/2)を介した相互作用モデル。(右上) カルシウムセンサ PICK1 による AMPAR のカルシウム依存エンドサイトーシス。(右下) エンドサイトーシスで細胞質内に取り込まれた AMPAR 含有再循環エンドソームの分子モーターミオシン V_b によるシナプス後膜周辺方向への能動的輸送。(左下) カルシウムセンサシナプトタグミン 1/7(Syt1/7)による AMPAR 含有再循環エンドソームのカルシウム依存エキソサイトーシスによるシナプス後膜周辺への AMPAR の取り込み。

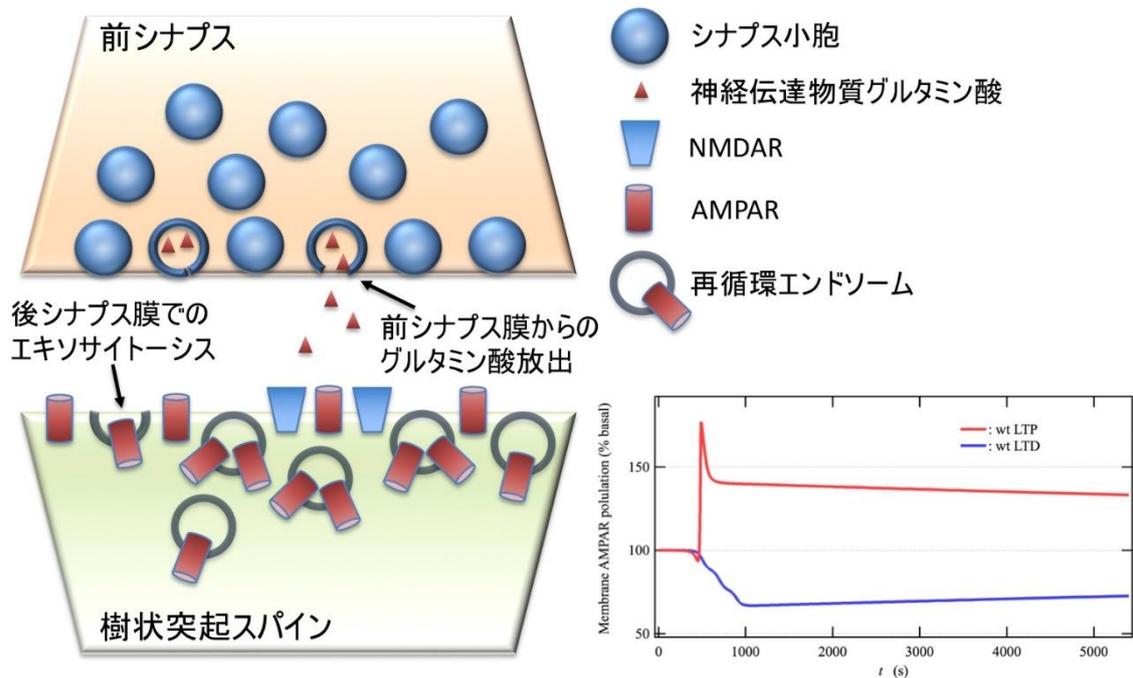


図 2. (左) 基底状態におけるシナプスの模式図. シナプス後細胞における樹状突起スパインでは、ミオシン V_b によってシナプス後膜(周辺)へ定常的に輸送された再循環エンドソームが、細胞膜上で待機しており、カルシウム濃度上昇に应答し Syt1 駆動エキソサイトーシスが即座に生じる状態にある。(右下) LTP および LTD 刺激に応じた、シナプス後膜上での AMPAR 数の時間変化. 基底状態からの比(基底状態を 100%)として表示してある.

<参考文献>

1. Penn AC, Zhang CL, Georges F, Royer L, Breillat C, Hosy E, et al. Hippocampal LTP and contextual learning require surface diffusion of AMPA receptors. Nature. Nature Publishing Group; 2017;549: 384–388. doi:10.1038/nature23658
2. Wang Z, Edwards JG, Riley N, Provance DW, Karcher R, Li X-D, et al. Myosin Vb Mobilizes Recycling Endosomes and AMPA Receptors for Postsynaptic Plasticity. Cell. 2008;135: 535–548. doi:10.1016/j.cell.2008.09.057
3. Wu D, Bacaj T, Morishita W, Goswami D, Arendt KL, Xu W, et al. Postsynaptic synaptotagmins mediate AMPA receptor exocytosis during LTP. Nature. Nature Publishing Group; 2017;544: 316–321. doi:10.1038/nature21720

<補足・用語説明>

注 1: 長期増強(Long-term potentiation, LTP)および長期抑制(Long-term depression, LTD)

神経細胞間の情報伝達を担うシナプスでは、前シナプス（情報を送る側の細胞）から神経伝達物質であるグルタミン酸が放出されると、後シナプス（情報を受け取る側の細胞）表面に発現するグルタミン酸受容体に結合し、興奮情報をシナプス前細胞からシナプス後細胞へと伝えます(図 2)。前シナプスと後シナプスの間のシナプス結合強度が、基底状態に比べ長期間(数時間)強め合う現象を長期増強(LTP)といい、AMPA 型グルタミン酸受容体(陽イオンをシナプス後細胞内へ透過するグルタミン酸依存イオンチャネル)の数の増加が、シナプス後膜上において観測されています。逆にシナプス結合強度が長期間弱め合う状態を長期抑制(LTD)といい、この時 AMPAR 数は減少しています。

注 2: NMDA 型グルタミン酸受容体

AMPA と共にシナプス後膜に存在する NMDA 型グルタミン酸受容体(NMDAR)は、前シナプスから放出されるグルタミン酸の結合により、カルシウムイオンをシナプス後細胞内へ透過します。海馬興奮性シナプスでは、そのカルシウムイオンの多寡に応じて AMPAR 数が増減し、NMDAR 依存 LTP および LTD が発現します。

本件に関する連絡先

広報担当：総務課広報係 堤・高柳・杉村 TEL:0532-44-6506