



PRESS RELEASE

岡山大学記者クラブ

豊橋市政記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

令和 5 年 2 月 22 日

岡 山 大 学

豊 橋 技 術 科 学 大 学

ムスカリン受容体依存シナプス可塑性の仕組みとアルツハイマー病との関係 ～学習と記憶を司る NMDA 受容体依存シナプス可塑性との統一的理解～

◆発表のポイント

- ・ムスカリン性アセチルコリン受容体(mAChR)(注 1)は、NMDA 型グルタミン酸受容体(NMDAR)(注 2)と同様、シナプス伝達の長期増強(LTP)及び長期抑制(LTD)(注 3)を誘導しますが、その分子機構は未解明でした。
- ・先行研究において、NMDAR 依存の LTP 及び LTD を誘導する AMPA 型グルタミン酸受容体(AMPA)(注 4)の輸送機構を提案し、その妥当性をシミュレーション実験で実証しました。
- ・本研究では、mAChR 依存 LTP 及び LTD 誘導がシミュレーション実験で再現できることを示し、その際 NMDAR と共通の AMPAR 輸送機構を利用できることを明らかにしました。
- ・加齢に伴うシナプス内 AMPAR 量の減少が、LTP の減弱及び LTD の増強を導くことを見出しました。
- ・このシナプス伝達の低下は、アルツハイマー病発症へと至るシナプス喪失の要因の1つと考えられます。

学習と記憶を司る NMDA 型グルタミン酸受容体(NMDAR)(注 2)と同様に、ムスカリン性アセチルコリン受容体(mAChR)(注 1)は、海馬興奮性ニューロンにおけるシナプス伝達の長期増強(LTP)及び長期抑制(LTD)(注 3)を誘導することが知られています。しかしながら、その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の墨智成准教授と豊橋技術科学大学 IT 活用教育センターの原田耕治准教授は、先行研究において、NMDAR からの Ca^{2+} 流入により駆動される AMPA 型グルタミン酸受容体(AMPA)(注 4)の輸送機構を提案し、そのモデルシミュレーション実験により、LTP 及び LTD が誘導されることを示し、提案機構の妥当性を実証しました。本研究では、このモデルに mAChR の活性化に伴う Ca^{2+} 流入を考慮し、mAChR に依存した LTP 及び LTD が誘導されることを明らかにしました。

両者の主な違いは、NMDAR ではその活性化に伴い細胞外 Ca^{2+} イオンが樹状突起スパイン内に流入するのに対し、mAChR では小胞体内に蓄えられている細胞内 Ca^{2+} イオンが mAChR の活性化に伴いスパイン細胞質に放出される点です。一方、 Ca^{2+} シグナルによって駆動される AMPAR 輸送機構については両者で共有できており、NMDAR 及び mAChR に特徴的な LTP 及び LTD 誘導は、 Ca^{2+} シグナル強度の時間変化の違いに起因することを、シミュレーション実験によって実証しました。

一般に高齢者では、樹状突起スパイン内の AMPAR 量が減少することが知られています。そこで、通常より樹状突起スパイン内の AMPAR 量を減らした「加齢」条件でシナプス可塑性のシミュレーション実験をしたところ、減らす前と比較して LTD は増強し、LTP は減弱することを見出しました。これはすなわち樹状突起スパイン内の AMPAR 数が減少すると、減少前よりシナプス伝達が低下すること意味しており、アルツハイマー病の原因となるシナプス喪失を導く要因となる可能性が示唆されました。

本研究による知見は今後、アルツハイマー型認知症の新たな予防法及び治療法の開発へ繋がってゆくことが期待されます。本研究は 2 月 3 日、Cell Press 社の「iScience」にオンライン掲載されました。



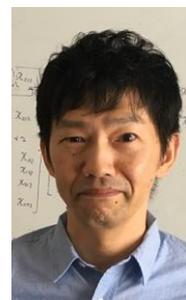
PRESS RELEASE

◆研究者からのひとこと

NMDAR に依存した LTP/LTD 誘導を統一的に再現する AMPAR 輸送機構を、2020 年に発表しました。海馬興奮性ニューロンでは NMDAR 以外にも、mAChR による LTP/LTD 誘導が知られており、両者の相違点及び共通点に関心がありました。アセチルコリンによる mAChR の活性化に伴い、小胞体内 Ca^{2+} イオンが樹状突起スパインに放出されるモデルを作成し、AMPA 輸送機構に組み込んだモデルシミュレーションの結果、mAChR によって誘導される特徴的な LTP 及び LTD を再現できた時は、とても嬉しかったです。私共が提案した AMPAR 輸送機構は徐々に認知されつつありますが、本研究の結果は、その妥当性を支持する新たな証拠になると言えます。



墨准教授



原田准教授

■発表内容

＜現状＞

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)に依存した長期増強(LTP)及び長期抑制(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。同じく、海馬に発現するムスカリン性アセチルコリン受容体(mAChR)(図 1)も LTP 及び LTD を誘導することが知られていますが、その分子機構は未解明でした。また mAChR は、アルツハイマー型認知症の治療標的であり、mAChR の活性化を導くアセチルコリンを分解する酵素の阻害剤が、mAChR の活性を高め認知症の進行を遅らせる治療薬として、現在用いられています。したがって、mAChR 依存シナプス可塑性の分子機構の解明は、学習や記憶に関わる神経回路形成の分子基盤の理解に加え、アルツハイマー病の予防法及び治療法の開発において、重要であると考えられます。

＜研究成果の内容＞

本研究では、mAChR 依存シナプス可塑性の分子機構の解明とアルツハイマー病との関わりについて検討するため、私共が先行研究で開発した NMDAR からの Ca^{2+} シグナルで駆動する AMPA 型グルタミン酸受容体(AMPA)の輸送機構モデル[1]に、新たに mAChR からの Ca^{2+} 伝達経路をモデル化し取り入れました。NMDAR と mAChR の主な違いは、樹状突起スパイン細胞質に流入する Ca^{2+} イオンが NMDAR では細胞外に由来する一方、mAChR では細胞内に由来する点にあります。具体的には次の 1、2 です。

1. シナプス前膜から放出される神経伝達物質、グルタミン酸による NMDAR の活性化において、細胞外 Ca^{2+} イオンが NMDAR のイオンチャネルを通じて樹状突起スパインの細胞質に流入する(図 2a)。
2. シナプス前膜から放出されるアセチルコリンによる mAChR の活性化において、イノシトールトリリン酸(IP_3)が生成され、それが小胞体表面に存在する IP_3 受容体を活性化し、小胞体内に蓄えられている細胞内 Ca^{2+} イオンが樹状突起スパイン細胞質に放出される(図 2b)。

提案モデルをもとに、アセチルコリン添加による LTP/LTD シミュレーション実験を行った結果、mAChR の活性化において観測される特徴的な LTP 及び LTD の初期誘導(図 2c)を再現することができました。これにより、mAChR は NMDAR と共通の Ca^{2+} 依存 AMPAR 輸送機構を共有し、LTP 及び LTD を実現できることを実証しました。なお、2に述べた IP_3 受容体の活性化においては、核内 Ca^{2+} レベル上昇に伴う遺伝子発現が知られていますが、提案モデルでは考慮していません。以上のことから、mAChR に依存した少なくとも初期段階で観測される LTP 及び LTD 誘導については、遺伝子発現がなくても誘導可能なことが示されました。



PRESS RELEASE

アルツハイマー型認知症の病理では、脳内にアミロイドβペプチド ($A\beta$)が集積し、 $A\beta$ の沈着が引き金となって、過剰リン酸化タウタンパク質の神経原線維変化が形成され、最終的に神経細胞死を導くと考えられています。ラットにおける $A\beta$ レベルの上昇は、海馬錐体細胞の表面及びシナプスでの AMPAR 数を減少させ、その結果として、樹状突起スパイン密度の減少を導くとの報告があります[2]。また、高齢者では一般に、AMPAR 発現量が減少することが知られています[3]。そこで本研究では、AMPAR 発現量が減少することによるシナプス可塑性に対する影響を、シミュレーション実験を用いて調べました。その結果、LTD(長期抑制)は増強し、LTP(長期増強)は減弱することを見出しました(図 3)。したがって、樹状突起スパインにおける AMPAR 数の減少は、シナプス伝達を低下させることになり、アルツハイマー病の原因であるシナプス喪失を導く要因の1つとなる可能性が示されました。

<社会的な意義>

アルツハイマー型認知症に罹患している人は、年齢を重ねるごとに多くなり、日本では 65 歳以上の認知症患者数は 2020 年時点で約 600 万人と推計されており、2025 年には約 700 万人(高齢者の約 5 人に 1 人)が認知症になると予測されています。そのため、その予防法及び治療法の開発は、現在の最重要課題の1つとされています。アルツハイマー型認知症の治療薬として現在用いられているものとして、アセチルコリンを分解する酵素の阻害剤、すなわちアセチルコリンエステラーゼ阻害剤があり、アセチルコリンの分解を抑制してその濃度を高めて、コリン作動性神経を活性化させるために処方されています。

本研究により、コリン作動性神経によって誘導されるシナプス可塑性の動作機序は、少なくとも遺伝子発現の影響を受けない初期段階の LTP/LTD 誘導において、NMDAR 依存シナプス可塑性と共通の Ca^{2+} 依存 AMPAR 輸送機構を共有していることが示されました。この両者に共通する動作機序の下でのシミュレーション実験により、一般に高齢者で観測される AMPAR 発現量の減少は、シナプス伝達を低下させることが明らかとなりました。この新たな知見は、アルツハイマー型認知症の原因となるシナプス喪失並びにその結果として生じる神経細胞死と密接に関連しており、今後アルツハイマー型認知症の新たな予防法及び治療法の開発へ繋がってゆくことが期待されます。

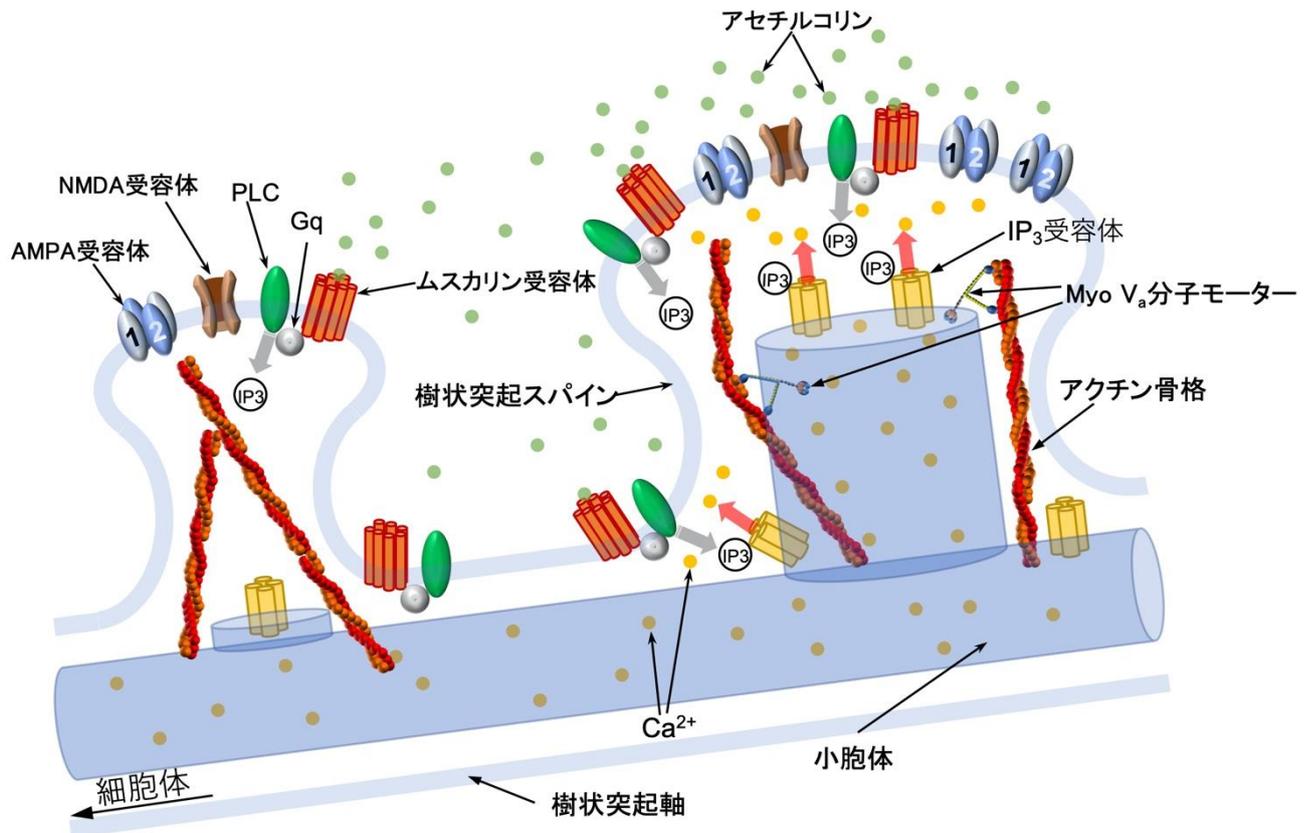


図 1. 海馬興奮性ニューロンの樹状突起スパインにおけるシナプス後膜に存在する神経伝達物質受容体及びシナプス関連分子。細胞体まで繋がっている小胞体を、分子モーターミオシン V_b がアクチン骨格上を二足歩行しながら、活性の高い樹状突起スパイン先端まで牽引し、小胞体内 Ca²⁺イオンをスパイン細胞質へ効率的に放出するのをアシストする。

PRESS RELEASE

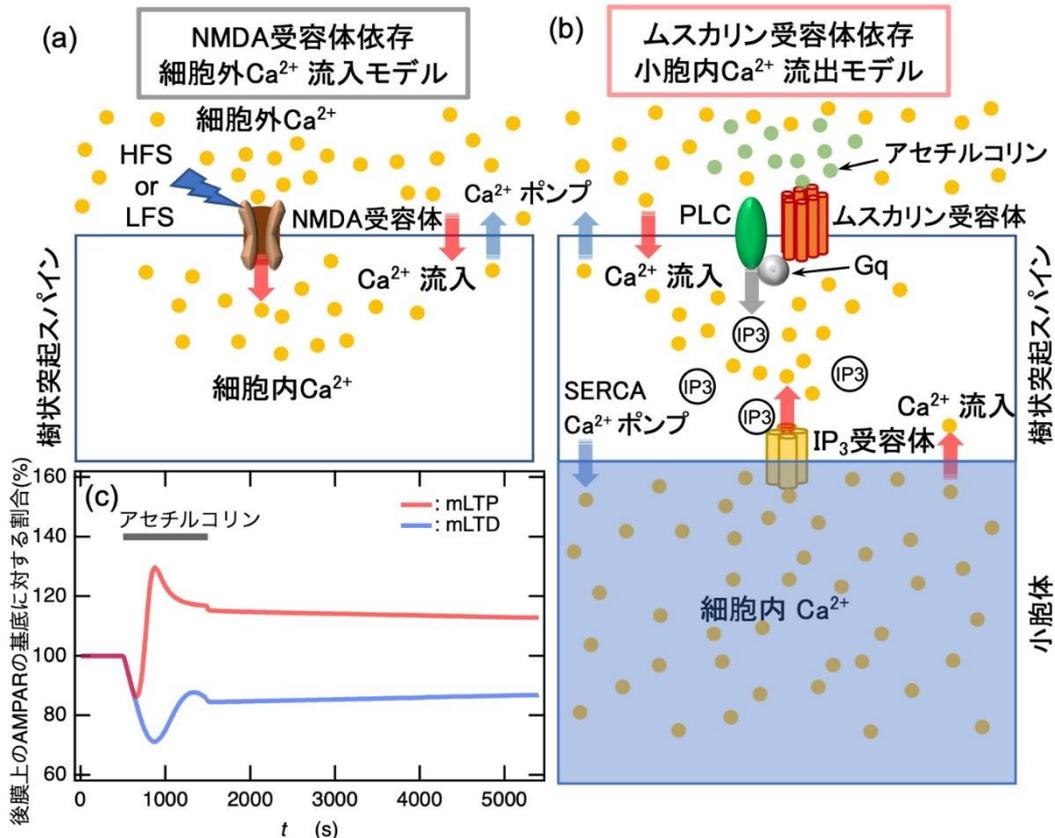


図 2. NMDA 型グルタミン酸受容体(NMDAR)及びムスカリン性アセチルコリン受容体(mAChR)によって介在される樹状突起スパイン細胞質への Ca²⁺イオンの流入。(a) NMDAR の活性化による細胞外 Ca²⁺イオンのスパイン細胞質への流入。(b) mAChR の活性化による小胞体内に蓄えられた細胞内 Ca²⁺イオンのスパイン細胞質への流出。(c) mAChR の活性化に伴うシナプス後膜上 AMPAR 数の、基底状態に対する割合の時間変化。

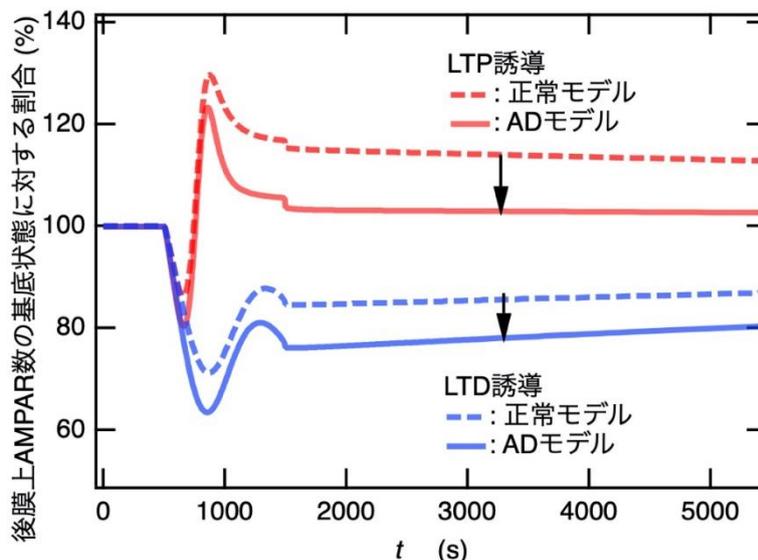


図 3. アルツハイマー(AD)モデルによる LTD 誘導の増強及び LTP 誘導の減弱によるシナプス伝達の低下。AD モデルでは、LTD 誘導において、シナプス後膜上 AMPAR 数の減少が促進し長期抑制が強まり、LTP 誘導においては、AMPAR 数の増加が抑制され長期増強が弱まる。



PRESS RELEASE

■参考文献

1. Sumi T, Harada K. Mechanism underlying hippocampal long-term potentiation and depression based on competition between endocytosis and exocytosis of AMPA receptors. *Sci Rep. Nature Publishing Group*; 2020;10: 14711–14. doi:10.1038/s41598-020-71528-3
2. Hsieh H, Boehm J, Sato C, Iwatsubo T, Tomita T, Sisodia S, et al. AMPAR removal underlies Abeta-induced synaptic depression and dendritic spine loss. *Neuron*. 2006;52: 831–843. doi:10.1016/j.neuron.2006.10.035
3. Lu T, Pan Y, Kao S-Y, Li C, Kohane I, Chan J, et al. Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain. *Nature. Nature Publishing Group*; 2004;429: 883–891. doi:10.1038/nature02661

■論文情報等

論文名： Muscarinic acetylcholine receptor-dependent and NMDA receptor-dependent LTP and LTD share the common AMPAR trafficking pathway

掲載誌： *iScience*

著者： Tomonari Sumi, Kouji Harada

DOI： [10.1016/j.isci.2023.106133](https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.106133)

発表論文はこちらからご確認いただけます。

URL： [https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042\(23\)00210-9](https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042(23)00210-9)

■研究資金

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(JP20K05431, JP22H01888, JP22K12245)の助成を受け実施しました。

■補足・用語説明

注 1: ムスカリン性アセチルコリン受容体(mAChR)

アセチルコリン受容体は、神経伝達物質であるアセチルコリンによって活性化する受容体であり、コリン作動性受容体とも呼ばれる。これは、代謝調節型のムスカリン性受容体(mAChR)とイオンチャネル型のニコチン性受容体の2つに大別され、前者の mAChR はさらに細かく M₁～M₅ のサブタイプに分類される。脳の大脳皮質や海馬に発現するものは M₁ mAChR に属し(図 1)、ここではこれを mAChR と呼んでいる。

注 2: NMDA 型グルタミン酸受容体(NMDAR)

シナプス後膜に存在する NMDA 型グルタミン酸受容体(NMDAR)は、シナプス前膜から放出されるグルタミン酸の結合により、細胞外 Ca²⁺ イオンをシナプス後細胞内へ透過する(図 2a)。海馬興奮性ニューロンでは、Ca²⁺ イオンの多寡に応じてシナプス後膜上の AMPAR 数が増減し、NMDAR 依存 LTP 及び LTD が誘導される。



PRESS RELEASE

注 3: 長期増強(Long-term potentiation, LTP)及び長期抑制(Long-term depression, LTD)

神経細胞間の情報伝達を担うシナプスでは、シナプス前膜(情報を送る側の細胞)からグルタミン酸やアセチルコリンなどの神経伝達物質が放出されると、シナプス後膜(情報を受け取る側の細胞)に発現するグルタミン酸受容体やアセチルコリン受容体などの神経伝達物質受容体に結合し、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る。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イオンチャネル共役型グルタミン酸受容体)の数の増加が、シナプス後膜上において観測される。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 数は減少する。

注 4: AMPA 型グルタミン酸受容体(AMPA)

NMDAR と同様シナプス後膜に発現し、シナプス前膜から放出されるグルタミン酸の結合により、陽イオンをシナプス後細胞内へ透過する。GluA1 から GluA4 までの 4 つのサブユニットが存在し、これらが集まった 4 量体としてイオンチャネル共役型グルタミン酸受容体を構成する。げっ歯類成体の海馬興奮性ニューロンでは GluA1 と GluA2 から成る GluA1/GluA2 ヘテロ 4 量体が AMPAR の主要成分であり(図 1)、樹状突起スパインでの AMPAR 輸送機構により、シナプス後膜での AMPAR 数が増減し、LTP 及び LTD が誘導される。

<お問い合わせ>

岡山大学異分野基礎科学研究所
准教授 墨 智成(すみ ともなり)
(電話番号) 086-251-7837
(メール) sumi@okayama-u.ac.jp

豊橋技術科学大学IT活用教育センター
准教授 原田 耕治(はらだ こうじ)
(メール) harada@cite.tut.ac.jp