

3. 海馬長期増強現象の分子機構

二井健介, 林 康紀

シナプス伝達の可塑性現象は学習・記憶の分子基盤と考えられている。特に海馬CA1領域興奮性シナプスの長期増強(LTP)は最も研究されている可塑性現象である。これまでの研究からその誘導にはシナプス後部のNMDA型グルタミン酸受容体が必須であり、一方発現にはシナプス後細胞上のAMPA型グルタミン酸受容体の反応性が増大することが重要であることが明らかとなりつつある。本稿では海馬CA1領域LTP発現に伴うAMPA型グルタミン酸受容体のダイナミクスに重点を置き概説する。

はじめに

脊椎動物中枢神経系における興奮性シナプス伝達はグルタミン酸を伝達物質として行われる。この伝達は固定されたものではなく、シナプスの活動レベルや他のシナプス入力との相互作用によってダイナミックに変化する。このような能力をシナプス可塑性とよぶ。海馬で最初の長期増強現象(long-term potentiation: LTP)が報告されて以来30年が経過し¹⁾、中

枢神経の数多くのシナプスにおいて可塑性が報告されている。またシナプス可塑性が記憶と学習の分子基盤であることが示唆されている。

シナプス可塑性研究において最も注目されているのが海馬CA1領域のLTPである。1980年前後にLTPの誘導にはNMDA型受容体とそれに引き続くCa²⁺流入が必要であることがわかった。LTPの発現場所に関してはシナプス前終末なのかシナプス後細胞なのか、'90年代半ばまで議論は続いた。しかしその後

[キーワード&略語]

海馬, 可塑性, シナプス伝達, タンパク質リン酸化酵素,
NMDA: N-methyl-D-aspartate
AMPA: α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid
CaMK II: calcium/calmodulin-dependent protein kinase II (カルシウム・カルモジュリンタンパク質リン酸化酵素II)
PKA: protein kinase A (Aキナーゼ)
PSD: postsynaptic density (シナプス後肥厚)
PSD-95: postsynaptic density-95 kD

長期増強
SAP97: synapse-associated protein 97
PDZ: postsynaptic density-95/Discs large/zona occludens-1
GFP: green fluorescent protein
LTP: long-term potentiation (長期増強)
SynGAP: synaptic RasGTPase activating protein
NSF: N-ethylmaleimide-sensitive factor (N-エチルマレイミド感受性因子)
AKAP: A kinase anchoring protein

Molecular mechanisms of hippocampal long-term potentiation

Kensuke Futai^{1) 2)} / Yasunori Hayashi¹⁾ : RIKEN-MIT Neuroscience Research Center, The Picower Center for Learning and Memory, Department of Brain and Cognitive Science¹⁾ / Laboratory for Neural Architecture, Brain Science Institute, RIKEN²⁾ (理研-MIT脳科学研究センター・ピコア学習と記憶センター興奮性シナプス可塑性研究チーム¹⁾ / 理化学研究所脳科学総合研究センター神経構築技術開発チーム²⁾)

のサイレントシナプスの発見（後述），グルタミン酸受容体や結合タンパク質のcDNAクローニング，そしてイメージング技術の進歩によるAMPA型グルタミン酸受容体（AMPA）の挙動の観察よりLTPの発現をシナプス後細胞での現象として解釈できるようになった．そこで本稿ではまず海馬CA1領域LTPの誘導・発現機構について要約し，次に海馬CA1誘導に伴うAMPAのダイナミクスについて詳細する．

1 海馬CA1におけるLTP誘導・発現機構

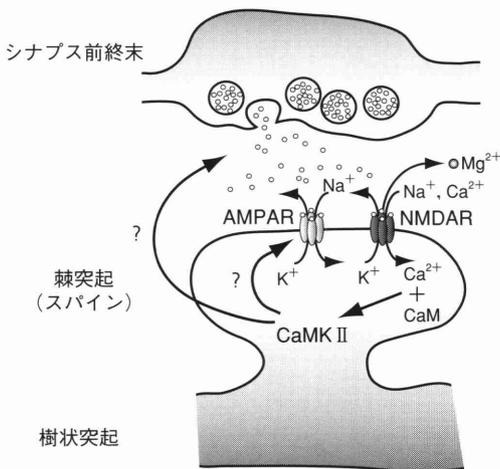
海馬CA1領域におけるグルタミン酸作動性興奮性シナプス伝達はおもに2つのイオンチャネル型グルタミン酸受容体を介して行われる．AMPAは一価の陽イオンに対して透過性を持ち，通常のシナプス伝達を担っている．一方可塑性の誘導に必須なのがNMDA型グルタミン酸受容体（NMDAR）である．静止膜電位付近ではNMDARは Mg^{2+} による阻害を受けており機能しないが，高頻度刺激などにより多くのグルタミン酸が放出されシナプス後細胞が脱分極すると， Mg^{2+} による阻害ははずれ活性化される．その結果，シナプス後細胞内への Ca^{2+} の流入が起こり，タンパク質リン酸化酵素をはじめとするシグナル伝達系を活性化させ，最終的にAMPAを介したシナプス伝達効率を増大させる（図1）．

LTP誘導に関与するタンパク質リン酸化酵素で研究が進んでいるのが Ca^{2+} /カルモジュリン依存性キナー

ゼII（CaMKII）である．CaMKIIは， Ca^{2+} により活性化され，286番目のスレオニン残基が自己リン酸化されると常時活性型となり， Ca^{2+} の非存在下でも活性が持続する．この自己リン酸化状態がLTP誘導刺激後も長時間維持されることから，「記憶分子」としての機能が提唱されている．実際にCaMKII阻害剤の投与やCaMKIIの遺伝子破壊によりLTPが阻害される．また常時活性型CaMKIIの細胞内灌流や強制発現によりAMPA応答が増大することから，CaMKIIの活性化がLTPに必要な十分であることが明らかとなった²⁾．

ではCaMKIIの活性化が，いかにしてLTPを発現させているのだろうか？ 過去数十年の間多くの時間がLTP発現がシナプス前性なのか（シナプス前説）それとも後性なのか（シナプス後説）を明らかにすることに費やされた．シナプス前説とはLTPの発現によりシナプス前終末からのグルタミン酸放出確率が増大するという説であり，後説とはシナプス後部のAMPAの性質もしくは数が増大する説である．現在までに次のように多くのシナプス後説を示唆する報告がなされている³⁾．①発現機構がシナプス前なら発現後AMPA，NMDAR応答の両方が増大するはずであるが，LTP誘導により増大するのはAMPA応答のみである．②AMPA投与による応答性がLTP前後で変化する．③シナプス前性が起源とされるpaired-pulse facilitation*という現象がLTPの前後で変化しない．④シナプス末端からのグルタミン酸放出を，グリア細

A) LTP誘導機構



B) シナプス後説によるLTP発現モデル

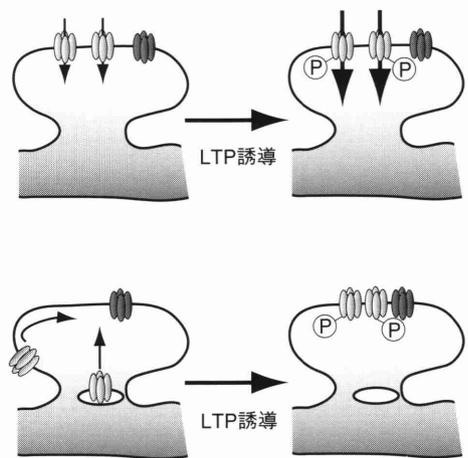


図1 海馬CA1シナプスにおけるLTP誘導発現機構

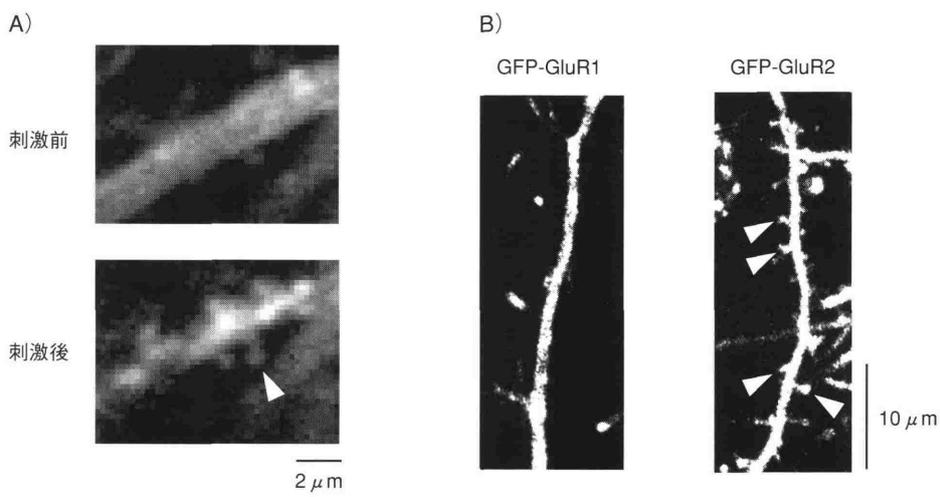


図2 サブユニット依存的受容体ダイナミクス
 A) シンドビスウイルスにより GFP-GluR1 を海馬スライス培養 CA1 錐体細胞に強制発現し 2 光子レーザー顕微鏡により得た先端樹状突起像。高頻度刺激前 GluR1 は樹状突起に分布しているが、高頻度刺激後 GFP シグナルは棘突起様の構造（矢頭）へ移行する。B) GluR1（左）GluR2（右）を強制発現し先端樹状突起部を比較すると、GluR1 は樹状突起に分布しているが GluR2 は棘突起様の構造（矢頭）にも存在する

胞に発現しているグルタミン酸トランスポーターを介した電流応答として間接的に記録し LTP 前後での応答を比較したが、変化はみられない。⑤ AMPAR, NMDAR の use-dependent な拮抗剤を使用したグルタミン酸放出確率を検出すると LTP 前後で放出確率は変化しない。一方、シナプス前説は量子解析によって得られた LTP 誘導後にシナプス伝達の失敗率が減少することが大きなよりどころであった³⁾。なぜなら神経筋接合部において確立された古典的量子解析ではシナプス伝達の成否はシナプス前末端からの伝達物質放出の成否と関連づけて考えられていたからである。この考えにもとづくと、LTP によりシナプス前末端からの放出確率が増大したため失敗率が減少したと考えられる。しかしこの考え方は中枢神経系のグルタミン酸作動性シナプスでは当てはまらないことが明らかとなった。'90 年代中頃 NMDAR のみ存在し AMPAR が存在しないサイレントシナプスの存在が報告されたのである^{4)~6)}。サイレントシナプスでは、NMDAR は静止膜電位付近では Mg^{2+} 阻害により、通常の低頻度シナプス伝達下では機能しない。しかし LTP 誘導刺

激を加えると AMPAR 応答が生じ、活性型シナプスへと変化する。この報告の重要な点は LTP によるシナプス伝達の失敗率の減少をシナプス後細胞での現象として解釈することができる点である。つまり LTP 前後でサイレントの数が減少し活性型シナプスが増加することでシナプス伝達の失敗率が減少するという点である。免疫組織学的研究、電子顕微鏡レベルにおいてもサイレントシナプスの存在は確認され、現在サイレントシナプスによるシナプス後性の LTP 発現モデルは広く受け入れられつつある³⁾。

2 AMPA 型受容体ダイナミクス

1) AMPA 型受容体の活動依存的挿入

では LTP 誘導によりどのようにして AMPAR 反応が増大するのであろうか？当初考えられていたモデルはリン酸化酵素により AMPAR が修飾を受け受容体特性が変化するというものであったが、現在注目されているモデルは LTP 誘導刺激に伴ってシナプス後部へ AMPAR が挿入される機構である（図 1 B）。シナプス後細胞へ膜融合を阻害するボツリヌス毒素を灌流すると LTP が抑制され、一方、膜融合を促進するタンパク質を灌流すると AMPAR 応答が増大することが報告された⁷⁾。また本来シナプス前終末に存在するシナプス小胞の可視化に使用される FM1-43 を、長時

※ paired-pulse facilitation
 入力線維を短時間に 2 回刺激すると放出確立の増大により 2 発目のシナプス応答が大きくなる現象。

間培養ニューロンに作用させると樹状突起内の細胞内小器官が染色され、さらにそれがCa²⁺とCaMKII活性依存的に放出されたことから、シナプス後部に開口分泌機構が存在することが明らかとなった^{8) 9)}。しかしながらこれらの報告では膜へ挿入される物質が何なのかわからなかった。'99年Malinowのグループによって最初の活動依存的なAMPAのシナプスへの挿入が示された¹⁰⁾。AMPAのサブタイプの1つGluR1をGFPと融合し細胞内分布を観測すると、GluR1は樹状突起に保持されていたが、興奮性シナプスが形成される棘突起には分布しなかった。しかし、高頻度刺激によりGFP-GluR1は棘突起に移行した(図2A)。この移行はNMDAR依存的であり、少なくとも50分間持続した。さらに電気生理学的にAMPAのシナプスへの挿入を感知する技術を確立し活動依存的なGluR1のシナプスへの挿入を確認した¹¹⁾。これは次のような原理による(図3)。海馬CA1錐体細胞における内在性のAMPAはGluR2サブユニットを必ず含み、電流-電圧特性は整流を示さない。しかし強制発現させたGluR1は過剰に発現しているためGluR2を含まず、内向き整流特性を示すことから内在性AMPAと区別することができる。この技術を使い外来性AMPAの棘突起への挿入をモニターした。その結果、LTP誘導または常時活性型のCaMKIIの強制発現によりGluR1を含む受容体がシナプスへ挿入されることが明らかとなった。さらにラットの体性感覚野においても感覚刺激によりGluR1の挿入が誘導されることが報告されており、生体においても同じ機構で可塑性が誘導されていることが示唆された¹²⁾。

2) AMPA型受容体のリン酸化とシナプス輸送機構

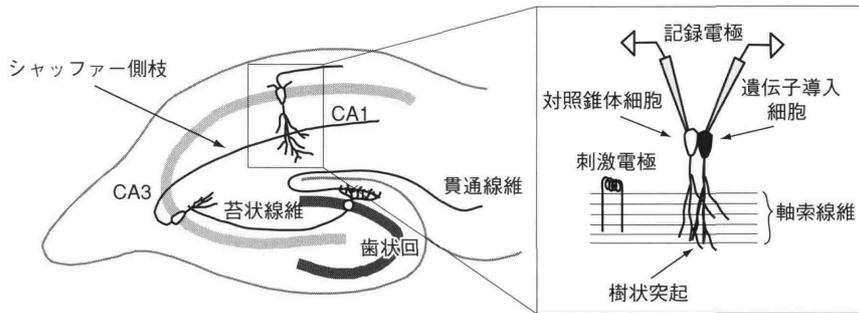
では何がAMPA輸送の引き金になるのであろうか? GluR1の細胞内C末端には3つのリン酸化部位が存在する(図4)。GluR1の831残基のセリン(S831)はCaMKIIのリン酸化部位であり、リン酸化によりチャンネルコンダクタンスが増大することが知られている¹³⁾。またLTPの誘導によりこの部位のリン酸化が増大するため^{14) 15)}、CaMKIIによるGluR1のリン酸化がAMPAの応答性の増大に寄与していることが期待されている¹⁶⁾。一方でこの部位を変異させても活性型CaMKIIによりシナプスへ挿入されなかったこ

とから、CaMKIIによるS831のリン酸化はGluR1のシナプスへの挿入には必要ではなく¹¹⁾、他のCaMKIIのリン酸化基質がGluR1のシナプス挿入に寄与していることが考えられる。PSD(シナプス後肥厚)画分には多くのCaMKII基質が報告されており^{17) 18)}、GluR1の挿入に関与していると考えられるタンパク質が2つ報告されている。1つはSynGAP(synaptic RasGTPase activating protein)である。SynGAPは小分子Gタンパク質Rasの負の調節因子であり、PSD-95とSAP102のPDZドメインをもつMUGAKファミリータンパク質と結合することが知られている^{19) 20)}。CaMKIIによりSynGAPがリン酸化されるとRasの抑制がはずれRasの活性が上がるということが報告されている。またRasの活性化はLTPの発現に重要であり、CaMKII依存的なGluR1の輸送に重要であることが明らかとなっていることから²¹⁾、CaMKIIの活性化によりSynGAPによるRasへの抑制がはずれることがLTPの発現およびGluR1のシナプスへの挿入に重要なかもしれない。もう1つの基質はNMDARと直接結合するPSD-95である²²⁾。PSD-95の強制発現はAMPA応答の増大を引き起こすがNMDAR応答は変化しない^{23) ~26)}。この増大はGluR1のシナプス挿入を介して起こりLTPと競合する。しかしCaMKIIによるPSD-95のリン酸化がこの現象に関与しているかは明らかではない。

加えてGluR1のS845のcAMP依存性タンパク質リン酸化酵素(PKA)によるリン酸化もCaMKII活性化によるGluR1のシナプス挿入に重要なことが報告されている²⁷⁾。cAMP経路はタンパク質脱リン酸化酵素とインヒビター-1を修飾することによりLTPを修飾することが示唆されている^{28) 29)}。したがってPKAのリン酸化はCaMKIIの次のゲート機構として働いているのかもしれない。AMPAのシナプス挿入にGluR1のリン酸化が重要であることはS831とS845に変異を導入したノックインマウスにおいて可塑性が誘導されないことから支持されている³⁰⁾。

GluR1の細胞内C末端にはPDZドメイン結合領域(PDZリガンドという)があり、この領域を介してPDZドメインをもつ裏打ちタンパク質と結合したタンパク質の細胞内局在を決定していると考えられている。われわれはこのGluR1のPDZリガンド部位もシナプ

A) 海馬興奮性シナプス回路模式図および電気生理学的記録法



B) 内在性、外来性受容体の電流電圧特性

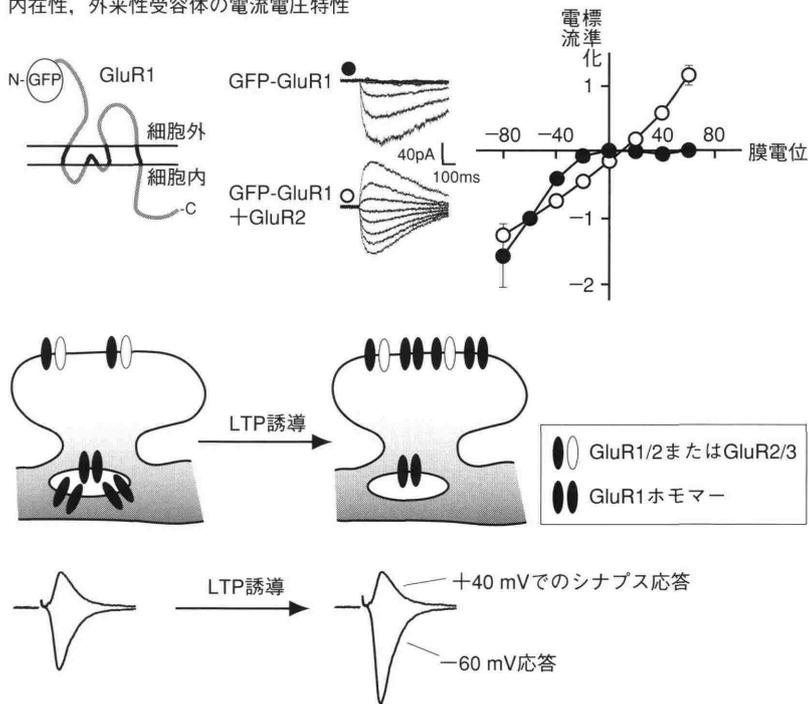


図3 電気生理学的タグ手法

A) シャッファー側枝とシナプスを形成しているCA1錐体細胞より興奮性シナプス応答を記録する。受容体にGFPタグをつけることにより導入細胞を同定する。遺伝子導入効果は近傍の非感染細胞の応答と比較することによって判定する。B) 生体内の受容体構成ではGluR2を含むため電流電圧特性は直線である（○）が、GluR1受容体のみの場合（●）受容体応答は過分極側でしかみられない。この電流電圧特性を内向整流特性とよぶ。したがって過分極側（-60 mV）での応答と脱分極側（+40 mV）での応答の比をとり、感染・非感染細胞間で整流性を比較することによりGluR1の挿入を判定することができる。LTPの誘導により外来性のGluR1ホモマーがシナプスに挿入されると脱分極応答は変化せず過分極応答のみが増大する

スへの挿入もしくは固定に重要であることを明らかにした^{11) 31)}。しかしGluR1のPDZリガンドを含む7アミノ酸残基を欠損したマウスで通常のLTPが観測されていることから³²⁾、このドメインの重要性には議論が残る。以上の結果が意味することはGluR1の輸送機構を1つのタンパク質相互作用で説明することができ

ないということで、おそらく複雑なタンパク質相互作用が寄与していると考えられる。

3) サブユニット特異的な AMPA型受容体の輸送機構

酵母two-hybrid法によるスクリーニングにより、AMPAのサブタイプの1つGluR2に、膜融合に寄与

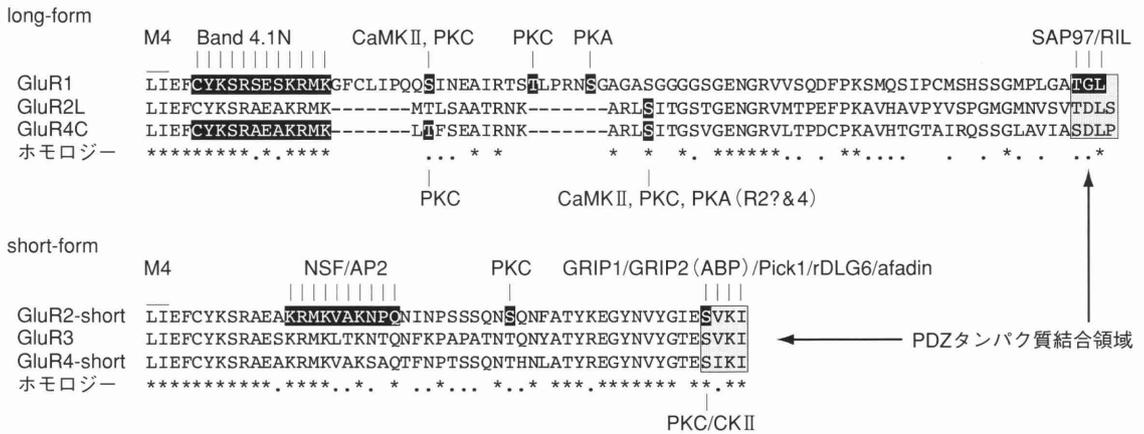


図4 AMPA型受容体細胞内C末端のアミノ酸配列の比較

AMPA細胞内C末端をアミノ酸配列から2つのグループに分類したアミノ酸配列の上に結合タンパク質および結合領域もしくはリン酸化酵素によるリン酸化部位を示している(白抜き文字部分)

しているNSF(N-エチルマレイミド感受性因子)が結合することが見出された^{33)~35)}。GluR2のNSF結合領域の部分ペプチドを細胞内へ投与することにより結合を阻害すると、急速かつ部分的にAMPAシナプス反応が減弱し、また細胞表面のAMPAが減少する³⁶⁾。これらの事実から、シナプスに存在するGluR2は常に細胞内のプールとリサイクルしていると考えられる。ところが最近の報告によると、エンドサイトーシス過程に関与するクラスリンアダプタータンパク質2型(AP2)もNSFと重複した領域に結合していることがわかった。そのため、Leeらはこれら2つの結合を区別できるペプチドを細胞に注入し、シナプス反応ならびに可塑性に対する影響を観察した。その結果、NSFとの結合は持続的なりサイクリングに、そしてAP2はNMDAR依存的な細胞内取り込みとシナプス可塑性の1つの長期抑圧現象に重要だということを示した³⁷⁾。

Malinowらが見出したAMPAの神経活動依存性のシナプスへの挿入とリサイクリングの概念は一見相容れないようである。ところがMalinowらはGluR1を用い、一方リサイクリングはGluR2で見出された。この両者のサブユニットの間で差異があるのではないかと考え、MalinowらはGFP-GluR1とGFP-GluR2を神経細胞に発現し分布を比較した。その結果、GluR1は樹状突起に保持されており、無刺激下では棘突起には移行しないが、GluR2は棘突起にも存在した(図2B)。

また電気生理学的解析でもGluR2はGluR1と異なりシナプス活動に依存せずシナプスへ挿入されることが明らかとなった³⁸⁾。

AMPAは4つのサブタイプからなり、異なるAMPAサブユニットのアミノ酸配列を比較すると、細胞外そして膜貫通領域の配列は高く保存されている。しかし、さまざまな細胞内裏打ちタンパク質と結合し受容体輸送を決定すると考えられる細胞内C末端領域は、long-formとshort-formの2つのグループに分けることができる。GluR1、GluR4と選択的スプライス型のGluR2(GluR2L)は長い細胞内領域をもち(long-form)、一方前述の実験で用いられたGluR2とGluR3、選択的スプライス型のGluR4(GluR4c)は短い細胞内領域をもつ(short-form)(図4)。この両者は全く異なった結合タンパク質をもち、この部位の差異がGluR1とGluR2が異なった分布を示す原因であることがキメラタンパク質を用いた実験から明らかになった。

ではこれら2つのサブユニットが組合わさる生体の条件下では受容体はどのようにふるまうのであろうか?海馬CA1領域のAMPAはGluR2サブユニットを含むヘテロメリックな受容体構成であり、成熟動物ではGluR1/2もしくはGluR2/3の受容体構成をとる。2つの受容体を共発現させた実験からGluR1/2の受容体構成での受容体の動態はGluR1のふるまいに従い、GluR2/3の場合GluR2のようにふるまうことが明らかとなった³⁸⁾。したがってGluR1/2は活動に依存したシ

ナプス可塑性, GluR2/3はシナプス伝達の維持を担っていると考えられる。

4) 活動依存的 AMPA 型受容体サブユニットの発達に伴うスイッチング

成熟した GluR1 遺伝子破壊動物と GluR1 リン酸化サイトの変異動物において LTP の減弱がみられたが, 幼弱マウスにおいてはその効果がみられなかった^{30) 39)}. GluR1 と同じ long-form に属する GluR4 は生後 10 日目までの未成熟期に発現しており, 実際このサブユニットが神経活動依存性のシナプスへの移行を示す⁴⁰⁾. GluR4 の発現は生後 10 日以降消失する一方, 同じく long-form の GluR2L の発現レベルは生後約 2 週間までピークに達するので, GluR2L が GluR4 消失後の活動依存的輸送に寄与しているかもしれない⁴¹⁾.

GluR4 の S842 は PKA によるリン酸化サイトであり GluR2L にも保存されている. そしてこのサイトの PKA によるリン酸化が GluR4 のシナプス挿入に必要十分であり, GluR1 のように CaMKII と PKA の共活性化を必要としない²⁷⁾. この結果を示唆するように LTP のキナーゼ必要性は発達とともに PKA から CaMKII へと変化することが報告されている⁴²⁾.

5) 活動依存的な AMPA 型受容体輸送とシナプスへの固定の分子機構

活動依存的な GluR1 の輸送に PKA によるリン酸化が必要であることが示唆されているが, 具体的にどのような分子機構で GluR1 が選ばれ固定されるのか明らかになっていない. GluR1 と結合する SAP97 は初期の GluR1 の輸送に関与していることが示唆されている⁴³⁾.

また別の報告で SAP97 は AKAP (A kinase anchoring protein) と結合することも知られており, GluR1-SAP97-AKAP-PKA という複合体が PKA の役割に寄与しているかもしれない⁴⁴⁾.

GluR1 を含む AMPAR がシナプスへ固定される機構に関しては PSD-95 の寄与が重要ではないかと考えられている. 前述のとおり PSD-95 の強制発現により GluR1 はシナプスへ挿入されるが, PSD-95 と GluR1 は直接結合することはできない. その仲介をするのが stargazin である. これは当初カルシウムチャネルの γ サブユニットとして知られていた膜タンパク質で, stargazer という小脳運動失調と癲癇を示すマウスでこのタンパク質が変異していることがわかってきた⁴⁵⁾. ところがその後 stargazer のシナプス反応の解析から stargazin が AMPAR の細胞表面への移行に必須であること, ならびに PSD-95 の PDZ ドメインへの結合がシナプスへの局在に必要であることがわかってきた^{24) 46)}.

活動依存的に GluR1 を含む受容体がシナプスへ挿入されることにより発現される LTP は, その後増大したシナプス強度を維持する新たな平衡段階へ進むと考えられる. その際 AMPAR の構成も, 挿入された GluR1/2 構成からシナプス反応の大きさを保ったままでシナプス伝達の維持を担う GluR2/3 へと切りかわると考えられるが, その機構は全く明らかになっていない. われわれを含めいくつかのグループが提唱しているのがシナプスロット分子である³⁸⁾ (図 5). シナプス上の AMPAR の数はスロットタンパク質とよばれるスロット分子の数で規定されており, LTP 誘導に伴

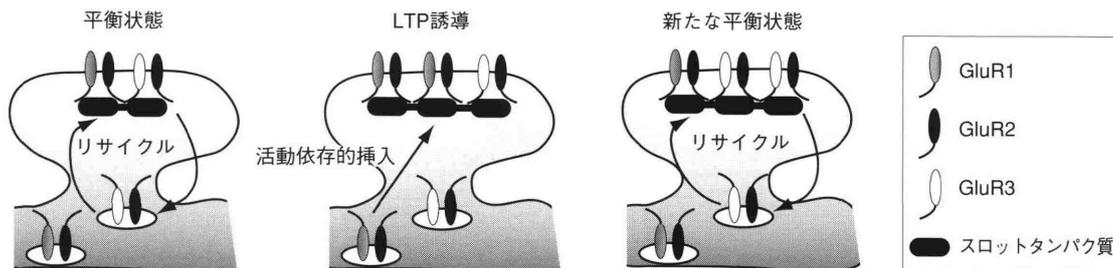


図 5 LTP 誘導に伴う AMPA 型受容体ダイナミクスのモデル

海馬 CA1 領域の AMPAR のうち, GluR1/GluR2 ヘテロメリック受容体は挿入に神経活動を必要とし, 挿入は GluR1 の C 末端に依存する. GluR2/GluR3 ヘテロメリック受容体は活動に依存せず GluR2 の C 末端を介して持続的にシナプスとシナプス外をリサイクルしている. シナプス上の受容体数はスロットタンパク質によって決められている. LTP 誘導により GluR1/2 が挿入されるとともに新たなスロットタンパク質も組込まれる. その後 GluR1/2 が GluR2/3 に置きかわり新たなシナプス平衡状態が維持される

いGluR1/2が挿入されるとともにスロットタンパク質も挿入され新たな平衡状態となる。GluR2/3に切りかわるときには、そのスロットの数により挿入される分子の数が規定される。

それではそのスロットの実体はいったい何であろうか？ 神経活動により誘導がかかるタンパク質がいくつか知られている。その1つにHomer1Aというタンパク質がある。Homerは、Vessl, PSD-Zip45, cupidinともよばれ、3つの遺伝子によりコードされる一群のタンパク質である⁴⁷⁾。Homerには基本的にN末端側にEVHドメイン、C末端側にコイルドコイル構造が存在するが、選択的スプライシングにより生成されるHomer1Aは例外的にEVHドメインだけをもち、神経細胞に常時発現しているHomer1B, 1Cとは異なり、Homer1Aのみは神経活動が高まったときにだけ発現する。われわれはこのタンパク質の機能に興味をもった。当初は単純に、神経活動が高まったときにだけ発現するのだから、シナプス反応を大きくするのに役立っているのに違いないという発想であった。ところが、Homer1Aを過剰発現してみた結果は逆であった。むしろシナプス反応を小さくするのである⁴⁸⁾。また、形態を観察すると過剰発現している細胞では樹状突起棘が小さくなり、細胞表面のAMPA、NMDARも減少していた。常時発現型のHomer1B, 1Cは樹状突起棘の形態形成ならびに維持にかかわっていることが示唆されており、EVHドメインしかないHomer1Aは、この作用に対しドミナントネガティブ効果をもつのだと考えられる。この効果はシナプス回路網のなかでどのような役割を果たしているのだろうか？ 神経細胞には興奮性入力が増大になると細胞全体の興奮性受容体を減らしたり、あるいは抑制性の入力を増強したりして全体の恒常性を保つ機能があり(シナプス・スケールリング)、もしかしたらHomer1Aはそのような機能の一端を担っているのかもしれない⁴⁹⁾。

おわりに

海馬CA1領域のLTPの誘導に伴うAMPAのダイナミクスについて最新の報告を盛り込んで詳解した。今現在AMPA輸送機構に関する報告は断片的であり、どのタンパク質そしてリン酸化が輸送のどの段階で寄与しているのか明らかとなっていない。が、

AMPAにはさまざまな裏打ちタンパク質が存在することから、さまざまな結合パートナーを介して多段階でシナプスへ挿入されることが予想される。今後はAMPAだけではなくさまざまなシナプス局在分子の活動依存的な制御に注目した研究が必要になるであろう。そのためには電気生理学的手法だけではなく分子生物学的手法、イメージング技術をこれまで以上に積極的に導入する必要があるであろう。

文献

- 1) Bliss, T. V. & Lomo, T.: *J. Physiol.*, 232 : 331-356, 1973
- 2) Lisman, J. et al.: *Nature Rev. Neurosci.*, 3 : 175-190, 2002
- 3) Malinow, R. et al.: *Curr. Opin. Neurobiol.*, 10 : 352-357, 2000
- 4) Isaac, J. T. et al.: *Neuron*, 15 : 427-434, 1995
- 5) Liao, D. et al.: *Nature*, 375 : 400-404, 1995
- 6) Durand, G. M. et al.: *Nature*, 381 : 71-75, 1996
- 7) Lledo, P. M. et al.: *Science*, 279 : 399-403, 1998
- 8) Maletic-Savatic, M. et al.: *J. Neurosci.*, 18 : 6814-6821, 1998
- 9) Maletic-Savatic, M. & Malinow, R.: *J. Neurosci.*, 18 : 6803-6813, 1998
- 10) Shi, S. H. et al.: *Science*, 284 : 1811-1816, 1999
- 11) Hayashi, Y. et al.: *Science*, 287 : 2262-2267, 2000
- 12) Takahashi, T. et al.: *Science*, 299 : 1585-1588, 2003
- 13) Derkach, V. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96 : 3269-3274, 1999
- 14) Barria, A. et al.: *Science*, 276 : 2042-2045, 1997
- 15) Lee, H. K. et al.: *Nature*, 405 : 955-959, 2000
- 16) Benke, T. A. et al.: *Nature*, 393 : 793-797, 1998
- 17) Yoshimura, Y. et al.: *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 81 : 118-28, 2000
- 18) Yoshimura, Y. et al.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 290 : 948-954, 2002
- 19) Chen, H. J. et al.: *Neuron*, 20 : 895-904, 1998
- 20) Kim, J. H. et al.: *Neuron*, 20 : 683-691, 1998
- 21) Zhu, J. J. et al.: *Cell*, 110 : 443-455, 2002
- 22) Kornau, H. C. et al.: *Science*, 269 : 1737-1740, 1995
- 23) El-Husseini, A. E. et al.: *Science*, 290 : 1364-1368, 2000
- 24) Schnell, E. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99 : 13902-13907, 2002
- 25) Stein, V. et al.: *J. Neurosci.*, 23 : 5503-5506, 2003
- 26) Ehrlich, I. D. & Malinow, R.: in *Neuroscience Meeting*, 2002
- 27) Esteban, J. A. et al.: *Nature Neurosci.*, 6 : 136-143, 2003
- 28) Blitzer, R. D. et al.: *Science*, 280 : 1940-1942, 1998

- 29) Thomas, M. J. et al. : Neuron, 17 : 475-482, 1996
30) Lee, H. K. et al. : Cell, 112 : 631-643, 2003
31) Passafaro, M. et al. : Nature Neurosci., 4 : 917-926, 2001
32) Kim, C.-H. et al. : in Neuroscience Meeting, 2002
33) Nishimune, A. et al. : Neuron, 21 : 87-97, 1998
34) Osten, P. et al. : Neuron, 21 : 99-110, 1998
35) Song, I. et al. : Neuron, 21 : 393-400, 1998
36) Noel, J. et al. : Neuron, 23 : 365-376, 1999
37) Lee, S. H. et al. : Neuron, 36 : 661-674, 2002
38) Shi, S. et al. : Cell, 105 : 331-343, 2001
39) Mack, V. et al. : Science, 292 : 2501-2504, 2001
40) Zhu, J. J. et al. : Nature Neurosci., 3 : 1098-1106, 2000
41) Kollekter, A. et al. : in Neuroscience Meeting, 2002
42) Yasuda, H. et al. : Nature Neurosci, 6 : 15-16, 2003
43) Sans, N. et al. : J. Neurosci., 21 : 7506-7516, 2001
44) Colledge, M. et al. : Neuron, 27 : 107-119, 2000
45) Chen, L. et al. : Nature, 408 : 936-943, 2000
46) El-Husseini Ael, D. et al. : Cell, 108 : 849-863, 2002
47) Fagni, L. et al. : Sci. STKE, 2002 : RE8, 2002
48) Sala, C. et al. : J. Neurosci., 23 : 6327-6337, 2003
49) Turrigiano, G. G. : TINS, 22 : 221-227, 1999

<著者プロフィール>

二井健介：1997年九州大学大学院理学系研究科博士前期課程修了。2001年東京大学大学院医学系研究科博士課程修了。'02年より理研-MIT神経科学研究センター勤務。可塑性の誘導発現に伴うグルタミン酸受容体修飾機構に興味をもち研究中。

E-mail : kfutai-tky@umin.ac.jp

林 康紀

E-mail : yhayashi-tky@umin.ac.jp