

LECTURES

教育講座

「神経伝達物質の放出」

東京医科大学 生理学第一講座

持田 澄子

はじめに

ヒトの脳には少なくとも 10^{11} あるいは 10^{12} のニューロンがあるとされている。それぞれのニューロンはシナプスを介して信号を伝達し、他の多くのニューロンに影響を及ぼす。シナプスには、電気シナプスと化学シナプスの2様式がある。電気シナプスは、隣接するニューロンへギャップ接合部のチャンネルをイオンが通過することにより直接電流が流入し、ひとつのニューロンから多数のニューロンへほぼ同時に信号を伝えるのに有効な様式である。化学シナプスは、ひとつのニューロンから他のニューロンへ伝達物質を介して信号を伝える。この様式は、伝達物質放出量や伝達物質受容体感度等の様々な調節が可能であり、シナプス伝達が多様に統合されることに有効である。シナプス前終末へ活動電位が到達し、膜電位依存性チャンネルを通して Ca^{2+} が流入すると化学伝達物質が詰ったシナプス小胞が終末膜と融合して、伝達物質がシナプス間隙へと放出される。シナプス前終末に入った Ca^{2+} が何をするのかの詳細はまだ確定されていないが、多くの蛋白質がこの過程に関わり、蛋白質の働きを Ca^{2+} が調整すると考えられている。

1. シナプス前終末が脱分極すると伝達物質は放出される。

神経の信号である活動電位がシナプス前終末に到達すると神経伝達物質が放出される。伝達物質放出にシナプス前終末の脱分極が重要であることは、Bernard KatzとRicardo Milediによって示

された(1967年)。活動電位は膜電位によって制御される Na^+ 流入と K^+ 流出による一過性脱分極応答である。イカ巨大シナプスのシナプス前細胞は通常110 mVの活動電位を発生させるが、これにフグ毒のテトロドトキシン(TTX)を作用させて Na^+ チャンネルの開口を妨げると、活動電位は徐々に小さくなる。これに伴い、シナプス後細胞から記録されるシナプス応答の大きさも徐々に減少し、活動電位が40 mVより小さくなるとシナプス応答は消失する(図1)。すなわち、伝達物質放出はシナプス前細胞膜の脱分極に依存する。

さらに、KatzとMilediは、1) 活動電位発生に伴う Na^+ 流入は神経伝達物質放出に必要なではないこと、2) シナプス前終末に直接電流を注入して40 mV以上脱分極させるとシナプス後細胞からシナプス応答が記録されること、3) TTXといっしょにテトラエチルアンモニウム(TEA)を作用させて Na^+ と K^+ チャンネルの開口を同時に妨げても、シナプス前終末の脱分極はシナプス後細胞に通常の大サイズのシナプス応答を起こすことを示した。すなわち、伝達物質放出にシナプス前終末膜の活動電位発生による脱分極が不可欠であって、 Na^+ 流入と K^+ 流出は必要ではない。

2. シナプス前終末への Ca^{2+} 流入が伝達物質放出の引金となる。

シナプス前終末膜の脱分極が何を引き起こすのだろうか? KatzとMilediは、 Ca^{2+} チャンネルがシナプス前終末には高密度に分布し、 Ca^{2+} が活動電位発生による脱分極情報を細胞内に伝達する担体

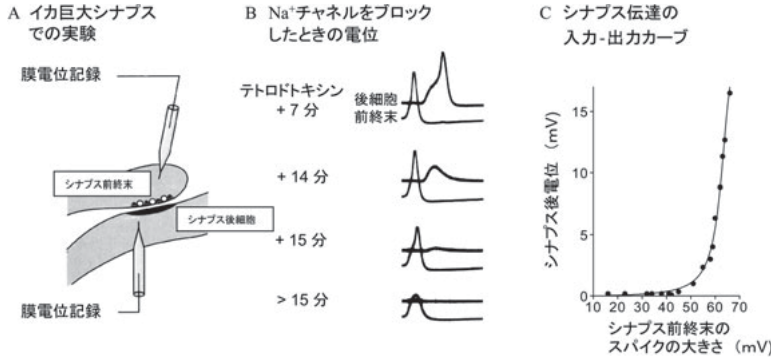


図1. 神経伝達物質の放出はシナプス前終末膜の脱分極により起こる。
 A. イカ巨大シナプスでのシナプス伝達の実験。B. シナプス前終末の電位依存性Na⁺チャンネルをテトロドトキシンでブロックすると、活動電位とシナプス後電位の大きさは徐々に減少した。C. シナプス伝達の入力と出力の関係は、シナプス前終末に発生する活動電位の大きさの影響を受け、40 mV (閾値) 以上の脱分極で放出量が大きく増大した。(KatzとMiledi, 1967)

として働き、流入したCa²⁺が伝達物質放出への信号となるだろうと提唱していたが、Rodolfo Llinásらがシナプス前終末の脱分極によるCa²⁺電流を記録してこの仮説を実証した(1977年)。TTXとTEA存在下でNa⁺とK⁺チャンネルの開口を妨げておいて、膜電位固定したシナプス前終末を段階的に脱分極すると段階的に大きくなるCa²⁺電流が記録され、それに伴ってシナプス後細胞で段階的に大きくなるシナプス応答が記録された(図2)。Ca²⁺チャンネルもNa⁺やK⁺チャンネルのように膜電位に依存して活性化されるが、不活性化がNa⁺やK⁺チャンネルよりも遅く、脱分極が持続するとCa²⁺電流は流れ続ける。Ca²⁺流入増加は伝達物質放出を比例的に増大するのではなく、2倍のCa²⁺流入量増加は伝達物質放出量を16倍に増大する。この現象は、‘Ca²⁺センサー’と考えられるサイトにCa²⁺が4つ結合すると伝達物質放出が起こることを示唆している。

シナプス前終末内Ca²⁺濃度は10⁻⁷Mに保たれているが、活動電位の発生に伴ってCa²⁺が流入すると、数100ミリ秒のうちに、Ca²⁺チャンネル付近で1000倍(～100μM)以上にも増大する。この瞬時に増大するCa²⁺が同期した伝達物質放出を起こすことに不可欠である。シナプスには、グルタミン酸やアセチルコリン等を分泌する‘速い

シナプス’と、ペプチド等を分泌する‘遅いシナプス’があることがわかっている。‘速いシナプス’に関わる‘Ca²⁺センサー’はCa²⁺に低い親和性をもち、20～200μMのCa²⁺濃度が活性化に必要である。Ca²⁺に低い親和性をもつ‘Ca²⁺センサー’の存在は、Ca²⁺チャンネルの細胞内開口部付近のごく狭い領域でのCa²⁺濃度上昇が伝達物質放出を起こすのに有効であり、再分極とともにCa²⁺濃度が低下することで直ちに放出が止まり、次の伝達物質放出に備えることを可能にする。

Ca²⁺チャンネルはCa²⁺を通すα1サブユニットと、それに付随するα2-δ, β, γサブユニットから構成されており(1984年以降)、チャンネル開閉の膜電位依存性と阻害剤の特異性からL, P/Q, N, R, T型に分類される。これらの相違はα1サブユニットのアミノ酸配列の違いによっている。膜電位が-40～-20 mVとなるような脱分極によって開口するP/Q, N, R型Ca²⁺チャンネルが‘速いシナプス’の伝達物質放出を担う。L型Ca²⁺チャンネルも膜電位が-40～-20 mVとなるような脱分極によって開口するが、‘遅いシナプス’の伝達物質放出や、長期的なシナプス可塑性に関係するシナプス蛋白合成および栄養因子等の分泌に関与すると考えられる。膜電位が-60～-40 mVとなるような脱分極で開口するT型Ca²⁺

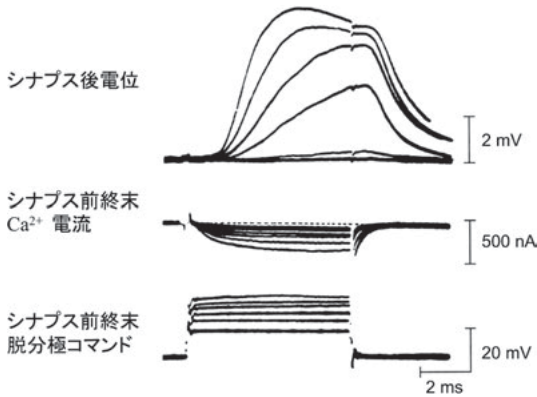


図2. シナプス前終末へのCa²⁺流入が伝達物質を放出する。

イカ巨大シナプスの膜電位依存性Na⁺チャンネルとK⁺チャンネルをテトロドトキシンとテトラエチルアンモニウムでブロックして膜電位を固定したシナプス前終末を脱分極させる（下段）と、Ca²⁺電流が記録される（中段）と同時にシナプス後電位が記録された（上段）。（Linás and Heuser, 1977）

チャンネルは、閾値を決めたり、活動電位が繰り返して起こる発火パターンを作り出している。

3. 伝達物質は量子単位で放出される。

シナプス前終末に流入したCa²⁺は、どこから、どのように伝達物質を放出させるのか？一見滑らかなシナプス応答は、quanta（量子）と呼ばれる多数のパッケージが放出されたことによる不連続な応答である。ひとつひとつのquantum（1量子）はシナプス後細胞にほぼ一定の大きさのquantalシナプス応答を引き起こす。滑らかで大きなシナプス応答は小さなquantalシナプス応答の総和である。

このような量子的放出の最初の手がかりは、Paul FattとBernard Katzが神経刺激をしていないにもかかわらずほぼ0.5 mVの微小終板電位（miniature endplate potential; mEPP）をカエル神経—筋接合部で記録した（1952年）ことであり、哺乳動物の神経—筋接合部や中枢神経シナプスでも同様の自発的応答が記録されている。神経—筋接合部ではアセチルコリン（ACh）が伝達物質として放出される。Del CastilloとKatzは、

少量のAChを終板に作用させて0.5 mVよりも小さい応答を記録し、微小終板電位は複数のACh受容体チャンネルの開口により生じることを示した。さらに、KatzとMilediは、ひとつのACh受容体チャンネルの開口が0.3 μVであると概算した。すなわち、0.5 mVの微小終板電位は2000個のACh受容体チャンネルの開口による電位の総和であることを意味する。後に、パッチクランプ法によってひとつのACh受容体チャンネルに流れる電流が測定されて、これが確認された。

次に、シナプス前細胞興奮によって起こるシナプス応答は自発性微小シナプス電位のquantal release（量子的放出）を反映するか？そうだとしたら、Ca²⁺は量子数を変えるか？という疑問は、カエル神経—筋標本の外液Ca²⁺濃度を変えたdel CastilloとKatzの実験で明らかにされた（1954年以降）。通常70 mVほどの大きさである終板電位がCa²⁺を1/4に減らすと0.5～2.5 mVとなり、神経刺激時によって、0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5 mVに近似する大きさで終板電位とほぼ同じ形の電位が記録された（図3）。すなわち、0.5 mVが最小単位（1量子）であり、1量子の整数倍であるこれらの電位は量子的放出によるquantalシナプス応答を示している。また、神経—筋標本の外液Ca²⁺濃度を少し増すと、それぞれの電位の大きさは変わらないが、大きな電位が記録される確率が増した。つまり、Ca²⁺濃度変化はquantumの大きさを変えないが、放出されるquanta数を変える。Ca²⁺濃度が高くなると放出される量子数が増す。神経—筋標本で正常な外液Ca²⁺濃度では、活動電位発生から1～2ミリ秒のうちに約150量子が同期して放出されることが確認されている。

4. シナプス小胞に貯蔵された伝達物質が放出される。

シナプス前終末の電子顕微鏡像にたくさんの小胞が確認されたことから、それぞれの小胞が1量子の伝達物質を貯蔵することをKatzらが提唱し、直径ほぼ50 nmの小胞にACh約10,000分子が100 mMの濃度で含まれていることがカエル神経—筋接合部で確認された。さらに、John Heuser

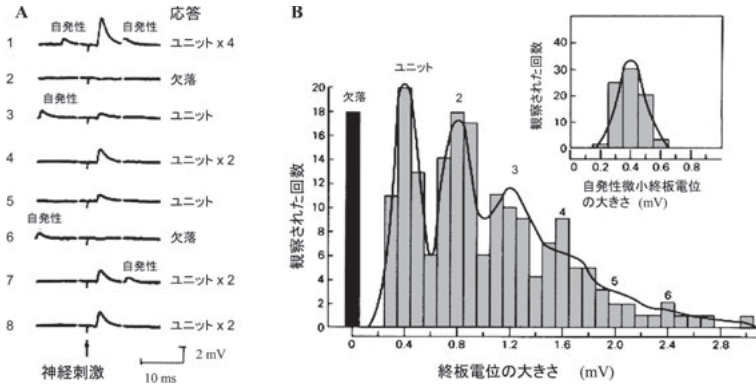


図3. 神経伝達物質は量子的に放出される。

A. 低Ca²⁺外液中でのカエル神経—筋接合部の細胞内記録。自発性微小終板電位（自発性）と神経刺激による終板電位のユニット（単位）電位とは同じ大きさである（Liley, 1956）。B. 多くの終板電位を低Ca²⁺外液中で記録して、それぞれの大きさを横軸にその数を縦軸にプロットしたヒストグラムと理論的に求められた分布曲線。ヒストグラムの最初のピークは、0 mV（欠落）。2番目のピークは、0.4 mV（ユニット電位）。この応答は自発性微小終板電位の大きさと同じである（挿入図）。その他のピークは、ユニット電位の総和である。（BoydとMartin, 1956）

とThomas Reeseは、小胞が終末膜と融合してその内容物がシナプス間隙に放出されることを電子顕微鏡像と生理学的手法を併用して確認した（1973年以降）。このような終末膜の内側にシナプス小胞が密集した部位はアクティブゾーン active zoneと呼ばれ、カエル神経—筋接合部で300 active zones, 10⁶個の無芯小胞が含まれる。中枢神経系の多くのシナプスで認められる小胞は、直径50 nmほどの無芯小胞であり、1活動電位が1～10量子を放出する。それぞれのシナプス前終末に1個ある active zoneでは1量子が放出されるか、されないか（all-or-nothing）である。Ca²⁺流入量によって放出の probability（確率）が調節される。神経ペプチドやカテコールアミンを貯蔵している有芯小胞は、active zoneには認められない。

シナプス小胞は伝達物質を開口放出する。

シナプス小胞 synaptic vesicleの開口放出（エクソサイトーシス） exocytosisは、John HeuserとThomas Reeseによる凍結割断像（freeze-fragmentation technique）から確認された（1977年）。彼らは、1) Ca²⁺チャンネルと思われる1～2列に並

んだ大きな粒子、2) これらの粒子の列に沿ってシナプス活動時に出現する膜の陥入を意味する変形、3) 伝達物質放出後すぐにこの変形は消失することを見出した（図4）。さらに、電子顕微鏡像には小胞膜と終末膜の融合を意味する多くのΩ-shape構造が確認され、シナプス小胞が伝達物質を開口放出する確証を示した。後に、電気生理学的手法を用いて肥満細胞の膜容量を測定し、開口放出に際して起こる小胞膜と細胞膜の融合は細胞膜の表面積を段階的に増すことが示された。また、増大した膜容量が段階的に減少することからエンドサイトーシス endocytosisによる膜の再取り込みが示唆された（Fernandez et al., 1984年）。

開口放出は融合孔を形成する。

どのように小胞膜とシナプス前終末膜が融合し、このときCa²⁺が何をするのかは現在研究中である。肥満細胞の形態学的観察は、開口放出に際して融合孔 fusion poreが形成されることを示唆した。また、電気生理学的測定は、膜融合が完結する前にチャンネル開口様の膜容量増大と約200 pSのコンダクタンス変化を記録した（1990年）。200 pSは、ギャップ接合部のチャンネルコンダク

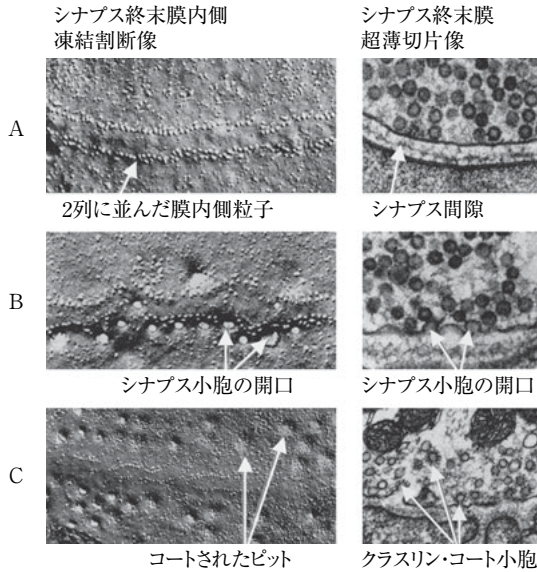


図4. シナプス前終末でのシナプス小胞開口放出は電子顕微鏡像で明らかにされた。

カエル神経—筋接合部の神経終末膜内側（細胞質側；P face）凍結切断像（左列）と神経終末膜超薄切片像（右列）. A. 神経刺激前にアクティブゾーンの両側に2列に並んだ粒子はCa²⁺チャネルと考えられる. B. シナプス小胞は神経刺激5ミリ秒後に形質膜と融合をはじめ2ミリ秒で完了する. 超薄切片像ではΩ-shapeの膜構造が観察された. C. 小胞膜と形質膜との融合の10秒後にコートされたピットが出現し、その10秒後にクラスリンコートされた小胞として形質膜から切り取られ、膜の回収が起こることを示した. (Alberts et al., 1989)

タンズと同じ値であり、このチャネル様融合孔は膜融合が完結するまでに何回もの開閉を繰り返すことが確認されている。小胞膜と終末膜の融合は数ミリ秒という短い時間の後に起こるので、小胞膜を終末膜に融合するためには蛋白質孔複合体が既にできていなければならず、Ca²⁺流入はその蛋白質孔複合体を開口すると考えられた。カーボン線維電極を使って活動電位発生に伴うセロトニンの放出を記録すると、最終的に起こる伝達物質放出に先駆けて、少量の伝達物質の放出が記録されることがある。この現象は、シナプス小胞の開口放出が完全に起こる前に認められる伝達物質の漏れであり、小胞と終末膜との完全な融合が無くても伝達物質放出が起こる可能性を示唆する。*神

経伝達物質放出に蛋白融合孔が形成されるか否かはまだ結論が出されていない。後に述べるSNARE仮説は蛋白融合孔を除外している。

シナプス小胞はリサイクルされる。

もし小胞膜のシナプス前終末膜への融合が無制限に起こったならば、終末膜は膨張し小胞は枯渇してしまうが、このようなことは起こらない。なぜならば、終末膜へ融合した小胞膜は速やかに小胞として終末内へ回収される。これをエンドサイトーシスという。シナプス小胞がリサイクルされるメカニズムは現在研究中であるが、ダイナミン dynamin など多くの蛋白質が関わってクラスリンコート小胞 clathrin-coated vesicle として細胞質に移送され、エンドゾーム endosome に取り込まれる。この小胞リサイクルは30～60秒を要するといわれている。小胞リサイクルはシナプス前終末の興奮の度合いによって異なる。弱い刺激では数個の小胞の開口放出が起こり、数秒のうちに膜の回収が起こる。

5. 様々な蛋白質がシナプス小胞からの伝達物質放出を制御する。

シナプス小胞は、貯蔵→ドッキング→プライミング→終末膜との融合→エンドサイトーシス→エンドゾームとの融合→新たな小胞の発芽、という様々なステージにあり（図5）、それぞれの小胞ステージには多くのシナプス前終末蛋白質が関わっていると考えられている。

シナプス小胞の貯蔵

エンドゾームから発芽した小胞には伝達物質が輸送体によって充填される。このような小胞は、シナプシン synapsin 蛋白質を介してアクチン線維に繋ぎとめられ、貯蔵プールに溜められる (Llinás et al., 1991年以降)。Synapsin IはAキナーゼとCa²⁺/カルモジュリン・キナーゼの基質である。シナプス前終末の脱分極によりCa²⁺が流入してsynapsin Iがリン酸化されると、アクチン線維に繋ぎとめられていたシナプス小胞が解き離され、active zone への移動が可能となると考えられている。シナプス前終末内のCa²⁺に依存した酵素反応はCa²⁺感受性が高く、～1μM程度

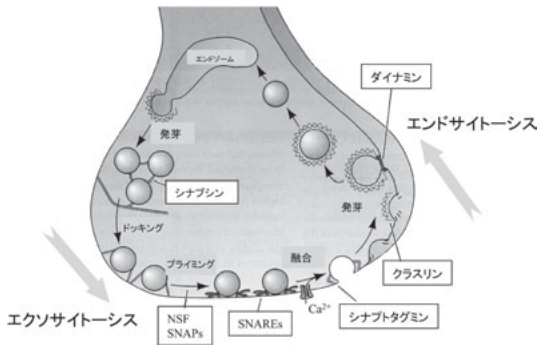


図5. シナプス前終末でのシナプス小胞は様々なステージにある。

伝達物質はシナプス小胞膜と終末膜との融合により小胞から放出される。開口放出に先だって、プールされていたシナプス小胞はアクティブゾーンへドッキングし、次の興奮によるCa²⁺流入に備えてプライミングされる。また、開口放出後、終末膜は小胞としてエンドサイトーシスによって終末内に回収され、エンドゾームに取り込まれる。エンドゾームから発芽した小胞には伝達物質が充填され、プールされる。それぞれの小胞ステージはそれぞれいくつかの蛋白質の相互作用が関わる。

のCa²⁺濃度で活性化される。*シナプス前神経刺激でリン酸化されるシナプスの蛋白質として初めてPaul Greengard (2000年度ノーベル生理学賞受賞者)によって同定されたsynapsin Iは、その後、Greengardの弟子達のTomas Südhof, Reinhard Jahn, Pietro De Camilliらによる様々な神経終末蛋白質同定のきっかけとなった。Paul Greengardはsynapsinに関する膨大な研究成果を積み上げてきたが、ノーベル生理学賞受賞の対象となった業績は細胞内二次伝達物質をとまなうドパミン受容体活性化であり、現在も脳の分子メカニズムの解明を目指して精力的に両方の研究を続けておられる。女性科学者育成のための基金にノーベル賞賞金の一部を寄贈されたと本人から伺って大感激! (2001年, 夏)

アクティブゾーンへのシナプス小胞のドッキング

シナプス小胞がドッキングdockingサイトへ繋ぎとめられる過程にはシナプス小胞に結合した小分子G蛋白small G proteinのRab familyに属するRab3A (1987年以降)が関わる。GTPase活性を持つRab3Aは、GTPがGDPに加水分解されることが分子スイッチとして働くと考えられてい

る。Rab3Aは、Ca²⁺結合蛋白であるシナプス小胞のrabphilinやactive zoneのRIMと結合することがわかっている。そこで、これらの蛋白質とこれらの蛋白質を介した蛋白質複合体の形成がシナプス小胞のターゲッティングや小胞膜融合の調節にも関わっている可能性も示唆されている。

シナプス小胞とシナプス前終末膜の融合

アクティブゾーンにドッキングしたシナプス小胞はプライミングprimingされて、シナプス前終末内にCa²⁺が流入すると終末膜と融合して開口放出を起こすことができる状態となる。シナプス小胞のドッキング→融合に関わる仮説として、SNARE仮説(図6A)をJames Rothmanが1993年に唱え、Richard Sheller, Reinhard Jahnらによってそのメカニズムの詳細が明らかにされてきた。シナプス小胞蛋白(v-SNARE)のシナプトブレビンsynaptobrevin (VAMP)と終末膜蛋白(t-SNARE)のシンタキシンsyntaxinとSNAP-25との複合体が形成されるとシナプス小胞がドッキングされ、その複合体にα-SNAPとATPaseであるNSFが結合してATPが加水分解されるとシナプス小胞は終末膜と融合して開口放出を起こすというSNARE仮説は、細胞内で蛋白質を輸送する小胞膜と各オルガネラ膜との融合を担う蛋白質(v-SNARE, t-SNARE, α-SNAPとNSF)がシナプス前終末でも同様に働いていることを示唆した。VAMP, syntaxin, SNAP-25は神経伝達物質放出を阻害する破傷風・ボツリヌス神経毒素の標的となり、蛋白質分解酵素として働く毒素はこれら3つの蛋白質のいずれかを切断することがCesare MontecuccoとHeiner Niemannの2グループによって示されて(1992~3年)(図6B)、開口放出に関わる蛋白質の研究が飛躍的に展開した。この10年あまりの膨大な研究により仮説に修正が加えられ、現在ではSNARE蛋白質複合体がシナプス小胞膜と終末膜との融合装置と考えられている。また、膜融合に際して形成されるtrans-SNARE複合体は非常に安定であり、SNARE複合体に結合するα-SNAPとNSFのATP加水分解によって生じるエネルギーを使って解体されることが示された。この過程がシナプス小胞と終末膜

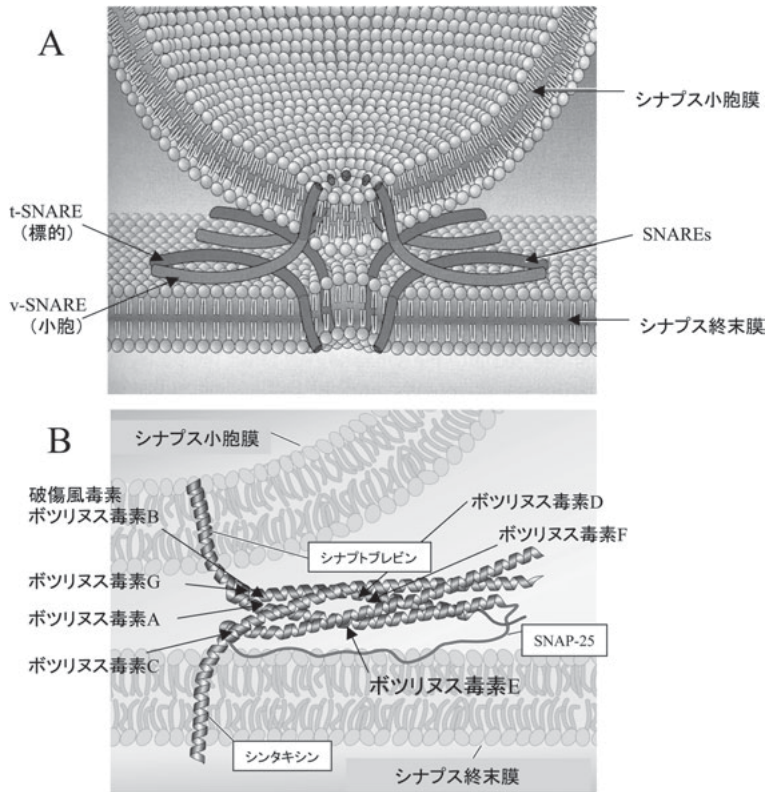


図6. シナプス前終末でのSNARE蛋白複合体モデル

A. 小胞と標的膜器官へのドッキングにはそれぞれの受容体である v-SNARE と t-SNARE 蛋白が、膜の融合には α -SNAP と NSF が介在するとされた SNARE 仮説 (Rothmann, 1993 以降) は修正され、現在では SNARE 複合体が膜融合装置であると考えられている。

B. シナプス前終末では小胞蛋白のシナプトブレビン (v-SNARE) が終末膜蛋白のシntaxin と SNAP-25 (t-SNARE) とに、4本の α -ヘリックスが巻き付くように複合体を形成する (Sutton et al., 1998). この coiled-coil 構造は終末膜に平行に円盤状に作られると考えられている。これらの SNARE 蛋白は、それぞれボツリヌス神経毒素 (A-G 型) が破傷風毒素によって切断され、その結果として伝達物質放出が阻害される。

の融合に先立つプライミングであるという説もある。(略語: SNARE, SNAP receptor; SNAP, soluble NSF attachment protein; NSF, N-ethylmaleimide-sensitive factor)

Ca²⁺ センサーとシナプス小胞の開口

シナプス小胞はシナプス前終末内に Ca²⁺ が流入すると終末膜と融合して開口放出を起こすが、3つの SNARE 蛋白に Ca²⁺ は結合しない。シナプス小胞膜貫通蛋白であるシナプトタグミン synaptotagmin I は、SNARE 複合体とも Ca²⁺ チ

ヤネルとも結合する。そこで、Ca²⁺ チヤネル開口部の一番近くに位置する Ca²⁺ 結合蛋白である synaptotagmin I が、‘速いシナプス’の‘Ca²⁺ センサー’として働いていると考えられている (1992 年以降)。Synaptotagmin I に Ca²⁺ が結合するとどのようにして開口放出が起こるのかはまだ確証が得られてはいないが、Ca²⁺ 結合による synaptotagmin I の構造変化が trans-SNARE 複合体の形成と synaptotagmin I の終末膜貫入にともなう小胞膜と終末膜との融合を引き起こすという

融合推進説（図7）に対して、 Ca^{2+} が流入するまでは膜融合が起こらないようにSNARE複合体をクランプしているという融合阻止説もある。Synaptotagmin I欠損ネズミでは活動電位による同期した伝達物質放出が消失し生育しないという発見等が前説を支持する。また、synaptotagmin I欠損ショウジョウバエと線虫では活動電位による同期した伝達物質放出が消失するとともに自発性微小終板電位の頻度が増加するという実験結果から後説が唱えられた。

シナプス小胞のエンドサイトーシス

開口放出後終末膜と融合したシナプス小胞膜は、エンドサイトーシスされる。この際、clathrinコートされた膜の陥没が起こる。DynaminのGTPase活性を利用して膜を切り取り、小胞として終末内に取り込まれる（図5）。エンドサイトーシスにも、AP-2やsynaptotagminを含め、多数の蛋白質の複合体が形成されると考えられている。John HeuserとThomas Reeseによって1973年に示されたこのようなシナプス小胞のリサイクリングは、現在では‘classical recycling pathway’と分類され、エンドゾームを経て、synapsinによってアクチン線維に繋ぎとめられたプールに貯蔵されると考えられている。低頻度の興奮では、clathrinコートのない小胞として終末内に回収される‘fast pathway’や、小胞内伝達物質を放出しきらずに開口放出に再利用される‘kiss and run’が主流であると考えられるようになったが、これらのリサイクリングにどのような蛋白質が関わっているのかはまだ明らかにされていない。

6. 活動電位に伴う Ca^{2+} 流入量が伝達物質放出量を変える。

化学シナプスは、シナプス伝達効率が変わり得る。このようなシナプス可塑性synaptic plasticityは、1) ニューロンの静電位の変化、言い換えれば活動電位の発火頻度の変化、2) 他のニューロンからのシナプス入力変化、の2つの要因で起こり得る。新たなシナプス蛋白質の合成を伴うような長期的シナプス可塑性は学習や記憶を担う

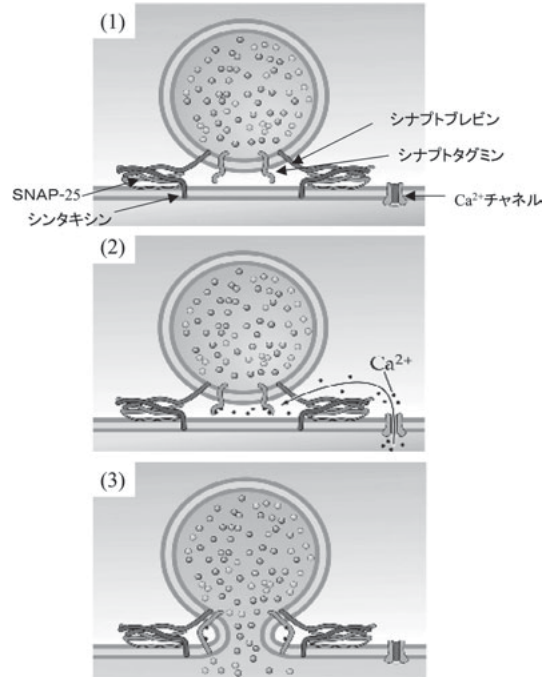


図7. シナプス前終末内への Ca^{2+} 流入によって起こるシナプス小胞開口放出モデル

- (1) シナプス小胞と終末膜SNARE蛋白質の複合体は Ca^{2+} チャネルとも結合して Ca^{2+} 流入に備えている。
- (2) 活動電位発生によるシナプス前終末の脱分極にともない膜電位依存性 Ca^{2+} チャネルが開口してシナプス小胞付近の Ca^{2+} 濃度が急激に上昇（ $\sim 200 \mu\text{M}$ ）する。 Ca^{2+} に低親和性のシナプス小胞膜貫通 Ca^{2+} 結合蛋白であるシナプトタグミンに Ca^{2+} が結合すると、(3) シナプトタグミンの終末膜貫入とSNARE複合体のジッパーリングzipperingが進んでシナプス小胞の開口が起こる。

と考えられているが、神経伝達物質放出量の変化による短期のシナプス可塑性も知られている。**神経終末内 Ca^{2+} 濃度変化がシナプス伝達効率を短期間変える。**

活動電位がシナプス前終末に高頻度（500～1000/秒）発生すると、シナプス応答が増大する。活動電位が発生している間シナプス応答が徐々に増大する現象を増強potentiation、活動電位発生後もシナプス応答の増大が持続する現象を反復刺激後増強 posttetanic potentiationという。この増強は、数分から数時間持続する。活動電位の発生が低頻度であれば、滑面小胞体やミトコンドリ

アによる Ca^{2+} 緩衝系が働いて、シナプス前終末内で増大した Ca^{2+} 濃度は速やかにもとのレベル (10^{-7}M) に引き下げられる。ところが、高頻度の活動電位が発生すると、多量に Ca^{2+} が流入して Ca^{2+} 緩衝系が飽和状態となりシナプス前終末内の Ca^{2+} 濃度が上がった状態が続く。このとき静止時より上昇した Ca^{2+} は多くの酵素を活性化して、神経伝達物質放出量を増大させると考えられている。たとえば、SNARE 蛋白をはじめ多くのシナプス前終末蛋白質や Ca^{2+} チャンネルが Ca^{2+} 依存性蛋白リン酸化酵素によってリン酸化されることが示されている。すなわち、シナプス小胞のステージを決める蛋白質や伝達物質の放出に必要な Ca^{2+} を終末内に導き入れるチャンネルの性質をリン酸化によって多様に変え、その結果シナプス前終末からの伝達物質放出量を制御してシナプス伝達効率を調節すると考えられている。

シナプス神経終末への軸索—軸索シナプスは神経終末内 Ca^{2+} 濃度を変化させる。

ニューロン間のシナプスは、軸索—樹状突起や軸索—細胞体だけとは限らない。軸索終末にも他のニューロンの軸索がシナプスをつくり、終末内への Ca^{2+} 流入量を調節し、伝達物質放出量を制御する。放出量が増大するような軸索終末へのシナプスをシナプス前促進 presynaptic facilitation、放出量が減少するような軸索終末へのシナプスをシナプス前抑制 presynaptic inhibition という。

要 約

ニューロンの信号は活動電位という脱分極である。シナプス前終末へ活動電位が到達すると、化学シナプスでは膜電位依存性チャンネルから終末内へ流入した Ca^{2+} が脱分極に代わって信号となり、伝達物質の放出を起こす。シナプス小胞からの化学伝達物質の放出やシナプス小胞のアクティブゾーンへの移送は、それぞれ、幾つかの蛋白質の複合体が形成されて起こる脱分極を必要としないイベントであり、細胞内での小胞を用いた蛋白輸送とほぼ同じ方法が用いられる。シナプス前終末では Ca^{2+} 結合蛋白がスイッチとして働いて、 Ca^{2+} が結合するとシナプス小胞のステージを一段階前進させると考えられる。 Ca^{2+} 結合蛋白の Ca^{2+} 親和性の違いが、シナプス小胞膜と終末膜の同期した融合を引き起こしたり、シナプス小胞の移動を可能にする。すなわち、シナプス前終末内に流入した Ca^{2+} が伝達物質放出を起こすとともに、その後の伝達物質放出効率を決めている。

Textbooks

- 1) Principles of Neuronal Science 4/e, Eds. E.R. Kandel, J.H. Schwartz and T.M. Jessell, McGraw-Hill companies, 2000.
- 2) Neuroscience 2nd/e, Eds. D. Purves, G.J. Augustine, D. Fitzpatrick, L.C. Katz, A-S, LaMantia, J.O. McNamara, S.M. Williams, Sinauer Associates, Inc. Publishers, 2001.
- 3) Neuroscience Exploring the Brain 2nd/e, Eds. M.F. Bear, B.W. Connors, M.A. Paradiso, Lippincott Williams & Wilkins, 2001