

## 研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名：シナプス前性神経回路制御メカニズムの生後発達

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）：

研究代表者

高橋 智幸（同志社大学生命医科学部・教授）

主たる共同研究者

高森 茂雄（同志社大学・教授）（平成 26 年 4 月～）

重本 隆一（自然科学研究機構生理学研究所・教授）（平成 22 年 4 月～平成 25 年 3 月）

3. 事後評価結果

○評点：

**A 期待通りの成果が得られている**

○総合評価コメント：

げっ歯類脳幹の巨大シナプスであるヘルドのカリックス (caryx of Held) を対象にして、シナプス前細胞終末（プレシナプス）からの神経伝達物質の放出制御メカニズムの研究を行い、主として次のような優れた成果を挙げた。（1）プレシナプスにおけるカルシウム (Ca) チャンネルの分布と神経伝達物質放出機能の生後発達の解析により、活動電位発生後の正確かつ素早い神経伝達物質の放出は、シナプス小胞が Ca チャンネルクラスターの周縁から 15-30 nm の近傍に存在することによること、また生後発達によりこの距離が短縮することを明らかにした。（2）シナプス小胞に神経伝達物質であるグルタミン酸が再充填される時の、時定数が 15 秒であることを示した。（3）プレシナプスからのグルタミン酸の放出がシナプス後細胞の NMDA 受容体の活性化→Ca 濃度の上昇→一酸化窒素 (NO) 産生をもたらし、この NO の逆行性伝達によりプレシナプスのプロテインキナーゼ G (PKG) が活性化され、ホスファチジルイノシトール 4,5 ニリン酸 (PIP2) レベルの上昇を介してエンドサイトーシスが促進されるというシナプス小胞の枯渇を防ぐ仕組みの存在を明らかにした。（4）カリックス巨大シナプスを単層細胞培養法により新たに形成させて、シナプス小胞の動態を可視化する方法を開発し、その過程で、神経栄養因子とその受容体のシナプス成熟における特異的な役割を明らかにした。これらは他研究室の追従を許さない世界の最先端を走る業績であり、論文準備中の（4）以外は、すでに原著論文がトップジャーナルに発表されている。従って、期待通りの成果が得られていると評価するが、一方では、カリックス巨大シナプスという特殊なシナプスで得られた知見の普遍性の検証、及びプレシナプス病研究への展開という点では、現時点での成果は限局的であり、今後はこれらの研究の進展が期待される。