

【 セ ミ ナ ー 報 告 】

セミナー報告

1. 上達の早道は練習順序の工夫にある？ ～計算論的運動制御研究のホットトピックス～

大須 理英子（計算神経科学部門，ATR 脳情報研究所主任研究員）

(2005.4.13)

2. AMPK Family: 腫瘍細胞での悪性化誘導と正常細胞での機能 ～癌生理学的研究からの見解と今後の課題～

鈴木 敦（国立がんセンター研究所支所 がん組織生理機能解析プロジェクト，神奈川科学技術アカデミー）

(2005.5.11)

癌細胞が生体内で増殖するためには、腫瘍血管からの酸素や栄養素の供給が重要と考えられる。しかし、多くの腫瘍組織は不十分な血管新生に伴う低栄養・低酸素という劣悪な微小環境に曝されている。例えば、新生血管に依存性が高い肝癌細胞は、低栄養条件で死滅する一方、大腸癌細胞や膵癌細胞のように新生血管への依存性が低い細胞は低栄養条件下においても増殖が可能である。我々は、低栄養・低酸素条件において死滅せず、増殖を可能とするメカニズムとして、AMPK が重要な役割を担うことを見いだした。IGF や TGF- β は腫瘍の悪性度を高めることが知られており、これらは AMPK- α を活性化する。また AMPK の活性化因子として LKB1 が良く知られているが、IGF や TGF- β は LKB1 非依存・ATM 依存的に活性化することを明らかにした。

AMPK には関連因子が存在し、我々は SNARK と ARK5 を単離した。SNARK と ARK5 は AMPK と同様、共に悪

性腫瘍の低栄養耐性能に関与する。加えて SNARK は、細胞間接着の解離を、ARK5 は浸潤・転移を誘導することを見いだした。さらに我々は、ARK5 の発現は腫瘍悪性度と強い相関関係があること、ARK5 の活性が Akt や新規因子である Nak によって制御されていることを見いだした。

正常組織における AMPK Family の制御機能や生理機能は、未だに不明な点が多い。SNARK の KO mouse は、脳の発生異常や体躯の巨大化を引き起こすが、その詳細は不明である。また、ARK5 は炎症部や創傷部の治癒に関与する繊維芽細胞の遊走に関与するが、正常組織での主要発現部である脳と心臓での生理機能は不明である。特に脳での発現は非常に強く、重要な生理機能に関与している可能性が高い。癌組織での動向がほぼ明らかになった現在、正常組織、特に神経系での生理作用の解析が今後の重要な研究課題である。

(担当：箕越 靖彦)

3. マカクザル盲視モデルにおける残存視覚、急速眼球運動、空間的注意

吉田 正俊（生理学研究所 発達生理学研究系 認知行動発達研究部門）

(2005.6.1)

第一次視覚野に損傷を持った患者では「盲視」という現象がみられることがある。この患者では損傷の反対側に視野欠損が起きており、欠損視野内に提示された視覚刺激は意識には上らないとされている。ところがこの患者は欠損視野内に提示された視覚刺激の位置を指差しや眼球運動によって偶然よりも高い確率で当てることができる。この視覚的意識と視覚運動変換とが乖離する「盲

視」という現象は意識のメカニズム解明の鍵として注目を浴びてきた。

マカクザルの第一次視覚野を片側的に除去して作成した実験モデルでは人での盲視現象と同様な行動を示すことが報告されている(Cowey and Stoerig '95)。しかし、視覚的意識は空間的注意と密接な関係にあるため、空間的注意の効果を無視して視覚的意識について議論すること

はできない。そこで私はマカクザル盲視モデルに急速眼球運動を行動の指標とした視覚運動変換課題を行わせることで、第一次視覚野を片側性に除去したことによる視覚検出能力および急速眼球運動への影響を調べた。またさらに視覚運動変換が空間的注意によってどのように影響を受けるかについて検証した。

除去した第一次視覚野と反対側の視野(「盲」視野)での視覚誘導性急速眼球運動課題の成績は術後 2 ヶ月程度で回復した。しかし視覚刺激のコントラストを下げてテストすると「盲」視野における検出閾値は正常視野と比べて上昇していることが明らかになった。また、「盲」

視野内の視覚標的への急速眼球運動は不正確であり、急速眼球運動のダイナミクスも正常視野へのものと比べて変化していることを見いだした。

また空間的注意課題の結果から、「盲」視野に提示した手掛かり刺激に空間的注意を向けることで「盲」視野での視覚検出能力が向上することが示唆された。またさらに記憶誘導性急速眼球運動課題の結果から、「盲」視野に提示した刺激の位置をワーキングメモリーとして保持して将来の行動に利用できることが示唆された。

以上の結果を元にして、第一次視覚野を経由しない視覚経路が持つ機能について議論する。

(担当：本田学)

4. Myelin Basic Protein - Functional diversity generated by conformational adaptability, modification, and microdomain targeting

George Harauz (University of Guelph, Molecular and Cellular Biology, and Biophysics Interdepartmental Group)

(2005.6.9)

Myelin basic protein (MBP) is a family of developmentally-regulated proteins that arise from different transcription start sites of the Golli (genes of the oligodendrocyte lineage) gene complex, and by alternate splicing to generate different isoforms. The best-studied member of this family is the 18.5 kDa “classic” MBP, that is preponderant in adult human and bovine myelin. Further diversity of this MBP isoform is achieved by a plethora of post-translational modifications: Nterminal acylation, methylation, deamidation, phosphorylation, ADP-ribosylation, and deimination (the irreversible enzymatic conversion of arginine to citrulline). These changes result in the cumulative reduction of MBP’s net positive charge, and a protein preparation from myelin can be separated by ion exchange chromatography into a series of charge components or isoforms denoted C1 to C8. The least-modified form, C1, has a net charge of +19 at neutral pH, and predominates in normal adult myelin. The most-modified form, C8, has a net charge of +13 at neutral pH and is primarily deiminated. Intermediate forms are deamidated and phosphorylated. MBP is a candidate autoantigen in multiple sclerosis (MS), in which the proportion of the deiminated isoform C8 is increased. Interestingly, the proportion of C8 is increased also in developing myelin in

children less than 5 years of age. Structurally, MBP is a highly-flexible and extended molecule of the emerging “intrinsically-unstructured” or “conformationally adaptable” class that is now known to comprise several hundred proteins, including many involved in signalling. In other words, the protein is designed to interact with numerous other molecules via a “fly-casting” mechanism, that facilitates rapid association with no loss of specificity.

The main function of the classic 18.5 kDa MBP is to hold the cytoplasmic leaflets of the oligodendrocyte membrane processes in close apposition, thus maintaining the structural integrity of the myelin sheath. Charge reduction by post-translational modification attenuates this interaction. In particular, we have shown by electron paramagnetic resonance (EPR) spectroscopy that a central immunodominant epitope of MBP forms a surface-associated amphipathic alpha-helix. Upon deimination of the protein to the C8 form, this epitope becomes more exposed, and the carboxyterminus becomes expelled from the membrane.

The classic 18.5 kDa MBP interacts with calmodulin, actin, tubulin, clathrin, and phospholipase C, and we have shown that several of these interactions are modulated by charge reduction due to protein modification.

We have also recently found that phosphorylated MBP is localised in detergent-resistant membrane microdomains in adult myelin, whereas methylated and deiminated MBP are found in bulk myelin. We are currently investigating the pattern of MBP modification in two spontaneously demyelinating transgenic mouse lines that are models for MS. In one of these, the enzyme peptidylarginine deiminase II is overexpressed under the control of the MBP promoter. The characterisation of this mouse line will be presented.

Our studies thus support the conjecture that MBP functions

also in signal transduction mechanisms involved in cytoskeletal organisation. We postulate further that there is an equilibrium amongst the classic charge isomers in adult myelin, with deimination representing a means for protein turnover, and methylation and phosphorylation representing a means for modulating MBP's interactions with actin, tubulin, and other molecules. In MS, this equilibrium is shifted towards deimination, resulting not only in instability of myelin and its physical deterioration, but in disruption of signalling pathways.

ミエリン塩基性蛋白質 (MBP) は、選択的スプライシングにより発生段階において異なる isoform が産生されるタンパク質ファミリーである。その中でも最もよく研究されているのが、分子量 18.5kD の成人で最も多く存在する”classic”MBP であり、この MBP isoform は N 末端アセチル化、メチル化、リン酸化 ADP リボシル化、脱アミド化、脱イミノ化などの様々な翻訳後修飾によってさらなる多様性をもつ。これらの修飾は MBP の正電荷を減少させ、イオン交換クロマトグラフィーにより、この MBP は有効電荷の異なる C1 から C8 までの isomer に分離できる。MBP は多発性硬化症 multiple sclerosis (MS) における自己抗原の候補分子の一つで、この疾患において脱イミノ化された C8 の量が増加している。さらに興味深いことに 5 歳未満の幼児でもこの C8 の割合の増加がみられる。

MBP は、細胞膜同士を接着させることで、密に神経軸索の周りを取り囲むミエリン鞘の構築と維持に働く。翻訳後修飾による電荷の減少によりこの相互作用は弱まり、

特に C8 form においては両親媒性の α ヘリックスからなる免疫優勢エピトープがより露出し、C 末端側が細胞膜から露出することが明らかとなった。

18.5kDa MBP はカルモジュリン、アクチン、チューブリン、clathrin、およびホスホリパーゼ C と相互作用をもつが、我々はこれらの相互作用が翻訳後修飾による電荷の減少により変化することを明らかにした。現在、MS のモデルとなる二系統の脱髄を起こすトランスジェニックマウスでの MBP の翻訳後修飾について検討を行っている。

我々の研究から、MBP は細胞骨格構築を含むシグナル伝達にも関わっていることが推測される。脱イミノ化はタンパクの turnover に、メチル化やリン酸化は MBP とアクチンなど他の分子との相互作用に関わるなど、成体のミエリンでは MBP の isomer 間に平衡状態が存在することが推測される。MS においては、この平衡状態が脱イミノ化にシフトすることで、ミエリンが不安定になるのみでなく、シグナル伝達の破綻が起こる。

(担当：池中 一裕)

5. シトルリン化蛋白質と神経変性疾患

石神昭人（東京都老人総合研究所 老化制御研究ユニット）

(2005.6.9)

ペプチジルアルギニンデイミナーゼ (PAD) は、ペプチド中のアルギニンをシトルリンに変換する翻訳後修飾酵素である。シトルリンを含む蛋白質をシトルリン化蛋白質と総称する。最近、シトルリン化蛋白質が関節リウマチや多発性硬化症の原因であると考えられるようになった。

我々は、これら疾患以外にもアルツハイマー病や乾癬、アトピー性皮膚炎にもシトルリン化蛋白質が関与することを明らかにしている。最近の知見について報告したい。

(担当：池中 一裕)

6. 代謝型グルタミン酸受容体を介するシグナル伝達の多様性

立山 充博 (生理学研究所 分子生理研究系 神経機能素子研究部門 助教授)

(2005.6.15)

代謝型グルタミン酸受容体 (mGluR) は神経のシグナル伝達を担う膜上機能分子であり, G 蛋白質と共役して多様な細胞応答をもたらす。この受容体のサブタイプの一つである mGluR1 は, 遺伝子欠損マウスを用いた研究などから, 記憶や学習に関係する「神経回路の可塑性」, すなわち, 小脳における神経シナプス伝達効率の長期抑圧や海馬における長期増強に重要な役割を果たしていることが知られている。

mGluR は, G 蛋白質共役型受容体の中でも class 3 に分類されるが, 他の class の受容体とは異なり, 複数の G 蛋白質と共役すること, グルタミン酸のみならず Ca^{2+} や Gd^{3+} などの細胞外の多価陽イオンによっても活性化されることが知られている。すなわち, mGluR を介するシグナル伝達の上流と下流には, 複数の経路が存在する。われわれは, 異なるタイプのリガンドであるグルタミン酸と Gd^{3+} では, 活性化されるシグナル伝達経路に差異があるのではないかという可能性を検証した。細胞内 Ca^{2+}

濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) 変動と細胞内 cAMP 濃度 ($[\text{cAMP}]_i$) 変動を同時に記録することにより, グルタミン酸が mGluR を介して Gq ($[\text{Ca}^{2+}]_i$ 上昇) と Gs ($[\text{cAMP}]_i$ 上昇) を活性化することを確認した。これに対して, Gd^{3+} は Gq を活性化したが, Gs を活性化しなかった。これは, 活性化されるシグナル伝達経路が, リガンドのタイプにより異なることを示している。

結晶構造解析の研究から, mGluR は異なる二つの活性型構造を有することが示唆されている。これは, グルタミン酸のみの場合とグルタミン酸と Gd^{3+} が共存する場合では, mGluR の細胞外領域の構造が異なるという知見による。リガンドのタイプにより活性化されるシグナル伝達経路に差異が生じるということとは, リガンドによりもたらされる受容体の立体構造の差異に起因する可能性があるため, FRET (Fluorescent resonance energy transfer)を用い, さらに, 検討をおこなった。

(担当: 本田学)

7. The role of nectin-1 shedding in synaptogenesis: taking it off ?

Dr. Seung T. Lim (Research Assistant Professor, University of Rochester)

(2005.7.4)

Nectin is a calcium-independent cell adhesion molecule, localized to puncta adherentia junctions of the synapse. Nectin-1 interacts with afadin, an actin-binding protein that connects nectin to the actin cytoskeleton. This nectin-afadin intercellular adhesion system plays a role in the formation of synapses. Nectin-1 undergoes a regulated, multi-step set of endoproteolytic cleavage events by several sheddases in an activity-dependent manner. Our data indicates that these multiple process events include b-secretase and intramembranous proteolytic processing mediated by BACE1

and presenilin (PS)-dependent gamma- secretase respectively. This event is analogous to amyloid precursor protein processing. We have identified several amino acid residues that are necessary for these cleavage events through site-directed mutagenesis. Overexpression of these point-mutant polypeptides in primary hippocampal neurons reveals that ectodomain cleavage of nectin- 1 plays a role in maintaining the morphology of dendritic spines and formation of new synapses. In addition, our data also provides that BACE1 and PS-1 are synaptic modulators.

(担当: 富永真琴)

8. Imaging synaptic function and plasticity in the neocortex

Karel Svoboda (Cold Spring Harbor Laboratory)

(2005.7.4)

How do synaptic circuits change in response to novel experience?

Optical techniques hold great promise for dissecting the mechanisms of plasticity at the level of circuits and even individual synapses. I will describe how we use laser scanning

photostimulation to search for the loci of experience-dependent plasticity in cortical circuits (i.e. the engram). We then use long-term in vivo imaging to study the synaptic mechanisms of plasticity.

(担当：河西春郎)

9. 電位センサーをもつイノシトールリン脂質ホスファターゼ Ci-VSP の機能

村田 喜理 (岡崎統合バイオサイエンスセンター 神経分化研究部門 特別研究員)

(2005.7.6)

従来、膜電位変化による情報伝達は、電位依存性イオンチャネルによる、イオンの移動を介して行われる経路のみが知られていた。今回我々は、脊椎動物の祖先と関連が深い尾索動物ホヤ(*Ciona intestinalis*) のゲノムから、イオンチャネルとは異なる仕組みで電気的情報を細胞内へ伝達する新しいタンパク質を発見した。Ci-VSP (*Ciona* Voltage Sensor-containing Phosphatase) と名付けられたそのタンパク質は、電位感受性イオンチャネルと同様の、4つの膜貫通ドメインを持つ電位センサーをもちながら、イオン透過路を欠いており、その代わりに、ホスファタ

ーゼ活性を示す PTEN と相同性を示す、酵素ドメインを持っていた。

我々は、Ci-VSP が実際に膜電位感受性を持つこと、酵素ドメインが PTEN と同様のイノシトールリン脂質を基質とするホスファターゼ活性を示すことを確かめ、さらに、この膜電位感受性と酵素活性がカップルしていることを見いだした。Ci-VSP は、イオンの移動なしで、膜電位変化を直接酵素活性の制御に用いる、全く新しい情報伝達分子である。

(担当：本田学)

10. 生物がにおいやフェロモンを感知するメカニズム

東原 和成 (東京大学大学院 新領域創成科学研究科 先端生命科学専攻 分子認識化学分野)

(2005.7.14)

匂いやフェロモンは、生態系に偶然的にランダムに存在するのではなく、それぞれの生物の生活環境において必然的に存在し、生物時計(時間)と生存空間(距離)が厳密に制御された形で設計された「目に見えない力」をもつ情報網の媒体であるといえる。そして、生物は、水棲生物から陸棲生物にかけての進化の過程で、それぞれの生活環境に適した種特異的な匂いやフェロモン分子を選択し、それらを受容できるセンサーシステムを獲得し、その結果、交尾相手や個体の認識を正確におこなうことができ、種の進化と保存が適切に行われてきた。匂いセンサーである嗅覚受容体は、様々な生物において、多重

遺伝子群を形成しており、G タンパク質共役 型受容体のなかでも最大のサブファミリーを形成している。我々は、嗅覚受容体が 多種多様な幅広い匂い分子を正確に識別するメカニズムを明らかにしてきた。嗅覚受容体は、精子など鼻以外の細胞でも発現しており、生体内化学センサーとして重要な機能を持っているようだ。また、カイコガ性フェロモンの受容体の同定および機能解析に成功し、高感度・高選択性の昆虫フェロモンセンサー機構を明らかにした。マウスでは、遺伝子にコードされている新規ペプチドが性特異的フェロモンとして機能していることを見出したので紹介する。

(担当：富永真琴)

11. Approach for Synapse Competition: in vivo imaging

Jeff W. Lichtman (Harvard University)

(2005.7.29)

Jeff Lichtman 教授は、発達期および再生期における神経回路再編成機構であるシナプス競合および余剰シナプスの除去を、神経筋接合部をモデルに研究をしており、毎年 *Nature*, *Science* などの雑誌に掲載されるなど、シナプス形態の長期可塑性に関して世界のトップランナーです。特に、同氏が持つシナプスの *in vivo imaging* を用いた同一シナプスの長期連続観察の技術は神経回路の研究を大きく飛躍させたことは言うまでもありません。

今回、横浜で開催される神経科学会の招待講演者として来日され、3 日間という短い日本滞在期間中に、生理研でのセミナーに応じて頂きました。多くの方のご参加をお待ちしております。生理研以外の方も遠慮なく参加下さい。

参考文献：

1. In vivo imaging of axonal degeneration and regeneration in the injured spinal cord.
Nat Med. 2005 May;11(5):572-7.

2. Axon branch removal at developing synapses by axosome shedding.
Neuron. 2004 Nov 18;44(4):651-61.
3. Comment on "Reelin promotes peripheral synapse elimination and maturation".
Science. 2004 Mar 26;303(5666)
4. Nerve-independent formation of a topologically complex postsynaptic apparatus.
J Cell Biol. 2004 Mar 29;164(7):1077-87.
5. LTP: perils and progress.
Nat Rev Neurosci. 2003 Nov;4(11):926-9.
6. Synaptic dynamism measured over minutes to months: age-dependent decline in an autonomic ganglion.
Nat Neurosci. 2003 Sep;6(9):956-60.
7. Genetic evidence that relative synaptic efficacy biases the outcome of synaptic competition.
Nature. 2003 Jul 24;424(6947):430-4.

(担当：鍋倉淳一)

12. ニューロンからグリア細胞への情報伝達：シナプス小胞の異所放出の役割

松井 広 (Oregon Health & Science University, Vollum Institute)

(2005.7.29)

従来、ニューロン-グリア細胞間の情報伝達の多くは、シナプス前細胞からシナプス間隙に向けて放出された伝達物質が、シナプス間隙からあふれ出て、グリア細胞まで拡散（スピルオーバー）した結果、起きる現象であると考えられてきた。つまり、ニューロンからグリア細胞への情報伝達は、ニューロン間のシナプス伝達の副産物とされてきたのである。しかし、私たちの研究は、シナプス前細胞のシナプス小胞が、シナプス間隙に向けて放出されるだけでなく、グリア細胞のほうに向けても放出されていることをつきとめた。この現象を「異所放出」とよぶ。このたびのセミナーでは、小脳登上線維からプルキニエ細胞へ向けた通常の放出と、バーグマングリア細胞に向けた異所放出との特性の違いを説明する。また、グリア細胞の Ca^{2+} 透過型 AMPA 受容体の性質、その分布の仕方や密度を、電

気生理学的手法および免疫電顕による定量的解析法を用いて調べ、これらの解析結果も紹介する。さらに、AMPA 受容体のマルコフ・モデルを使用し、異所放出による一過性の現象として、シナプス外でのグルタミン酸濃度が 1-2mM 濃度まで上昇することを示す。結論として、高濃度のグルタミン酸によってしか活性化されない低親和性の AMPA 受容体がグリア細胞に存在し、それらの AMPA 受容体は、スピルオーバーによってではなく、異所放出によって活性化されていることを述べる。最後に、これらの AMPA 受容体が活性化されることによって、活動の盛んなシナプスの位置情報がグリア細胞に伝わり、それを受けてグリア細胞がそれらのシナプスを取り囲むようになる、という仮説を紹介する。

(担当：岡田泰伸)

13. 癌抑制遺伝子 PTEN—その制御機構と病態—

前濱 朝彦（東京都臨床医学総合研究所 細胞膜情報伝達プロジェクト）

(2005.8.9)

癌抑制遺伝子 PTEN は高い発癌頻度を示す遺伝病（Cowden 病）の原因遺伝子の一つであると考えられているほか、その変異が腫瘍病変の形成と強い関連性をもつことが指摘されている。我々は以前に PTEN 遺伝子産物が脂質セカンドメッセンジャーであるホスファチジルイノシトール-3,4,5-三リン酸 (PIP3) を基質とし、その D3 位を脱リン酸化する全く新規なホスファターゼ活性を示すことを明らかにした。すなわち PTEN 遺伝子産物

は PIP3 を脱リン酸化することによってその細胞内レベルを減少させ、PIP3 を介する細胞増殖・生存の細胞内シグナルに対して負の作用をもっていると考えられる。本セミナーでは脂質ホスファターゼとしての PTEN 遺伝子産物の生化学的特性を中心に、最近我々が見いだした PICT-1 による PTEN の機能制御および本機能制御機構の破綻と病態との関連性について考察していく。

(担当：岡村 康司)

14. 随意運動遂行における感覚運動統合過程

和坂 俊昭（生理学研究所 統合生理研究系感覚運動調節研究部門 研究員）

(2005.8.24)

感覚系がヒトの身体運動に重要な役割を果たしていることに疑問の余地はない。運動中、周囲の状況は絶えず変化しており、これに対応するために外界や身体内部から多くの感覚情報が中枢へと入力されている。このとき、中枢神経系においては不必要な情報は排除され、必要な情報が選択、抽出される。私はこれまでに脳波や脳磁図を用いて、随意運動を遂行するときに主働筋を支配する運動関連領域と、身体各部位を支配する体性感覚領域の

活動の関連性を検討してきた。今回の発表では、下肢の主働筋、拮抗筋（相反性神経支配に相当する制御機構が脳レベルにも存在するのか）、同名筋（脳半球間を越える統合作用が存在するのか）を支配する体性感覚領域の活動の変化、上肢の一次体性感覚野と二次体性感覚野の活動の変化（一次感覚野とより高次の感覚中枢の機能的差異）から、随意運動遂行における体性感覚系の働きについて発表した。

(担当：本田 学)

15. Burst discharges in the basal ganglia of normal and parkinsonian monkeys

Thomas Wichmann（米国 Emory 大学医学部 準教授）

(2005.9.12)

Burst discharges are common in the primate basal ganglia, and they become more prevalent in parkinsonism. In this talk, the temporal structure of bursts, and the timing of neuronal discharges that precede or follow them will be examined in neuronal spike trains from the basal ganglia of awake normal and parkinsonian Rhesus monkeys. The results demonstrate

that such burst discharges are often embedded into predictable spike sequences, and that the duration of bursts is related to the length of inter-burst intervals. These interactions are enhanced in parkinsonism, perhaps contributing to abnormal information processing under these circumstances.

(担当：南部 篤)

16. Visual processing in developmental disorders: perinatal brain damage, Williams syndrome,
and refractive screening.

(発達障碍と視覚的情報処理：周産期の脳損傷，ウィリアムズ症候群，及び屈折異常診断)

Dr. Oliver Braddick (Professor of Department of experimental Psychology, Univ. Oxford ,UK)

(2005.9.14)

Because visual functions develop early in infancy, and involve a large part of the brain, they provide a unique window on the developing human brain. We have used measures of visual cortical function in the first months of life, including orientation-specific evoked potentials and control of selective attention, to study children at risk of perinatal brain damage, either through adverse events when born at term or through very premature birth. These early cortical measures are found to be good predictors of later neurological outcome. Later, from 3-5 years, tests which measure children's visual attention and the frontal control of visuospatial processing provide sensitive indicators of subtle impairments which are not usually apparent on conventional neurological and psychological testing. We have studied a large cohort of individuals with Williams syndrome (WS), a rare genetic disorder with a characteristic deficit of spatial cognition and relatively good production of language. Tests of global form and motion thresholds, and of visuo-motor control, support the idea that WS children and adults have a deficit of function in the dorsal relative to the ventral cortical stream. Other tests show deficits in the fronto-parietal systems that use

spatial information for planning and executive control. However, the dorsal stream vulnerability shown in measures of motion coherence thresholds is not unique to WS but is also evident in a wide range of neurodevelopmental disorders including individuals with autism, fragile x, dyslexia, hemiplegia, and perinatal brain damage with extremely premature births. In addition we have developed, photo and videorefractors, new, safe, non-invasive paediatric instruments to carry out screening on total infant populations and identified significant refractive errors (near and far sightedness and astigmatism) as precursors of common visual disorders such as strabismus and amblyopia. From these programmes, screening 9000 8-9 month old infants, we have found that high hyperopia predicts poor vision at 4 years, which can be prevented in many cases by infant refractive correction with the wearing of glasses. This hyperopic infant group also shows a range of subtle but significant deficits in preschool and school entry visuo-motor, visuo-cognitive and attentional tests. We will discuss the two-way relationships between optical development and developing brain systems.

(担当：金桶 吉起)

17. Local and global processing of form and motion : development and brain mechanisms.

(形と動きについての局所的・大域的情報処理：発達過程と脳内機構)

Dr. Janette Atkinson, (Professor of Visual development Unit, department of Psychology, Univ. College London, UK)

(2005.9.14)

Visual areas beyond V1/V2 have large receptive fields which can integrate local information about contour orientation (shape) and motion direction to extract larger scale structure of the visual scene. The functions of these higher-level ventral- and dorsal-stream systems can be tested psychophysically through coherence thresholds for global form and global motion stimuli. Our functional brain imaging experiments show that global form and motion tests

activate distinct, non-overlapping networks in extra-striate visual areas. We have investigated the early development of global processing in infants by behavioural testing and visual event-related potentials. These results show that, although local processing of contour orientation develops before that of motion direction in the first months of life, infants integrate local motion signals to detect global structure almost as soon as the local signals are available, whereas the integration of

global form information develops more gradually. However, in middle childhood, form coherence thresholds attain adult levels more rapidly than for motion, and global motion thresholds are impaired in a wide range of neurodevelopmental disorders. This phenomenon of dorsal stream vulnerability has

been identified in individuals with genetic disorders of Williams syndrome, autism and fragile x, as well as in children who have suffered perinatal brain damage leading to hemiplegia, in those born extremely prematurely and in a subset of dyslexics.

(担当：金桶 吉起)

18. 摂食による脳高次機能活性化

大村 裕（九州大学 名誉教授）

(2005.9.20)

摂食により、脳脊髄液中のグルコース濃度は数分以内に2-3mM から2倍に上昇し30分以上持続する。

この上昇により、

1) ラット第三脳室壁にある上皮細胞はグルコースセンサーなので、この上昇に反応してそこで産生している酸性繊維芽細胞増殖因子(aFGF)を脳脊髄液中に放出する。aFGFはまず摂食中枢に働き、そのニューロンのPKCを活性化してニューロン活動を抑制する。次にaFGFは海馬CA1ニューロンに作用してLTPを促進する。そして情動性および空間性学習記憶が促進される。aFGFは同時に細胞性免疫機能を促進させる。

2) この2倍のグルコース上昇はラット海馬CA1ニュー

ロンに直接作用してシナプス前および後のシナプス活動を強く促進する。したがって神経化学的にはシナプス前のシナプシンI(site3)のリン酸化が促進し、シナプス後ではCAMKII, PKC, ERK およびGLUR1のリン酸化が促進する。これらがシナプス電位の増加をおこしている。またLTP持続時にはPKCおよびMARCKS(plasticityに関与)のリン酸化が促進している。したがって空間性学習記憶が促進している。接食により脳内に増加したaFGFおよびグルコースは独立的に脳高次機能を促進している。これは脳での冗長度である。しかし生体にとって冗長度は大きな特徴である。

(担当：鍋倉淳一)

19. 視床ハイブリッド神経回路を用いた、シナプス配線図と信号処理の連関解析

“Nucleotide release contributes to airway surface liquid homeostasis”

井上 剛（生理研 神経シグナル）

(2005.9.22)

脳神経回路は、多くの神経細胞がシナプスによって適切に配線されることにより構成される。脳内信号処理はそのシナプス配線図という基盤の上で行われる。その配線図と信号処理の因果関係を明らかにするためには、実験者側で配線図を任意にいじり、それぞれの配線図がどのような信号処理をもたらすのかを対応付ける必要がある。今回、私はこの問題に取り組むため、マウス視床ハイブリッド局所神経回路を構築した。このハイブリッド回路では、マウス視床スライス標本から4点パッチクラ

ンプ記録を行い、その4つの細胞間のシナプス配線図をダイナミッククランプ法による人工シナプスを用いて任意に描いた。人工シナプスのカインेटクスとサイズは、実際にボルテージクランプ記録・カレントクランプ記録によって測定されるシナプス電流・電位を元に、リアリストティックに再現した。その結果、それぞれの配線図がどのような信号処理に関与しているかを対応させることが可能であった。このハイブリッド神経回路を用いて明らかになった成果について今回ご報告いたします。

(担当：小野 勝彦)

20. Synchrony-dependent Propagation of Signals in In Vitro Neural

Alex Reyes (NewYork 大学 助教授)

(2005.10.19)

The manner in which neural signals are represented in networks remains unclear. To examine experimentally how signals are processed, a multilayer feed forward network of neurons was reproduced in an in vitro slice preparation using a computer-driven iterative procedure. When constant and time-varying frequency inputs were delivered to the first layer of the network, the firing of neurons in successive layers became progressively more synchronous. Synchrony persisted under a wide range of network configurations, suggesting that

synchrony is the default state of feed forward networks. The fact that synchrony is so robust raises the problem of how to limit its spread

throughout cortex. However, we find that the spread of synchrony can be effectively confined by adding lateral inhibition. These data coupled with the fact that frequency information can be encoded by synchronous activity suggest that synchrony provides a viable means of transmitting signals in the central nervous system.

(担当：宮田 麻理子)

21. 絶食処置が肥満犬の血液性状に与える影響

木村 透 (動物実験センター)

(2005.10.28)

【緒言】

従来、肥満犬の絶食処置は比較的安全な減量方法とされているが、生体側が受ける影響は明らかにされていない。また、減量後に食餌を再開した時に生じる問題も十分には調べられていない。本試験では、先ず肥満犬に絶食処置を施して減量を試みた。次いで、食餌を再開し、再び体重が増加する過程における血液性状の変化を調べた。

【材料および方法】

試験犬：外観的に肥満症と判断されたビーグル犬 7 頭 (雄 1 頭, 雌 6 頭) を用いた。試験方法：絶食期間は 3 週間とし、飲水は自由とした。絶食試験終了後は、徐々に飼料を与え、自由採食に切り換えた。試験開始前および試験開始 1 日目, 1 週目, 2 週目, 3 週目に採血を行なった。さらに、絶食終了後 1 週目および 3 か月目に同様の処置を施した。一般臨床症状を観察するとともに、血液検査, 血液凝固系検査および血清生化学検査を実施した。

【成績】

臨床所見：絶食終了後、体重は急激に増加し始め、初期体重を上回る個体も見られた。血液検査成績：絶食期間中、ほとんど変化は見られなかった。しかし、絶食終

了後に赤血球系に減少を見た。血液凝固系検査：血液凝固能に変化は見られなかった。血清生化学検査：絶食処置で、総コレステロールとリン脂質は半減したが、遊離脂肪酸は 4-5 倍に上昇した。いずれも食餌再開後もとの値に復した。血糖値は絶食後徐々に低下し、採食再開後にはやや高い値を示した。インスリンは、試験開始前に高値を呈するものが見られたが、絶食により著しく低下した。しかし、絶食試験終了後、急激に上昇し 131IU/ml もの高い成績をとる個体が現れた。絶食とともに、3-ヒドロキシ酪酸は 100 倍にも増加し、その結果総ケトン体は 3 倍以上に上昇した。しかし、飼料摂取により、ケトン血症は速やかに改善された。

【考察】

以上の成績から、肥満犬における絶食処置は、ヒトと同様に脂質・糖代謝に重大な影響を及ぼすことがわかった。さらに、絶食終了後に食餌を再開した場合、内分泌系および脂質・糖代謝系に重大な変化が現れることも明らかとなった。食餌再開後に見られた血清生化学成分の変動は、肥満犬の体重の変化に深く関係するものと思われる。

(担当：小野 勝彦)

22. Imaging action potential initiation in layer 5 pyramidal neurons using voltage sensitive dyes.

Lucy M. Palmer (Division of Neuroscience (Greg J Stuart lab) John Curtin School of Medical Research, Australian National University, Canberra 0200 Australia)

(2005.11.8)

The action potential (AP) is the fundamental electrical signal used by neurons to relay information in the central nervous system. Consequently, where APs are initiated has important consequences for the processing and exchange of information in the brain. Pioneering work in the 1950's suggested that APs are generated in the axon initial segment, however, the precise location in the axon is not known. I will present voltage imaging data illustrating that synaptically evoked APs in cortical layer 5 pyramidal neurons are initiated at an average axonal distance of 35 μ m from the soma. This finding was supported by analyzing AP characteristics during local application of a low sodium external solution at different

locations along the axon, and after mechanically severing the axon at different lengths. By labeling the oligodendrocyte process that ensheathed the proximal region of the layer 5 pyramidal neuron axon, the site of AP initiation was morphologically identified as the distal axon initial segment. Since the initial segment receives a high density of inhibitory synapses, we also investigated the impact local applications of GABA to the axon initial segment. The site of AP initiation in these experiments was identical to that observed under control conditions, indicating that the site of AP initiation is robust even under conditions of axonal inhibition.

(担当：窪田)

23. 行動進化の研究モデル動物としてのイトヨ

北野 潤 (Peichel Lab, Division of Human Biology, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, USA)

(2005.11.17)

動物界に見られる多様な行動はいかなるメカニズムで進化してきたのだろうか。とりわけ求愛行動は、種内では非常に似通った固定的な行動でありながら、種間には多くのバリエーションがあり、種分化の過程で生じた何らかの遺伝学的、神経学的変化がその多様化の基盤にあると考えられる。我々は、イトヨの求愛行動をモデル系とし、いかなる遺伝的メカニズムで求愛行動の進化が生じるのかを解明することを目指している。イトヨは、北半球の多様な水域に分布する魚であり、日本列島周辺には、日本海型と太平洋型という遺伝的に異なる2型のイトヨが生息している。我々は、この2型が同一水域に生息している北海道東部から2型のイトヨを採集し、野外採集個体、及び、人工交配によって得られたF1個体と雑種個体の求愛行動を観察した。その結果明らかとなっ

た求愛行動の分化、及び、その遺伝について報告する。さらに野外採集個体のマイクロサテライト分析の結果、これら2型間には生殖隔離が存在し、別種として存在していることを確認した一方で、実験室内では人工受精により容易に交雑個体が作成できることを確認した。この結果に基づいて行った見合い交配実験によって、求愛行動の違いが2型間の生殖隔離に果たす役割が示唆された。この2型は、容易に交雑個体が作成できるほど近縁種であるにもかかわらず、求愛行動が非常に異なっており、行動の進化研究モデルとして理想的であると考えられる。現在、Peichel らによって確立された連鎖地図を用いて、交雑個体を用いた求愛行動の遺伝子座マッピングを進行中である。

(担当：重本隆一)

24. 樹状突起スパインのネック形態と NMDA 受容体を介するカルシウムシグナルの関連

野口 潤 (細胞器官研究系 生体膜研究部門)

(2005.11.30)

海馬 CA1 錐体細胞の樹状突起にはスパインと呼ばれるトゲ状の構造が多数あり, グルタミン酸作動性の入力 of 90%がスパイン上に終わる。それぞれのスパインはスパイン頭部と, ネックから成っており, 形態的に非常に多様であることから形態と機能との関連が議論されてきた。今回我々は 2 光子励起アンケイジング法とカルシウムイメージングを組み合わせる方法を開発し, それを用

いてシナプス可塑性の誘導に必須である NMDA 受容体を介するカルシウムシグナルとスパイン形態の関連について調べた。その結果, NMDA 受容体の分布とスパインネック形態がカルシウムシグナルに与える影響について興味深い知見を得たので紹介する。また, 現在我々は in vivo において 2 光子励起イメージングを行なうシステムを立ちあげつつあるので簡単に説明したい。

(担当: 小野勝彦)

25. 最新の RNAi : miR RNAi 発現ベクターまたは, ステルスの最新の結果

神田 東作 (インビトロジェン (株) テクニカルセールススペシャリスト)

(2005.11.30)

26. ProtoArray タンパク質マイクロレイキット : 活性型タンパク質プロテインアレイと応用性

上野 雄介 (インビトロジェン (株) テクニカルセールススペシャリスト)

(2005.11.30)

27. Organization and Function of Visual Cortical Circuits

Edward Callaway (Systems Neurobiology Laboratories The Salk Institute for Biological Studies La Jolla, CA, U.S.A)

(2005.12.1)

We have studied primary visual cortex (V1) to better understand how neural circuits give rise to perception. We have found that cortical circuits are extremely precise, such that different neuron types, and even neighboring neurons of the same type, are connected differently. For example, different types of inhibitory neurons with overlapping dendritic arbors receive connections from different cortical layers. And neighboring excitatory neurons only receive common input from the same presynaptic neurons in the minority of cases when they are directly connected to each other. This fine-scale and cell type-specific organization implies that studies of relationships between circuits and function should match this level of organization. We have exploited differences in the laminar projections within V1 of different types LGN neurons to correlate these cell types with their functional

properties. We find that red-green and blue-yellow color opponent LGN neurons comprise parallel pathways that project to different layers of V1, and neurons with blue-on versus blue-off receptive fields project to distinct zones. To test hypotheses about contributions of specific cell types to neuronal responses and to perception, we have developed methods to allow reversible inactivation of selected cell types in primates. We find that expression of an insect neuropeptide receptor which couples to GIRK channels can be used to selectively, quickly, and reversibly eliminate the activity of LGN or cortical neurons in vivo. Future application of these methods will allow in vivo tests of the role of particular cell types within the functioning cortical network.

(担当: 窪田)

28. A closer examination of several extrinsic connections to inferotemporal cortex in macaque

Kathleen S. Rockland (理化学研究所 脳科学総合研究センター 認知脳科学研究グループ
脳皮質機能構造研究チーム チームリーダー)

(2005.12.7)

The connections to inferotemporal cortex are broadly known, but it is still unclear 1) how these combine within a functional architecture, and 2) how these might subserve neuronal properties. In this seminar, I will review and re-examine several major extrinsic projection systems to this

region (from amygdala, CA1, pulvinar, and early visual areas). I will also discuss potential postsynaptic targets. A main goal will be to review these individual components at the single axon level, and raise questions about specialized microcircuitry organization.

(担当：小松 英彦)

29. Synaptic plasticity regulated by stargazin-like TARPs

David S. Brecht (Department of Physiology, University of California at San Francisco)

(2005.12.9)

Brecht 教授は、シナプス伝達における一酸化窒素の役割とその調節の分子機構について一連の優れた研究成果を挙げられたことで高名です。その後、Brecht 教授は、stargazin を含む TARP (transmembrane AMPA receptor regulatory proteins) の役割について精力的に研究を進め、stargazin が AMPA 受容体を膜表面に発現させるのに必要な分子であること、stargazin と PSD-95 の相互作用によって AMPA 受容体がシナプス後部に運ばれること等を明らかにされました。さらに、最近、stargazin が AMPA 受容体チャネルの機能修飾にも関わっていることを発表されました。本講演ではこれらの研究内容をご紹介します予定で

参考文献

- (1) TARP gamma-8 controls hippocampal AMPA receptor number, distribution and synaptic plasticity. Nature Neurosci (2005) 8: 1525-1533.

- (2) Stargazin modulates AMPA receptor gating and trafficking by distinct domains. Nature (2005) 435: 1052-1058.
- (3) Interaction with the unfolded protein response reveals a role for stargazin in biosynthetic AMPA receptor transport. J Neurosci (2005) 25:1095-1102.
- (4) Bidirectional synaptic plasticity regulated by phosphorylation of stargazin-like TARPs. Neuron (2005) 20: 269-277
- (5) Stargazin is an AMPA receptor auxiliary subunit. PNAS USA (2005) 102: 485-90.
- (6) Dynamic interaction of stargazin-like TARPs with cycling AMPA receptors at synapses. Science (2004) 303: 1508-1511.

(担当：久保 義弘)

30. 代謝型グルタミン酸および GABAB 受容体による淡蒼球ニューロン活動の制御

金田 勝幸 (生理研・認知行動発達機構研究部門)

(2005.12.14)

大脳基底核の主要な核の一つである淡蒼球は、主として線条体と淡蒼球自身から GABA 作動性抑制性入力を、また、視床下核からグルタミン酸作動性興奮性入力を受

けている。一方、淡蒼球はその GABA 性投射を大脳基底核のほぼすべての核に送っている。したがって、大脳基底核による運動制御機構を理解する上で淡蒼球ニューロ

ンの活動制御機構を解明することはきわめて重要であると考えられる。これまでの報告から、淡蒼球ニューロンの高頻度の自発発火は、イオンチャネル型グルタミン酸受容体および GABAA 受容体を介して制御されていることが明らかとなっているが、代謝型グルタミン酸受容体 (mGluRs) や GABAB 受容体の淡蒼球での役割については、その豊富な発現にもかかわらず、不明の点が多い。

今回の昼食セミナーでは、mGluR1 と GABAB 受容体がシナプスから遊離されたグルタミン酸や GABA によって活性化されるのかどうか、また、その活性化が淡蒼球ニューロンの活動にどのような影響を与えるのかを、ラット脳スライス標本を用いたホールセル記録により解析した結果について紹介したい。

(担当：小野勝彦)

31. 線条体介在ニューロンの運動制御における役割—サブスタンス P 受容体発現ニューロンの

選択的破壊による検討

知見 聡美 (米国テネシー大学医学部 博士研究員)

(2005.12.27)

大脳基底核は運動制御において重要な役割を果たし、その病変により重篤な運動障害を生じることが広く知られているが、大脳基底核が運動を制御する機構については、未だ不明な部分が多い。私は、動物の個体そのものを用いた *in vivo* における電気生理学的解析と、動物

が実際に行う運動の行動学的解析により、大脳基底核が運動を制御する機構を解明することを目指している。大脳基底核の入力部である線条体の介在ニューロンが運動制御において果たす機能について解析した結果を中心に、これまでに行ってきた実験について報告する。

(担当：南部 篤)

32. 発育途中のネコ大脳皮質視覚野の眼優位カラム (Ocular Dominance Column) に特異的な因子の探索

富田 浩一 (マックスプランク研究所, Dr. Mark Hubener lab)

(2006.1.13)

ノーベル賞学者 Hubel と Wiesel によって発見されたネコ大脳皮質視覚野の眼優位カラムは、機能的カラムの形成メカニズム及び可塑性研究のよいモデル系と考えられている。この形成メカニズムに関しては、眼からの視覚情報によって主に決定されると考えられてきたが、最近この説は否定されつつあり、カラム形成の初期過程で

は視覚情報ではなく、特に内因性の遺伝情報によるとの説が主流となってきた。しかし、この説を直接肯定する報告はなく、これを直接証明しようと幼弱なネコの眼優位カラムに特異的な遺伝子の単離を試み、現在大きな可能性を秘めた候補因子をいくつか得た。今回のセミナーではこれらの候補因子について報告する。

(担当：鍋倉淳一)

33. アレキサンダー病モデルマウスの解析：GFAP に関する一般的な知識も含めて

田中 謙二 (生理研・分子神経生理部門)

(2006.1.20)

発表者はアストロサイトの *in vivo* における機能を知りたいと考え、アストロサイト特異的疾患をマウスで再現することを試みた。失われた機能からアストロサイト

の生理機能を類推するというものである。模擬した疾患はアレキサンダー病という疾患で、これはアストロサイトのマーカーとしてよく知られる *glial fibrillary acidic*

protein (GFAP)の点変異のよっておこる(小児)神経疾患である。当日は、モデルマウスの組織学、行動解析から得られた所見について話すだけでなく、GFAPの一般的

な知識についても言及し、GFAPを研究のツールとして用いることを予定している研究者に情報を公開したい。

(担当：小野 勝彦)

34. Modulation by melatonin of information processing in the retina

楊 雄里 (Yang Xiong-Li) (中国 上海 復旦大学 神経生物学研究所)

(2006.1.24)

I will present some of our recent results, showing how melatonin, a primary hormone originally discovered in the pineal gland, differentially modulates signal pathways of rod and cone photoreceptors in the outer retina. Our data show that melatonin suppresses cone signal at the horizontal cell level by activating the melatonin MT1 receptor, which in turn reduces the intracellular concentration of cGMP, but rod signal at the bipolar cell level by activating the melatonin MT2 receptor, which in turn increases the intracellular cGMP. Such modulation caused by melatonin may be in part responsible for circadian changes of retinal functions.

楊教授は1982年本生理学研究所金子章道教授の研究室にて網膜水平細胞の研究を実施、この仕事により博士号を授与されています。中国に帰国後は上海生理学研究所の所長をつとめられ、中国科学院院士の称号をおもちで現在復旦大学神経生物学研究所教授として中国神経生理学をリードされている科学者です。1月20-23日葉山で開催された総合研究大学院大学の国際シンポジウムにて招待講演される機会に生理学研究所にてセミナーを行いました。

(担当：村上政隆)

35. Carnitine transport in the male reproductive tract: A novel organic ion transporter

and its role in male reproduction

Chumpol Pholpramool (タイ, バンコック, マヒドール大学 理工学部副学部長
生理学教室主幹 アジアオセアニア生理科学連合会長)

(2006.1.24)

Professor Chumpol Pholpramool is conducting the research in the field of male reproductive physiology with particular emphases on the epididymis and sperm maturation, male fertility regulation, spermatogonial stem cells; and the influence of exercise and sport training on sexual maturation and other functional developments in school children. In the seminar he stressed the importance of carnitine transport and application of the experimental results in Physiological experiments.

Pholpramool教授はアジアオセアニア生理科学連合(FAOPS)の創設に御努力され、2002年より会長を勤められています。アジアオセアニアの若手生理学者の育成にも勤められています。1月20-23日葉山で開催された総合研究大学院大学の国際シンポジウムにて招待講演される機会に生理学研究所にてセミナーを行ないました。

(担当：村上政隆)

36. Traveling waves in visual cortex during binocular rivalry

David J. Heeger (Department of Psychology and Center for Neural Science New York University)

(2006.1.27)

When the two eyes view dissimilar patterns, one experiences a perceptual illusion called binocular rivalry. Instead of seeing both patterns superimposed, they are perceived in alternation. What makes this phenomenon remarkable is the dissociation between a constant physical stimulation and fluctuating perceptual experience. In spite of widespread interest, and an impressive volume of high-quality work on this topic, many of the central questions concerning the neural processing underlying binocular rivalry remain open. Particularly controversial is the role of primary visual cortex (V1) in rivalry. To address this controversy, we are

capitalizing on an interesting aspect of the perceptual phenomenon; during an alternation, one sees a traveling wave in which the dominance of one pattern emerges locally and expands progressively as it renders the other pattern invisible. We used fMRI to measure traveling waves of cortical activity in early visual areas accompanying perceptual traveling waves. These waves of activity propagated over subregions of cortex that corresponded retinotopically to the perceptual waves, and the spatiotemporal dynamics of cortical waves co-varied with the propagation speeds of perceptual waves.

(担当: 小松 英彦)

37. 逆行性シナプス伝達を担う内因性カンナビノイドの同定と合成経路の解明

前島 隆司 (生体恒常機能発達機構研究部門)

(2006.2.28)

脳内のマリファナと称される内因性カンナビノイドは、中枢神経系の多くのシナプスにおいて逆行性シグナル分子として働くことが明らかになってきました。その作用はシナプス前終末に存在するカンナビノイド受容体を介して生じ、神経伝達物質の放出を短期的もしくは長期的に抑制します。これまでに、内因性カンナビノイドとして、アナンダミド、2-アラキドンイルグリセロール(2-AG) などアラキドン酸を持つ生理活性脂質が複数報告されてきました。しかしながら、どの分子が逆行性シナプス伝達を担うのか、またその生合成を担う分子機構もはっきりしていませんでした。またその一方で、内因性カンナビノイドの誘導過程として、(1) 細胞内のカルシウム濃度上昇、(2) Gq 型 G 蛋白質 共役型受容体 (mGluR1/5 など)

の活性化、(3) (1)と(2)の相乗が報告されていましたが、これらが単一の分子機構で説明されるのか、または独立した複数の機構で説明されるのかも不透明でした。このような経緯のなか、最近演者らは G 蛋白質共役型受容体を介する誘導過程 ((2)と(3)) は、 Ca^{2+} 感受性も持ち Gq 蛋白質により活性化されるホスホリパーゼ $\text{C}\gamma(\text{PLC}\gamma)$ の働きで説明され、さらにこれにより 2-AG が合成されることを示しました。今回の昼食セミナーでは、小脳プルキンエ細胞における実験を中心にその研究を紹介させていただきます。さらに、この逆行性シナプス伝達の機能的役割について他のグループの論文も交え考察いたします。

(担当: 小野 勝彦)

38. 『生理』をどう捉えるか ―光学的アプローチから光をあてる―

神野 耕太郎 (東京医科歯科大学名誉教授)

(2006.3.8)

最近、生理学の意味の問い直しをせまられているように見える。これに対してわれわれはどう応じたらよいの

だろうか。このセミナーでは、電位活動の光学的測定／イメージング法の開発とその適用に関した'先駆的'研

究に係わった私の実体験を踏まえて、『生理』をどう捉え、『生理学』とはなんだろうか、ということを考えて

みる。また、研究に際しての問題意識、背景、隠されたエピソードなども紹介する。

(担当：岡田泰伸)

39. フリーズフラクチャー・ディープエッチ電子線トモグラフィーで可視化された細胞膜構造

諸根 信弘（国立精神・神経センター神経研究所 微細構造研究部 神経形態研究室）

(2006.3.9)

神経組織を含めた細胞膜表面には、高度に特殊化されたナノドメイン構造が構築されている。これらのドメイン構造群は協調的に機能するとともに、膜表面での相互作用（シグナル伝達）と高頻度で相関を持つと考えられる。最近では、活きた細胞膜中でのタンパク質・脂質 1 分子の運動軌跡が、超高速度（数万フレーム／秒以上の）カメラ観察により日常的に可視化され、ナノドメイン構造に基づく、新しい細胞膜構造概念のパラダイムシフトが期待されている（京大再生研・楠見明弘先生ら）。私たちの研究グループでは、細胞膜の組織・分子の構造をハ

イコントラストで 3 次元可視化できる「フリーズレプリカ・電子線トモグラフィー」を採用して、膜タンパク質・脂質の濃縮ドメイン膜骨格、カベオラ、クラスリン被覆ビットの形成に対するナノレベルイメージングを行っている。（実際、膜表面にはディープエッチング、膜内部疎水面にはフラクチャーの手法を利用している。）今回のセミナーでは、細胞膜のコンパートメント構造など、1 分子イメージングと相補的に良く一致する研究例を含めて、本研究手法の展望をご紹介します。

(担当：重本隆一)

40. ニューロングリア細胞間の情報伝達が引き起こす細胞外空間の動的変化

松井 広（生理学研究所・脳形態解析研究部門）

(2006.3.14)

ニューロングリア細胞間の情報伝達は、シナプス間隙に放出された伝達物質が溢れ出て（スピルオーバー）、グリア細胞まで拡散することによって生じると考えられてきた。しかし、シナプス前細胞からグリア細胞のほうに向けても、シナプス小胞の直接的な放出（異所放出）が生じることを、我々はつきとめた(Matsui and Jahr, 2003; 2004; Matsui et al., 2005)。小脳の登上線維－プルキニエ細胞間のシナプスでは、バグマングリア細胞がシナプス部位を取り囲んでいる。バグマングリア細胞の低親和性 Ca 透過型 AMPA 受容体を活性化させるには、異所放出による高濃度のグルタミン酸が必要であると分かった。つぎに我々は、このようなニューロングリア細胞

間の情報伝達によって、バグマングリア細胞の形態がどのような影響を受けるのかを、二光子励起イメージング法を用いて調べることにした。その結果、グリア細胞の微小突起の形態は、数分単位で刻々と変化していることが明らかになった。また シナプス刺激によって、微小突起の先端部で、AMPA 受容体を介した Ca 流入が起こることも確認された。このようなシナプス刺激によって、グリア細胞の形態がどのように制御されているか調べ、グリア細胞の細胞膜に高密度に発現しているグルタミン酸トランスポーターと、シナプス部位の距離がいかに調節されているのかをつきとめようと考えている。

(担当：小野勝彦)