

# 第3回 最先端脳科学セミナー

## カルシウムシグナリングと脳高次機能制御

演者: **尾藤 晴彦 先生**

東京大学大学院医学系研究科 脳神経医学専攻  
神経生化学分野 准教授

日時: 2012年5月18日(金) 17:00~18:30

場所: 薬学部研究棟II 7階 セミナー室8

### 要旨

我々の脳を構成する神経回路は、神経細胞同士の物理的な接合と機能的なシステム形成のための厳格な「設計図」に加え、個体ごとの内部・外部の環境変化に刻一刻と対応し、その経験を蓄積できる「適応性・学習能力」を有する。すなわち、神経回路自体に「剛」と「柔」の性質を併せ持つ。この相反する性質の両立により、高等生物の脳は高いポテンシャルを獲得してきたと考えられるが、その分子基盤については、いまだ大きな謎のままである。

神経回路の中における個々の神経細胞の機能は、cell-wide (一つの細胞全体に及ぶ) な制御と、synapse-specific な(一つ一つのシナプス固有の) 制御のバランスによって維持されていることが、20世紀初頭の解剖学者カハールや、20世紀半ばの心理学者ヘップによって予言されていたが、実際にcell-wide な制御と synapse-specific な制御のダイナミズムおよび相互作用について、検証可能な仮説が提示され、分子レベルでの実験が行われるようになったのは、この15年くらいである。

我々の研究グループは、選択的シナプス入力が神経細胞の核内で CREB 依存的転写誘導を引き起こす際の入力出力応答性の研究から、神経細胞におけるシナプスから核へのシグナリングの重要性を指摘してきたが、神経特異的前初期遺伝子 Arc のプロモータ解析から、シナプスから核へ至る転写因子制御機構を解明し、ゲノム上で神経活動の強力なセンサーとして働くシナプス活動応答性エレメント SARE を新たに単離した。その結果、多数の cis-エレメントの協調により、海馬や大脳新皮質の生理的刺激により速やかに遺伝子発現が誘導される分子機構を解明した。これらの知見をベースに、生理的刺激に応答した SARE 活性を指標に、神経活動の亢進した神経回路を可視化・同定する proof-of-concept 実験に成功している。さらに神経活動依存的な遺伝子発現の亢進のもっとも重要な生物学的意義は、神経回路の「設計図」と「可塑性」をリンクさせることであると想定されるが、現在、その実態を明らかにしつつあるので、その成果の一端を紹介したい。

尾藤晴彦博士は、長年にわたり、脳科学において重要なクエスチョンである、1) シナプスから核へのシグナリング (数多くのシナプス入力の一つの神経細胞の核内転写機構をどのように調節制御するのか) と、2) 核からシナプスへのシグナリング (一つの核内で転写された transcript の情報が、どのように再分配されて最終的に各シナプスへ翻訳タンパクとして伝達されるのか) に果敢に取り組んでこられました (*Proc Natl Acad Sci USA*, 2009; 106: 316-321; *Cell* 2012, in press)。またこの様な可塑的な変換を実行可能にする神経回路・シナプスの形成・成熟過程におけるカルシウム、CaMKの新たな役割の探索も進められています (*Neuron* 2007; 54: 755-770; *J Neurosci*, 2009; 29: 13720-13729)。

今回のセミナーでは、長期記憶におけるシナプス可塑性に関連した話題を中心に、できるだけ噛み砕いたお話をお願いしておりますので、皆様には何卒奮ってご参加下さい。

※ 本セミナーは、大学院の単位認定の対象となります。

主催: 医・生化学 井ノ口 馨

第3回セミナー世話人: 医・統合神経科学 杉森 道也 内線 7222