

3. シナプスタグと記憶

神経細胞にはシナプスが1細胞当たり数千～数万個あり、他の神経細胞と情報のやり取りをしています。一つひとつの神経細胞は多くの記憶に関わっていますが、記憶ごとに異なるシナプスを使い分けることで、個々の記憶を混同せずに正確に保存していると考えられています。長期間保存される記憶では、その記憶に対応する特定のシナプスに細胞体から記憶関連たんぱく質が配達されることでそのシナプスの働きの変化が持続し、記憶が正しく長期間保存されると考えられます。ところが、1細胞あたり数多く存在するシナプスのうち、どのような仕組みで特定のシナプスのみに記憶関連たんぱく質を配達し、働かせているのかは分かっていませんでした。これを説明するためにシナプスタグ仮説が提唱されていますが([Frey and Morris, Nature, 385, 533-536, 1997](#))、タグの実体が不明のうえ、本当にそういう仕組みがあるのか実証されていませんでした。

この仮説によれば、細胞体で合成され細胞内を非選択的に拡散してきた記憶関連たんぱく質が、入力を受けたシナプスに生じた何らかの生化学的な変化(シナプスタグ)にトラップされることにより最終的な局在が決まります。ただしこの仮説はあくまで電気生理学的な実験結果を説明する一つの考えに過ぎません。従って、シナプス選択的な輸送の分子機構の解明には、シナプス活動に応答して細胞体で合成されたのちに活性化シナプスに選択的に輸送されるタンパク質を同定し、それら分子の挙動を明らかにする必要があります。

海馬のL-LTPに伴い細胞体で発現が誘導されるタンパク質として私たちが単離したVesl-1S(Homer-1a)は、代謝型グルタミン酸受容体と結合するなどポストシナプス部に局在するタンパク質で、長期記憶の形成に重要な役割を果たしています([Kato, A., et al., FEBS Lett., 412, 183-189, 1997](#) ; [Kato, A., et al., J. Biol. Chem., 273, 23969-23975, 1998](#) ; [Inoue, N., et al., Mol Brain, 2, 7, 2009](#))。

私たちは、記憶関連たんぱく質Vesl-1SにGFPを融合させることで、神経細胞内における記憶関連たんぱく質の局在を可視化しました。この分子の挙動を解析した結果、記憶関連たんぱく質は細胞内全てに配達された後、その時に使用されていたシナプスだけに取り込まれることが明らかになり、仮説が正しいことが実証されました。さらに、シナプスタグの実体は、シナプス後部のスパインの入り口にあるゲートの開閉であることを発見しました(図4)([Okada, D., et al., Science \(Research Article\), 324, 904-909, 2009](#))。

この成果により、心的外傷後ストレス障害(PTSD)治療法の開発に大きく前進するとともに、連合記憶に問題がある精神疾患の治療法の開発、脳卒中などの後のリハビリテーション効率の改善、脳型記憶素子の開発など多くの応用研究が発展するものと期待されます。

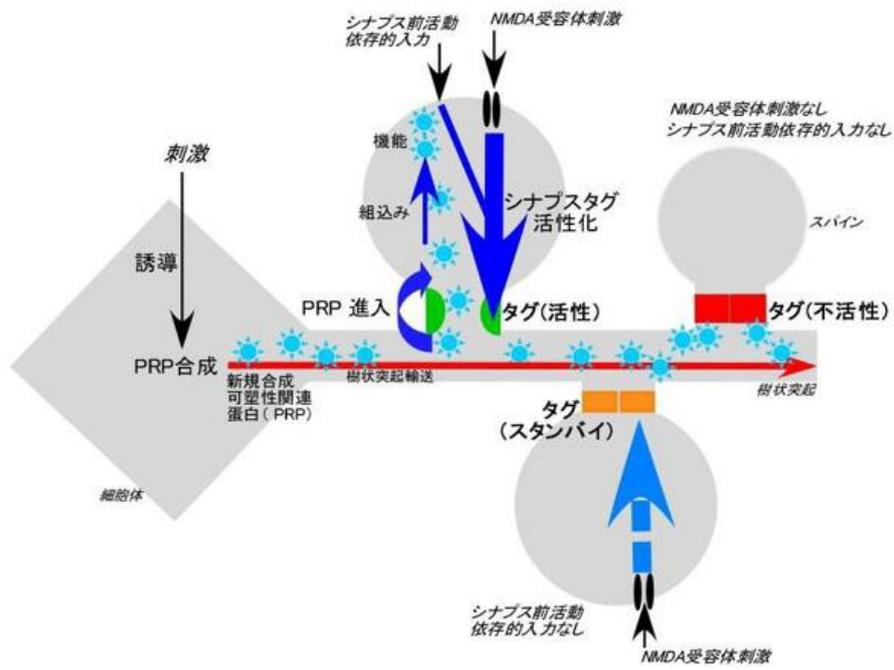


図4 シナプス選択的局在のメカニズム