課題番号：LS118
助成額：169百万円

ライフ・イノベーション

生物・医学系

平成23年2月10日
～平成26年3月31日

シナプス伝達における伝達物質量制御メカニズムの包括的解明

高森 茂雄　同志社大学大学院脳科学研究科　教授
Shigeo Takamori

専門分野
神経科学

キーワード
分子・細胞神経科学／ニューロン・シナプス・神経回路／神経伝達物質・受容体／膜輸送と輸送タンパク質／分子神経生物学

WEBページ
http://brainscience.doshisha.ac.jp/introduction/mol/nmb.html

研究背景

神経シナプスにおける情報伝達は、シナプス小胞に充填された神経伝達物質の放出によって起こる。しかしながら、シナプス小胞に伝達物質が充填される仕組みは不明な点が多く、充填過程を定量的に測定する技術の開発が求められていた。

研究目的 研究の特色

神経伝達物質のシナプス小胞への再充填過程の測定は、脳から精製したシナプス小胞を用いた生化学的手法に限定されていた。再充填に関わるプロトンやその他のイオンの役割を理解する為に、輸送機能を持った人工小胞作製法や蛍光イメージング技法を開発し、従来なしえなかった再充填過程の定量的解明を目指す。

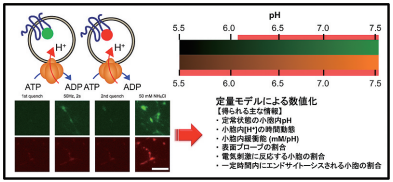
実績

代表論文：Neurosci Lett., 569, 142-7, (2014)
新聞：京都新聞「もっと知りたい健康コラム『脳の活性とメカニズム』」（2011年6月30日）
一般雑誌：東洋経済「今、新島襄の精神を受け継ぐ世界レベルの先端的脳科学研究が飛翔する」（2011年6月11日）

研究成果

シナプス小胞内プロトン定量化のスタンダード法確立

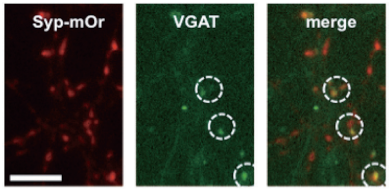
細胞内小器官の中は一定の酸性化状態に保たれており、その恒常性が損なわれると機能破綻に陥る。今回、シナプス小胞内pHに至適な蛍光プローブを用いて小胞内プロトン計測のスタンダード・プロトコールを開発した。本法を応用すれば、様々なオルガネラ内プロトンを生きた細胞内で計測できる。



新しいpHプローブ（橙）は、従来のプローブ（緑）で検出できなかったpH6以下まで正確に計測できる（橙）。計測可能な範囲を赤棒で示した。

神経伝達物質の種類によって小胞内プロトン量が異なることを発見

興奮性伝達物質であるグルタミン酸を含む小胞と抑制性伝達物質であるGABAを含む小胞では、小胞内のpH、プロトン総流入量共に大きく異なることが新たに分かった。



記憶を司る海馬にある殆んどのニューロンはグルタミン酸をシグナル分子として用いる。今回、グルタミン酸小胞とGABA小胞を生きた培養細胞中で見分ける方法を使って、それぞれのプロトン量を定量化した。

2030年の応用展開

シナプス小胞内の伝達物質量を規定する因子が見つかれば、薬剤などでそこを修飾することで脳内シナプス伝達を操作できるようになるだろう。また、プロトン計測法を応用すれば、リソソーム病などオルガネラ機能破綻が原因となる疾病の理解に繋がることが期待される。