

脳機能をつかさどる シナプス応答のメカニズムを紐解く

堀 哲也 医生命システム学科 准教授

神経伝達のダイナミクス シナプス応答に謎解明の鍵!?

神経細胞(ニューロン)は、脳の中で様々な情報処理を行っています。外部から受けた刺激はデジタル信号として神経突起のネットワークを伝わっていきますが、神経細胞と神経細胞の接点に当たるシナプスで一旦、電気信号が化学伝達物質の信号に変換され、その信号が隣で待ち受けるレセプター(受容体)に到達して、また新たな電気的信号を発生させる…という複雑なプロセスをたどっています。「このシナプスの仕組みを研究することが、脳の不思議を解き明かすことにつながるのでは」と話すのは、医生命システム学科の堀哲也准教授。

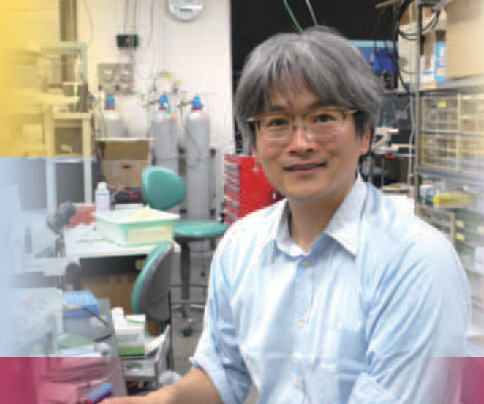
シナプスはシナプス小胞という小さな袋を持っていて、その中にグルタミン酸やGABA(ギャバ)などの化学伝達物質が蓄えられています。活動電位が到達するとシナプス内にカルシウムが流入し、今度はそれが引き金となって、シナプス小胞がシナプスを形成する膜に融合していくつも孔を開け、伝

達物質をばらばらと外へ放出する…というわけです。とても興味深いことに、空っぽになったシナプス小胞は回収され、再び細胞質内から化学伝達物質を取り込んで、何度でもリサイクルすることが分かっています。

このシナプスは神経細胞の終端部にあって、たいへん微小な構造をしているため、視認して詳しく観察することが難しいとされてきました。「一つのシナプスとの出会いが、大きな転機になりました」。それは、ヘルドのカリックスと呼ばれる大型のシナプスで、蝸牛から伸びる神経細胞の軸索部分に位置し、音源の向きを聞き分ける働きをしていると言います。この特異なシナプスを使えば、神経細胞で起こっている電気現象を正確に測定できるかもしれません。

脳組織を生きたまま取り出す! 匠の技術でマイクロの世界を測定

シナプスを研究するために、神経細胞を生きたまま観察する必要があります。堀准教授はげっ歯類(マウス)をモデルに用い、その脳組織を厚さ100~200マイクロメートルに超薄く



教員の横顔 Tetsuya Hori

研究テーマは、電気生理学的手法を用いた神経細胞シナプス伝達の研究。個々の神経細胞を顕微鏡で観察しながら、その応答を電気記録で明らかにすることで、シナプス伝達の理解を目指している。趣味はウォーキングで、同志社大学のある京田辺市から京都市内まで7時間、奈良市内まで4時間かけて歩くこともしばしばあったが、最近はなかなか歩く時間が取れないとか。「京田辺は京都や奈良に比べると地味だが、史跡も動植物も豊富で、散策が楽しい」と話す。

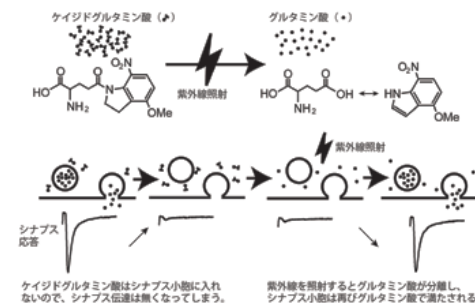
切るスライス・パッチ法に注目。これは個々の細胞をバラバラにする方法に比べ、体内状態に近い形で取り出すことが可能ですが、スライスするときに細胞を傷つけてしまうリスクもあり、完全とは言えません。「プラスαの秘伝があります」。実は、脳の活動に伴って放出される物質は有害で、細胞自身を弱らせてしまうのだと言います。スライス標本を扱う多くの研究者は、様々な工夫をして標本作成中の活動を抑制しますが、堀准教授は細胞内のカルシウムを除去するというシンプルかつ安全な手法で、神経伝達をブロックして脳組織を静かな状態で切り分けているそうです。

カリックスは大型とはいえ、その直径はおおよそ10マイクロメートル。通常の方法で記録を取ることは容易ではありません。堀准教授はわずか1マイクロメートルのガラス管の先端を細胞表面に押し当て、口で吸引することによって細胞膜に微細な孔を開け、ガラス電極を刺入して細胞内記録を行っています。これは高橋智幸医生命システム学科元教授がドイツの研究者と共同開発し、その後広く普及した記録手法。同志社大学では、堀准教授も研究活動の中で応用しています。「脳のあらゆる場所からスライスを取り出して、シナプスの電気信号を測定できるのが魅力」と笑顔をこぼします。

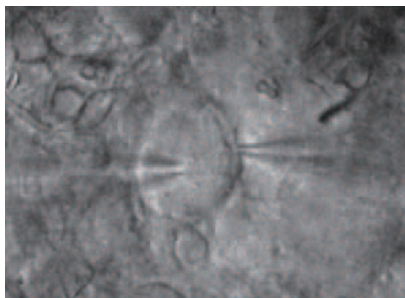
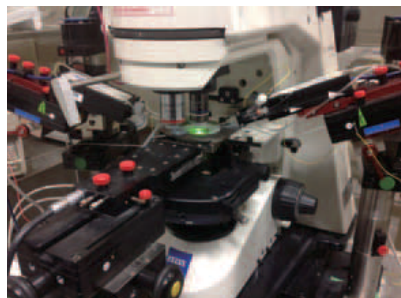
再生を繰り返すシナプス小胞の 充填速度を独自手法で実測

こうした測定技術を使えば、シナプス小胞でグルタミン酸のような化学伝達物質がどれくらいの時間で充填されるかを測定することが可能となります。まず、細胞質内のグルタミン酸を、グルタミン酸にベンゼン環を持つ化合物とケイジドグルタミン酸に置換しておきます。シナプス小胞はケイジドグルタミン酸を取り込めないため、開口放出を繰り返すうちに空っ

ぽになります。このとき紫外線を当ててケイジドグルタミン酸からグルタミン酸を分離させると、シナプス小胞は空の状態からグルタミン酸の充填を始めます。「シナプス応答を観測するチャンスは今!」と堀准教授。実証実験の結果、観測1秒後で充填率6パーセント、5秒後で28パーセント、20秒後で73パーセント、60秒経つとほぼグルタミン酸が充填されることが明らかになりました。推定される輸送速度は毎秒80分子強で、これは今まで考えられていたスピードを大きく上回る結果だったと言います。



「意識はどこから来るのでしょうか? 心を形成するものは何でしょうか?」。堀准教授の脳科学への興味は、高校生のときに抱いたそんな素朴な疑問から始まりました。まだまだ、神経伝達のシグナル維持機構は未解明の部分が多く、もしかするとその答えが見つかるのは、100年後、200年後かもしれません。「私たちの取り組みが、また新たな研究のヒントへとつながっていく…。後世にバトンを受け渡す長距離ランナーでありたいですね」。



スライス標本の表面にある細胞から電気記録を行っている様子