

察を加えるとともに、神経疾患の発症機構解明につながることを期待する。

1. シナプス伝達とシナプス強度の可塑性

シナプスは神経細胞間をつなぐ1 μm ほどのごく微小な接着部分でありながら、複雑なメカニズムにより神経伝達を媒介している。軸索を通して活動電位がシナプス前終末に達すると、脱分極により Ca^{2+} チャンネルが開き、急上昇した Ca^{2+} 濃度が小胞と細胞表面膜との融合からなる、開口放出 (exocytosis) を促す。開口放出は active zone というシナプス後部と並置する局所で起こるため、小胞から放出された伝達物質 (e.g. グルタミン酸) は、シナプス後部の伝達物質受容体と結合してその活性化が起こり、シナプス伝達が達成する。シナプス強度とはこのシナプス伝達の効率であり、その値は、シナプス前終末における開口放出による伝達物質の放出確率と、シナプス後部における活性伝達物質受容体の数で決まる。この2つのパラメータがダイナミックに変化することで、シナプス強度は可塑的に調節される。

2. 軸索内近隣シナプスにおけるシナプス小胞の共有

シナプス前終末は軸索に沿って縦に並列し、それぞれシナプス後部との伝達をはたすが、活動電位は軸索に並列されたシナプスをすべて次々と脱分極していく。そのなかで個々のシナプス前終末は、一体どの程度独立して機能するのであろうか。

伝達物質放出は、シナプス小胞サイクルによって支えられている。脱分極で開口放出後、エンドサイトーシスで小胞は再生され、小胞内に新たに神経伝達物質が詰め込まれて active zone にドックした後、再びシナプス伝達に参加する。このローカルなシナプス小胞サイクルは空間的に独立したシナプス機能を可能にする。しかし、40年ほど前にシナプス小胞サイクルが定義されて以来^{3,4)}、各シナプス前終末で小胞サイクルが実際に完全に独立しているかどうかは、まだ証明されていなかった。われわれはこの点に着目し、神経伝達物質の放出後、個々のシナプスでリサイクルする小胞の経路を、近隣シナプス間で総合的にみてみた⁵⁾。

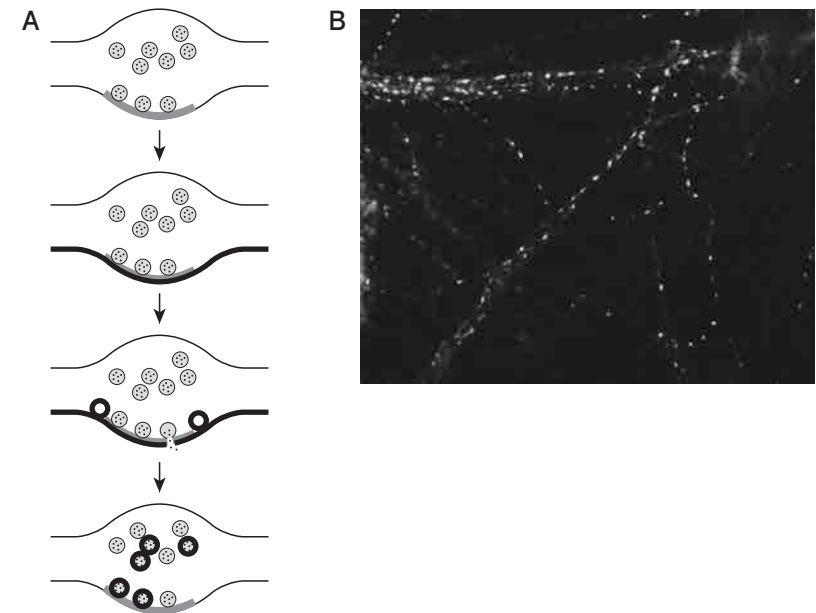


図1 FM1-43 (FM4-64) の蛍光性スチリル色素を用いて各シナプスでリサイクルした小胞の可視化

A: 開口放出に伴ってエンドサイトーシスする小胞により、FM色素が取り込まれる。

B: 14日間培養した海馬神経細胞にある、FM4-64で蛍光染色された小胞を抱えるシナプス。

実験ではまず、FM1-43という蛍光性スチリル色素を使い、開口放出後、エンドサイトーシスされる小胞を可視化した⁶⁾。FM1-43は細胞表面脂質2分子層の外部膜に取り込まれ、エンドサイトーシス後は小胞膜の内部膜に残る。したがって、FM1-43の含有溶液のなかで神経細胞を刺激すると、活性化したシナプスでは小胞がFM1-43で蛍光染色され、その小胞を抱えたシナプスが軸索に並列する (図1)。そこで、Fluorescence Recovery After Photobleaching (FRAP) の手法で、個々のシナプスのFM1-43蛍光シグナルは、同じシナプス由来のエンドサイトーシスの小胞であるか調べ