

1

係留伝達：新たな神経伝達概念

北海道大学大学院医学研究院解剖学分野解剖発生学教室教授 ■ 渡辺雅彦

key words:

wired transmission, volume transmission, anchored transmission, synapse

要旨

abstract:

従来、グルタミン酸・GABA・グリシンはシナプスに集積するイオンチャネル型受容体を介して速い神経伝達に関わり、アセチルコリン・カテコールアミン・セロトニン・ヒスタミン・神経ペプチドなどは細胞膜に広く分布する代謝型受容体やイオンチャネル型受容体を介して遅い非シナプス性の神経調節に関わり、それぞれ配線伝達とボリューム伝達と呼ばれてきた。同一のシナプスから複数の伝達・調節物質が共放出されることが一般的になった現在、シナプス後部に受容体を備えているケースと受容体を欠くケースが混在する事例や、後者のみで構成される事例も明らかになってきた。本稿では、受容体がシナプス後部に集積して伝達機能の場となっているものを配線伝達と再定義し、受容体がシナプス後部に集積せず係留の場となっているものを係留伝達と新たに定義し、これらにボリューム伝達を合わせた3つの伝達様式からなる神経伝達概念を提唱する。

きた。しかし、小胞膜伝達物質輸送体が神経終末の神経化学特性のマーカーとして利用されるようになる、シナプスから複数の伝達物質や調節物質が共放出されることが一般的であることが判明し、「1シナプス=複数の伝達(調節)物質」の概念へと転換した。この神経化学特性のパラダイムシフトに伴い、従来の配線伝達概念もリバイスする必要に迫られていた。ここでは、まず、配線伝達とボリューム伝達を紹介し、係留伝達を想定するに至った経緯とその機能的意義について解説する。

A. 配線伝達

シナプスでは、その前部となる神経終末に神経伝達物質: neurotransmitterが貯蔵され、そこから放出された神経伝達物質がシナプス後部に発現する受容体: receptorと結合することにより、次のニューロンへと情報が伝達される。この分子機構がよく解明されているのが、グルタミン酸、GABA、グリシンなどのアミノ酸系神経伝達物質による速いシナプス伝達である。

たとえば、グルタミン酸を伝達物質として放出するグルタミン酸作動性シナプスでは、シナプス前部: presynapseとなる神経終末に小胞膜グルタミン酸輸送体: vesicular glutamate trans-

 動向

前世紀において「1シナプス=1伝達物質」の概念が流布し、ニューロンやシナプスは○○作動性(○○は神経伝達物質の名称)を冠して分類されて

porter (VGluT) を搭載したシナプス小胞: synaptic vesicle にグルタミン酸が濃縮貯蔵され、活動電位が到来するとシナプス前膜に向かって小胞膜の Ω 型融合が起こり、シナプス間隙にグルタミン酸が開口放出: exocytosis される。シナプス前部と向かい合うシナプス後部: postsynapse の細胞膜にはイオンチャネル型グルタミン酸受容体: ionotropic glutamate receptor が集積し、これにグルタミン酸が結合すると陽イオンが細胞内に流入して膜電位が上昇 (脱分極) して神経情報が伝達される。シナプス後膜には、グルタミン酸受容体を密集させるための PSD-95 などの選択的な足場タンパク: scaffold protein も高密度で集積するため、電子顕微鏡写真では黒々としたシナプス後膜肥厚部: postsynaptic density として観察される。さらに、シナプスの前部と後部とをブリッジするためのニューレキシン: neurexin やニューロリギン: neuroligin などのシナプス接着分子: synapse adhesion molecule が相互に結合し、ニューロリギンはシナプス後部の足場タンパクとも結合する。これらの分子間相互作用により、直径 300nm・厚さ 30nm ほどのディスク状のシナプス間隙: synaptic cleft が構築され、この狭い伝達空間が急峻な伝達物質濃度上昇を可能にしている。

このようなシナプスを介した伝達様式は、狙いを定めた標的細胞にピンポイントですばやく情報を伝えることができ、配線伝達: wired transmission と呼ばれている (図 1 左)。配線伝達は神経情報伝達の主役として広く認知され、その源流は 100 年以上も前のラモニ・カハールのニューロン説にまで遡ることができる。

B. ボリューム伝達

一方、末梢で内臓機能を調節する自律神経は、標的となる平滑筋細胞や腺細胞に対してシナプス

を形成しない。そこでは、神経終末から周囲の細胞外空間に向かって神経伝達物質が放出され、その緩やかな濃度変化を利用して効果を及ぼす。このような伝達様式に対してボリューム伝達: volume transmission という概念が提唱された (図 1 上)。

現在では、配線伝達が数ミリ秒から数十ミリ秒の速いタイムスケールで興奮と抑制 (脱分極と過分極) として神経伝達: neurotransmission を実行するのに対して、ボリューム伝達は数百ミリ秒から分単位のタイムスケールで配線伝達の伝達効率やニューロン全体の興奮性を変化させる神経調節: neuromodulation と理解されている¹⁾。これに伴い、配線伝達を実行するグルタミン酸、GABA、グリシンを狭義の神経伝達物質とし、ボリューム伝達に関わるさまざまな情報分子を神経調節物質: neuromodulator として呼び分けたりする。特に、状況に応じて複雑な情報処理や行動制御を行う脳では、活発に行われる配線伝達をゆっくりと調節するためにアセチルコリン: acetylcholine・ドーパミン: dopamine・ノルアドレナリン: noradrenalin・セロトニン: serotonin・ヒスタミン: histamine・神経ペプチド: neuropeptide などの多彩な神経調節物質が使われている。また、このようなボリューム伝達に関わる受容体はニューロンの細胞膜に広く分布する代謝型受容体であり、一部のイオンチャネル型受容体、たとえばニコチン性アセチルコリン受容体や 5-HT₃セロトニン受容体も神経調節に関わる。

C. 神経化学特性のパラダイムシフト

この配線伝達とボリューム伝達からなる従来の図式は、睡眠と覚醒、不安や恐怖、報酬や罰、注意や探索行動などの状況において、状況依存的に複雑に変化する神経伝達機能を説明することができ、概念として広く受け入れられてきた。一方で、アセチルコリンやカテコールアミンの合成酵素や

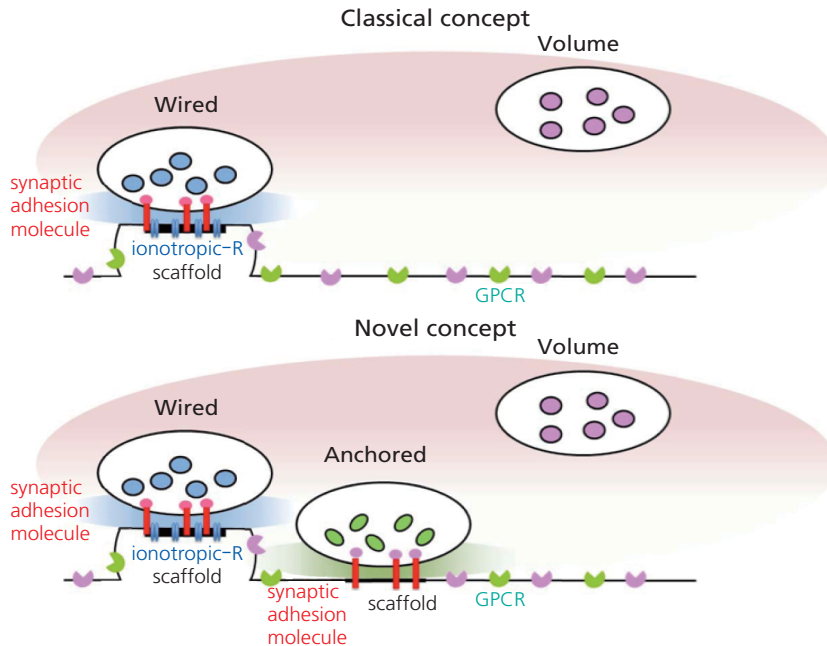


図1 ■ 神経伝達の新たな概念としての係留伝達

上図は配線伝達とポリウム伝達からなる従来の概念、下図はこれに係留伝達を加えた新たな概念を示す。

従来の分類では、接着部位の有無が配線伝達とポリウム伝達を分ける判断基準であった。提唱する新分類では、接着部位を有するものの中で、受容体がシナプス後部に集積して伝達機能の場となっているものを配線伝達と再定義し、受容体がシナプス後部に集積せず係留の場となっているものを係留伝達と新たに定義する。係留伝達では、標的細胞の近傍から神経調節物質を放出しシナプス外膜に広く分布する代謝型受容体や一部のイオンチャンネル型受容体を介して伝達するため、標的細胞に対する調節の特異性や効力の点でポリウム伝達に勝る。特に、同一のシナプスから放出される複数の伝達(調節)物質が配線伝達と係留伝達の両方を行う場合には、シナプス前部ニューロンの活動性に応じて配線伝達の効率を調節することができ、状況依存的な脳機能の発現と制御に重要な役割を果たすと考えられる。

セロトニン自身に対する免疫電顕解析は、これら調節系とされている神経終末がシナプス構造を形成するという報告があったり、ほとんど見つからないとする報告があったり、解剖学的には2つの概念の境界線がどこにあるのか判然としていなかった。また、シナプス小胞に伝達物質を充填する小胞膜輸送体がニューロンやシナプスの神経化学的特性の優れた分子マーカーとなることが判明し、これを利用した組織化学的研究がさかんに行われた。その結果、前世紀の「1シナプス・1伝達物質」の概念は棄却され、シナプスから複数の伝

達物質が共放出されることが一般的であることがわかった²⁾。しかも、共放出される伝達物質の組み合わせは実に多様であり、過去の電気生理学者が聞いたら目を白黒させるに違いない〈グルタミン酸+GABA〉のような陰陽併せ持つ組み合わせまで当然の状況になっている³⁾。

この神経化学特性のパラダイムシフトは、ニューロンやシナプスは多様な情報分子と伝達様式を組み合わせ、標的となるニューロンに対して巧妙に伝達し調節していることを物語る。これを別の角度から見れば、伝達様式の種類をニューロン

ごとやシナプスごとに行うのは不適切であり、そこで使われている伝達物質や調節物質ごとに分類すべきであることを意味している。さらに、シナプスという構造が、伝達物質と受容体の結合による伝達機能を実行する場だけではなく、たとえシナプス後部に受容体が集積しなくても接着性の足場として神経終末を標的ニューロンに係留する役割も担っているのではないかと考えるようになった。

次に説明するこれまでの研究を通して、従来の2つの伝達様式をリバイスする必要があると考えている(図1)。まず、接着構造を作る伝達様式のうち、伝達物質と受容体がシナプス間隙を挟んで対峙するものを、①配線伝達として再定義し、受容体と対峙せず接着結合を起点に情報伝達を行うものを、②係留伝達: anchored transmissionとして新たに分類する(図1下段中央)。さらに、従来からの接着構造を作らない伝達様式をボリューム伝達とする。このような係留伝達を考える伏線となったのが、海馬におけるコリン作動性シナプスや大脳皮質や皮質系領域における陥入型シナプスの研究であった。

D. 海馬へのコリン作動性投射: ボリューム伝達

海馬前脳基底部、特に内側中隔や対角帯垂直脚からのコリン作動性投射を密に受け、アセチルコリンによる神経調節は記憶の選択的強化に関わっている。この投射系を連続電子顕微鏡法で観察すると、錐体細胞に対してシナプス様構造を形成するは極めて稀であり、ようやく見つけたたった1つの接着構造は、電顕形態からは対称性シナプスに分類されるものであった⁴⁾。光顕レベルでは、小胞膜アセチルコリン輸送体: vesicular acetylcholine transporter (VACHT) を発現するコリン作動性終末は、シナプス前部マーカーであるバ

スーンから乖離して分布した。さらに、ムスカリン受容体M1は対称性および非対称性シナプス結合部から排除され、細胞体や樹状突起のシナプス外膜に広範に分布した。このような観察結果から、2010年に発表した論文ではM1を介するアセチルコリン伝達はボリューム伝達であると結論した。しかし、対称性シナプスとして観察した1例をどのように捉え扱うべきか、という宿題は積み残された。

E. 皮質領域の陥入型シナプス: 配線伝達と係留伝達

シナプス後部の活性化によりポスト側で合成・放出される内在性カンナビノイド: endocannabinoidは、シナプス前部のCB1受容体に作用して伝達物質の放出抑制に関わる。この逆行性シナプス伝達は過度なシナプス伝達を防ぐ「サーキットブレーカー」と考えられている。通常は、脳内の主要な内在性カンナビノイドである2-アラキドノイルグリセロール: 2-arachidonoylglycerol (2-AG)の合成酵素が豊富なシナプスではCB1受容体の発現が低く、この合成酵素が乏しいシナプスでは受容体発現が高いというように、ブレーカーの作動機構が適正に制御されている^{5,6)}。

ところが、2-AG合成酵素とCB1受容体がともに高発現して容易に逆行抑制が起こりやすいシナプスが、扁桃体基底核を含めた皮質系大脳領域に分布していることがわかった^{7,8)}。このシナプスは、カンナビノイド系分子が密集する特異な陥入構造を持ち、〈グルタミン酸+GABA+CCK〉を共放出するという共通した神経化学特性を有していた。このシナプスの前部となるニューロンは、VGluT3という特異な小胞膜グルタミン酸輸送体を発現するタイプの周囲のGABA作動性介在ニューロンで、錐体細胞の細胞体を支配するバスケット細胞の1群を構成する。このようなシナプスは、GABAがGABA_A受容体を介して配線伝達

を行い、グルタミン酸とCCKはシナプス外膜のmGluR5やCCK2受容体を介して係留伝達を行っている、現在は考えている。

しかし、この論文を発表した時点においても係留伝達という発想はなく、調節の効きやすい特異なシナプスと漠然と捉えていた。係留伝達を独立したアイデンティティの伝達様式として認識するに至ったのは、次に述べる線条体のドーパミンシナプスの研究であった。

F. 線条体のドーパミンシナプス：係留伝達

中脳の黒質や腹側被蓋野には多数のドーパミン作動性ニューロンが存在し、それぞれ背側線条体と腹側線条体（側坐核）に密な投射を行っている。ドーパミン投射を受ける線条体はドーパミン受容体のD1とD2を高いレベルで発現し、それぞれ直接路と間接路にアクセルとブレーキをかけるようにして、認知、随意運動、報酬に伴う快情動の生成、行動の動機づけなどに関与している。黒質線条体ドーパミン投射がシナプスを形成し存在することは1980年代から知られていたが⁹⁾、その後このシナプスの構造や機能に関する研究はほぼ皆無となった。そこで、ドーパミンシナプスに発現するシナプス前部とシナプス後部の分子の発現分布を特定し、その分子解剖学的特性から伝達様式を特定することを始めた¹⁰⁾。

1. ドーパミンシナプスはドーパミン放出性前部とGABA感受性後部の異種結合

線条体に分布するドーパミン神経終末には、ドーパミンの合成・貯蔵・放出に必要な酵素や輸送体を完備し、シナプス接着に関わる分子も発現していることから、予想どおりドーパミン放出性のシナプス前部であった（図2）。しかし、シナプス後部の細胞膜にはドーパミン受容体の発現や集積は

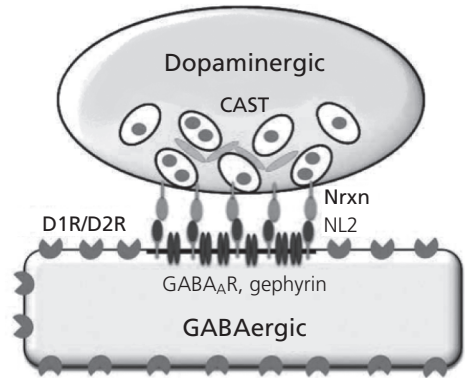


図2 ■線条体のドーパミンシナプスの分子解剖学的構成

ドーパミンシナプスはドーパミン放出性前部とGABA感受性後部の異種結合であり、ここを起点としてドーパミン受容体を発現する中型有棘ニューロンに対して係留伝達を効果的に行っている。この異種結合の形成において、シナプス接着分子ニューロリギン2が重要な役割を果たしている。

なく、そこには抑制性伝達物質GABAのGABA_A受容体が集積し、GABA_A受容体と選択的に結合する足場タンパクのゲフィリンや抑制性シナプスの接着分子ニューロリギン2も発現していた。これらの観察結果から、ドーパミンシナプスはドーパミン放出性のシナプス前部とGABA感受性のシナプス後部から構成される異種結合であることが判明した、このような伝達物質と受容体がミスマッチする異種結合の存在は、世界で初めての例である。

2. ドーパミンシナプスの標的細胞はドーパミン受容体発現ニューロン

ドーパミンシナプスは、線条体の主要なニューロンである中型有棘ニューロンの樹状突起を標的として形成されていた。興味深いことに、ドーパミン受容体はこのニューロンのドーパミンシナプス自体からは排除され、シナプス外の細胞表面に広く発現していた。線条体では、D1とD2の発現は中型有棘ニューロンにほぼ選択的であることか