

記憶をカルシウムで語る

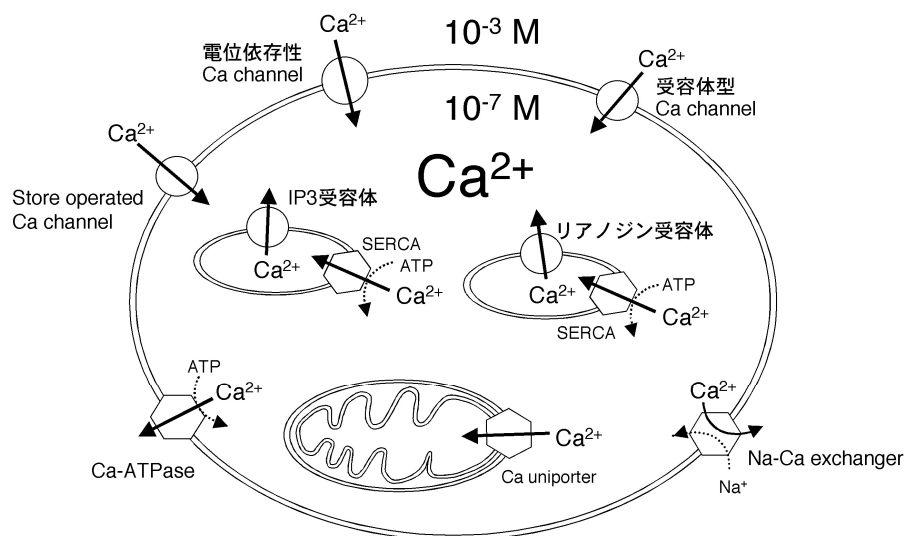
東京大学医科学研究所

井上 貴文

細胞レベルの研究においては、記憶という神経系の高次機能は神経細胞同士の結合、すなわちシナプス結合の状態の変化という形で表現される。記憶とはすなわち、シナプス結合のパターンと強度が変遷し、あるいは固定化する現象である。こうした「しなやかな」シナプス結合の有り様は「可塑性」という言葉で呼び習わされている。シナプス結合を制御する細胞内機構を研究する局面では、どのシナプスにもあてはまる普遍的法則を見いだすとともに、それぞれのシナプス特有の現象を探索してゆく。

細胞内に存在する多くのイオンのなかで、カルシウムイオン(以下、カルシウム)は際だって注目されている。むしろ非常に重要なセカンドメッセンジャーとして捉えたほうがよい。もっとも特徴的なことは細胞内外の濃度の差が極端に大きく、細胞外での約 1 mM (10^{-3} M) に対して細胞質では 静止時は約 100 nM (10^{-7} M) と非常に低いレベルに保たれている。カルシウム濃度は流入機構と排出機構両者の動的な制御下にあり、静止状態にあっても細胞膜内外の電気化学的勾配による持続的なカルシウム流入を、排出機構が積極的に排出して成立している平衡状態にある。そして、カルシウム濃度は単に低く保たれ続けているわけではなく、細胞外からの刺激や細胞内の状態の変化

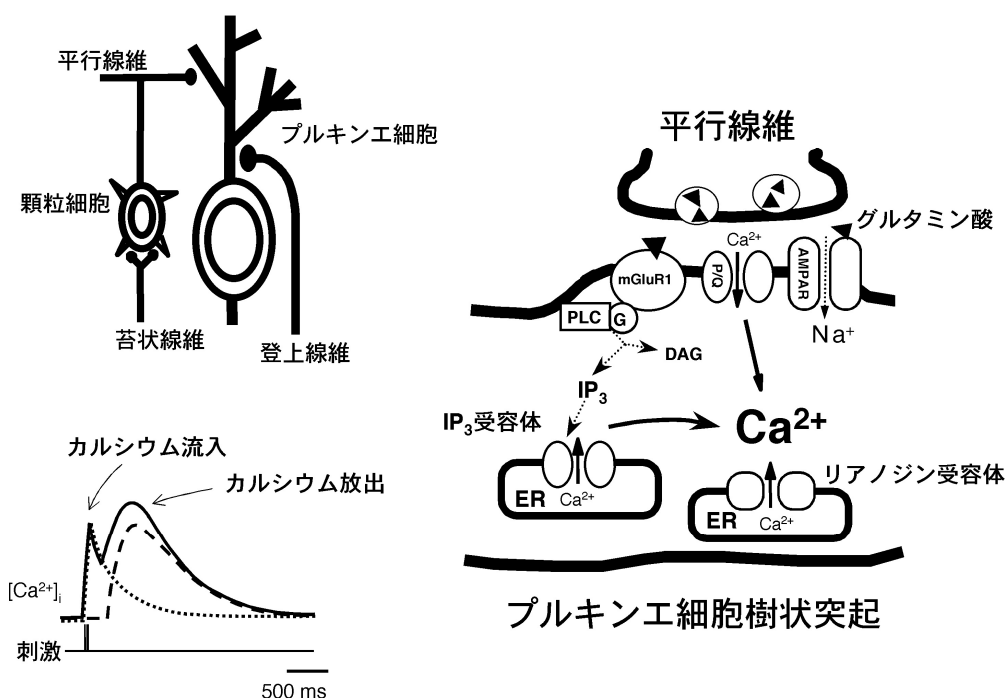
シグナリング分子 カルシウム



により、細胞質のカルシウム濃度は大きく変化する。細胞外あるいは細胞内カルシウム貯蔵部位から細胞質にカルシウムが流入し、カルシウム濃度が増加したままの状態は細胞にとっては細胞毒であり、細胞死にいたる危険な状態なので、カルシウムはすみやかに細胞質から排出され、再び静止状態に戻る。この限られた高カルシウム状態の間に種々のカルシウム依存性酵素群が活性化され、その下流にある多様な細胞内機構を活性化あるいは不活性化する。すなわち、カルシウムは細胞内シグナルの大きな結節点であり、セカンドメッセンジャーたる所以である。カルシウム上昇を契機とする細胞内プロセスは、筋収縮、分泌、受精、細胞増殖からガン化、細胞死に至るまで細胞現象のほとんどの局面に登場する（文献 1）。

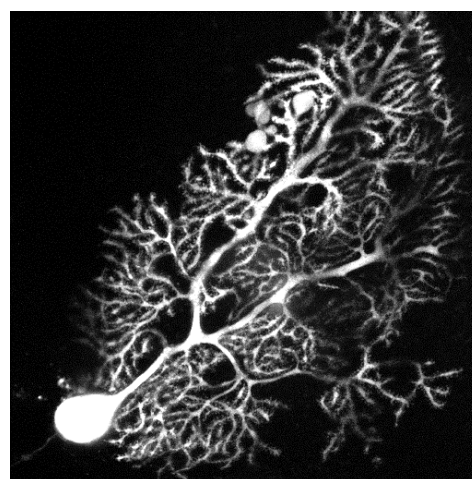
シナプス結合はシナプスをはさむ前部と後部を構成するふたつの神経細胞によって主に制御されている。シナプス伝達を考える上でカルシウムは必須であることはよく知られていた。いわゆる化学シナプスでは細胞外にカルシウムが存在しなければ伝達は起こらないからである。神経軸索を伝導してきた活動電位が神経終末（シナプス前部）に到達すると電位依存性カルシウムチャンネルが開きカルシウム濃度の上昇がトリガーとなってはじめてシナプス前部からシナプス小胞放出が起こるからである。しかし、記憶、すなわちシナプス結合の可塑性においてカルシウムの重要性が主に論じられてきたのはむしろシナプス後部であった。そこで、シナプス可塑性にシナプス後部の細胞内カルシウムがいかに関わっているかを、小脳プルキンエ細胞を例にあげて紹介する。

小脳は運動機能を司る。「手続き記憶」、すなわち自転車に乗ることを覚えるといった、「体が覚えている」種類の記憶や、スムーズな体の動きを調節する中枢である。小脳皮質の唯一の出力線維を出す大型神経細胞であるプルキンエ細胞とそれに投射する 2 種類の興奮性入力の一つである平行線維がつくるシナプスで見られる LTD は、この小脳の運動学習記憶機能の重要な構成要素であり、運動学習機能という高次脳機能の細胞レベルでの表現型である（文献 2）。この LTD が生じるためにはプルキンエ細胞内でカルシウム上昇が必須であることがよくわかっていた。通常の平行線維入力時には AMPA 受容体が活性化し、電位依存性 Ca チャンネルが開きカルシウムが比較的少量流入する。もう一方の興奮性入力である登上線維と平行線維が同時に入力したとき、大きな脱分極によりカルシウム上昇が大きくおこり、そして LTD が生じる、すなわち平行線維のシナプス強度が持続的に減弱する。ここで LTD 形成に必要なカルシウム上昇にはカルシウム流入だけではなく、細胞内からのカルシウム放出機構の機能が不可欠であることがわかってきた。海馬では NMDA 受容体から流入するカルシウムが LTP



を左右していることがよく知られているが、ここではそれに似た役割を、代謝型グルタミン酸受容体（metabotropic glutamate receptor; mGluR）を起点とする IP₃ 産生を介した IP₃ 受容体チャンネルによる細胞内カルシウム放出が果たしている（文献 3）。また、もう一つの細胞内カルシウムチャンネルであるリアノジン受容体からのカルシウム放出も LTD に寄与している。カルシウム放出が観察される条件での平行線維刺激によるカルシウム上昇パターンは、早いカルシウム流入のピークに遅れてカルシウム放出が 2 つめのカルシウムのピークを形成し、比較的長い時間、シナプス後部を高カルシウム状態に保つ（図）。高カルシウム状態の持続時間はその下流となるカルシウム依存的酵素プロセスの活性化パターンに大きく影響すると考えられ、LTD 誘導時には鍵となっているのであろう。

プルキンエ細胞の大きく複雑でかつ平面的な樹状突起は、樹状突起内で起こる局所的な細胞内過程を観察するのに非常に都合がよい。シナプス入力によって、プルキンエ細胞の樹状突起の広がりの中で実に様々な時間・空間パターンをもってカルシウム濃度が変化することがイメージング技術により明らかになってきた。平行線維入力だけでも、上述のよう



プルキンエ細胞

にカルシウム流入とカルシウム放出が複雑なカルシウム動態を示すし、強い刺激に追随してカルシウム濃度は非常に大きくも上昇するがあくまで樹状突起の一部にとどまる。これに対し、登上線維の入力では樹状突起全体に同期してカルシウム上昇が見られる。またカルシウムスパイクと呼ばれる、樹状突起全体あるいは樹状突起の枝全体で同期しておこるカルシウム上昇もプルキンエ細胞のカルシウム動態を特徴づけている。樹状突起上で起こる様々なカルシウム動態のパターンを観察することで、樹状突起内で行われている局所的情報処理パターンの一端をうかがうことが出来る。

結び

多様な要素が相互に影響しあってカルシウム濃度の空間・時間的なパターンが決定される。神経細胞ではカルシウム濃度の微妙な制御により、シナプス結合強度が変化する。カルシウムは記憶・学習という高次神経機能を細胞のレベルで広範囲にコントロールしている。カルシウム上昇を契機として活性化し、シナプスの可塑性を制御する酵素群の探索は精力的に行われている。福永先生がお話しになるカルモジュリン依存性プロテインキナーゼはその有力な候補である。

参考文献

1. Berridge MJ, Lipp P, Bootman MD: The versatility and universality of calcium signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2000; 1: 11-21.
2. Ito M: Cerebellar long-term depression: characterization, signal transduction, and functional roles. *Physiol Rev* 2001; 81: 1143-1195.
3. Inoue T, Kato K, Kohda K, Mikoshiba K: Type 1 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor is required for induction of long-term depression in cerebellar Purkinje neurons. *J Neurosci* 1998; 18: 5366-5373.