

東北大学医学部

医学基礎生物学「受容体、エキソサイトーシス、シナプス」

2013 年 12 月 12 日 東北大学医学部第二講義室 8:50-12:10



授業担当： 新医学領域創生分野 **松井 広**

matsui@med.tohoku.ac.jp

<http://www.ims.med.tohoku.ac.jp/matsui/>

内線 8208

(質問1)

シナプスの微細構造を理解するにあたり、光学顕微鏡と電子顕微鏡を用いた方法のそれぞれの利点や欠点を挙げてください。

(質問2)

脳神経回路の全配線図を明らかにしようとする試みのことをコネクトミクスと呼びます。コネクトミクスのアプローチとして考案されている方法をいくつか挙げ、それぞれの利点と欠点を挙げてください。また、線虫では、神経系の細胞 302 個全てが同定されていて、その間の接続も明らかになっています。一方、ヒトの脳には 1000 億個の神経細胞と 1 兆もの接続があると言われています。ヒトやマウスなどにおけるコネクトミクスを実現するには、今後、どのような技術革新が必要になるか、自由に論じてください。

(質問3)

シナプスにおいては、 Ca^{2+} イオンが引き金となって伝達物質放出が起こると考えられています。この Ca^{2+} 仮説を支持する実験の例をいくつか挙げてください。

(質問4)

シナプスにおける伝達物質放出は、何千分子かのまとまった単位で生じると考えられています。これを素量仮説と呼び、シナプス小胞からの開口放出によって伝達物質が細胞外空間にもたらされていると考えられています。このような、素量仮説・小胞仮説・開口放出仮説を支持する実験の例を挙げてください。

(質問5)

シナプス小胞に伝達物質が充填された後、アクティブゾーンと呼ばれるシナプス前構造にシナプス小胞が集積されて、Docking, Priming と呼ばれる過程を経て、開口放出の準備ができると考えられています。この過程に関わる分子群のことを総称して SNARE と呼びますが、この SNARE を構成す

る分子の名前を3つ挙げてください。また、開口放出の準備ができた後、 Ca^{2+} イオンに結合して、放出へとつなげるのに重要な役割を果たしていることが知られている分子の名前を挙げてください。さらに、強固に構成された **SNARE complex** を解散させるのに働く2つの分子の名前を挙げてください。シナプス小胞が放出されてリサイクルされるまでの1サイクルの間で、これらの分子がどのタイミングでどのように働くのかを解説してください。

(質問6)

中枢神経系において、興奮性伝達物質として働くことを知られているのは、グルタミン酸です。グルタミン酸受容体のうち、イオンを透過するタイプの名称を2つ挙げてください。この2つの受容体の間での性質の違いを挙げてください。

(質問7)

海馬におけるシナプス長期増強のメカニズムを述べてください。どのタイプのグルタミン酸受容体の活性化がシナプス可塑性につながるのか。シナプス後細胞において、 Ca^{2+} に結合して長期増強へと導くタンパク質の名前は何か。シナプス増強の際には、グルタミン酸受容体のリン酸化や、新たなグルタミン酸受容体のシナプス後膜への挿入が生じると考えられていますが、それぞれの過程に関わることが知られている酵素の名前を答えてください。

(質問8)

伝達物質受容体の応答特定を計測する手法として、**outside-out** パッチ膜実験というものがあります。この手法について解説してください。

(質問9)

凍結切断レプリカ標識法を説明してください。この手法でどういったことが分かるかも挙げてください。

(質問10)

シナプス間隙や細胞外空間において、伝達物質グルタミン酸がどのくらいの濃度になって、どのくらいの速さで薄まって消えていくのかを推定するのは困難です。これは、シナプス小胞内に詰まっているグルタミン酸分子の数(N)が分からないことと、細胞間隙におけるグルタミン酸分子の拡散係数(D)が不明だからです。水における拡散とは異なり、細胞間隙では拡散が遅くなっていると予想されるのですが、どの程度、遅くなっているのかが分かりません。上記2つのパラメーターを求めるために、どういった実験が考えられるのか。授業で紹介した内容を詳述してください。

(質問11)

シナプス応答は、 $N \times Pr \times Q$ の式で表現できます。これらのパラメーターの意味を解説してください。

また、シナプス伝達における確率的挙動が二項分布で表現できると仮定した場合、シナプス応答の平均は、 $N \times Pr \times Q$ と表現できます。それでは、シナプス応答の分散はどのような式で表現できるでしょうか。また、シナプス伝達における **Mean-Variance Analysis** を解説してください。どのような実験・解析によって、 N , Pr , Q の値を抽出できるのかを詳述してください。

(質問12)

連続する2回のシナプス刺激に対する応答の比を **paired pulse ratio (PPR)** と呼びます。二発の刺激の間で、シナプス小胞の補充が起こらないと仮定すると、PPR はどのような式で表現できるのでしょうか。 N , Pr , Q を用いて、式を使って解説してください。

(質問13)

受容体の脱感作とはどういった状態のことを指すのでしょうか。また、脱感作からの回復とはどのような現象を指すのでしょうか。**Outside-out** パッチ膜実験の図を描き、記録される電流波形を描いて解説してください。

(質問14)

ひとつのシナプス間隙から伝達物質が溢れ出る現象、いわゆるスピルオーバー (漏出) 現象に関して、解説してください。スピルオーバーが生じて、近接するシナプスまで伝達物質が届くと、何が起きるのかを考えてください。また、スピルオーバーが起きると、シナプス伝達特性がどのような影響を受けるのかを考察してください。

(質問15)

授業では、網膜から外側膝状体へのグルタミン酸作動性シナプスに関して、詳細に解説しました。このシナプスでは、網膜から立て続けに伝わる信号を、ばつさりと切り落とすための仕組みがいくつも用意されていて、信号伝達特性としては、主に、ローパスフィルターの性質を持っています。このシナプスにおいて、信号の高周波成分を切り落とすための仕組みを解説してください。

(質問16)

細胞間の信号伝達過程を調べる画期的なツールとして、オプトジェネティクス (光遺伝学) というものが生まれました。このツールはどのようなものであるかを解説してください。

(質問17)

脳虚血時には、グリア細胞内が酸性化することが知られています。酸性化に至るプロセスを詳述してください。また、細胞内が酸性化することで、細胞間信号伝達がどのような影響を受けるのかを考察してください。