

プ ラ ザ

原 著 紹 介

持 田 澄 子

Sumiko MOCHIDA

東京医科大学生理学第一講座

- 1) Stephens GJ, and Mochida S. G protein $\beta\gamma$ subunits mediate presynaptic inhibition of transmitter release from rat superior cervical ganglion neurones in culture. *J Physiol.* 563 (3) : 765-76, 2005

神経伝達物質放出を調節する機構として、神経終末の G 蛋白共役型受容体の活性化を介したイオンチャネルの制御や開口放出の阻害による伝達物質放出阻害が示唆されている。ノルアドレナリンは上頸交感神経節のシナプス伝達を阻害することが古くから知られており、シナプス前終末の G 蛋白共役型受容体を介して伝達物質放出を阻害することが考えられる。そこで、培養ラット上頸交感神経節細胞シナプスを用いて、シナプス前終末のノルアドレナリン受容体活性化に伴う $G\alpha/\beta\gamma$ を介する神経伝達物質放出の調節メカニズムの解析を試みたところ、1) 脳由来 $\beta\gamma$ サブユニットをシナプス前細胞に導入すると伝達物質放出量が減少する、2) この現象はノルアドレナリン受容体を介する、3) α サブユニット cDNA の発現によってノルアドレナリン受容体活性化による $\beta\gamma$ サブユニットの作用が減弱する、4) ノルアドレナリン受容体活性化による $\beta\gamma$ サブユニットは Ca^{2+} チャネルの活性化妨げるが、シナプス小胞プールの大きさは変えないことから、ノルアドレナリン受容体活性化に伴う G 蛋白質解離によって生じた $\beta\gamma$ サブユニットが Ca^{2+} チャネル活性を調節して、神経伝達物質放出を制御することが明らかとなった。

- 2) Schivell AE, Mochida S, Kensel-Hammes P, Custer KL, and Bajjaliehc SM. SV2A and SV2C contain a unique synaptotagmin-binding site. *Molecular Cellular Neuroscience* 29(1) : 56-64, 2005

神経終末への活動電位の到達は、終末膜の Ca^{2+} チャネルを開口する。流入した Ca^{2+} は、神経終末の Ca^{2+} 結合蛋白質に結合することによって、伝達物質放出が駆動されると考えられている。そこで、 Ca^{2+} センサー蛋白のシナプトタグミンと結合する SV2 蛋白の 3 つのイソフォーム SV2A, B, C の機能解析を試みたところ、1) シナプトタグミンと SV2A, B, C との結合が Ca^{2+} によって抑制される、2) シナプトタグミンは SV2A/C の N 端 57 アミノ酸と結合し、この部位を欠損すると Ca^{2+} の抑制調節を受けなくなる、3) 神経終末内に導入した SV2A/C の N 端 57 アミノ酸ペプチドは伝達物質放出を阻害することから、SV2 は Ca^{2+} センサー蛋白シナプトタグミンに結合することで伝達物質放出を制御するが、SV2A/C と B はその制御機能が異なることが明らかとなった。SV2、シナプトタグミンはともにシナプス小胞膜を貫通する蛋白質であるが、シナプス小胞開口放出を駆動する Ca^{2+} センサー (シナプトタグミン) の機能を SV2 が調節して、神経伝達物質放出を制御することが明らかとなった。