

Title	カイニン酸型グルタミン酸受容体の新たな脳内活動様式の解明
Sub Title	A novel role of kainate-type ionotropic glutamate receptors in synapse integrity and cerebellar motor learning.
Author	掛川, 渉(Kakegawa, Wataru)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2022
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2021.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>イオンチャンネル型グルタミン酸受容体ファミリーに属するカイニン酸受容体 (kainate receptor; KA-R) は、共役するチャンネルの開閉を介して細胞の興奮性やシナプス伝達を調節する重要な膜タンパク質である。近年、KA-Rはチャンネルとしてのみならず、細胞内のC末端領域を介してシグナル伝達系を駆動させる、いわゆる「非チャンネル活動」を伴うユニークな受容体として注目されている。しかし、KA-Rによる非チャンネル活動の機能的意義については、今も尚、不明な点が多い。私たちはごく最近、小脳運動記憶のエラーシグナル (誤差信号) を伝える延髄下オリブ核細胞軸索登上線維 (climbing fiber; CF) - プルキンエ細胞シナプス (CFシナプス) 入力において、KA-Rがシナプス後受容体として働いていることを見出した。また興味深いことに、KA-Rの1サブユニットを欠くKA-R KOマウスは、CFシナプス上のKA-R消失に伴って重篤な小脳運動記憶障害を呈した。不思議なことに、CFシナプスで生じるシナプス後電流 (excitatory postsynaptic current; EPSC) のうち、KA-R由来のEPSC成分は5%にも満たない。そのため、CFシナプス上のKA-Rはチャンネル活動とは異なる様式を介して小脳回路機能を制御している可能性が示唆される。この可能性を検証するために、私たちはKA-R KOマウスの病的表現型を分子・細胞 - 回路 - 個体レベルの各階層にわたって詳細に解析した結果、小脳運動記憶を支えるKA-Rの新しい活動様式を見出すことに成功した。</p> <p>Ionotropic glutamate receptors (iGluRs) mediate fast excitatory neurotransmission and synaptic plasticity such as long-term potentiation and depression (LTD), a molecular basis of learning and memory, in the CNS. Accumulating evidence suggested that iGluRs behave not only as ion channels but also as non-ionotropic receptors. However, it remains unknown whether and how iGluRs serve as non-ionotropic receptors in vivo. Recently, we found that kainate-type iGluRs (KA-Rs) are selectively and functionally expressed at the synapses between climbing fiber (CF) and Purkinje cells in the cerebellum. Interestingly, mutant mice lacking a high-affinity type of KA-R subunit, exhibited an impaired LTD at parallel fiber (PF)-Purkinje cell synapses and poor performance in cerebellum-dependent motor learning. Despite its importance, KA-R is involved in less than 5% of CF-mediated excitatory postsynaptic currents (CF-EPSCs). Furthermore, applying a selective KA-R blocker effectively blocked a KA-R component of CF-EPSCs but not LTD in acute cerebellar slices from wild-type mice. These results raise the possibility that KA-R in Purkinje cells works in vivo in an ion channel-independent manner.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2021000003-20210278

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	医学部基礎教室	職名	准教授	補助額	1,000 (特A)千円
	氏名	掛川 渉	氏名 (英語)	Wataru Kakegawa		
研究課題 (日本語)						
カイニン酸型グルタミン酸受容体の新たな脳内活動様式の解明						
研究課題 (英訳)						
A novel role of kainate-type ionotropic glutamate receptors in synapse integrity and cerebellar motor learning.						
1. 研究成果実績の概要						
<p>イオンチャネル型グルタミン酸受容体ファミリーに属するカイニン酸受容体 (kainate receptor; KA-R) は、共役するチャネルの開閉を介して細胞の興奮性やシナプス伝達を調節する重要な膜タンパク質である。近年、KA-R はチャネルとしてのみならず、細胞内の C 末端領域を介してシグナル伝達系を駆動させる、いわゆる「非チャネル活動」を伴うユニークな受容体として注目されている。しかし、KA-R による非チャネル活動の機能的意義については、今も尚、不明な点が多い。</p> <p>私たちはごく最近、小脳運動記憶のエラーシグナル (誤差信号) を伝える延髄下オリブ核細胞軸索登上線維 (climbing fiber; CF)–プルキンエ細胞シナプス (CF シナプス) 入力において、KA-R がシナプス後受容体として働いていることを見出した。また興味深いことに、KA-R の1サブユニットを欠く KA-R KO マウスは、CF シナプス上の KA-R 消失に伴って重篤な小脳運動記憶障害を呈した。不思議なことに、CF シナプスで生じるシナプス後電流 (excitatory postsynaptic current; EPSC) のうち、KA-R 由来の EPSC 成分は 5%にも満たない。そのため、CF シナプス上の KA-R はチャネル活動とは異なる様式を介して小脳回路機能を制御している可能性が示唆される。この可能性を検証するために、私たちは KA-R KO マウスの病的表現型を分子・細胞–回路–個体レベルの各階層にわたって詳細に解析した結果、小脳運動記憶を支える KA-R の新しい活動様式を見出すことに成功した。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>Ionotropic glutamate receptors (iGluRs) mediate fast excitatory neurotransmission and synaptic plasticity such as long-term potentiation and depression (LTD), a molecular basis of learning and memory, in the CNS. Accumulating evidence suggested that iGluRs behave not only as ion channels but also as non-ionotropic receptors. However, it remains unknown whether and how iGluRs serve as non-ionotropic receptors in vivo. Recently, we found that kainate-type iGluRs (KA-Rs) are selectively and functionally expressed at the synapses between climbing fiber (CF) and Purkinje cells in the cerebellum. Interestingly, mutant mice lacking a high-affinity type of KA-R subunit, exhibited an impaired LTD at parallel fiber (PF)–Purkinje cell synapses and poor performance in cerebellum-dependent motor learning. Despite its importance, KA-R is involved in less than 5% of CF-mediated excitatory postsynaptic currents (CF-EPSCs). Furthermore, applying a selective KA-R blocker effectively blocked a KA-R component of CF-EPSCs but not LTD in acute cerebellar slices from wild-type mice. These results raise the possibility that KA-R in Purkinje cells works in vivo in an ion channel-independent manner.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
Ojima, K.*, Kakegawa, W.* (*equally contributed), Yamasaki, T., Miura, Y., Itoh, M., Michibata, Y., Kubota, R., Doura, T., Miura, E., Nonaka, H., Mizuno, S., Takahashi, S., Yuzaki, M., Hamachi, I., Kiyonaka, S.	Coordination chemogenetics for direct activation of GPCR-type glutamate receptors in brain tissue.	bioRxiv	2021年10月			
Kawamura, A., Katayama, Y., Kakegawa, W., Ino, D., Nishiyama, M., Yuzaki, M., Nakayama, K.I.	The autism-associated protein CHD8 is required for cerebellar development and motor function.	Cell Reports	2021年4月			
掛川 渉, 柚崎通介	特集—小脳研究の未来: 小脳 LTD/LTP—小脳学習を支えるシナ プス可塑性.	生体の科学	2021年2月			
掛川 渉, 柚崎通介	A novel role of ionotropic glutamate receptors in cerebellar synaptic plasticity and motor learning.	第99回日本生理学会大会	2022年3月			