

神経細胞におけるチャネル機能複合体マイクロアセンブリによる後過分極の形成

竹島 浩¹ (A02計画班)、森口 茂樹² (A03公募班)、柿澤 昌³

¹京都大学大学院薬学研究所、²東北大学大学院薬学研究所、³東京大学大学院医学研究所

発表論文：

Moriguchi, S., Nishi, M., Komazaki, S., Sakagami, H., Miyazaki, T., Masumiya, H., Saito, S., Watanabe, M., Kondo, H., Yawo, H., Fukunaga, K. & Takeshima, H. Functional uncoupling between Ca^{2+} release and afterhyperpolarization in mutant hippocampal neurons lacking junctophilins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 103, 10811-10816, 2006.

Kakizawa, S., Kishimoto, Y., Hashimoto, K., Miyazaki, T., Furutani, K., Shimizu, H., Fukaya, M., Nishi, M., Sakagami, H., Ikeda, A., Kondo, H., Kano, M., Watanabe, M., Iino, M. & Takeshima, H. Junctophilin-mediated channel crosstalk essential for cerebellar synaptic plasticity. *EMBO J.* in press.

1. はじめに

神経・筋の興奮性細胞において、細胞表層膜と小胞体膜が近接した結合膜構造が存在することは古くから知られている¹⁾。骨格筋細胞におけるtriad junction、心筋細胞でのdiad、平滑筋や分化途中の横紋筋細胞でのperipheral coupling、さらに神経細胞ではsubsurface cisternなどと形態学上の名称は異なるものの、これらの結合膜構造は極めて類似した特徴を有しており、共通の分子的機序により構築されることが示唆される。骨格筋興奮収縮連関においては、細胞膜上の電位依存性 Ca^{2+} チャネルであるジヒドロピリジン受容体 (DHPR) と、小胞体膜上の Ca^{2+} 放出チャネルであるリアノジン受容体 (RyR) が直接タンパク質間相互作用で共役することにより、脱分極にตอบสนองした小胞体から Ca^{2+} 放出を引き起こし筋収縮反応を導く²⁾。異なる二つの膜系に存在するチャネル分子が直接の相互作用により共役するためには、上述の結合膜構造が形成されて、その構造中に両チャネルがリクルートされ、さらに機能的アセンブリが完成させられなければならないことは容易に想像される。

興奮収縮連関のチャネル間情報伝達の場合である骨格筋triad junctionには、確かに大量のDHPRとRyRが共局在している。小胞体膜を貫通するRyR分子は巨大な細胞質領域を有しており、電子顕微鏡解析では細胞膜と小胞体膜を橋渡しするように分布していることが観察される³⁾。従って、RyRの有

するDHPRとの結合能、または細胞膜上分子との相互作用によって、結合膜形成が成立すると思われた。骨格筋においてRyRを欠損する変異マウスの骨格筋細胞を観察したところ、当然形成されないはずと予想したtriad junctionが実は存在したのである^{4,5)}。この観察結果は、疑いなくRyR以外の分子機構により結合膜構造が構築されることを示していた。月日の流れは早いもので今を去ること約13年前のことである(図1)。

2. 筋細胞におけるジャンクトフィリン(JP)の機能

結合膜構造の形成に寄与する分子は、確実に骨格筋triad junctionに分布する分子群の中に含まれるはずである。そこに局在する分子群のスクリーニングにおいて、新規小胞体膜タンパク質として同定されたジャンクトフィリン(JP)は様々な実験結果から、結合膜構造を形成する分子であることが示された⁶⁾。すなわち、JPIは小胞体膜を貫通しており、しかも特殊な細胞質領域の繰り返し配列(MORN motifと命名)により細胞膜にも直接結合することによって、両膜を架橋する生理的機能を有する。骨格筋型サブタイプ(JP1)の欠損マウスは新生致死性を示し、triad junction形成不全によるRyRの Ca^{2+} 放出の減少に起因する骨格筋の収縮不良が観察される⁷⁾。心筋型サブタイプ(JP2)の欠損マウスは胎生致死性を示し、peripheral coupling形成不全により発生する胎児心筋細胞内RyRの機能異常により心不全となる^{6,8)}。逆に、心筋細胞特異的プロモーターによるJP発現マウスにおいては、その心筋細胞内に結合膜構造の過剰形成が観察される⁹⁾。従って、筋細胞において得られた実験結果は、JPIによる結合膜形成はRyRの生理機能の発揮と密接に関連することが示された。図2では、心筋興奮収縮連関におけるJPの役割を示している。心筋細胞の膜興奮はDHPRの活性化による細胞内への Ca^{2+} 流入を引き起こし、流入した Ca^{2+} の一部が小胞体上のRyRに結合し、そのチャネル開口を誘導して小胞体からの大量の Ca^{2+} 放出を引き起こす。この機構は Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release (CICR)と呼ばれ、ラット心筋収縮に必須な細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇においては、90%程度は小胞体 Ca^{2+} 放出の貢献による。JPIによる結合膜構造が形成されなければ、DHPRとRyRの近接した共局在が成立せずに、細胞質の強力な Ca^{2+} 緩衝作用により、流

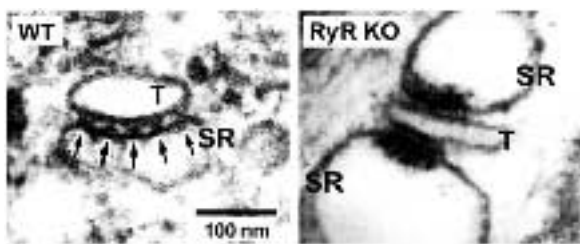


図1 RyR欠損骨格筋におけるtriad junctionの形成

骨格筋細胞では、細胞膜が内部に陥入した横行管(T)が両側より筋小胞体(SR)により挟まれた結合膜構造triadが形成され、興奮収縮連関の情報伝達機構を内在するようになる。矢印は両膜間にRyRチャネルが粒子状に観察される様子を示している。RyR欠損骨格筋細胞においても、 Ca^{2+} 過剰負荷に起因する小胞体の膨潤化が伴うものの、triad形成は保持される。

入 Ca^{2+} がRyRに辿りつく頻度は極度に低下し、効率的なCICR機構の構築は不可能となる。

3. 中枢特異的JPサブタイプJP3とJP4

脳特異的な発現を示すJPサブタイプとして、JP3とJP4をcDNAクローニングにより分子同定した。両者はほぼ全ての神経細胞に共発現していることが、*in situ*ハイブリダイゼーション解析から示された。従って、同様の細胞生物学的機能を有する場合には、お互いに強い機能的な補完作用が示唆される¹⁰⁾。事実、単独ノックアウトマウスには顕著な行動学的異常は観察されなかった¹¹⁾。一方、ハンチントン舞踏病と極めて類似した臨床症状を示すヒト遺伝性疾患HDL2の原因がJP3遺伝子へのtriplet repeat伸長・挿入変異であることが報告されている¹²⁾。HDL2家系の遺伝子異常を解析した結果によると、triplet repeatの挿入によりJP3遺伝子破壊を引き起こしている実例も複数家系で見出されている。従って、JP3欠損に加えて、加齢なども含めた外的因子がさらに加算されることにより、様々な神経機能異常が発生することも推定される。

中枢系でのJP機能を明らかにするために、JP3とJP4欠損マウスの交配により、両者を同時欠損するマウス(JP-DKO)の作製を行った。作製されたJP-DKOマウスは通常飼育条件下では離乳時期に死亡する¹³⁾。この致死性からペレット状通常餌を食べられないことを予見して、ペースト状の練り餌飼育に切り替えたとこ、致死性がほぼ回避された(図3)。JP-DKOマウスがなぜ通常餌を食べられないのかは不明であるが、唾液分泌に関わる反射経路形成の異常などが考えられる。練り餌飼育が必須であるが、JP-DKOマウスは多少の発達遅延はあるものの、その後はほぼ健康に発育する。しかしながら、尻尾を持ち上げた際に起こる下肢反射の異常が認められる(図3)。正常マウスは下肢が開くのに対して、JP-DKOマウスでは下肢を結ぶしぐさを呈する。この異常反射は、foot-clasping reflexと称されており、ハンチントン舞踏病モデルマウスにも観察される異常であり¹⁶⁾、JP-DKOマウスのHDL2モデルとしての有

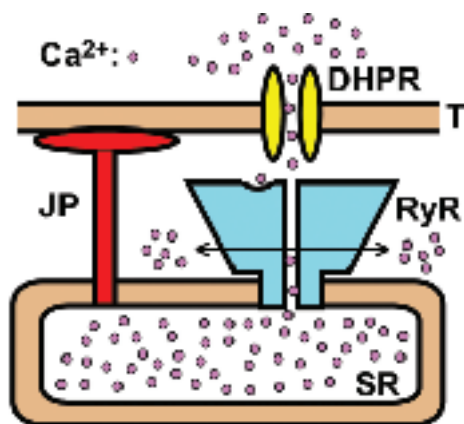


図2 JPによるdiad形成と心筋興奮収縮連関

心筋細胞では、脱分極による横管(T)膜上DHPRチャネルの活性化により流入した Ca^{2+} が、小胞体(SR)膜上のRyRに結合し、チャネル活性化による Ca^{2+} 放出を引き起こす。このCICRと呼ばれる Ca^{2+} シグナルの増幅機序により、十分な細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇が起こり、筋収縮反応の引き金となる。効率的なCICRを可能とするためには、JPにより成立した結合膜構造diad内にDHPRとRyRが共局在することが必須と考えられる。

用性を示唆している(このphenotypeはケージ交換の際に見出したもので、ネズミの飼育などとバカにせず様々に観察することが研究の基本である!)。これらの観察結果は、JP-DKOマウスが多彩な中枢機能の異常を有することを示唆している。

4. JP欠損による記憶学習と海馬長期増強の異常

まず、JP-DKOマウスをY迷路で試験したところ、顕著な短期記憶の低下が示唆された。次いで行われた受動回避試験においても、顕著な長期記憶の低下が示された。前者は前頭葉依存性、後者は扁桃体依存性試験であるものの、両試験での極度の能力低下は電気生理学的解析が進んでいる海馬領域の機能異常も示唆する結果でもある。この考察に従い、海馬CA3-CA1のシナプス伝達に着目した実験を行った¹³⁾。フィールド刺激により誘導したシナプス伝達を細胞外記録法により記録したところ、AMPA型とNMDA型グルタミン酸受容体の活性化により引き起こされる脱分極の興奮性シナプス後電位(EPSP)に引き続き発生する過分極性の電位変化が、JP-DKOマウスにて欠失していることが見出された。この過分極は後過分極(afterhyperpolarization, AHP)に起因すると考えられ、実際、パッチクランプによるCA1錐体細胞の電流固定測定においても、本来存在すべき脱分極後のAHP相がJP-DKOマウス由来のCA1細胞では欠失していた(図4)。様々な薬物を用いた

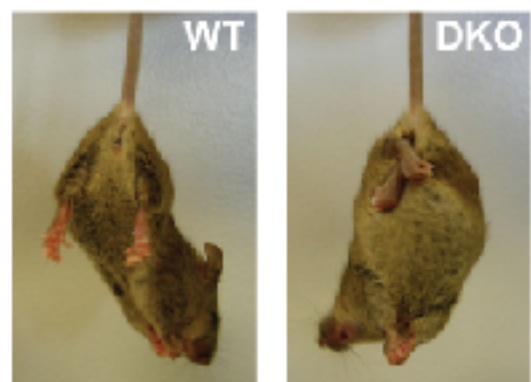
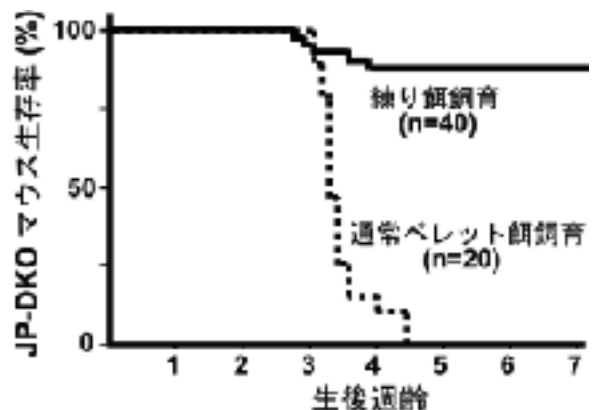


図3 JP-DKOマウスの致死性と下肢反射異常

JP-DKOマウスは通常のペレット餌飼育では離乳時期に死亡するが、練り餌飼育に切り替えることで致死性を回避することができる(上段グラフ)。尻尾を持ち上げた状態にすると、通常マウスでは下肢が開いているが、JP-DKOマウスでは足組みする(下段写真)。この下肢反射異常はfoot-clasping reflexと呼ばれ、神経機能異常を共有する数種の変異マウスで報告されている。

実験において、NMDA受容体阻害薬APV、RyRによる小胞体Ca²⁺放出の阻害薬リアノジンやCPA、さらにはsmall-conductance Ca²⁺-dependent K⁺ (SK) チャネル阻害薬apaminがAHP形成を抑制することが明らかになった。この結果は、CA3終末からのグルタミン酸放出→NMDA受容体によるCa²⁺流入→CICR機構によるRyRの活性化→小胞体から放出されたCa²⁺によるSKチャネルの開口→K⁺流出によるAHP相の形成、というシグナル伝達機構がCA1細胞に備えられていることを強く示唆する。これらの薬物に関して、JP-DKO CA1細胞の活動電位波形とその後の電位変化への効果がまったく認められないことから、JP3とJP4は共同してNMDA受容体、RyRおよびSKチャネルが形成するCa²⁺が仲介する情報伝達を構造的に支えていることが想定された。

海馬CA1可塑性である長期増強(LTP)が記憶学習と強く関連することは様々な状況証拠から確立している。そこで、記憶学習能力の低下が観察されたJP-DKOマウスのCA3繊維の高頻度刺激により誘起されるCA1 LTPについて海馬スライスにおいて検討した(図5)。JP-DKOマウスにおいては、高頻度刺激直後のEPSP増強の異常亢進に引き続き、予想されたように、CA1 LTPの著しい減弱が観察された。CA1 LTPはNMDA受容体によるCa²⁺流入が、リン酸化酵素を含めて様々なCa²⁺依存性反応を活性化することにより確立されるものと考えられており、Ca²⁺-カルモジュリン依存性キナーゼII(CaMKII)の重要性が既に確定している。海馬スライスからCA1領域を切り出し、抗リン酸化ペプチド抗体によるイムノブロットを行ったところ、JP-DKO CA1にて高頻度刺激を与える前の状態で既にCaMKII自己リン酸化の顕著な亢進が観察された。推定されるCaMKIIの恒常的活性化は、リン酸化基質であるAMPA型受容体GluR1 S831のリン酸化レベルの亢進においても確認された。従って、JP-DKO海馬可塑性異常は、少なくとも一部はCaMKIIの活性化異常に起因すると考えられる。

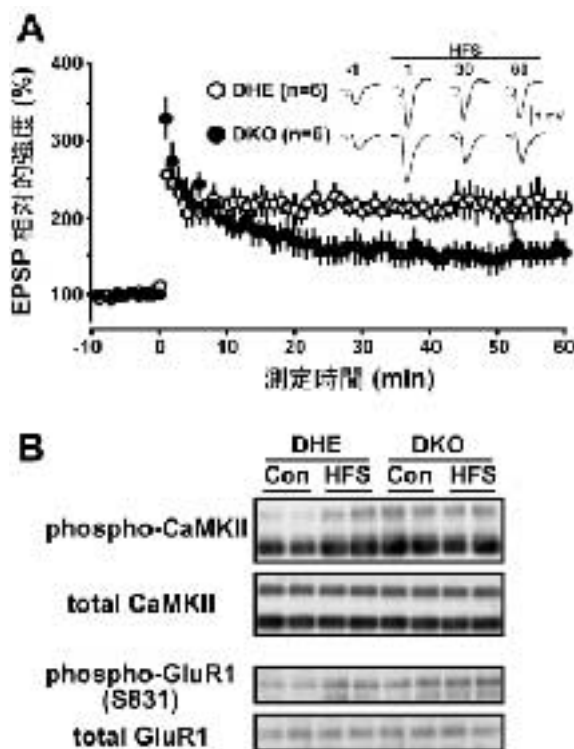


図5 JP-DKOマウス海馬CA1 LTPの異常とCaMKIIの恒常的活性化

コントロールマウス(JP-DHE)とJP-DKOマウス海馬スライス標本を用いたCA1細胞におけるLTP誘導実験(A)。時間0において高頻度電気刺激(HFS)をCA3繊維に負荷し、細胞外記録による興奮性シナプ後電位(EPSP)強度を相対的値としてプロットした。各時間経過でのサンプルレートを添付してある。抗リン酸化抗体によるイムノブロット実験(B)。高頻度電気刺激前(Con)と負荷後(HFS)の海馬スライスよりCA1領域を切り出し、SDS電気泳動後に抗体の反応性を検討した。CaMKIIとAMPA型グルタミン酸サブユニット(GluR1)のタンパク含量に変化はないが、JP-DHEではHFS後にリン酸化レベルの上昇が観察されるが、JP-DKOではHFSを負荷する前より既にリン酸化レベルが上昇している。

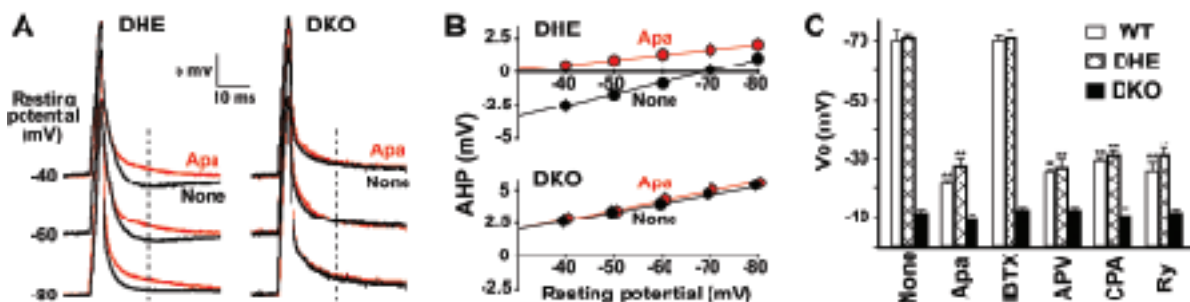


図4 海馬CA1細胞AHPのRyRによるCa²⁺放出要求性とJP-DKOマウスにおけるAHP欠損

コントロールマウス(JP-DHE)とJP-DKOマウス由来のCA1細胞における活動電位波形の比較(A)。脱分極性電流負荷により誘発した活動電位変化を電流固定モードのパッチクランプ法にて記録すると、通常観察されるはずのSKチャネル開口によるAHPがJP-DKOマウスで発生しない。海馬スライス内には遊離グルタミン酸が存在し、グルタミン酸高親和性のNMDA受容体に結合しているが、静止電位においてはMg²⁺ブロックにより開口状態にはないが、脱分極性電流負荷とそれに伴う膜興奮でMg²⁺ブロックが解除されるとNMDA感受性のCa²⁺流入が生じる。各静止膜電位におけるAHP電位のプロット(B)。正常CA1細胞のAHPはK⁺の逆電位と対応し、SKチャネル阻害薬apamin(Apa)で抑制される。脱分極刺激後15ms後(Aのトレースにおける破線に相当する)の値をAHP電位として作図した。JP-DKOではAHP相は形成されず、apaminの薬理作用も認められない。AHPIに対する種々の薬物の効果のまとめ(C)。Iberiotoxin(1BTX, large-conductance Ca²⁺-dependent K⁺チャネル阻害薬); APV(NMDA-typeグルタミン受容体チャネル阻害薬)、cyclopiazonic acid(CPA, SR/ER Ca²⁺ ATPase阻害薬)、ryanodine(Rya, リアノジン受容体チャネルの開口固定薬)。

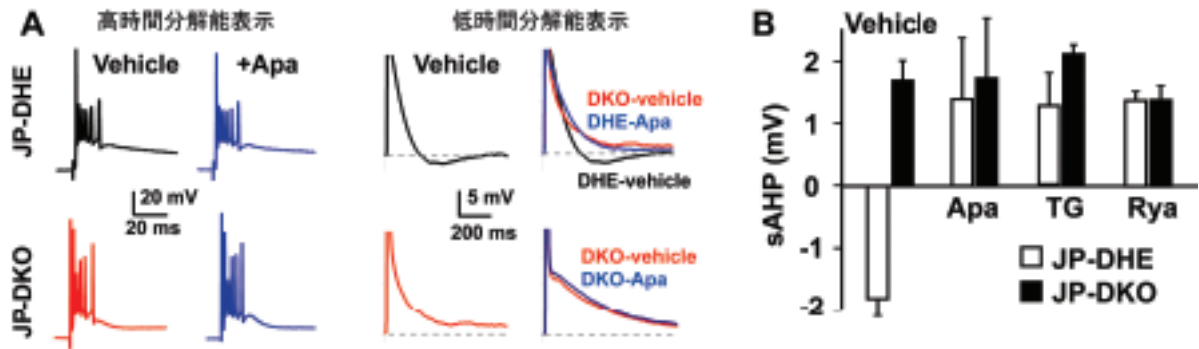


図6 JP-DKOマウス小脳プルキンエ細胞におけるsAHP欠損

コントロールマウス (JP-DHE) と JP-DKO マウス由来のプルキンエ細胞 (PC) における活動電位波形の比較 (A)。登上線維 (CF) 刺激により誘発した活動電位変化を電流固定モードのパッチクランプ法にて記録すると、通常では数回の complex spikes の後 (左側パネル) に、apamin 感受性 SK チャンネルの開口による sAHP が観察される (右側パネル)。しかしながら、JP-DKO マウスでは sAHP が発生しない。PC における sAHP に対する種々の薬物の効果のまとめ (B)。thapsigargin (TG, SR/ER Ca^{2+} ATPase 阻害薬)、ryanodine (Rya, リアノジン受容体チャンネルの開口固定薬)。

5. JP 欠損による運動学習と小脳長期抑圧の異常

JP-DKO マウスを固定棒試験 (fixed-bar test) と回転棒試験 (rotarod test) により、運動協調性と運動学習能力を調べたところ、両者に顕著な低下が観察された。さらに、小脳依存性の瞬目反射試験においても運動学習の低下が明確に確認された。これらの結果に基づき、我々は JP-DKO マウスの小脳神経機能の異常に着目し、以下の実験を遂行した¹⁴⁾。小脳回路は比較的単純で、介在性の抑制性神経回路を無視すれば、単一の登上線維 (CF) と多数の平行線維 (PF) からの興奮性入力を得るプルキンエ細胞 (PC) が、小脳皮質からの唯一の出力系として小脳核に投射している。運動機能障害を有するモデル動物においては、高い頻度で CF-PC シナプスで異常な多重支配が観察されるが、JP-DKO マウスはほぼ正常な単一支配を示すことが電気生理学的に示された。CF から PC への興奮性入力は極めて強力で、complex spike と呼ばれる脱分極を引き起こし、その後にくっきりとした過分極相 (slow AHP, sAHP)

の発生が観察される。JP-DKO PC においては、sAHP 相の欠損が観察された (図 6)。以前の研究において、人為的に脱分極させた際に生じる sAHP には P/Q 型電位依存性 Ca^{2+} チャンネルの開口が必須であることが観察されており、それにより生じる Ca^{2+} 流入が SK チャンネルを活性化して sAHP 相が生じることが示唆されていたが、CF 刺激により誘発される生理的なシナプス伝達に伴う sAHP の形成機構は不明であった。種々の薬物を用いた解析により、P/Q 型チャンネルによる Ca^{2+} 流入が直接 SK チャンネルを活性化するのではなく、CICR 機構による RyR からの小胞体 Ca^{2+} 放出が SK チャンネル開口に必須であることが示され、P/Q 型 Ca^{2+} チャンネル、RyR と SK チャンネルによる機能共役機構の存在が明らかとなった。また、RyR と SK チャンネルに対する特異的抗体による免疫組織染色により、この情報伝達は PC 上の比較的近位側の dendritic shaft 部分や細胞体に主に分布することも明らかにされた。一方、JP-DKO PC では、RyR の Ca^{2+} 放出を抑制する薬物に対する作用がないこと、JP の再導入により sAHP が復活すること、さらには SK チャンネルの Ca^{2+} 依存性開口の活性化薬である EBIO により sAHP が回復することなどから、RyR を中核とした上記のチャンネル機能共役が破綻していることが判明した。

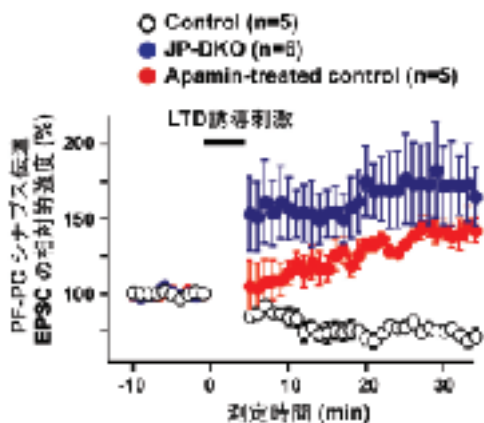


図7 小脳LTD形成に関するJP-DKOマウスの異常とSKチャンネルの重要性

小脳スライス標本下のプルキンエ細胞 (PC) にパッチクランプを行い、平行線維 (PF) 刺激による興奮性シナプス後電流 (EPSC) 測定を行った。コントロールマウス (Control) においては、PF と登上線維 (CF) の同時頻回刺激により、以前の報告と同様に LTD が成立した。JP-DKO マウスにおいては、同一の LTD 誘導刺激によって、反対に LTP が誘導される。類似の逆転可塑性が apamin 適用したコントロールマウスにおいても再現される。従って、JP-DKO マウスの逆転可塑性の主要原因として、PC での sAHP 欠損が考えられる。

運動学習に関連した小脳可塑性として知られる PC での長期抑圧 (LTD) は、CF と PF からの同時入力により、PF のシナプス伝達効率が低下する機構である。運動学習をほぼ欠失している JP-DKO マウスにて、LTD 誘導刺激を与えたところ、LTD が生じないばかりでなく、逆に LTP が形成されることが判明した (図 7)。JP の基本機能がチャンネル機能共役形成による sAHP 相形成への貢献であるとするれば、この逆転した可塑性は SK チャンネルを阻害することで再現できることが期待される。SK チャンネル特異的阻害薬 apamin により、可塑性刺激直後の反応に違いが認められるものの、正常マウス小脳においても LTD 刺激により LTP が誘導されることが示された。従って、JP により成立するチャンネル機能共役は小脳可塑性形成においても極めて重要であることが示された。

6. 神経細胞における RyR による Ca^{2+} 放出

JP-DKO マウスを作製・解析することにより、神経細胞に内在する興奮性調節に直結している表層膜 Ca^{2+} チャンネル、RyR と SK チャンネルによる機能共役を明らかにすることが可能とな

った(図8)。JP、RyRさらにはSKチャネルは多様な神経細胞群で共発現しているため、海馬CA1と小脳PCで確認されたチャネル機能共役と類似の機構は、広く中枢系に共有されていることが推論される。一方で、我々の結果は単に神経興奮性の制御に寄与すると考えられていたAHPが、可塑性形成に密接に関係していることも強く示唆している。今後も、JP-DKOマウスはチャネル機能共役の解明、RyRの中樞生理機能、AHPと可塑性の関連などの研究に貢献する優れたモデル系となることが期待される。また、その研究の進展により、ヒト遺伝子疾患HDL2の病因解明や治療法の確立に向けた成果が得られれば幸いである。

筋細胞のみならず、中枢神経細胞においてもJPはRyRの生理的Ca²⁺放出を支持する役割を有しているようだ。横紋筋細胞においてはRyRのCa²⁺放出は細胞内Ca²⁺シグナルを増幅する役割を有しているのに対し、神経細胞では脱分極に伴う細胞内Ca²⁺シグナルの再利用より膜興奮の抑制に利用されている点が興味深い。自動車で例えるならば、強力なブレーキとなる抑制性入力とは異なり、小胞体Ca²⁺放出がエンジンブレーキのように自己の細胞に内在する興奮抑制機構となっている。また、SKチャネルの開口機構のCa²⁺センサーは実はチャネルサブユニットに結合しているカルモジュリンである。心筋・骨格筋の収縮反応を制御するCa²⁺センサーであるトロポニンCは分子進化論的にはカルモジュリンに由来する。ということは、RyRによるCa²⁺放出は興奮性細胞において、カルモジュリンの活性化スイッチとして進化してきたものではないか?、というようなちょっとお

しゃれな推論も成立するように思える。

7. 終わりに

筋細胞におけるRyRの生理機能は、KOマウスを作製することにより比較的簡単に解くことが可能であった^{15,16}。これは、既に蓄積されていた生理学や薬理学の成果を、単に変異マウスを利用して検証しただけであったためである。しかしながら、詳細には触れていないが、RyRにも3種のサブタイプが存在し、中枢系にはRyR1~3の全てがそれぞれ独特な様式で発現しているため、それらの中枢生理機能を明確することは容易ではなかった。例えば、海馬CA1ではRyR2とRyR3が共発現しており、小脳PCではRyR1が支配的に発現しているが、RyR1とRyR2のKOマウスは新生および胎生致死性を示し中枢機能解析が不可能という具合である。RyR機能の研究に没頭していた頃に、神経細胞においてRyRはいったい何をしているのか?という質問を幾度となく受けて、明快な回答を用意出来ずに悔しさのみが思い出になった。ここに解説したデータを携えて、10年ほど前からの学会、人事面接、研究費ヒアリングの会場へ駆け戻りたい気持ちでいることが、実は妙に切ない(もしもそれが可能であれば、もう少し祝福された人生となったのではあるまいか?)。特に、RyR3欠損マウスが記憶学習に劣り、CA1 LTPで特徴的な異常(JP-DKOと酷似している)を示すことはかなり以前より判っていたのに¹⁷⁾⁻¹⁹⁾、多少の悪戦苦闘はしたものの、ここで解説したチャネル機能共役まで当時辿り着けなかったことには悔いが残る。しかしながら一方で、喉の奥につかえていた魚の小骨がようやく取り除けたような、ささやかではあるが達成感?に現在浸っているのも事実ではある。

最後になりましたが、ここで紹介させていただいた研究成果は、多くの共著者の方々の惜しみのない尽力と高い技術力に支えられて得られた貴重な実験データの積み重ねであり、共同研究者の方々に心より御礼申し上げる次第です。

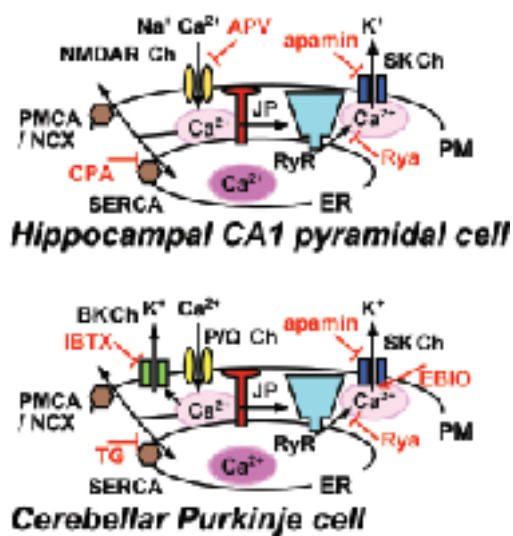


図8 海馬CA1錐体細胞と小脳プルキンエ細胞でのJPIにより成立するCa²⁺依存性チャネル機能共役

JP-DKOマウス海馬および小脳における研究遂行にて明らかにされたJPによる結合膜構造中で構築されるCa²⁺依存性チャネル機能共役を模式的に図示した。PM、細胞表面膜; ER、小胞体; NMDAR Ch, NMDA型グルタミン酸受容体チャネル; JP、ジャンクトフィリン; RyR, リアノジン受容体; SK Ch, 低コンダクタンスCa²⁺-dependent K⁺チャネル; PMCA, 細胞膜型Ca²⁺ポンプ; NCX, Na⁺-Ca²⁺交換機構; SERCA, 小胞体Ca²⁺ポンプ; BK Ch, 高コンダクタンスCa²⁺-dependent K⁺チャネル; P/Q Ch, P/Q型電位依存性Ca²⁺チャネル; CPA & TG, 小胞体Ca²⁺ポンプ阻害薬; Rya, リアノジン受容体開口固定薬; IBTX, BK Ch阻害薬; Apa, Sk Ch阻害薬; EBIO, Sk Ch活性化薬。

引用文献

- 1) Flucher, B. E. (1992) Dev. Biol. 154, 245-260.
- 2) Endo, M. (2006) J. Pharmacol. Sci. 100, 519-524.
- 3) Franzini-Armstrong, C. & Protasi, F. (1997) Physiol. Rev. 77, 699-729.
- 4) Takekura, H. et al. (1995) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 92, 3381-3385.
- 5) Ikemoto, T. et al. (1997) J. Physiol. 501, 305-312.
- 6) Takeshima, H. et al. (2000) Mol. Cell 6, 11-22.
- 7) Ito, K. et al. (2001) J. Cell Biol. 154, 1059-1067.
- 8) Uehara, A. et al. (2002) Cell Calcium 31, 89-96.
- 9) Komazaki, S. et al. (2003) FEBS Lett. 542, 69-73.
- 10) Nishi, M. et al. (2003) Mol. Brain Res. 110, 102-110.
- 11) Nishi, M. et al. (2002) Biochem. Biophys. Res. Commun. 292, 318-324.
- 12) Holmes, S. E. et al. (2001) Nat. Genet. 29, 377-378.
- 13) Moriguchi, S. et al. (2006) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 103, 10811-10816.
- 14) Kakizawa, S. et al. (2007) EMBO J. in press.

- 15) Takeshima, H. et al. (1994) Nature 369, 556-559.
- 16) Takeshima, H. et al. (1998) EMBO J. 17, 3309-3316.
- 17) Takeshima, H. et al. (1996) J. Biol. Chem. 271, 19649-19652.
- 18) Kouzu, Y. et al. (2000) Mol. Brain Res. 76, 142-150.
- 19) Shimuta, M. et al. (2001) Mol. Cell. Neurosci. 17, 921-930.

読者 朝日新聞 (読者)

2007年6月27日 木曜日

脳科学 神経

記憶学習に 安息期必要

「睡眠不足は記憶を定着させるのに必要だ」という研究結果が、朝日新聞に掲載された。朝日新聞は、記憶の定着には睡眠が不可欠であることを伝えている。朝日新聞は、記憶の定着には睡眠が不可欠であることを伝えている。

朝日新聞
平成17年6月27日夕刊

毎日新聞

平成17年6月27日夕刊

記憶に重要な役割

朝日新聞は、記憶の定着には睡眠が不可欠であることを伝えている。朝日新聞は、記憶の定着には睡眠が不可欠であることを伝えている。

毎日新聞
平成17年6月27日夕刊

読者 朝日新聞 (読者)

2007年6月27日 木曜日

脳科学 神経

記憶に必須タンパク質を解明

「睡眠不足は記憶を定着させるのに必要だ」という研究結果が、朝日新聞に掲載された。朝日新聞は、記憶の定着には睡眠が不可欠であることを伝えている。朝日新聞は、記憶の定着には睡眠が不可欠であることを伝えている。

朝日新聞
平成17年6月27日夕刊

読者 日本経済新聞 (読者)

2007年6月27日 木曜日

脳科学 神経

記憶に重要な働き たんぱく質を発見

朝日新聞は、記憶の定着には睡眠が不可欠であることを伝えている。朝日新聞は、記憶の定着には睡眠が不可欠であることを伝えている。

日本経済新聞
平成17年6月27日夕刊

読者 読売新聞 (読者)

2007年6月27日 木曜日

脳科学 神経

記憶のコツは休息

朝日新聞は、記憶の定着には睡眠が不可欠であることを伝えている。朝日新聞は、記憶の定着には睡眠が不可欠であることを伝えている。

読売新聞
平成17年6月27日夕刊

読者 朝日新聞 (読者)

2007年6月27日 木曜日

脳科学 神経

脳細胞の心算技 壊れると物忘れ

朝日新聞は、記憶の定着には睡眠が不可欠であることを伝えている。朝日新聞は、記憶の定着には睡眠が不可欠であることを伝えている。

朝日新聞
平成17年6月27日夕刊