

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	記憶の獲得および忘却過程に対する PIEZO1 イオンチャネルの役割				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	鈴木 美希
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	原 雄二
		所属・職名	浜松医科大学 光先端医学教育研究センター 医用動物資源支援部・准教授	氏名	高林 秀次
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	鈴木 美希

講演題目	記憶の獲得過程に対する PIEZO1 イオンチャネルの役割
------	-------------------------------

研究の目的、成果及び今後の展望

【目的】

記憶の獲得や忘却には、ポストシナプスへの Ca イオンの流入によるシナプスのダイナミックな形態変化が必要であることが古くから知られてきた。これまでに申請者らは、記憶の分子メカニズムとされるシナプスの可塑的な変化を指標に、記憶の獲得や忘却に対して、シナプスのグルタミン酸受容体の活性化を介して流入する亜鉛イオンが重要であることを見出している。一方で、PIEZO1 は、膜張力などに応答し、Ca イオンを細胞内に流入させる機械受容イオンチャネルであり、様々な生命現象への関与が報告されつつある。これまでに申請者らは、膜張力により活性化されるイオンチャネル PIEZO1 は秩序だった筋管の形成に寄与することも見出している。本研究では、記憶の獲得機構に対する PIEZO1 の関与を検討した。

【成果】

ラットから作製した脳スライスに細胞内または細胞外の Zn²⁺プローブを取り込ませた後、PIEZO1 活性化剤である Yoda1 (5 μM) を添加すると、細胞外 Zn²⁺の減少および細胞内 Zn²⁺の増加が観察された。神経細胞内またはグリア細胞内に PIEZO1 活性化により Zn²⁺が取り込まれることが示唆された。そこで PIEZO1 活性化による Zn²⁺動態の変化が記憶獲得過程に与える影響を検討するため、6-9 週齢の雄性 Wistar 系ラットの頭蓋に麻酔下で穴をあけ、海馬 CA1 領域に記録電極付きインジェクションカニューレと刺激電極を挿入し、高頻度刺激 (100 Hz, 10 sec, 10 times) にて記憶の分子メカニズムとされる長期増強 (LTP) を誘導した。ラット海馬 CA1 領域に ZnCl₂ を灌流 (2 μL/min, 100 nM) すると、海馬 CA1 領域の LTP 誘導は、対象群と比較して有意に減弱され、この減弱は PIEZO1 活性化剤である Yoda1 と同時灌流により阻害された。海馬において PIEZO1 活性化は Zn イオン分布を制御し記憶障害を改善することが示された。

【今後の展望】

PIEZO1 は微小環境の変化を感知し、グリア細胞へ Zn イオン流入を促し、海馬細胞外 Zn イオンを減少させ、記憶障害を改善する可能性が考えられる。今後は神経マーカーやグリア細胞マーカーとの共染色により PIEZO1 の詳細な分布を明らかにし、記憶の忘却に対する効果も検討する。PIEZO1 の制御は認知機能の維持、認知症の発症予防・進行遅延に繋がる可能性があり、認知症克服から健康長寿への貢献を目指す。