

28SE-am10

亜鉛による NMDA 受容体に依存した海馬 CA1 LTP の促進と抑制

○鈴木 美希¹, 玉野 春南¹, 安藤 正樹¹, 武田 厚司¹, 奥 直人¹(¹静岡県大葉・Global COE)

【目的】海馬は記憶形成に関与し、その神経終末のシナプス小胞に存在する亜鉛は神経伝達を調節する。シナプス可塑性は記憶の分子基盤と考えられており、その一つに長期増強 (LTP) がある。海馬 CA1 領域での LTP はグルタミン酸受容体である *N*-methyl-*D*-aspartate (NMDA) 受容体依存性の nmdaLTP と、非依存性の non-nmdaLTP に分類される。これまでに、亜鉛は nmdaLTP を促進することを報告した。一方、ストレス負荷により海馬グルタミン酸作動性神経は過剰に興奮することから、亜鉛はグルタミン酸とともに細胞外に過剰に放出されると考えられる。ストレス負荷により nmdaLTP は障害されることが報告されていることから、今回、この障害と海馬細胞外亜鉛動態との関係を検討した。

【方法】ラットから海馬スライスを作製し、亜鉛蛍光プローブ (ZnAF-2DA) を取込ませ、共焦点レーザースキャン顕微鏡を用いて海馬 CA1 錐体細胞への亜鉛取込を検討した。また、塩化亜鉛を前灌流し、海馬 CA1 領域で nmdaLTP を測定した。

【結果および考察】Schaffer 側枝を高頻度刺激 (100 Hz) した場合は異なり、低頻度刺激 (0.033 Hz) では海馬スライスに塩化亜鉛 5 μM を添加しても海馬 CA1 錐体細胞内亜鉛蛍光強度は増加せず、塩化亜鉛 100 μM 添加で有意に増加した。この増加は AMPA 受容体阻害剤である CNQX 存在下で抑制された。一方、塩化亜鉛 100 μM 前灌流により nmdaLTP は減弱したが、この減弱は CNQX 添加により回復した。したがって、ストレス負荷により AMPA 受容体が過剰に活性化されると、この受容体などを介して亜鉛が海馬神経細胞内に過剰に取り込まれるため、その後の nmdaLTP が減弱することが示唆された。以上より、海馬 CA1 での nmdaLTP 発現にシナプス亜鉛のホメオスタシスが重要であることが示された。