

近年、シナプス機能の制御異常と認知症などの神経疾患との関係が指摘されている。とりわけアルツハイマー病では、その発症原因分子アミロイドベータのオリゴマー ( $A\beta$  オリゴマー) が、シナプス伝達の抑圧やシナプス可塑性の発現障害を引き起こし、記憶・学習障害に関わると示唆されている。しかしながら、認知症発症前から初期にかけて  $A\beta$  オリゴマーがどのように神経伝達物質受容体に影響し、シナプス伝達異常が起こるのかは未だ明らかでない。そこで本研究は、記憶・学習の細胞基盤と考えられている海馬の長期増強現象 (LTP: long-term potentiation) に着目した。そして、全反射顕微鏡を用いた独自の可視化実験系を用いて、 $A\beta$  オリゴマーが LTP 発現に際して AMPA 型グルタミン酸受容体 (AMPA 受容体) のどのような動態に作用するのかを解析した。その結果、 $A\beta$  オリゴマーを培養した海馬神経細胞に投与した後に LTP 誘導刺激を加えると、蛍光標識された AMPA 受容体サブユニット GluA1 の輝度は増加しなかった。また、GluA1 のエキソサイトーシスの頻度増加が抑制されることも明らかにした。以上の結果より、 $A\beta$  オリゴマーはサブユニット特異的に AMPA 受容体の数の増加を阻害し、LTP 発現を抑制することが示唆された。

シナプス病変時における AMPA 型グルタミン酸受容体の動態異常に関する仮説

