

日本学士院賞 受賞者 三品昌美



専攻学科学目 分子脳科学

略 生 年 月	略 歴	略 年 月	略 職 務
昭和二十二年	七月	昭和三十二年	京都大学工学部工業化学科卒業
昭和四十六年	三月	昭和四十八年	京都大学大学院工学研究科修士課程修了
同 四十八年	三月	同 五十二年	工学博士
同 五十二年	三月	同 五十六年	京都大学医学部助手
同 五十六年	三月	同 五十六年	京都大学医学部助教授
平成 二年	三月	同 五年	新潟大学脳研究所教授
同 五年	二月	同 九年	東京大学医学部教授
同 九年	四月	同 二十四年	東京大学大学院医学系研究科教授
同 二十四年	六月	同 二五年	東京大学名誉教授
同 二五年	四月		立命館大学総合科学技術研究機構教授（現在に至る）

工学博士三品昌美氏の「シナプス分子と

記憶・学習に関する研究」に対する授賞

審査要旨

代表的な脳の高次機能である記憶・学習は、神経細胞と神経細胞が互いに連結し情報を伝達するシナプスにおける情報伝達効率の可変性、すなわちシナプスの可塑性に基づくとの考えが有力であった。三品昌美氏は、高等動物の脳における主要な興奮性神経伝達物質受容体であるグルタミン酸受容体の分子実体解明に取り組み、中枢シナプス可塑性に中心的役割を担うとされるNMDA型グルタミン酸受容体が四種類のグルタミン酸結合サブユニットと一種類のグリシン結合サブユニットから構成されることを明らかにし、NMDA受容体が機能的にも分子的にも多様であることを見出した。また、NMDA受容体チャネルが Mg^{2+} により電位依存的に調節される部位を同定し、NMDA受容体が強い入力によるシナプス前部と後部の同時興奮のセンサーとして働きシナプス伝達効率増強の引き金となる基盤を明らかにした。さらに、三品氏は、標的遺伝子組換えにより作成したNMDA受容体GluR1サブユニット欠損マウスにおい

て、海馬CA1シナプスのNMDA受容体電流が半減し、シナプス長期増強誘導ならびに文脈依存学習の閾値が上昇することを見出した。すなわち、NMDA受容体がシナプス可塑性と学習の閾値を決定し、記憶・学習の分子基盤となっていることを示した。

また、三品氏は新規グルタミン酸受容体GluR6を見出し、GluR2が小脳のプルキニエ細胞に特異的に発現し、平行線維シナプスのみ局在することを示した。さらに、GluR2の欠損マウスは運動失調を示し、平行線維とプルキニエ細胞間のシナプス長期抑圧と瞬膜反射条件付け学習が障害されていることを明らかにした。すなわち、GluR2は小脳シナプス可塑性と運動学習に関与することを示した。また、GluR2に結合するDelphininの欠損マウスでは小脳シナプス長期抑圧の誘導と運動学習の一つである視運動性眼球運動の適応がともに促進されることを明らかにした。DelphininはGluR2と同様に小脳プルキニエ細胞の平行線維シナプス後部に局在することから、小脳シナプス可塑性が律速段階として視運動性眼球運動学習を制御していることを示した。

一方、三品氏は、NMDA受容体GluR2欠損マウスは、哺乳に必要な吸引反射が消失しており生後一日で死亡し、三叉神経核においてヒゲ知覚神経に対応する樽状構造(バレット構造)の形成が障害されていることを示した。さらに、GluR2ヘテロ欠損マウスにお

いては大脳皮質の体性感覚地図であるバレル構造の形成が遅延し、逆に GluR4 欠損マウスではバレル構造の形成が促進されることを見出した。すなわち、NMDA 受容体 GluR2 と GluR4 は発達期における神経回路の形成整備に重要であることを明らかにした。GluR5 と欠損マウスにおいても、連続電子顕微鏡写真により平行線終末と結合しない棘突起（フリースパイン）が多数出現し、小脳プルキニエ細胞の平行線維シナプスが著明に減少していることを見出した。さらに、成体マウスにおいて GluR5 欠損を誘導すると、GluR5 蛋白質の減少に伴って active zone の大きさが縮小し、フリースパインが出現することを見出した。すなわち、グルタミン酸受容体 GluR2 は小脳平行線維シナプスの形成と維持にも必須であること明らかにした。

さらに、三品氏は、GluR2 の N 末端の細胞外領域が小脳顆粒細胞神経終末のシナプス形成を誘導することを見出した。一方、GluR2 の C 末端の細胞内領域を欠失させたマウスでは、小脳シナプス形成は正常に起こるが、小脳シナプスの長期抑圧と運動学習が著しく障害されることを示した。すなわち、GluR2 は細胞外領域を通してシナプス形成を制御するとともに細胞質領域を介して可塑性と運動学習を制御する二重の機能を有する分子であることが明らかになり、シナプス形成と記憶・学習の密接な関連が分子レベルで示

された。さらに、同氏はシナプス後部の GluR2 がシナプス前部の neurexin と分泌蛋白質 Chn1 を介して結合し、シナプス形成を誘導することを解明した。

また、三品氏は、ヒト知的障害の原因となる IL-1 receptor accessory protein-like 1 (ILIRAPL1) がマウス大脳皮質神経細胞の興奮性シナプス形成を誘導することを明らかにした。さらに、シナプス後部の ILIRAPL1 がシナプス前部の protein tyrosine phosphatase (PTP) δ と結合することによりシナプス形成を誘導することを見出した。ILIRAPL1 欠損マウスでは大脳のスパイン密度が減少し、作業記憶や参照記憶など複数の学習テストで障害が認められることを明らかにした。

中枢シナプスの可塑性や形成を制御する分子群が記憶・学習の基盤となっているとの三品氏の業績は、ヒトにおけるこれらの分子群の遺伝子変異が知的障害の原因となるとの報告とよく合致している。記憶・学習やその障害の分子基盤解明に大きな貢献をしてきた三品氏の業績は世界的に高く評価されている。

主要な論文の目録

1. Mishina, M., Kurosaki, T., Tobinatsu, T., Morimoto, Y., Noda, M., Yamamoto, T., Terao, M., Lindstrom, J., Takahashi, T., Kuno, M., and Numma, S.: Expression

- of functional acetylcholine receptor from cloned cDNAs. **Nature** 307: 604–608, 1984.
- Mishina, M, Takai, T, Imoto, K, Noda, M, Takahashi, T, Numa, S, Methfessel, C, and Sakmann, B: Molecular distinction between fetal and adult forms of muscle acetylcholine receptor. **Nature** 321: 406–411, 1986.
 - Fukuda, K, Kubo, T, Akiba, I, Maeda, A, Mishina, M, and Numa, S: Molecular distinction between muscarinic acetylcholine receptor subtypes. **Nature** 327: 623–625, 1987.
 - Meguro, H, Mori, H, Araki, K, Kushiyama, E, Kutsuwada, T, Yamazaki, M, Kumamishi, T, Arakawa, M, Sakimura, K, and Mishina, M: Functional characterization of a heteromeric NMDA receptor channel expressed from cloned cDNAs. **Nature** 357: 70–74, 1992.
 - Kutsuwada, T, Kashiwabuchi, N, Mori, H, Sakimura, K, Kushiyama, E, Araki, K, Meguro, H, Masaki, H, Kumamishi, T, Arakawa, M, and Mishina, M: Molecular diversity of the NMDA receptor channel. **Nature** 358: 36–41, 1992.
 - Mori, H, Masaki, H, Yamakura, T, and Mishina, M: Identification by mutagenesis of a Mg²⁺ block site of the NMDA receptor channel. **Nature** 358: 673–675, 1992.
 - Sakimura, K, Kutsuwada, T, Ito, I, Manabe, T, Takayama, C, Kushiyama, E, Yagi, T, Aizawa, S, Inoue, Y, Sugiyama, H, and Mishina, M: Reduced hippocampal LTP and spatial learning in mice lacking NMDA receptor $\epsilon 1$ subunit. **Nature** 373: 151–155, 1995.
 - Kashiwabuchi, N, Ikeda, K, Araki, K, Hirano, T, Shibuki, K, Takayama, C, Inoue, Y, Kutsuwada, T, Yagi, T, Kang, Y, Aizawa, S, and Mishina, M: Impairment of motor coordination, Purkinje cell synapse formation and cerebellar long-term depression in GluR $\delta 2$ mutant mice. **Cell** 81: 245–252, 1995.
 - Kutsuwada, T, Sakimura, K, Manabe, T, Takayama, C, Katakura, N, Kushiyama, E, Natsume, R, Watanabe, M, Inoue, Y, Yagi, T, Aizawa, S, Arakawa, M, Takahashi, T, Nakamura, Y, Mori, H, and Mishina, M: Impairment of suckling response, trigeminal neuronal pattern formation and hippocampal LTD in NMDA receptor $\epsilon 2$ subunit mutant mice. **Neuron** 16: 333–344, 1996.
 - Kiyama, Y, Manabe, T, Sakimura, K, Kawakami, F, Mori, H, and Mishina, M: Increased thresholds for long-term potentiation and contextual learning in mice lacking the NMDA-type glutamate receptor $\epsilon 1$ subunit. **J. Neurosci.** 18: 6704–6712, 1998.
 - Mori, H, Manabe, T, Watanabe, M, Satoh, Y, Suzuki, N, Toki, S, Nakamura, K, Yagi, T, Kushiyama, E, Takahashi, T, Inoue, Y, Sakimura, K, and Mishina, M: Role of the carboxyl-terminal region of the GluR $\epsilon 2$ subunit in synaptic localization of the NMDA receptor channel. **Neuron** 21: 571–580, 1998.
 - Hayashi, T, Umemori, H, Mishina, M, and Yamamoto, T: The AMPA receptor interacts with and signals through the protein tyrosine kinase Lyn. **Nature** 397: 72–76, 1999.
 - Kawakami, K, Takeeda, H, Kawakami, N, Kobayashi, M, Matsuda, N, and Mishina, M: A transposon-mediated gene trap approach identifies developmentally regulated genes in zebrafish. **Dev. Cell** 7: 133–144, 2004.
 - Takeuchi, T, Miyazaki, T, Watanabe, M, Mori, H, Sakimura, K, and Mishina, M: Control of synaptic connection by glutamate receptor $\delta 2$ in the adult cerebellum. **J. Neurosci.** 25: 2146–2156, 2005.
 - Uemura, T, Kakizawa, S, Yamasaki, M, Sakimura, K, Watanabe, M, Iino, M, and Mishina, M: Regulation of long-term depression and climbing fiber territory by glutamate receptor $\delta 2$ at parallel fiber synapses through its C-terminal domain in cerebellar Purkinje cells. **J. Neurosci.** 27: 12096–12108, 2007.
 - Takeuchi, T, Ohtsuki, G, Yoshida, T, Fukaya, M, Wainai, T, Yamashita, M, Yamazaki, Y, Mori, H, Sakimura, K, Kawamoto, S, Watanabe, M, Hirano, T,

- and Mishina, M; Enhancement of both long-term depression induction and optokinetic response adaptation in mice lacking Delphinin. **PLoS ONE** 3; e2297 (11 pages), 2008. pages), 2015.
17. Uemura, T, Lee, S, Yasumura, M, Takeuchi, T, Yoshida, T, Ra, M, Taguchi, R, Sakimura, K, and Mishina, M; *Trans*-synaptic interaction of GluR δ 2 and neuexin through Cbln 1 mediates synapse formation in the cerebellum. **Cell** 141; 1068–1079, 2010.
 18. Ohno, T, Maeda, H, Murabe, N, Kamiyama, T, Yoshioka, N, Mishina, M and Sakurai, M; Specific involvement of postsynaptic GluR δ 2B-containing NMDA receptors in the developmental elimination of corticospinal synapses. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 107; 15252–15257, 2010.
 19. Yoshida, T, Yasumura, M, Uemura, T, Lee, S, Ra, M, Taguchi, R, Iwakura, Y, and Mishina, M; IL1RAPL1 associated with mental retardation and autism mediates synapse formation by trans-synaptic interaction with PTP δ . **J. Neurosci.** 31; 13485–13499, 2011.
 20. Yoshida, T, Shiroshima, T, Lee, S, Yasumura, M, Uemura, T, Chen, X, Iwakura, T and Mishina, M; Interleukin-1 receptor accessory protein organizes neuronal synaptogenesis as a cell adhesion molecule **J. Neurosci.** 32; 2588–2600, 2012.
 21. Yasumura, M, Yoshida, T, Yamazaki, M, Abe, M, Natsume, R, Kanno, K, Uemura, T, Takao, K, Sakimura, K, Kikusui, T, Miyakawa, T and Mishina, M; IL1RAPL1 knockout mice show spine density decrease, learning deficiency, hyperactivity and reduced anxiety-like behaviours. **Sci. Rep.** 4; 6613 (12 pages), 2014.
 22. Yamagata, A, Yoshida, T, Sato, Y, Goto-Ito, S, Uemura, T, Maeda, A, Shiroshima, T, Iwasawa-Okamoto, S, Mori, H, Mishina, M and Fukai, S; Mechanisms of splicing-dependent trans-synaptic adhesion by PTP δ -IL1RAPL1/IL-1RAcP for synaptic differentiation. **Nature Commun.** 6; 6926 (11