

神経可塑性とプロテアーゼ

百 田 芳 春

要 旨

神経科学の領域で、記憶学習の分子メカニズムは神経細胞の可塑性の原理に基づいていると考えられている。神経可塑性は代謝的および構造的な変化を通じて神経細胞間の伝達効率が加減される現象である。この現象は、多くの細胞内情報伝達因子、遺伝子発現調節因子、神経伝達物質の受容体や接着因子等によって生じることが明らかにされてきた。最近、新たにシナプスレベルにおけるプロテアーゼの関与が研究されてきたので神経可塑性とプロテアーゼについて概説する。

はじめに

神経細胞の生涯を考えると、神経細胞は成熟個体の脳内で解剖学的に定まった位置に存在し、特殊な部位以外では分裂を行わず、また障害による神経細胞死を除外すると、一生を通じて比較的安定した細胞であると考えられている。このように極めて安定した細胞によって数十年以上に渡る記憶の保持が可能になる。記憶がどのような仕組みで行われているのか、その機序が最近徐々に明らかにされてきた。

神経細胞の情報伝達の仕組みを簡単に記す。神経細胞の伝達の仕組みには電気的な活動と化学的な活動の2種類の様式がある。電気活動は電場電位と活動電位である。電場電位は神経細胞の細胞体のイオン濃度の加減で発生し、電場電位がトリガーとなって活動電位が軸索の付け根で発生する。それが神経終末部にまで伝導される。活動電位は言わばデジタル化された信号であるため符号と考えられる。従って、それぞれの活動電位に差異を見いだすのは難しく、その頻度が生理学的に重要である。一方、化学的な活動は神経伝達物質の放出と受容による生化学的な応答であり、言わばアナログ化された信号である。シナプスは電気信号を化学信号に変換する場である。こうして、神経細胞は

デジタルとアナログの信号を使い分けて情報の伝達をおこなう。神経科学において単一神経細胞または、神経細胞の集団によって発生する活動電位の変化を解析する事から脳機能を研究する試みは、それぞれパッチクラック法や脳波測定によって進展している。また、近年の脳画像診断技術の進歩は著しく、多くの脳機能が解明されつつある。しかし、ここではシナプスにおける可塑性を調節する生化学的な因子について注目する。

神経可塑性におけるヘップのシナプス理論とプロテアーゼ

多くの神経科学の教科書に書かれている様に、シナプスは神経細胞の不連続な結合部分であり、シナプス前部とシナプス後部及びその間の空間を占めるシナプス間隙から成る。シナプス前部は神経終末部分で、そこから神経伝達物質が開口放出される。神経伝達物質はシナプス前部からおよそ20nmの空間を埋めているシナプス間隙を拡散し、シナプス後部にまで到達する。シナプス後部は棘突起（スパイン）とも呼ばれ、その膜に神経伝達物質を受け取る受容体を発現している。このような概略は、既に100年以上前にカハールがゴ

ルジ染色法によって脳切片を詳細に光学顕微鏡レベルで観察し推察したものと同じであった。カハールは神経突起の不連続部分をシナプスと考え、シナプスの接続の組み合わせで記憶が形成されると推察した。

1904年に記憶が脳内で発生すると、何らかの記憶の痕跡が脳内に残るだろうと考えられ、その痕跡を「エングラム」という造語で表現された。エングラムを求めてラシュレーはラットに迷路通過の訓練（行動学習の記憶）を行い、脳の破壊実験によってエングラムの場を脳内のどこかに求めた。エングラムの発見にラシュレーは研究人生の多くをさいたが発見には至らず、記憶は脳全体の作用であると考えられるようになった。しかし、記憶学習を実験として自然科学に導入した業績は大きい。その後、記憶学習における大きな発見が癲癇の手術から得られた。1933年に、開頭手術中の患者との対話によって、大脳皮質の特定部位に電気刺激が与えられると、過去の記憶を患者は思い出すことが脳外科医であったペンフィールドによって明らかにされ、エングラムすなわち記憶は脳の特定部位に蓄えられる事が示された。この発見の後に、記憶形成に関して画期的な発見がなされた。1957年に重症の癲癇患者である H.M. 氏は癲癇病巣部である両側の側頭葉の切除手術を受けた。H.M. 氏の癲癇症状は改善したが、重篤な前向性健忘症になった。H.M. 氏は昔の出来事は記憶して思い出せるが、新しい物事を記憶する事が出来なくなった¹⁻⁴⁾。その後、多くの癲癇による側頭葉の切除手術を受けた患者の記憶が検討され、側頭葉において海馬が記憶形成の場である事が判明した。このような臨床知見から、記憶の形成部位と記憶の貯蔵部位は脳内において別々の部位にあることがわかった。

海馬とその周辺部位の脳は比較的原始的な大脳に属し、爬虫類の最高中枢として知られ、ヒトにおいては本能の一翼を担っている。その海馬が欠損すると記憶が形成できないという事は、海馬に記憶形成にとって必須の神経細胞がある事を意味した。従って記憶の形成メカニズムに関する研究は海馬を用いて盛んに行われるようになった。

一方、1949年に『行動の機構』という著作が心理学の分野からヘップによって上梓しされ（絶版されていたが、最近、Lawrence Erlbaum Assoc Inc. から再出版されている）、記憶学習はシナプスの可塑性によって説明された。ある神経細胞がある閾値以上の刺激を受け取り十分に発火すると、シナプスの構造的あるいは代謝的な変化が生じ、その変化がシナプスの伝達効率を恒久的に変化させる、とヘップは仮説を立てた。すなわち刺激によってシナプスにおいて機能的並びに構造的な変化が保持されると考えた。このシナプスの

変化を可塑性とよんだ。シナプスの可塑性によって新しいシナプスが安定的に形成されると、新しい記憶が形成されると考えられた。この神経細胞のシナプス可塑性の仮説は神経科学の領域において急速に広まった。

可塑性の本格的な解明の以前に、脳や脊髄を実験材料にしてシナプスの伝導のメカニズムを解明するための電気生理学的な研究が盛んに行われた。このような背景で、大脳皮質において層構造と神経線維連絡がよく解明されている海馬を用いて電気生理学的な研究がアンダーセンやレモによってオスロで始まった⁵⁻⁷⁾。共同研究者のプリスとともに、実験的にウサギ海馬を用いて神経の伝達効率を長期間増強させる事に成功した^{8, 9)}。これは海馬の実験的な記憶現象と考えられ、神経科学者によって長期増強 (long-term potentiation; LTP) として受け入れられた。

こうして神経可塑性の格好の実験モデルである LTP が確立され、神経可塑性に関してヘップの作業仮説が実験レベルで多くの神経科学者によって検討され始めた。分子生物学的な手法が普及する以前までは、電気生理学的にシナプスの可塑性は集合電位（後シナプス性電位の総和）の大きさを指標にしてレセプターの数、神経伝達物質の放出量、シナプスの数の解析が進められてきた¹⁰⁻¹⁶⁾。シナプスには興奮性と抑制性の2種類がある。興奮性には神経伝達物質としてグルタミン酸が、抑制性には -アミノ酪酸 (-aminobutyric acid; GABA) が作用する。シナプスにおいてグルタミン酸と GABA を使い分ける事によって精巧な情報伝達が可能になる。これら神経伝達物質に対する受容体の研究が遺伝子工学の手法を用いて飛躍的に進展した^{17, 18)}。こうして LTP の生理メカニズムの解明のための多くの分子生物学的な研究ツールがととのった。

しかし神経可塑性を研究するために哺乳類の海馬はやや複雑すぎる実験系であった。アメフラシは海馬を持たないが、神経細胞の数は大変少なく研究者にとっては単純であるという利点があった。カンデルは下等動物であるアメフラシを実験材料に選び、アメフラシに水を吹き付けると鰓を引っ込める反射を利用し、反射に伴うシナプスにおける分子メカニズムを研究した。アメフラシからの知見を基にして、マウス脳において神経可塑性候補物質として細胞内シグナル伝達物質や組織型プラスミノゲン・アクチベーター (t-PA; tissue type-plasminogen activator) などが同定された¹⁹⁾。t-PA は線溶系に必要なセリンプロテアーゼであり、循環器系の疾患の治療薬としても用いられている。t-PA がプラスミノゲンを活性化し、プラスミンが血栓を溶かす。このような生化学的な特徴を有するプロテアーゼが神経細胞に見いだされたことから、

神経細胞外における細胞外マトリックス（おそらくシナプス間隙に発現するタンパク質）の分解や再編が神経可塑性に関連する事を示唆した。従って、ヘップのシナプス理論から予測されたように、神経可塑性にシナプスの構造的な変化も必要である事が本当らしくなってきた。以下、t-PA の他にも最近注目されている脳内の可塑性に関連すると考えられているプロテアーゼおよびそのインヒビターの役割を示す。

組織型プラスミノゲン・アクチベーター (t-PA)

比較的最近になって脳内において t-PA が広く分布することが報告され、中枢機能における役割に興味もたれていた²⁰。薬理的にマウスに癲癇を誘発し、そのとき脳内で遺伝子発現量が増加する遺伝子を検索すると、いくつかの遺伝子が数えられ、その中に t-PA が含まれていた¹⁹。この事から、癲癇によって神経細胞が興奮している時に、細胞外分泌型のセリンプロテアーゼである t-PA が神経細胞の興奮性に関与する事が示唆された。この報告は神経可塑性との関連でプロテアーゼに焦点が当てられた最も有力な最初の報告であった。

LTP の実験系で t-PA の神経可塑性が詳細に検討された²¹。すなわち、海馬において LTP が誘発されるシナプスは 3カ所あるが、t-PA は海馬のアンモン角の 1野で誘発されるタイプの LTP に興奮性または抑制性の受容体に何らかの影響を与える事によって間接的に関与する事が示された。神経細胞での t-PA の局在を可視化する技術が考案され、t-PA は軸索を細胞体から終末側へ、また神経終末から細胞体側へ移動する事が示された^{22, 23}。t-PA 遺伝子欠損マウスを用いて LTP への積極的な関与が示された^{24, 25}。

神経細胞周辺に分泌された t-PA は何を溶かすのだろうか。カイニン酸の脳内直接投与によって神経細胞を強く興奮させると、その神経細胞周辺部分において t-PA はプラスミノゲンを活性化し、そのプラスミンが細胞外マトリックスの代表的分子であるラミニンを分解することが明らかにされた²⁶⁻²⁸。他にも t-PA のプロテアーゼ活性によって切断される神経可塑性の関連分子として神経細胞への成長因子として作用を有する脳由来神経栄養因子 (Brain-derived neurotrophic factor; BDNF) が報告された²⁹。さらに、t-PA はグルタミン酸受容体のサブクラスである N-メチル-D-アスパラギン酸 (N-methyl-D-aspartic acid; NMDA) 受容体に作用し、シナプスの可塑性に関係する事が示された³⁰。グルタミン酸を受け取ったシナプス後膜またはスパインは興奮性を高め、それが引き金となり、

スパインから t-PA を含んだ小胞がシナプス間隙に放出される²²。これらの多くの研究から t-PA はシナプス後膜側から放出される可塑性の調節因子と考えられている。すなわち、ある神経細胞があるシナプスの伝達効率を高める場合には、そのシナプスのシナプス後膜側が十分に興奮し、シナプス後膜から t-PA が放出さえすれば、選択的にそのシナプスの神経可塑性が進行し、伝達効率が増強される仕組みが考えられる。現在、海馬以外の脳領域でも神経可塑性に t-PA が関与する報告が現れている³¹⁻³⁴。

ニューロセルピン

軸索が分泌するタンパク質を検索する目的で、ニワトリ胎児の視神経細胞を培養し、その培養上清において最も大量に含まれるタンパク質の二次元電気泳動法を用いたタンパク質の解析が試みられた³⁵。その結果、最も大量に見いだされたタンパク質がプロテアーゼインヒビターであり、ニューロセルピンと命名された。脳内におけるニューロセルピンの遺伝子発現部位は大脳皮質、海馬、扁桃体に強く認められ、t-PA の発現部位と多くの部分で一致した。ニューロセルピンは脳内において t-PA を強力に阻害する因子として認識されている^{36, 37}。神経細胞が活動するに従ってニューロセルピンは神経細胞から分泌され、同じく活動依存的に放出される t-PA の作用を調節する事が推察された³⁸。虚血再灌流脳における脳障害にニューロセルピンが関与し、t-PA の作用を阻害する事によりニューロセルピンが防御的な役割を果たす事が示された³⁹。これらの報告から神経細胞をとりまく細胞外マトリックスの分解にニューロセルピンは t-PA と共に作用する事が考えられる。

シナプスへの直接的な作用は何だろうか。ここにも t-PA の作用と考え合わせた報告がある。上皮細胞の接着因子として発見されたカドヘリンがシナプスにも発現していた。脳型という意味で N-カドヘリンと言われている⁴⁰⁻⁴²。N-カドヘリンはシナプスの前膜および後膜に存在する膜タンパク質であり、互いに結合する事によって、シナプスの結合を構造的に補強している。シナプスにおいてニューロセルピンは t-PA と共に N-カドヘリンの分解を調節して細胞接着に関連する事が PC12細胞を用いた研究から明らかにされ⁴³、シナプスレベルにおいてニューロセルピンが t-PA の調節を介して可塑性に関連する事が推察された。またニューロセルピンの遺伝子多型によっては家族性の痴呆を引き起こす事が報告され、ヒト脳における精神活動にも影響を及ぼす事が証明された⁴⁴。

ニューロブシン

海馬は神経成長因子 (nerve growth factor ; NGF) を必要とする。NGF は と と の 3 量体からなる。

-NGF にはセリンプロテアーゼ活性を有し、NGF 自身の活性化に関与すると考えられている。そこで海馬に由来するプロテアーゼを検索する目的で、-NGF の遺伝子配列をモチーフにして RT-PCR (reverse transcription-polymerase chain reaction) のプライマーが作製され、海馬 cDNA (complementary DNA) ライブラリーから新規セリンプロテアーゼがクローニングされた⁴⁵⁾。本遺伝子はトリプシンとの相同性が高いためニューロブシンと命名された。遺伝子の発現部位は海馬と扁桃体に極めて強く発現し、辺縁系の機能に関与する事が示唆された。実験的に動物に癲癇を起こすモデルとしてキンドリングがある。キンドリングにより脳内の広範囲で癲癇性の焦点を形成させ、神経細胞を興奮させると、ニューロブシン遺伝子の発現量およびタンパク質量が増加した^{46, 47)}。ニューロブシンのタンパク質量は増加している事が判明したが、その大部分がプロテアーゼの酵素活性を示さない不活性型すなわち前駆体であった。癲癇誘発前に脳内に注入されたニューロブシンの中和抗体によって癲癇が抑制された事から、神経活動にニューロブシンのプロテアーゼ活性は関与する事が示唆された⁴⁶⁾。細胞内においてニューロブシンは可溶性画分に存在し、分泌顆粒に存在しない⁴⁸⁾。そのため翻訳後に分泌および放出の過程を経て、細胞外で不活性型としてとどまり、何らかの活性化の機構が介在しセリンプロテアーゼの酵素活性が発揮されると考えられる。海馬標本を灌流し、電気刺激を与え直ちに酵素活性を測定するとニューロブシンの強力なプロテアーゼ活性が検出された⁴⁹⁾。したがって生理的な活動に依存してニューロブシンの不活性型から活性型への変換が直ちに脳内で起こる事が考えられる。

神経細胞の可塑性におけるニューロブシンの作用はどのようなものだろうか。海馬スライスを用いた LTP の検討から⁵⁰⁻⁵²⁾、LTP 形成においてニューロブシンの活性が関与する過程が存在した。ニューロブシンの遺伝子欠損 (NP-KO) マウス海馬を用いた検討から、ニューロブシンがない場合でも LTP が成立する。しかし、LTP の形成時に活性型ニューロブシンを添加すると、ある至適濃度において LTP の形成を強化する事が判明した。一方、ニューロブシンの中和抗体を添加すると、LTP の発現が減弱した。またニューロブシンの活性が関与する時間は LTP の誘導の始め

の 5 分間であった。ニューロブシンが LTP の形成を修飾することからシナプスレベルでの何らかの作用を予想させる。

シナプスにおけるニューロブシンの作用は何だろうか。そのため、ニューロブシンの脳内の内因性の基質を検討しなければならない。シナプス間隙に存在する細胞外タンパク質として、シナプスの接着や脱着に関わると考えられている接着因子である N-カドヘリン、ラミニン、L1、インテグリンが知られている^{41, 42, 53-55)}。in vitro ではニューロブシンは L1 やその他の接着因子を切断する事ができる⁴⁸⁾。脳内の L1 含有シナプスにおけるニューロブシンの作用の有無を検討するために、NP-KO マウスを用いた L1 の免疫電顕による詳細な形態観察から興味深い事実がわかった⁵⁶⁾。シナプスは前述のように、シナプス前部、シナプス間隙およびシナプス後部に分けられる。電子顕微鏡によりシナプスの構造は、シナプス前部はこぶ状の膨らみとして認められ、シナプスポタン (synaptic bouton) と呼ばれる。一方シナプス後部の構造は棘状のスパイン (spine) と呼ばれる。図 1 にシナプスが模式的に描かれている。シナプスポタンがシナプスを形成しない未熟な状態にある時をオーファン (orphan; 親のない, 片親) の状態と呼ぶ。シナプスが成熟するにつれ、ポタンとスパインとは強固に対峙し、ポタンは親であるスパインを見いだしたので、オーファンポタンからシナプスポタンに変化する。シナプスにおいてシナプス後肥厚部 (postsynaptic density; PSD) を伴うシナプスは成熟したシナプスと考えられる。これはシナプスの構造な変化であり可塑性と考えられる。逆の過

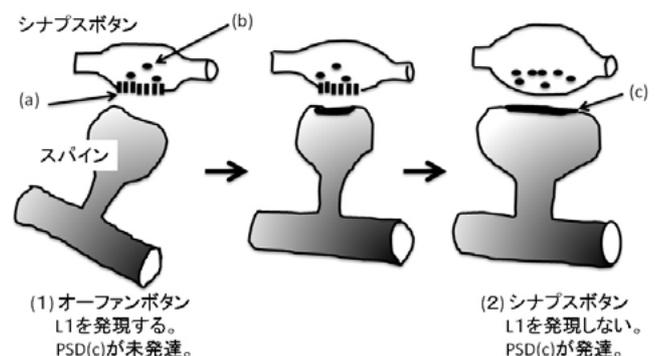


図 1 シナプスの成熟過程

(1) 未熟なシナプスは接着因子である L1 (a) をシナプス前部 (シナプスポタン) に発現し、内部に神経伝達物質を蓄積するシナプス性小胞 (b) を有する。このような状態をオーファンポタンという。(2) シナプスが成熟するにつれ、シナプス後肥厚部 (postsynaptic density) すなわち PSD (c) が発達し、L1 が陰性になった成熟形のシナプスポタンに変化する。

程はシナプスの解離を意味する。オーファンボタンに接着因子である L1 (図 1-1) が発現していた。しかし、シナプスが成熟するにつれボタンやスパインが大きくなると、シナプスポタンから L1 が観察されなくなった。L1 陽性のシナプスが、NP-KO マウスの海馬において wild タイプのマウス海馬よりも増加し、ウエスタンブロット法によっても確かに L1 の含量は増加している事が明らかにされた。また、NP-KO マウスの海馬に活性化ニューロプシンを注入すると、L1 陽性のシナプスは減少し、wild タイプのマウス海馬における L1 陽性率にまで減少した。したがって、ニューロプシンはシナプスにおいて L1 を基質として L1 を切断しシナプスの成熟に関係すると考えられる。このようにニューロプシンの役割は L1 を切断することによって構造的変化をシナプスにもたらし、シナプスの可塑性に寄与すると考えられる。

ヒトとチンパンジーの遺伝子を比較した研究からニューロプシンに関して興味深い知見が得られた。ニューロプシンはスプライシング変異体によってタイプ 1 型とタイプ 2 型に分けられる⁵⁷⁾。チンパンジーと人の遺伝子において、タイプ 2 型はヒトにしか見いだせなかった。チンパンジーとヒトの遺伝子の差は非常にわずかであるが⁵⁸⁾、そのわずかな遺伝子にタイプ 2 型ニューロプシン遺伝子が含まれていた⁵⁹⁾。またタイプ 1 型はヒト脳において、胎児よりも成人個体の辺縁系、とりわけ海馬および扁桃核で継続的に強く発現し、成人個体の生涯にわたる記憶学習機能にニューロプシンの作用が関連している可能性も否定できない。また、精神疾患におけるニューロプシンのシナプス構造への可塑的な影響が関与する可能性があり、今後のこのような視点から研究が展開される。

おわりに

癲癇の術後知見から記憶の形成に関して画期的な研究が始まり、また近年、癲癇動物から神経可塑性の領域にプロテアーゼが導かれた。神経可塑性は興奮性の受容体や細胞内のカルシウムイオン濃度の増加に依存する事は早くから気付かれていた。それに加えて、可塑的な変化が一過性の変化から長期的な変化に移行するためにはシナプスの構造的な変化が重要である。その過程に細胞内の骨格の再編やシナプス膜の肥厚および細胞接着因子やプロテアーゼが中心的な役割を果たすと考えられてきた。また、脳内プロテアーゼとそのインヒビターの遺伝的な変異が、重篤な中枢神経系の疾患の原因になりうる可能性も示された。したがって、神経可塑性における脳内プロテアーゼの機能の解明が

待たれる。

文 献

- 1) Frisk V. and Milner B: The relationship of working memory to the immediate recall of stories following unilateral temporal or frontal lobectomy. *Neuropsychologia* 28, 121-135, 1990
- 2) Milner B: Disorders of learning and memory after temporal lobe lesions in man. *Clin Neurosurg* 19, 421-446, 1972
- 3) Milner B: Psychological aspects of focal epilepsy and its neurosurgical management. *Adv Neurol* 8, 299-321, 1975
- 4) Smith ML, Milner B: The role of the right hippocampus in the recall of spatial location. *Neuropsychologia* 19, 781-793, 1981
- 5) Andersen P, Blackstad TW, et al: Location and identification of excitatory synapses on hippocampal pyramidal cells. *Exp Brain Res* 1, 236-248, 1966
- 6) Andersen P, Bliss TV, et al: Lamellar organization of hippocampal excitatory pathways. *Acta Physiol Scand* 76, 4A-5A, 1969
- 7) Andersen P, Lomo T: Control of hippocampal output by afferent volley frequency. *Prog Brain Res* 27, 400-412, 1967
- 8) Bliss TV, Lomo T: Plasticity in a monosynaptic cortical pathway. *J Physiol* 207, 61P, 1970
- 9) Bliss TV, Lomo T: Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 232, 331-356, 1973
- 10) Baxter DA, Bittner GD, et al: Proc Natl Acad Sci USA 82, 5978-5982, 1985
- 11) Kuhnt U, Hess, G, et al: Statistical analysis of long-term potentiation of large excitatory postsynaptic potentials recorded in guinea pig hippocampal slices: binomial model. *Exp Brain Res* 89, 265-274, 1992
- 12) Malinow R: Transmission between pairs of hippocampal slice neurons: quantal levels, oscillations, and LTP. *Science* 252, 722-724, 1991
- 13) Minota S, Kumamoto, E, et al: Long-term potentiation induced by a sustained rise in the intraterminal Ca²⁺ in bull-frog sympathetic ganglia. *J Physiol* 435, 421-438, 1991

- 14) Voronin LL: Quantal analysis of hippocampal long-term potentiation. *Rev Neurosci* 5, 141-170, 1994
- 15) Voronin LL, Kunt U, et al: A quantal analysis of the long-term potentiation of the total postsynaptic neuronal potentials in surviving hippocampal slices. *Neurofiziologija* 22, 465-472, 1990
- 16) Yamamoto C: Memory, learning and glutamate receptor. *Rinsho Shinkeigaku* 29, 1526-1528, 1989
- 17) Nakanishi, S., Nakajima, Y., Masu, M., Ueda, Y., Nakahara, K., Watanabe, D., Yamaguchi, S., Kawabata, S., and Okada, M. Glutamate receptors: brain function and signal transduction. *Brain Res Brain Res Rev* 26, 230-235, 1989
- 18) Sakimura K, Morita T, et al: Primary structure and expression of the gamma 2 subunit of the glutamate receptor channel selective for kainate. *Neuron* 8, 267-274, 1992
- 19) Qian Z, Gilbert M.E, et al: Tissue-plasminogen activator is induced as an immediate-early gene during seizure, kindling and long-term potentiation. *Nature* 361, 453-457, 1993
- 20) Sappino AP, Madani, R, et al: Extracellular proteolysis in the adult murine brain. *J Clin Invest* 92, 679-685, 1993
- 21) Frey U, Muller, M, et al: A different form of long-lasting potentiation revealed in tissue plasminogen activator mutant mice. *J Neurosci* 16, 2057-2063, 1996
- 22) Lochner JE, Honigman LS, et al: Activity-dependent release of tissue plasminogen activator from the dendritic spines of hippocampal neurons revealed by live-cell imaging. *J Neurobiol* 66, 564-577, 2006
- 23) Lochner J E, Kingma M, et al: Real-time imaging of the axonal transport of granules containing a tissue plasminogen activator/green fluorescent protein hybrid. *Mol Biol Cell* 9, 2463-2476, 1998
- 24) Madani R, Hulo S, et al: Enhanced hippocampal long-term potentiation and learning by increased neuronal expression of tissue-type plasminogen activator in transgenic mice. *EMBO J* 18, 3007-3012, 1999
- 25) Madani R, Kozlov S, et al: Impaired explorative behavior and neophobia in genetically modified mice lacking or overexpressing the extracellular serine protease inhibitor neuroserpin. *Mol Cell Neurosci* 23, 473-494, 2003
- 26) Chen ZL, Indyk JA, et al: Neuronal death in the hippocampus is promoted by plasmin-catalyzed degradation of laminin. *J Neurosci* 19, 9813-9820, 1999
- 27) Chen Z L, Indyk JA et al: The hippocampal laminin matrix is dynamic and critical for neuronal survival. *Mol Biol Cell* 14, 2665-2676, 2003
- 28) Chen ZL, Strickland S: Neuronal death in the hippocampus is promoted by plasmin-catalyzed degradation of laminin. *Cell* 91, 917-925, 1997
- 29) Gray, K., and Ellis K : Activation of pro-BDNF by the pericellular serine protease plasmin. *FEBS Lett* 582, 907-910, 2008
- 30) Nicole, O., Docagne F, et al: The proteolytic activity of tissue-plasminogen activator enhances NMDA receptor-mediated signaling. *Nat Med* 7, 59-64, 2001
- 31) Bennur, S., Shankaranarayana Rao, BS, et al: Stress-induced spine loss in the medial amygdala is mediated by tissue-plasminogen activator. *Neuroscience* 144, 8-16, 2007
- 32) Muller CM and Griesinger CB: Tissue plasminogen activator mediates reverse occlusion plasticity in visual cortex. *Nat Neurosci* 1, 47-53, 1998
- 33) Pawlak R, Magarinos A, et al: Tissue plasminogen activator in the amygdala is critical for stress-induced anxiety-like behavior. *Nat Neurosci* 6, 168-174, 2003
- 34) Schaefer U, Machida T, et al: The plasminogen activator system modulates sympathetic nerve function. *J Exp Med* 203, 2191-2200, 2006
- 35) Osterwalder T, Contartese, J, et al: Neuroserpin, an axonally secreted serine protease inhibitor. *EMBO J* 15, 2944-2953, 1996
- 36) Krueger SR, Ghisu GP, et al: Expression of neuroserpin, an inhibitor of tissue plasminogen activator, in the developing and adult nervous system of the mouse. *J Neurosci* 17, 8984-8996, 1997
- 37) Osterwalder, T., Cinelli P, et al: The axonally secreted serine proteinase inhibitor, neuroserpin, inhibits plasminogen activators and plasmin but not thrombin. *J Biol Chem* 273, 2312-2321, 1998

- 38) Berger P, Kozlov SV, et al: Neuronal depolarization enhances the transcription of the neuronal serine protease inhibitor neuroserpin. *Mol Cell Neurosci* 14, 455-467, 1999
- 39) Cinelli P, Madani R, et al: Neuroserpin, a neuroprotective factor in focal ischemic stroke. *Mol Cell Neurosci* 18, 443-457, 2001
- 40) Arikath J, Reichardt, LF: Cadherins and catenins at synapses: roles in synaptogenesis and synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 31, 487-494, 2008
- 41) Togashi H, Abe K, et al: Cadherin regulates dendritic spine morphogenesis. *Neuron* 35, 77-89, 2002
- 42) Tanaka H, Shan, W, et al: Molecular modification of N-cadherin in response to synaptic activity. *Neuron* 25, 93-107, 2001
- 43) Lee, T. W., Coates, L. C., et al: Neuroserpin regulates N-cadherin-mediated cell adhesion independently of its activity as an inhibitor of tissue plasminogen activator. *J Neurosci Res* 86, 1243-1253, 2008
- 44) Davis RL, Shrimpton AE, et al: Familial dementia caused by polymerization of mutant neuroserpin (1999) *Nature* 401, 376-379, 1999
- 45) Chen, Z. L., Yoshida, S., Kato, K., Momota, Y., Suzuki, J., Tanaka, T., Ito, J., Nishino, H., Aimoto, S., Kiyama, H., and et al. (1995) *J Neurosci* 15, 5088-5097
- 46) Momota Y, Yoshida S, et al: Blockade of neuropsin, a serine protease, ameliorates kindling epilepsy. *Eur J Neurosci* 10, 760-764, 1998
- 47) Okabe A, Momota Y, et al: Kindling induces neuropsin mRNA in the mouse brain. *Brain Res* 728, 116-120, 1996
- 48) Shimizu-Okabe C, Yousef GM, et al: Expression of the kallikrein gene family in normal and Alzheimer's disease brain. *Neuroreport* 12, 2747-2751, 2001,
- 49) Matsumoto-Miyai K, Ninomiya A, et al: NMDA-dependent proteolysis of presynaptic adhesion molecule L1 in the hippocampus by neuropsin. *J Neurosci* 23, 7727-7736, 2003
- 50) Ishikawa Y, Horii Y, et al: Neuropsin (KLK8)-dependent and -independent synaptic tagging in the Schaffer-collateral pathway of mouse hippocampus. *J Neurosci* 28, 843-849, 2008
- 51) Komai, S., Matsuyama, T., et al: Neuropsin regulates an early phase of schaffer-collateral long-term potentiation in the murine hippocampus. *Eur J Neurosci* 12, 1479-1486, 2000
- 52) Tamura H, Ishikawa Y, et al: Neuropsin is essential for early processes of memory acquisition and Schaffer collateral long-term potentiation in adult mouse hippocampus in vivo. *J Physiol* 570, 541-551, 2006
- 53) Castellani V: The function of neuropilin/L1 complex. *Adv Exp Med Biol* 515, 91-102, 2002
- 54) Takeichi M: The cadherin superfamily in neuronal connections and interactions. *Nat Rev Neurosci* 8, 11-20, 2007
- 55) Takeuchi A, Hamasaki T, et al: Novel IgCAM, MDGA1, expressed in unique cortical area- and layer-specific patterns and transiently by distinct forebrain populations of Cajal-Retzius neurons. *Cereb Cortex* 17, 1531-1541, 2007
- 56) Nakamura Y, Tamura H, et al: Role of neuropsin in formation and maturation of Schaffer-collateral L1cam-immunoreactive synaptic boutons. *J Cell Sci* 119, 1341-1349, 2006
- 57) Izumi, A., Iijima, Y. et al: Genetic Variations of Human Neuropsin Gene and Psychiatric Disorders: Polymorphism Screening and Possible Association with Bipolar Disorder and Cognitive Functions. *Neuropsychopharmacology* 2008
- 58) The Chimpanzee Sequencing and analysis Consortium: Initial sequence of the chimpanzee genome and comparison with the human genome. *Nature* 437, 69-87, 2008
- 59) Li Y, Qian YP, et al: Recent origin of a hominoid-specific splice form of neuropsin, a gene involved in learning and memory. *Mol Biol Evol* 21, 2111-2115, 2004

Possible function of protease on brain plasticity

Yoshiharu MOMOTA

Course of Nursing, School of Health Sciences, Akita University

Synaptic plasticity is widely accepted as a fundamental hypothesis for learning and memory. The candidate molecules for synaptic plasticity is now being elucidated in the field of neuroscience. Recent studies reveal that proteases and their inhibitors in the nervous system play a role in neuronal processes related to synaptic plasticity, maintenances of extracellular environment and neuronal damages (including ischemia and familial dementia). This paper focuses on typical and well-studied proteases and protease inhibitors. Therefore, tissue type-plasminogen activator, novel serine protease, neuropsin, and serine protease inhibitor, neuroserpin are discussed.