

NMDA Receptor-Dependent LTD Requires Transient Synaptic Incorporation of Ca²⁺-Permeable AMPARs Mediated by AKAP150-Anchored PKA and Calcineurin.
Sanderson JL, Gorski JA and Dell'Acqua ML. Neuron (2016) 89:1000-15.

記憶学習の神経基盤として LTP や LTD が挙げられる。LTP も LTD も NMDA 受容体を介した Ca²⁺の流入によって引き起こされ、その後の AMPA 受容体機能の増強や低下によってもたらされる。AMPA 受容体は GluA1-GluA4 サブユニットからなり、GluA2 サブユニットは Ca²⁺の透過性を低下させるが、GluA1 ホモマーである Ca²⁺透過性の高い AMPA 受容体 (CP-AMPARs) も存在する。LTP が起こる時、PKA による GluA1S845 のリン酸化により、AMPA の挿入準備が進む。逆に、LTD が起こる時にはカルシニューリン (CaN) による S845 の脱リン酸化が起こり AMPAR の除去とエンドサイトーシスが進む。PKA と CaN は共通の足場蛋白である AKAP に結合することで GluA1 を標的としている。これまでに、AKAP-CaN シグナリングが GluA1S845 を脱リン酸化し、CP-AMPARs のシナプスへの組込を制御し、LTP を抑えたり LTD を増強したりすることが分かっている。そして、リン酸化調整による CP-AMPA のシナプスへの挿入が LTD の間にも起きている可能性が示唆されているが、AKAP-PKA または AKAP-CaN シグナリングの抑制や S845 のリン酸化の増減が LTD を抑制することになるのかについては不明であった。そこで本研究では、リン酸化 GluA1CP-AMPARs がいかんにして NMDA 依存型 LTD 誘発時に一過性にシナプスに挿入されるのかについて解析を行った。その結果、CP-AMPARs は LTD 誘発時に PKA によって確かにシナプス部位に導入されるが、その後 CaN によって取り除かれていることが示された。