

Neuron. **93**, 132-146 (2017)

Activity-Dependent Exocytosis of Lysosomes Regulates the Structural Plasticity of Dendritic Spines (神経活動依存的なリソソームのエキソサイトーシスは樹状突起スパインの形態的な可塑性を制御している)

Padamsey Z, McGuinness L, Bardo SJ, Reinhart M, Tong R, Hedegaard A, Hart ML, Emptage NJ.

Department of Pharmacology, University of Oxford, Mansfield Road, Oxford, OX1 3QT, UK.

リソソームは分解を担う細胞小器官と見なされてきたが、カルシウムを貯蔵（及び供給）する場所（Ca²⁺ストア）としての働きを示す証拠が増えてきている。本研究では著者らは海馬の錐体ニューロンにおけるリソソームのカルシウム貯蔵（及び供給）器官としての働きを解析した。著者らはまず、逆行性伝播する活動電位が、樹状突起のリソソームからのカルシウムイオンの放出を誘導することを示した。このカルシウムイオンの放出は、リソソームと細胞膜を融合させ（中性に近い pH でも活性が保たれるタンパク質分解酵素である）カテプシン B を細胞外に放出する。カテプシン B は（細胞外に存在する別のタンパク質分解酵素であり）細胞外マトリックスの再構成やシナプス可塑性を制御することで知られるマトリックスメタロプロテアーゼ 9 (MMP-9) の活性を増加させる。リソソームのカルシウムシグナル伝達や、カテプシン B の放出を抑制することで、ヘブ側に基づいて刺激することで大きくなった樹状突起スパインの形態が維持されなくなる。この障害は、活性のある MMP-9 を細胞外に加えることで正常化する。これらの発見により、神経活動依存的なリソソームからのカテプシン B のエキソサイトーシスが、MMP-9 の活性化や細胞外マトリックスの再構成を介して樹状突起スパインの長期的な形態的な可塑性を制御していることが明らかになった。