

Chang JY, Parra-Bueno P, Laviv T, Szatmari EM, Lee SR, Yasuda R.

“CaMKII Autophosphorylation Is Necessary for Optimal Integration of Ca²⁺ Signals during LTP Induction, but Not Maintenance.”

Neuron; 94: 800-808 (2017)

PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28521133>

LTP やそれに伴いスパインの大きさが增大するとき、樹状突起スパイン内の CaMKII の活性化は急速な Ca²⁺ の濃度上昇をシナプス増強へと導く最初の一步になると考えられている。基底状態では CaMKII は不活性化状態であるが、Ca²⁺ の流入により Ca²⁺/カルモジュリンが CaMKII に結合することで活性化状態となる。続いて起こる自己リン酸化 (CaMKII α はトレオニン 286、CaMKII β はトレオニン 287) により再結合は妨げられ、Ca²⁺/カルモジュリンに依存しない CaMKII の自律的な活性が起こる。これまで、トレオニン 286 をアラニンにしたノックインマウスでは、LTP や記憶学習に障害がみられた。しかしながら、この動物は繰り返しトレーニングをすることでその記憶障害を克服できることが報告されており、リン酸化は記憶の維持には不必要である可能性が示唆されている。より最近の研究では、LTP の際の CaMKII の活性が 2 光子蛍光寿命イメージング顕微鏡法により直接計測されている。その結果 CaMKII 活性は 10 秒以内の早いタイミングで起き、1 分以内には基底状態に戻ることが示されており、その活性は一時的であることが分かっている。しかしながら、スパイン可塑性が起こる際の CaMKII 活性化におけるトレオニン 286 リン酸化の正確な役割についてはまだ分かっていない。本研究では、樹状突起スパインの構造的 LTP (sLTP) における CaMKII 活性化の生化学的なステップを解明するために、2 光子蛍光寿命イメージング顕微鏡法の時間解像度を改善した。我々は、CaMKII が Ca²⁺ シグナル制御に重要であり、特にトレオニン 286 リン酸化が Ca²⁺ シグナルの制御を行うことを見出した。トレオニン 286 リン酸化が起こらないと、CaMKII α の減衰時間が速くなり、CaMKII の調整器としての能力を失う。しかしこの機能欠損は、刺激頻度を上げることで克服することができる。これらの結果より、トレオニン 286 自己リン酸化は CaMKII による Ca²⁺ 調整を促進することで起こるスパイン可塑性の誘発に必要であるが、可塑性維持には重要でないことが示された。