

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H05571

研究課題名(和文) シナプス機能indicatorを用いたin vivo imagingの展開

研究課題名(英文) In vivo imaging of synaptic plasticity

研究代表者

松井 秀彰(Matsui, Hideaki)

新潟大学・研究推進機構・准教授

研究者番号：60710853

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 17,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではシナプス後膜に存在するAMPA型受容体の特異的に可視化することにより、シナプスの可塑的かつ動的な機能変化を生体で観察および解析可能にすることを目的とした。神経初代培養細胞を使ったchemical LTPやchemical LTDに対して、我々が作成したindicatorはそれぞれシグナル上昇、減少を呈した。現在は海馬スライスとゼブラフィッシュin vivoにおける応用を継続中である。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aimed to visualize AMPA receptor specifically at the post synaptic membrane and to observe and monitor the plastic and dynamic changes of synaptic functions. In primary neurons, our indicator successfully enables visualization of synaptic functions during chemical LTP or LTD. We have continued to utilize this indicator for hippocampal slice and zebrafish in vivo.

研究分野：神経科学

キーワード：シナプス可塑性

1. 研究開始当初の背景

中枢神経系はニューロンの活動およびニューロン同士の情報伝達効率の制御によってその機能をなす。近年のイメージング技術の進歩で、特に小型の実験動物では、カルシウムイメージング等を用いて神経活動を *in vivo* でリアルタイムにモニターすることが可能であり、申請者は実際に中枢神経の機能地図を作製した。しかしながらニューロン同士の情報伝達効率の変化を、つまりシナプス機能の変化を *in vivo* でとらえることは難しく、生体脳でいつ、どこでシナプス結合の強化や減弱が行われているかは多くの場合不明である。

2. 研究の目的

本研究ではシナプス後膜に存在する AMPA-R を特異的に可視化することにより、シナプスの可塑的かつ動的な変化を観察可能とする。そのことにより *in vivo* でリアルタイムのシナプス機能の変化を追跡および解析可能にすることを目的とする。

またシナプス機能の異常があると想定される、あるいは原因であると推測される精神神経疾患は多数存在数する。そこで精神神経疾患モデル動物を作製し、その中枢神経におけるシナプス機能の動的な異常を GEPI を用いることで同定する。

3. 研究の方法

シナプス機能の動的変化を可視化するために、AMPA-R と PSD95 の複合体形成を利用する。申請者が既に関与したものを基盤にし、split Venus 再構築の最適化を行う事で、より優れた Genetically Encoded Plasticity Indicator (GEPI) を開発する。さらに GEPI をゼブラフィッシュなどの小型魚類の中枢神経に発現させる事で、可視化を通して非侵襲に中枢神経全体をとらえ、シナプスレベルから神経回路レベルまで解析する事が可能にする。それらを活用し、学習や慣れにおけるシナプス機能の動的変化をとらえる。

また精神神経疾患モデル動物を同じくゼブラフィッシュを中心に用いて作製し、その中枢神経におけるシナプス機能の動的な異常を GEPI を用いることで *in vivo* でリアルタイムで同定する。

4. 研究成果

神経初代培養細胞を使った chemical LTP (Long term potentiation: 長期増強) や chemical LTD (Long term depression: 長期抑制) に対して、作成した GEPI はそれぞれシグナル上昇、減少を呈した。また様々な GEPI を比較することで、どのような construct がシグナル観察に最適化を検証した。現在は海馬スライスとゼブラフィッシュ *in vivo* における応用を継続中である。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計6件)

Matsui, H.*, Ryosuke, T. Parkinson's Disease pathogenesis from the viewpoint of small fish models. J Neural Transm 125(1):25-33, 2018.

Matsui, H.*, Matsui, N. Cerebrospinal fluid injection into adult zebrafish for disease research. J Neural Transm 124(12):1627-1633, 2017.

Matsui, H.*, Sugie, A. An optimized method for counting dopaminergic neurons in zebrafish. Plos One 12(9): e0184363, 2017.

Matsui, H.* Dopamine system, cerebellum, and nucleus ruber in fish and mammals. Dev Growth Differ 59(4): 219-227, 2017.

Matsui, H.* The Use of Fish Models to Study Human Neurological Disorders. Neurosci Res 120: 1-7, 2017. (Cover article)

Sugie, A., Möhl, C., Hakeda-Suzuki, S., Matsui, H., Suzuki, T., Tavosanis, G. Analyzing synaptic modulation of Drosophila photoreceptors after exposure to prolonged light. J Vis Exp 120 (2017).

〔学会発表〕(計2件)

Matsui H. 小型魚類を用いた神経疾患研究 **第57回神経学会** 神戸 神戸国際会議場 2016/5/18~21 (Hot Topics シンポジウム: 神経疾患解明のためのモデル動物: 線虫から霊長類モデルまで)

Matsui H. 小型魚類の神経系のヒトとの類似と相違 **第38回日本分子生物学会** 神戸 神戸国際会議場 2015/12/1-4 (一般口演、ポスター発表)

〔図書〕(計2件)

松井秀彰*. 興奮毒性. **パーキンソン病(第2版)-基礎・臨床研究のアップデート-**

松井秀彰*. 小型魚類を用いた神経精神疾患研究. **ブレインサイエンス・レビュー2017** 253-270, 2017 (2/15 発行)

〔その他〕

ホームページ等

http://www.bri.niigata-u.ac.jp/~neuroscience_of_disease/index.html

および

<https://www.irp.niigata-u.ac.jp/business/tenure-track/tt-researcher/matsui-hideaki/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

松井秀彰 (MATSUI, Hideaki)

新潟大学 研究推進機構 准教授

研究者番号 : 60710853