

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2016～2020

課題番号：16H06456

研究課題名(和文)神経突起コンパートメント化によるスクラップ&ビルド

研究課題名(英文)Dynamic regulation of neural circuit remodeling by scrap & build system

研究代表者

榎本 和生 (Emoto, Kazuo)

東京大学・大学院理学系研究科(理学部)・教授

研究者番号：80300953

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 186,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、変態期におけるショウジョウバエ感覚ニューロンの回路リモデリングを解析モデルとして、シナプス、軸索、樹状突起など神経コンパートメントを、ニューロンが選択的に除去・再生する分子細胞メカニズムを明らかにすることが目的である。感覚ニューロンの軸索末端に位置するプレシナプスが、変態期の初期24時間に除去されることを新たに発見した。さらに、分子遺伝学的な網羅的スクリーニングを実施し、複数の候補因子を単離した。これらの候補因子の解析から、軸索末端の局所においてタンパク質分解システムが、シナプスの選択的な除去の制御に関わる可能性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳神経回路の可塑性と頑強性は、神経細胞が自らの突起やシナプスの一部を選択的に除去もしくは付加できる能力に起因するが、その制御メカニズムについてはほとんど理解されていない。本研究を推進することにより、神経回路スクラップ&ビルドを制御する新たな分子細胞基盤と作動原理を明らかにし、研究分野を牽引できる可能性が高い。また、神経回路スクラップ&ビルド異常が自閉症など発達障害の一因であることが指摘されており、本研究を推進することにより、神経回路スクラップ&ビルドを担う基本分子メカニズムを明らかにすることは、将来的に発達障害の予防や治療に貢献し得る基礎データやモデルシステムを提供できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Developing neurons often remove existing compartments such as axons, dendrites, and synapses to refine functionally nascent circuits in a compartment-specific manner, yet how neurons selectively eliminate distinct compartments remains elusive. *Drosophila* sensory neurons provide an excellent model system to investigate the molecular and cellular mechanisms underlying developmental neuronal remodeling, as larval neurons are extensively remodeled to establish adult-specific circuits during metamorphosis. For the past decade, we have studied the mechanisms of developmental dendrite pruning in *Drosophila* sensory neurons during metamorphosis. Here we show that presynapses/axons as well as dendrites are eliminated in *Drosophila* sensory neurons during metamorphosis. To understand the molecular mechanisms of the presynapse/axon elimination, we performed a genetic screen and found that the ubiquitin proteasome system is required for the presynapse/axon elimination as well as dendrite pruning.

研究分野：神経科学

キーワード：可塑性 シナプス 樹状突起 ショウジョウバエ 変態

1. 研究開始当初の背景

脳神経回路の大まかなネットワークは胎児期に形成されるが、出生直後の脳神経回路は、混線や断線を多数含む機能的に未熟な状態にある。その後の発達段階において、余分な神経回路を除去しつつ新たな回路が付加されることにより機能的な情報処理回路へと成熟する。このような脳発達期における神経回路スクラップ&ビルドの不全が自閉症など発達障害の一因となる可能性が指摘されているが、簡便な解析モデルが確立されていないために、その分子細胞基盤はほとんど解明されていない。

2. 研究の目的

本研究では、ショウジョウバエ感覚ニューロンを解析モデルとして、神経突起コンパートメント形成と除去を担う分子基盤を包括的に解明するとともに、同定した因子群の機能をショウジョウバエとマウスで並行して検証することにより普遍性と多様性を抽出する。さらに、新生突起の付加を担う時空間制御機構を明らかにする。並行して光遺伝学により神経突起コンパートメント形成と除去を操作する新規手法の開発に取り組む。

3. 研究の方法

【1】不要神経突起コンパートメント形成と選択的除去を担う分子基盤

ゲノムワイド RNAi ノックダウン法により、神経突起コンパートメント形成を担う分子群の網羅的スクリーニングを行う。

【2】新たな神経突起付加の時空間制御機構

ショウジョウバエ変態の神経回路スクラップ&ビルドでは、「不要神経回路の除去」と「新たな回路の付加」が順次進行するが、最近の申請者の解析から、神経突起の除去と付加は何らかのメカニズムを介して時空間的に連動している可能性が示唆された。そこで、超解像度ライブイメージング法により、突起除去と付加を連動させる細胞メカニズムを探索する。

【3】光遺伝学による神経回路スクラップ&ビルド操作手法の開発

光遺伝学的手法を用いて細胞局所のシグナルを操作することにより、神経突起・シナプスを自在に除去もしくは付加できる新技術を開発する。

4. 研究成果

細胞骨格や細胞内輸送の制御に関わる DCX 様キナーゼ (DCLK) の異なるスプライシングアイソフォームが、マウス脳の発達段階において異なるニューロンに発現し、さらに軸索や神経突起など異なるコンパートメント形成に関与する可能性を示した (Bergoglio et al. NSR 2021)。また、マイクロ RNA である mir-87 が、樹状突起再生に必須であり、転写因子 Ttk の発現を抑制することにより、樹状突起伸長を促すことを示した (Kitatani et al. PLoS Genet 2020)。さらに、遺伝子改変型アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを作成し、それを用いて特定のマウスニューロンの神経突起を可視化・操作する方法を確立した (Togashi et al. Front Cell Neurosci 2021)。これにより、光遺伝学ツールを特定のニューロンに発現して操作することが可能となっ

た。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Bergoglio E, Suzuki IK, Tsuji M, Togashi K, Takeuchi S, Koizumi H & Emoto K	4. 巻 170
2. 論文標題 Spatial and temporal diversity of DCLK1 isoforms in the developing mouse cortex.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 154-165
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neures.2020.12.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hiroshi Hamamoto*, Suresh Panthe*, Atmika Paudel, Kenichi Ishii, Jyunichiro Yasukawa, Su Jie, Atsushi Miyashita, Hiroaki Itoh, Kotaro Tokumoto, Masayuki Inoue, Kazuhisa Sekimizu	4. 巻 12
2. 論文標題 Serum apolipoprotein A-I potentiates the therapeutic efficacy of lysocin E against Staphylococcus aureus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 6364
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-021-26702-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Utashiro N, Williams CR, Parrish JZ, Emoto K.	4. 巻 8
2. 論文標題 Prior activity of olfactory receptor neurons is required for proper sensory processing and behavior in Drosophila larvae.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 8580
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-018-26825-3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Yoshino J, Morikawa R, Hasegawa E, Emoto K	4. 巻 27
2. 論文標題 Neural circuitry that evokes escape behavior in response to nociceptive stimuli in Drosophila larvae.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Curr Biol	6. 最初と最後の頁 2499-2504
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cub.2017.06.068.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koizumi H, Fujioka H, Togashi K, Thompson J, Yate J, Gleeson J, Emoto K	4. 巻 77
2. 論文標題 DCLK1 phosphorylates the microtubule-associate protein MAP7D1 to promote axonal elongation in cortical neurons.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Dev Neurobiol	6. 最初と最後の頁 493-510
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/dneu.22428	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計20件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Kotaro Furusawa, Kenichi Ishii, Kazuo Emoto
2. 発表標題 Protein degradation systems in functional remodeling of Drosophila nociceptive circuits
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹内俊祐、清水貴美子、深田吉孝、榎本和生
2. 発表標題 Cellular and Molecular Mechanisms of Circadian Regulation in the Mouse Olfactory System
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Haruka Kobayashi, Masato Tsuji, Kazuo Emoto
2. 発表標題 Neural mechanisms that control the initiation and termination of fear
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山内優季、鈴木郁夫、榎本和生
2. 発表標題 種固有の脳サイズを決める組織間発生制御メカニズムの探索
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuto Nishizuka, Masato Tsuji, Emoto Kazuo
2. 発表標題 Antidepressant-Responsive Anhedonia in Drosophila
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Aika Saito, Akira Uematsu, Kazuo Emoto
2. 発表標題 In vivo calcium imaging in the ventral hippocampus during fear extinction
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Haruka Kobayashi, Masato Tsuji, Kazuo Emoto
2. 発表標題 Neural mechanisms that control the initiation and termination of fear
3. 学会等名 日本ショウジョウバエ学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林遥香、辻真人、榎本和生
2. 発表標題 恐怖による逃避行動の持続時間を規定する神経メカニズムの解明
3. 学会等名 日本動物学会米子大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuto Nishizuka, Masato Tsuji, Emoto Kazuo
2. 発表標題 Antidepressant-Responsive Anhedonia in Drosophila
3. 学会等名 日本動物学会米子大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中野陽介、鈴木郁夫、榎本和生
2. 発表標題 大脳皮質進化を駆動したヒト特異的重複遺伝子の網羅的探索
3. 学会等名 日本動物学会米子大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 望月祐希、植松朗、榎本和生
2. 発表標題 マウスにおける恐怖消去学習を制御する視床皮質投射
3. 学会等名 日本動物学会米子大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Xuanhao Zhou, Ikuo K. Suzuki, Kazuo Emoto
2. 発表標題 A long-term tracking of a single cortical progenitor in the nascent organoid culture
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 逸見知世、石井健一、榎本和生
2. 発表標題 発達初期における「細切れ睡眠」の制御メカニズムの解明
3. 学会等名 日本動物学会関東支部第74回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石渡麗依那、鈴木郁夫、榎本和生
2. 発表標題 ヒト固有遺伝子NOTCH2NLによるヒトらしい神経回路形成メカニズム
3. 学会等名 日本動物学会関東支部第74回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 植村友貴、辻真人、榎本和生
2. 発表標題 全脳の自発活動パターンが、感覚応答を制御するメカニズムの解明
3. 学会等名 日本動物学会関東支部第74回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本吉真菜、石井健一、榎本和生
2. 発表標題 ショウジョウバエ幼虫における痛覚応答の日内変動
3. 学会等名 日本動物学会関東支部第74回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuo Emoto
2. 発表標題 Calcium control of neural development and remodeling
3. 学会等名 CSHA Neuroscience Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuo Emoto
2. 発表標題 Calcium signaling in spatio-temporal regulation of neuronal development and remodeling
3. 学会等名 Annual Meeting of European Developmental Biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kazuo Emoto
2. 発表標題 Calcium signaling in spatio-temporal regulation of neuronal development and remodeling
3. 学会等名 The 48th NIPS international Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kazuo Emoto
2. 発表標題 Neuronal basis for emotion in invertebrates
3. 学会等名 Invited seminar series in Department of Biology at University of British Columbia (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 坪子理美、石井健一	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中央公論新社	5. 総ページ数 1
3. 書名 遺伝子命名物語-名前に秘められた生物学のドラマ (中公新書ラクレ, 742) 中央公論新社	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	小澤 岳昌 (Ozawa Takeaki) (40302806)	東京大学・大学院理学系研究科(理学部)・教授 (12601)	
研究分担者	今井 猛 (Imai Takeshi) (70509851)	九州大学・医学研究院・教授 (17102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計1件

国際研究集会 CSHA Neuroscience Meeting	開催年 2018年～2018年
-------------------------------------	--------------------

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------