

令和 2 年 5 月 29 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H01387

研究課題名(和文) シナプス前部と後部の相互作用機構

研究課題名(英文) Mechanism of pre- and post-synaptic interactions

研究代表者

岡部 繁男 (OKABE, SHIGEO)

東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・教授

研究者番号：60204012

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,300,000円

研究成果の概要(和文)：軸索構造の一部であるシナプス前部と、樹状突起の構造の一部であり受容体が集積するシナプス後部が結合することでシナプスはその機能を発揮する。本研究ではシナプス前部とシナプス後部の間での相互作用がシナプス自体の機能、発達、リモデリングをどのように制御するのかを検討した。主要な成果として、シナプス形成と安定化を負に制御する分子としてのBMP4の分泌機構とそれによるシナプス形成の阻害を個体レベルで証明した。また構造化照明による超解像イメージングと画像処理技術を最適化することで、スパインの3次元構造の定量的な解析手法を実現し、この手法を活用して活動依存的なスパイン構造変化を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳内での神経回路の発達はヒトでは生後の数年間に起こり、その障害は自閉スペクトラム症などの疾患に深く関与するが神経回路発達の制御機構には不明の点が多い。神経回路の発達は軸索と樹状突起が接触してシナプスを形成することによって進む。本研究では神経細胞の二つの異なる突起である軸索と樹状突起の接触によってシナプスの形成と安定化がどのように制御されるのかを解析し、軸索から放出される因子や樹状突起側に作られる微小突起(スパイン)の頭部に形成される軸索との特徴的な接触構造が重要な制御要素であることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Neuronal synapses express their function triggered by binding of presynaptic structure, a structural component of the axon, and post-synaptic structure, a part of dendritic compartment accumulating neurotransmitter receptors. In this study, we studied how the interaction between pre- and post-synaptic components regulates synaptic functions, development, and remodeling. One of our significant findings is the identification of BMP4 as a factor that is secreted from the axon and negatively regulates synapse formation and stabilization. We also optimized the structured illumination microscopy and image processing techniques for the realization of quantitative 3D analysis of dendritic spines. The method was applied to structural remodeling of dendritic spines associated with neuronal activity.

研究分野：分子神経生物学

キーワード：イメージング シナプス形成 神経回路 スパイン

1. 研究開始当初の背景

中枢神経シナプスの機能制御、発達、リモデリングについてはこれまで多くの研究があり、細胞内分子による制御機構については多くの知見が得られている。特にシナプス前部におけるシナプス小胞の開口放出のメカニズムや、シナプス後部におけるシナプス可塑性の誘導に伴う情報伝達のメカニズムやシナプス形態の変化、神経伝達物質受容体の分布変化について、その理解が進んでいる。これに対して、シナプス前部と後部の間での協調的な機能制御やシナプス発達およびリモデリングの制御については現時点では不明の点が多く残されている。シナプス接着分子の機能解析によって、シナプス形成の初期過程やシナプス特異性の出現の過程でのこれら分子の役割の理解は進んだが、分子動態やシナプスの形態情報と合わせてシナプス前部と後部の間での協調的な制御機構を理解する研究は遅れている。

本研究ではこれまでに得た大脳皮質、海馬、小脳などでのシナプスイメージングの研究の成果を踏まえて、シナプス前部と後部の間での協調的な機能制御の分子機構の解明を目指した。

2. 研究の目的

本研究では以下の3点について研究期間内に分子機構の解明や形態・機能相関を示すデータの取得を目指した。

(1) シナプス前部から放出されシナプス形成を抑制する分子の作用機構の解明

応募者は過去に小脳プルキンエ細胞のシナプス形成において軸索側から放出される Cbln1 が軸索上の neurexin に結合し、一方で樹状突起側の GluD 分子に結合してシナプス発達を促進することを報告した (Neuron 2012)。軸索側から放出されるシナプス形成を制御する分子が、同じプレ側で膜分子と結合してその作用を発揮するという現象はユニークなものであり、同様の分子機構が他のシナプスにおいても存在するかどうかを知ることが必要である。そのために海馬の錐体細胞を対象として軸索側からのシナプス制御因子を検索し、候補分子のシナプス制御機構の全容を明らかにすることを目指した。

(2) シナプス前部と後部の形態変化の特徴抽出と形態・機能相関の解明

これまでのシナプス解析技術ではシナプス、特にスパインの形態変化をナノスケールで捉えることは困難であったが、新しく開発した構造化照明法と画像解析技術を組み合わせた手法により、スパインシナプスのナノスケールでの構造変化を定量的に解析することが可能になった。この方法論をシナプス前部と後部の間での協調的な形態変化の解析に活用して、形態変化からシナプス機能の変化が引き起こされる可能性について検証することを計画した。

(3) シナプス前部によるシナプス動態制御機構の生体内での解析

応募者は個体レベルでのシナプスイメージングを二光子顕微鏡を活用して行い、発達障害の一つである自閉症のモデル動物の大脳皮質におけるシナプス動態が亢進していることを見出した (Nat. Commun. 2014)。この研究の過程で、大脳皮質の錐体細胞に形成されるシナプスの中で、皮質間の投射を受けるスパインシナプスの安定性は低いものに対して、視床投射を受けるスパインシナプスは極めて安定であることを知った。これはシナプス前部の違いによって、樹状突起上で近接するスパインであってもその安定性に大きな違いがあることを示している。本研究ではこのような近接して樹状突起上に存在するシナプスの制御機構について新しい解析手法を開発することを目指した。

3. 研究の方法

本研究では以下の3点について研究期間内に分子機構の解明と形態・機能相関を示すデータの取得をそれぞれ異なったアプローチにより目指した。

(1) シナプス前部から放出されシナプス形成を抑制する分子の作用機構の解明

海馬の興奮性シナプスの形成およびリモデリングを制御する分子を同定するために、回路の興奮性を上下させた際に発現量が変化する液性因子を網羅的に検索した。その結果から候補分子を決定し、候補分子について培養海馬神経細胞を用いてその局在、動態、シナプスへの影響を解析した。また候補分子のノックアウトマウス由来の培養海馬神経細胞を用いてシナプスの形態と機能を解析した。更にこの候補分子の flox マウスを用いて胎児期に Cre 遺伝子を大脳皮質の錐体細胞に導入し、細胞特異的な遺伝子欠損を誘導した。このマウスの軸索とシナプス前部の動態を二光子励起顕微鏡を用いて個体レベルで解析した。

(2) シナプス前部と後部の形態変化の特徴抽出と形態・機能相関の解明

興奮性シナプスのシナプス後部には樹状突起スパインと呼ばれる 1 ミクロン以下の微小突起が形成される。この構造の詳細を解析するために、構造化照明による超解像顕微鏡イメージングを用いて培養海馬神経細胞におけるスパインの微細構造の定量解析を実現した。更に得られた 3 次元超解像画像データを画像処理と数理解析の手法を活用して解析した。数理解析の手法は自動

化し、効率の良いパイプラインとして確立した。更にこの微細構造の定量的解析手法をライブイメージング、ノックアウトマウス由来の神経細胞の解析、スパインの形態的可塑性の誘導手法と組み合わせた実験を実施した。

(3) シナプス前部によるシナプス動態制御機構の生体内での解析

これまでの研究により視床からの投射を受ける大脳皮質の錐体細胞のスパインは高度に安定化されているのに対して、大脳皮質内の他の錐体細胞からの入力を受けるスパインはその動態が高いことを見出していた。このような投射元が異なることによりスパイン側の性質が変化することをより詳細に解析するには、組織サンプルにおいてスパイン形態の超解像画像を効率よく取得する実験系が必要となるため、複数の組織レベルでの超解像イメージング手法を試み、その中で最も効率が高く信頼性の高い手法を選別した。

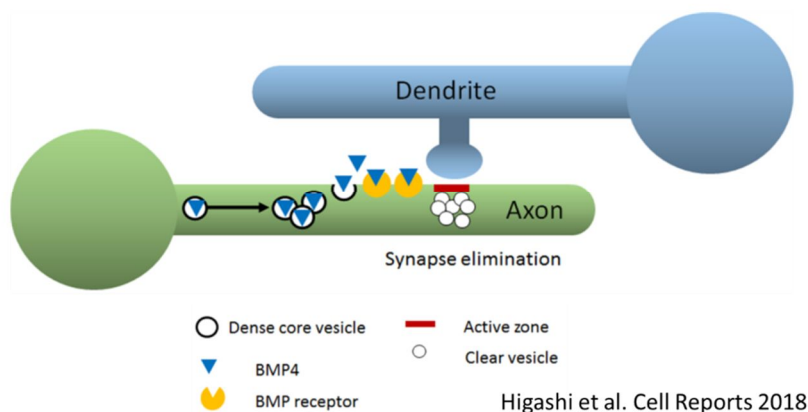
4. 研究成果

(1) シナプス前部から放出されシナプス形成を抑制する分子の作用機構の解明

海馬の興奮性シナプスの形成およびリモデリングを制御する分子を同定するために、回路の興奮性を上下させた際に発現量が変化する液性因子を網羅的に検索し、BMP4 を候補分子として以降の実験を実施した。BMP4 は軸索内を dense core vesicle 内に存在する形で両方向性に輸送され、シナプスの近傍で軸索外に放出された。この過程は神経細胞の活動により制御され、細胞外に放出された BMP4 はシナプスの近傍で BMP 受容体依存的にトラップされた。BMP4 の細胞外クラスターを近傍に持つシナプスは周囲のシナプスに比較してより急速に除去されることから、BMP4 はシナプスを不安定化する分子であると結論付けた。この仮説を支持する実験として、BMP4 を過剰発現させるとシナプス密度が低下し、BMP4 をノックアウトした神経細胞ではシナプス形成が過剰になった。BMP4 遺伝子の flox マウスを用いて胎児期に Cre 遺伝子を大脳皮質の錐体細胞に導入し、細胞特異的な遺伝子欠損を誘導した。ノックアウト細胞にシナプス前部分子と GFP の融合分子を発現させてシナプス前部を個体レベルで二光子顕微鏡によりイメージングする系を樹立した。BMP4 遺伝子を除去することでその神経細胞の軸索はより多くのシナプスを形成したが、これらのシナプスはその安定性が低下しており、過剰に形成されたシナプスの機能はむしろ低下していることが示唆された（下図）。

以上の実験結果から、神経活動が比較的低い時期に BMP4 の発現は高いレベルに維持され、その結果としてシナプスはより不安定化されてシナプスのターンオーバーは高く維持されていると考えられた。回路形成が進行し、神経活動のレベルが上昇するに従って BMP4 の発現は低下し、それによってシナプスは安定化されやすくなり、回路自体の安定化に寄与すると推定される。このようなシナプス形成にブレーキをかける分子機構が障害されると、回路発達の初期に本来除去されるべきシナプスが残り、これらのシナプスは正常に成熟し安定化することができず回路の機能不全を引き起こすと考えられた。

シナプス前部から放出されるBMP4はシナプス形成のブレーキとして働く



(2) シナプス前部と後部の形態変化の特徴抽出と形態・機能相関の解明

本項目においては構造化照明によるイメージング(SIM)と画像処理技術を最適化することで、スパインの3次元構造の定量的な解析手法を実現し、この手法を活用して活動依存的なスパイン構造変化を明らかにした。まず構造化照明による超解像顕微鏡技術を最適化して樹状突起スパインの微細形態を3次元的にとらえることが可能になった。

この手法で3次元再構築したスパインの形態は同じ試料を再度電子顕微鏡により観察して3次元再構築したスパインの形態と良く一致しており、この技術がこれまで電子顕微鏡観察という時間と手間のかかる手法の代替となることを示している（次ページ図）。次にこの手法でスパイン形態の特徴を数理科学の手法を用いて抽出した所、スパイン頭部に凹みがある場合を発見し、

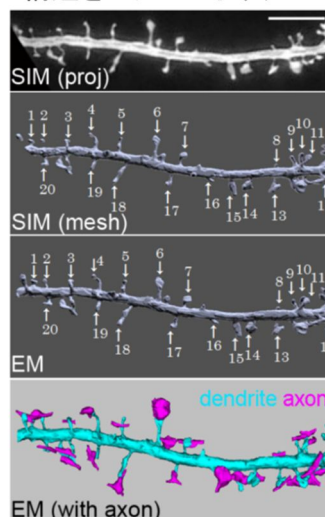
この凹面がシナプス前部と接着する部位であることがわかった(下図)。更にグルタミン酸を局所的に放出させる uncaging の手法を用いて人工的にシナプス可塑性を誘導してみると、このスパイン頭部の凹面の形成が増強され、またこの変化は長時間持続した。シナプス部位の細胞膜の接着に働く neuroligin 分子の機能阻害を行うと、このシナプス頭部の可塑性に伴う形態変化は抑制されることから、可塑性が誘導される際にはシナプス接着分子の機能が強化されてシナプス前部と後部の接着面積が増加し、その結果としてスパイン頭部の凹面が拡大すると考えられた。すなわちスパイン頭部の凹面の増大はスパイン可塑性の重要な形態学的な指標であると考えられる。

(3) シナプス前部によるシナプス動態制御機構の生体内での解析

本項目に関連しては、個体レベルでも培養細胞と同等の空間的解像度でスパイン形態を評価する手法を確立し、同じ樹状突起の隣接する二つのスパインにおいてその動態とスパイン形態にどのような関係性があるのかを解析するためのパイプラインの構築を目指した。具体的には個体レベルで二光子顕微鏡によりスパインの長期的安定性を記録した後にこの動物の脳を固定して切片を作成し、個体レベルで観察した樹状突起を再度同定してその超解像画像を取得する実験系の構築を行った。同一の脳部位、樹状突起を同定するためには二光子顕微鏡を用いて組織の微小焼灼を行う手法を試み、更に血管等の位置を指標とすることで樹状突起を再現性良く繰り返してイメージング

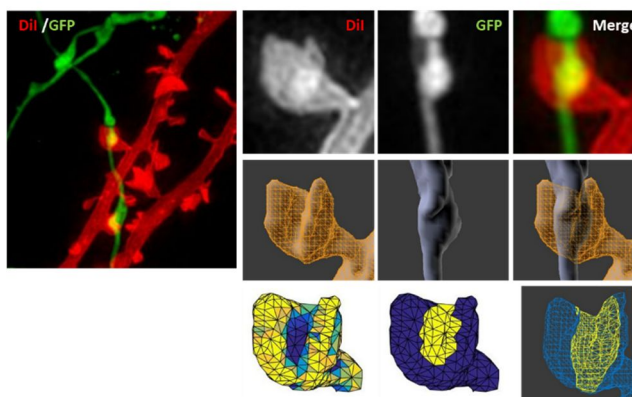
することが可能になった。脳組織は固定のみで観察する方法、固定した後に透明化を実施する方法、更に脳組織の拡大と透明化を組み合わせる方法を試みた。また観察は培養細胞と同様に構造化照明を用いて超解像画像を得る方法、Airyscan を用いた走査型レーザー顕微鏡による超解像画像の取得、expansion microscopy による実質的な解像度の改善、の三つを試みた。最適化された手法は脳組織の固定後に脳組織の拡大と透明化を実施し、更に共焦点顕微鏡のピンホールを airy disk 以下に絞ることで超解像効果を出すイメージング手法を組み合わせたものとなり、この方法を適用することで個体レベルでスパイン動態を観察した後に同一スパインの超微細形態の観察、スパイン頭部の凹面の有無の判断が可能となった。

SIM画像の3次元再構築像(SIM)は電子顕微鏡データ(EM)とよく一致する(最下段の電子顕微鏡データは軸索の構造をシアンで示す)



Kashiwagi et al. Nat. Comm. 2019

スパインはシナプス前部構造を包み込む



Kashiwagi et al. Nat. Comm. 2019

GFPを発現する神経細胞の軸索(緑)とシナプス結合をする別の神経細胞の樹状突起(赤: Dllで染色)の両方を構造化照明法により画像化した。上から3段目の画像でスパイン表面の平均曲率(左下)、凹面(中央下、黄色部分)、接着面(右下、黄色部分)を示した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 23件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Nakayama Hisako, Abe Manabu, Morimoto Chie, Iida Tadatsune, Okabe Shigeo, Sakimura Kenji, Hashimoto Kouichi	4. 巻 9
2. 論文標題 Microglia permit climbing fiber elimination by promoting GABAergic inhibition in the developing cerebellum	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2830
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-018-05100-z	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 -
1. 著者名 Tzeng Te-Chen, Hasegawa Yuto, Iguchi Risa, Cheung Amy, Caffrey Daniel R., Thatcher Elizabeth Jeanne, Mao Wenjie, Germain Gail, Tamburro Nelsy DePaula, Okabe Shigeo, Heneka Michael T., Latz Eicke, Futai Kensuke, Golenbock Douglas T.	4. 巻 115
2. 論文標題 Inflammasome-derived cytokine IL18 suppresses amyloid-induced seizures in Alzheimer-prone mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 9002 ~ 9007
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.1801802115	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 Ito Hiroki, Kawamata Yu, Kamiya Mako, Tsuda-Sakurai Kayoko, Tanaka Shinji, Ueno Tasuku, Komatsu Toru, Hanaoka Kenjiro, Okabe Shigeo, Miura Masayuki, Urano Yasuteru	4. 巻 57
2. 論文標題 Red-Shifted Fluorogenic Substrate for Detection of lacZ-Positive Cells in Living Tissue with Single-Cell Resolution	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 15702 ~ 15706
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/anie.201808670	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 Sato Yuka, Okabe Shigeo	4. 巻 68
2. 論文標題 Nano-scale analysis of synapse morphology in an autism mouse model with 15q11-13 copy number variation using focused ion beam milling and scanning electron microscopy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Microscopy	6. 最初と最後の頁 122 ~ 132
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jmicro/dfy128	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 Iida Tadatsune, Tanaka Shinji, Okabe Shigeo	4. 巻 49
2. 論文標題 Spatial impact of microglial distribution on dynamics of dendritic spines	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1400 ~ 1417
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ejn.14325	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 Urata Shinji, Iida Tadatsune, Yamamoto Masamichi, Mizushima Yu, Fujimoto Chisato, Matsumoto Yu, Yamasoba Tatsuya, Okabe Shigeo	4. 巻 8
2. 論文標題 Cellular cartography of the organ of Corti based on optical tissue clearing and machine learning	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e40946
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.40946	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 -

1. 著者名 Takahashi-Nakazato Ai, Parajuli Laxmi Kumar, Iwasaki Hirohide, Tanaka Shinji, Okabe Shigeo	4. 巻 1941
2. 論文標題 Ultrastructural Observation of Glutamatergic Synapses by Focused Ion Beam Scanning Electron Microscopy (FIB/SEM)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 17 ~ 27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-9077-1_2	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 Kobis Michinori, Urata Shinji, Shinoda Yo, Okabe Shigeo, Yamasoba Tatsuya, Nakao Kazuki, Aiba Atsu, Furuichi Teiichi	4. 巻 12
2. 論文標題 LAMP5 in presynaptic inhibitory terminals in the hindbrain and spinal cord: a role in startle response and auditory processing	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-019-0437-4	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 -

1. 著者名 Kashiwagi Yutaro, Higashi Takahito, Obashi Kazuki, Sato Yuka, Komiyama Noboru H., Grant Seth G. N., Okabe Shigeo	4. 巻 10
2. 論文標題 Computational geometry analysis of dendritic spines by structured illumination microscopy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-09337-0	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 Hirai Shinobu, Hotta Kohji, Kubo Yoshihiro, Nishino Atsuo, Okabe Shigeo, Okamura Yasushi, Okado Haruo	4. 巻 114
2. 論文標題 AMPA glutamate receptors are required for sensory-organ formation and morphogenesis in the basal chordate	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Proc. Natl. Acad. Sci. USA	6. 最初と最後の頁 3939 ~ 3944
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1612943114	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 -

1. 著者名 Nakai N, Nagano M, Saitow F, Watanabe Y, Kawamura Y, Kawamoto A, Tamada K, Mizuma H, Onoe H, Watanabe Y, Monai H, Hirase H, Nakatani J, Inagaki H, Kawada T, Miyazaki T, Watanabe M, Sato Y, Okabe S, Kitamura K, Kano M, Hashimoto K, Suzuki H, Takumi T	4. 巻 3
2. 論文標題 Serotonin rebalances cortical tuning and behavior linked to autism symptoms in 15q11-13 CNV mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 e1603001
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.1603001	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 -

1. 著者名 Yokoyama Teruki, Lee Jong-Kook, Miwa Keiko, Opthof Tobias, Tomoyama Satoki, Nakanishi Hiroyuki, Yoshida Akira, Yasui Haruyo, Iida Tadatsune, Miyagawa Shigeru, Okabe Shigeo, Sawa Yoshiki, Sakata Yasushi, Komuro Issei	4. 巻 12
2. 論文標題 Quantification of sympathetic hyperinnervation and denervation after myocardial infarction by three-dimensional assessment of the cardiac sympathetic network in cleared transparent murine hearts	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0182072
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0182072	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 -

1. 著者名 OKABE Shigeo	4. 巻 93
2. 論文標題 Fluorescence imaging of synapse dynamics in normal circuit maturation and in developmental disorders	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Proceedings of the Japan Academy, Series B.	6. 最初と最後の頁 483 ~ 497
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2183/pjab.93.029	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 Cornelia Koeberle Solveigh, Tanaka Shinji, Kuriu Toshihiko, Iwasaki Hirohide, Koeberle Andreas, Schulz Alexander, Helbing Dario-Lucas, Yamagata Yoko, Morrison Helen, Okabe Shigeo	4. 巻 7
2. 論文標題 Developmental stage-dependent regulation of spine formation by calcium-calmodulin-dependent protein kinase II and Rap1	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13409
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-13728-y	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 Morimoto Mai M., Tanaka Shinji, Mizutani Shunsuke, Urata Shinji, Kobayashi Kazuto, Okabe Shigeo	4. 巻 5
2. 論文標題 In Vivo Observation of Structural Changes in Neocortical Catecholaminergic Projections in Response to Drugs of Abuse	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 eneuro	6. 最初と最後の頁 0071 ~ 17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/ENEURO.0071-17.2018	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 -

1. 著者名 Higashi Takahito, Tanaka Shinji, Iida Tadatsune, Okabe Shigeo	4. 巻 22
2. 論文標題 Synapse Elimination Triggered by BMP4 Exocytosis and Presynaptic BMP Receptor Activation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 919 ~ 929
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2017.12.101	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 -

1. 著者名 Chen Shuo, Weitemier Adam Z., Zeng Xiao, He Linmeng, Wang Xiyu, Tao Yanqiu, Huang Arthur J. Y., Hashimoto Yuki, Kano Masanobu, Iwasaki Hirohide, Parajuli Laxmi Kumar, Okabe Shigeo, Teh Daniel B. Loong, All Angelo H., Tsutsui-Kimura Iku, Tanaka Kenji F., Liu Xiaogang, McHugh Thomas J.	4. 巻 359
2. 論文標題 Near-infrared deep brain stimulation via upconversion nanoparticle-mediated optogenetics	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 679 ~ 684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.aaq1144	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 Li Jun, Sekine Aizawa Yoko, Ebrahimi Saman, Tanaka Shinji, Okabe Shigeo	4. 巻 50
2. 論文標題 Tumor suppressor protein CYLD regulates morphogenesis of dendrites and spines	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 2722 ~ 2739
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ejn.14421	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 Obashi Kazuki, Matsuda Atsushi, Inoue Yasuhiro, Okabe Shigeo	4. 巻 27
2. 論文標題 Precise Temporal Regulation of Molecular Diffusion within Dendritic Spines by Actin Polymers during Structural Plasticity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1503 ~ 1515
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.04.006	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 -

1. 著者名 Iguchi Risa, Tanaka Shinji, Okabe Shigeo	4. 巻 154
2. 論文標題 Neonatal social isolation increases the proportion of the immature spines in the layer 2/3 pyramidal neurons of the somatosensory cortex	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 27 ~ 34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2019.05.004	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 Cho Takusei, Kashiwagi Yutaro, Okabe Shigeo	4. 巻 6
2. 論文標題 Temporal Sequences of Synapse Disintegration Triggered by Afferent Axon Transection, Time-Lapse Imaging Study of Presynaptic and Postsynaptic Molecules	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 eneuro	6. 最初と最後の頁 0459 ~ 18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/ENEURO.0459-18.2019	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 -

1. 著者名 Iwasaki Kanako, Obashi Kazuki, Okabe Shigeo	4. 巻 51
2. 論文標題 Vasodilator stimulated phosphoprotein (VASP) is recruited into dendritic spines via G actin dependent mechanism and contributes to spine enlargement and stabilization	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 806 ~ 821
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ejn.14634	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 Tanaka Shinji, Masuda Yasutaka, Harada Akihiro, Okabe Shigeo	4. 巻 69
2. 論文標題 Impaired actin dynamics and suppression of Shank2-mediated spine enlargement in cortactin knockout mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microscopy	6. 最初と最後の頁 44 ~ 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jmicro/dfaa001	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 -

〔学会発表〕 計37件 (うち招待講演 11件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 岡部繁男
2. 発表標題 イメージングによる脳神経回路の発達とその障害の理解
3. 学会等名 第77回日本医学放射線学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takahito Higashi, Shinji Tanaka, Tadatsune Iida, Shigeo Okabe
2. 発表標題 Synapse elimination triggered by BMP4 exocytosis and presynaptic BMP4 receptor activation
3. 学会等名 第70回日本細胞生物学会 第51回日本発生生物学会 合同大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shinji Urata, Tadatsune Iida, Yu Mizushima, Chisato Fujimoto, Yu Matsumoto, Tatsuya Yamasoba, Shigeo Okabe
2. 発表標題 Rapid clearing and labeling of mouse cochlea by modified scaleS enable exhaustive analysis of hair cell
3. 学会等名 第70回日本細胞生物学会 第51回日本発生生物学会 合同大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yutaro Kashiwagi, Shigeo Okabe
2. 発表標題 ACF7, an actin-microtubule crosslinking protein, stably associates with postsynaptic sites
3. 学会等名 第70回日本細胞生物学会 第51回日本発生生物学会 合同大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shinji Tanaka, Tadatsune Iida, Shigeo Okabe
2. 発表標題 Spatial relationship between microglia and synapse stability studied by in vivo imaging
3. 学会等名 第70回日本細胞生物学会 第51回日本発生生物学会 合同大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shigeo Okabe
2. 発表標題 Synapse remodeling in vitro and in vivo
3. 学会等名 Sattelite symposium for the 41th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society “Frontiers of Neurointelligence” (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shigeo Okabe
2. 発表標題 Neurotechnology innovation from the bottom up: strategies for product development at major brain research initiatives
3. 学会等名 Minding Neurotechnology: Delivering responsible innovation for health and well being (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shigeo Okabe
2. 発表標題 Japan Brain/MINDS
3. 学会等名 Global Neuroethics Summit (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shigeo Okabe
2. 発表標題 Imaging synapse remodeling in vitro and in vivo
3. 学会等名 Joint Conference of 8th Asia Pacific International Congress of Anatomists and 68th Korean Association of Anatomists (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福田裕太、柏木有太郎、岡部繁男
2. 発表標題 海馬分散培養細胞における脳由来神経栄養因子(BDNF)の放出の解析
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井口理沙、田中慎二、岡部繁男
2. 発表標題 Neonatal social isolation induces immature spines in layer 2/3 neurons of the somatosensory cortex in vivo
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡部繁男
2. 発表標題 イメージングによる脳神経回路の発達とその障害の理解
3. 学会等名 第29回臨床MR脳機能研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡部繁男
2. 発表標題 シナプスイメージングによる神経ネットワーク研究
3. 学会等名 第37回日本脳神経外科コンgres総会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡部繁男
2. 発表標題 Imaging synapse formation and remodeling in vitro and in vivo
3. 学会等名 Make Life Visible” the 12th Uehara International Symposium 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kazuki Obashi, Yasuhiro Inoue, Shigeo Okabe
2. 発表標題 Molecular mobility and structure inside dendritic spines of cultured hippocampal neurons.
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroki Komatsu, Takahito Higashi, Shigeo Okabe
2. 発表標題 Kinetic and functional analysis of Smad1 transcription factor in hippocampal neurons.
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kanao Iwasaki, Kazuki Obashi, Shigeo Okabe
2. 発表標題 Functional analysis of VASP in dendritic spine development using time-lapse live cell imaging.
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Laxmi Kumar Parajuli, Ai Takahashi, Hirohide Iwasaki, Yugo Fukazawa, Shigeo Okabe
2. 発表標題 Anatomical diversity of dendritic spines and their organizational principles in a subset of central synapses.
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yuka Sato, Toru Takumi, Shigeo Okabe
2. 発表標題 Ultrastructural properties of synapses and glia in a mouse model of autism studied by focused ion beam-scanning microscopy (FIB-SEM).
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tadatsune Iida, Shinji Tanaka, Shigeo Okabe
2. 発表標題 Cortical spatial domains defined by microglia influence spine turnover in vivo.
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shigeo Okabe
2. 発表標題 Quantitative analysis of spine morphology and dynamics by SIM microscopy
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shinji Urata, Tadatsune Iida, Yu Mizushima, Chisato Fujimoto, Yu Matsumoto, Tatsuya Yamasoba, Shigeo Okabe
2. 発表標題 Rapid clearing and labeling of mouse cochlea by modified ScaleS enable exhaustive analysis of hair cell pathology.
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡部繁男
2. 発表標題 Imaging technologies for the understanding of neural circuit construction and dysfunction.
3. 学会等名 “KBRI 5th anniversary symposium: Genes, circuit and brain function” The 20th Annual Meeting of the Korean Society for Brain and Neural Science. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡部繁男
2. 発表標題 精神疾患モデルマウスでのシナプスイメージング
3. 学会等名 第36回日本認知症学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hirohide Iwasaki, Shinji Tanaka, Shigeo Okabe
2. 発表標題 Three-dimensional reconstruction of dendritic spines by scanning electron microscopy
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 増田康隆、岡部繁男
2. 発表標題 海馬神経細胞スパインにおけるcortactinの機能解析
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩崎奏子、小橋一喜、岡部繁男
2. 発表標題 海馬神経細胞樹状突起におけるVASPの機能解析
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小松大樹、東誉人、岡部繁男
2. 発表標題 興奮性・抑制性ニューロンにおける転写因子Smad1の機能・動態解析
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福田裕太、柏木有太郎、岡部繁男
2. 発表標題 海馬分散培養における有芯小胞の放出の解析
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 張琢成、柏木有太郎、岡部繁男
2. 発表標題 海馬錐体細胞へ投射する軸索切断後のシナプス後部変化のライブイメージング
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuki Obashi, Atsushi Matsuda, Yasuhiro Inoue, Shigeo Okabe
2. 発表標題 Regulation of molecular mobility inside dendritic spines
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yutaro Kashiwagi, Takahito Higashi, Kazuki Obashi, Shigeo Okabe
2. 発表標題 Computational geometry analysis of dendritic spines by structured illumination microscopy
3. 学会等名 Japan-US Joint Workshop "Current trends and future directions of synapse-circuit plasticity research" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shigeo Okabe
2. 発表標題 Nanostructure and dynamics of dendritic spines
3. 学会等名 Annual Meeting of Korean Association of Anatomists (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 K. Kuboyama, T. Inoue, Y. Hashimotodani, T. Itoh, T. Suzuki, Y. Ohtsuka, R. Kinoshita, P. Gusain, M. Kano, S. Okabe, M.K. Yamada
2 . 発表標題 AiCE mouse: a novel tool to probe LTP-related change in dendritic spines
3 . 学会等名 第42回日本神経科学大会
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 S. Mizuno, J. Hirota, H. Iwasaki, S. Okabe, Y. Sano, T. Furuichi
2 . 発表標題 Comprehensive gene expression profiling between BTBR mice, a mouse model of autism spectrum disorder, and C57BL6/J showing high levels of sociality
3 . 学会等名 第42回日本神経科学大会
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Y. Masuda, S. Tanaka, S. Okabe
2 . 発表標題 Morphological analysis of dendritic spines and microglia in cortactin knockout mice
3 . 学会等名 第125回日本解剖学会総会・学術集会
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 柏木有太郎、岡部繁男
2 . 発表標題 Super-resolution microscopy-based computational analysis of synaptic structure
3 . 学会等名 第125回日本解剖学会総会・学術集会
4 . 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<http://synapse.m.u-tokyo.ac.jp/index.html>
東京大学大学院医学系研究科神経細胞生物学分野ウェブサイト
<http://synapse.m.u-tokyo.ac.jp/index.html>
大阪大学大学院医学系研究科細胞生物学ウェブサイト
<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/acb/>

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	原田 彰宏 (HARADA Akihiro) (40251441)	大阪大学・医学系研究科・教授 (14401)	