

令和 2 年 4 月 15 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04983

研究課題名(和文) 前シナプスの神経細胞保護機能における活性帯構造変化の重要性の検討

研究課題名(英文) Investigation of Alteration of Active Zone Structure in the Neuronal Protective Function of Presynapse

研究代表者

杉江 淳 (Sugie, Atsushi)

新潟大学・研究推進機構・研究准教授

研究者番号：50777000

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,700,000円

研究成果の概要(和文)：多様なシナプス変化の定量を行うため、神経軸索上のシナプスの半自動定量化技術を樹立した(J.Vis.Exp., 2017)。この独自の手法を発展させ、シナプスの喪失が神経変性の前に起きることを突き止め、その神経回路維持にはWNT経路が関与していることを発見した。これまでの一連のシナプス研究の成果により神経活動によってシナプス構造が機能的に変化する現象やメカニズムをまとめた総説を発表した(Neural Dev., 2018)。その他、ショウジョウバエの個体の活動記録設備を樹立し、視覚神経軸索の変性を誘導する恒常的な光環境下のストレスにおける概日リズムの記載も行った(Sci. Rep., 2019)

研究成果の学術的意義や社会的意義

私たちが樹立したショウジョウバエ神経変性モデルを用いて、シナプスに異常が生じたときに、その神経回路の構造・機能を正常に戻す仕組みの一端を明らかにした。本研究課題の達成によって将来的には、神経変性疾患の超早期に活性化する細胞維持機構を標的にしたバイオマーカーの開発や、シナプス維持を誘導する薬剤スクリーニングのための本研究モデルの使用等、神経変性疾患への早期介入に期待できる。

研究成果の概要(英文)：To quantify a variety of synaptic changes, we established a semi-automated technique for quantifying synapses on the photoreceptor axons (J. Vis. Exp., 2017). By developing this method, we found that synaptic loss occurred before neurodegeneration and that the divergent canonical WNT pathway is involved in maintaining the neuronal circuit. Based on the results of a series of synapse studies, we have published a review that summarizes the phenomena and mechanisms by which synaptic structure is functionally changed by neural activity (Neural Dev., 2018). We also established a recording system for individual activity in Drosophila and described circadian rhythms during stress in a constant light environment that induced degeneration of the photoreceptor axons (Sci. Rep., 2019).

研究分野：神経科学

キーワード：シナプス ショウジョウバエ 神経変性 アクティブゾーン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー型認知症やパーキンソン病を始めとする神経変性疾患において、非常に初期の段階でシナプスの形態変化や消失が引き起こされる事が知られている。仮説の一つとして、神経の過興奮状態が神経毒性を示し、神経変性が惹起されるとする説がある。近年 *in vitro* でこの過興奮状態に対する前シナプスの神経保護作用の可能性が示唆された。しかしながら、神経変性において内在的に持っている生体防御機構なのか、そしてその分子メカニズムについては明らかになっていない。

シナプスの伝達機構において、前シナプスの細胞膜に「活性帯」と呼ばれる領域があり、神経伝達物質を含むシナプス小胞が活性帯付近に集積している。そしてシナプス小胞が細胞膜に融合して神経伝達物質を放出する。活性帯には特定のタンパク質群が複合体(活性帯構造体)を形成し、神経伝達物質の放出の位置を決めていると考えられている。

申請者はこれまでに、複雑な遺伝学的解析が可能で個々の細胞を観察することが可能なショウジョウバエ視細胞に着目し、視神経軸索終末に存在する活性帯の一つ一つを可視化することができる遺伝学的ツールを作製した。この実験系を用いて、自然光曝露による過興奮状態において神経伝達物質の放出量が抑制されることを発見した。そして、それは活動依存的な Wnt シグナルを介した、活性帯構造体の可逆的な組成の変化によって引き起こされていることを明らかにした。これらのことから、活性帯構造体の構成分子の組成が変化し、放出される神経伝達物質量が調整されることで環境の変化に適応するというメカニズムが明らかになった。

2. 研究の目的

本研究では、神経変性において活性帯構造体の組成変化が果たす役割を明らかにすることを目的とした。そのために、活性帯構造体の組成変化を誘導/抑制するための遺伝子組換え系統を作製し、構造体の組成変化/安定化による神経変性の進行状況及び神経の機能に与える影響を評価した。この評価において、シナプス部位の神経変性の表現型について経時的な記載を行った。

3. 研究の方法

ショウジョウバエの遺伝学および抗体免疫染色法を用いて、シナプス部位における神経変性の表現型を経時的に記載する。そして、活性帯構造体の組成変化を誘導/抑制した時の神経変性に及ぼす影響を明らかにする。

4 . 研究成果

多様なシナプス変化の大量なサンプルの定量に対応するため、神経軸索上のシナプスの半自動定量化技術を樹立した (*J. Vis. Exp.*, 2017)。これにより、初めて特定の神経細胞の変性とシナプスの喪失という可視化が難しい生理的な変化を定量的に解析することができるようになった。この独自の手法を発展させ、シナプスの喪失が神経変性の前に起きることを突き止め、その神経回路維持には WNT 経路が関与していることを発見した。また、これまでの一連のシナプス研究の成果により神経活動によってシナプス構造が機能的に変化する現象やメカニズムをまとめた総説を発表した (*Neural Dev.*, 2018)。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Sugie A., Marchetti G., and Tavosanis G.	4. 巻 Jul 1;13(1):14.
2. 論文標題 Structural aspects of plasticity in the nervous system of Drosophila.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neural Development	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13064-018-0111-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 該当する

1. 著者名 Nitta Yohei, Matsui Sayaka, Kato Yukine, Kaga Yosuke, Sugimoto Kenkichi, Sugie Atsushi	4. 巻 9
2. 論文標題 Analysing the evolutional and functional differentiation of four types of Daphnia magna cryptochrome in Drosophila circadian clock	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-45410-w	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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Atsushi Sugie
2. 発表標題 Synaptic and neuronal degeneration through the excessive visual stimulation
3. 学会等名 The 41st Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Atsushi Sugie, Satoko Hakeda-Suzuki, Christoph Moehl, Gaia Tavosanis and Takashi Suzuki
2. 発表標題 Investigation of alteration of presynaptic active zone components for neural protection
3. 学会等名 4th Asia-Pacific Drosophila Research Conference（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Atsushi Sugie
2. 発表標題 Elucidation of neurodegenerative process with impairment of intercellular communication using Drosophila model
3. 学会等名 NEURO2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----