

【基盤研究(S)】

大区分G



研究課題名 大脳スパイン形態可塑性からシナプスメカノバイオロジーの建設と光操作

東京大学・大学院医学系研究科・教授

かさい はるお
河西 春郎

研究課題番号： 20H05685 研究者番号：60224375

キーワード： 学習、記憶、シナプス、可塑性、細胞運動、メカノバイオロジー

【研究の背景・目的】

2000年代に入り急速に発展した大脳シナプス形態可塑性の究明は、透過性に優れた2光子顕微鏡技術による高解像度の組織観察が背景にある。申請者は独自に開発した2光子アンケイジング法を2光子顕微鏡観察と組み合わせ、大脳興奮性シナプスの後部にある直径1 μm ほどの樹状突起棘（スパイン）の微細形態変化を観測し、スパイン形態そのものに可塑性があり個体学習と関係することを証明してきた。本計画では、この研究をシナプス前部の終末にも拡張し、スパインに接続するシナプス前終末に対するスパイン増大の力学作用を明らかにするシナプスメカノバイオロジーを建設する。まず、速い動態変化を示す早期のメカノバイオロジーの究明し、その後続く長期メカノバイオロジーについても、増大シナプス後部・前部を高い精度で標識・光操作するプローブの開発により長期観測を可能にする。こうして個体脳の学習過程のシナプスメカニクスを可視化する前例のない研究を導く。

【研究の方法】

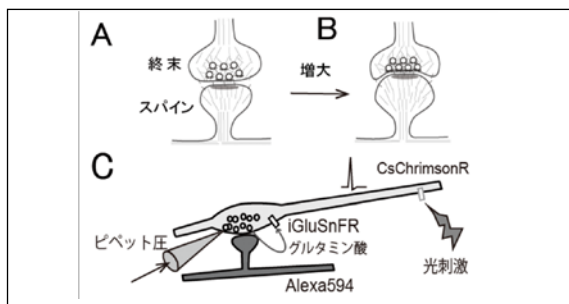


図1 スパインの機械的相互作用

学習に伴い大脳樹状突起では関係するスパインシナプスに増大が起きるが、この際、シナプス前終末を押す効果が出るのが予想されていたが、検証されていなかった。今回、2光子アンケイジング、グルタミン酸センサー、光遺伝学、分泌現象のエンジンを可視化するSNARE/FRETプローブ、Q-dotコート電極を用いることで、軸索を押すとSNAREが複合化し、活動電位による誘発開口放出の成功率が増すことがわかった。この効果は浸透圧刺激でも起き、また、学習刺激に伴うスパイン頭部増大でも起きる。即ち、シナプス前終末には圧感覚・変換機能があり、これによりシナプスは力学的な相互作用をしている。ここで、面白いのは、この圧効果は1分で起きるがその効果

が20分以上持続し、作業記憶の細胞機構として有力な候補が加わった。

学習と行動の関係については、腹側線条体で直接路が汎化的な報酬学習を、間接路が弁別学習を行い、それぞれの際、投射細胞のスパインの増大が起きることがスライスと行動実験を用いて示した。

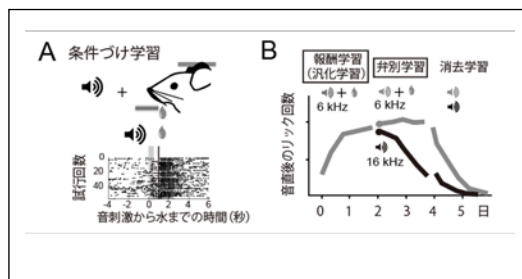


図2 マウスの汎化弁別学習

【期待される成果と意義】

圧効果は短期的な頭部増大より長く持つので、作業記憶能に関係している可能性は高い。本研究においては、まず、終末の圧感覚・変換機能の論文を初めて明かにする論文を公表し、その分子細胞機転を超解像的に明らかにして、その薬理作用や責任分子を特定して、個体の作業記憶との関係が取れる様にしていく。また、側坐核学習のシナプス基盤を確立する。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

Takahashi, N., Sawada, W., Noguchi, J., Watanabe, S., Ucar, H., Hayashi-Takagi, A., Yagishita, S., Ohno, M., Tokumaru, H. & Kasai, H. (2015). Two-photon fluorescence lifetime imaging of primed SNARE complexes in presynaptic terminals and β cells. *Nature Communications* 6:8531.

Iino, Y., Sawada, T., Yamaguchi, Tajiri, M., K., Ishii, S., Kasai, H.* & Yagishita, S.* (2020) Dopamine D2 receptors in discrimination learning and spine enlargement. *Nature* 579: 555-560.

【研究期間と研究経費】

令和2年度-6年度 150,700千円

【ホームページ等】

<https://www.bm2.m.u-tokyo.ac.jp/>
hkasai@m.u-tokyo.ac.jp