

-千里ライフサイエンス新適塾-

「難病への挑戦」第51回会合

「先端イメージングによる脳神経回路の 生理と病態の理解」

- 講師** 岡部 繁男 (おかべ しげお)
東京大学大学院医学系研究科・医学部 神経細胞生物学 教授
- 日時** 2022年8月22日 (月) 18:00~19:15
- 開催方法** WEB 配信
- 参加費** 無料
- 定員** WEB 参加 200名

参加は事前申込みされた方 (申込締切り8月18日) のみとし、定員になり次第締切ります。

参加希望者は、当財団のホームページの「[参加申込・受付フォーム](#)」からお申込み下さい。

<https://www.senri-life.or.jp>

コーディネーター

菊池 章 (大阪大学 感染症総合教育研究拠点 特任教授)

山下 俊英 (大阪大学大学院医学系研究科 分子神経科学 教授)

主催: 公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号

千里ライフサイエンスセンタービル20階

E-mail: dsp-2021@senri-life.or.jp Tel: 06-6873-2006

<https://www.senri-life.or.jp>

【略歴】

先端イメージングによる脳神経回路の生理と病態の理解

東京大学大学院医学系研究科 岡部繁男

神経回路の形成・成熟の過程で重要なイベントの一つが神経細胞間におけるシナプスの形成であり、その過程は極めてダイナミックなものである。私達の研究室ではイメージング技術を用いて神経回路形成と維持におけるシナプスの形態・機能変化の果たす役割について研究を進めている。

シナプスは生後の脳発達の過程で動的な再編成を繰り返す構造であることがこれまでのライブイメージングの研究により明らかになってきた。マウスの大脳皮質では生後3週間間に興奮性神経細胞間のシナプス結合が急速に増加するが、この間に個々のシナプスは形成と除去を動的なくりかえす。一方で生後3週を過ぎるとシナプスの動態は徐々に低下し、生後8週以降ではターンオーバーするシナプスは全体の5%と少数になり、それ以外のシナプスは数か月以上維持される安定状態へと移行する。生後3週目までの高いシナプスの動態は感覚入力依存的に神経回路を組み替えるために必要であり、一方でこのような回路組み換え機能が障害されると、神経発達の障害が生じる可能性がある。実際に複数の自閉スペクトラム症のマウスモデルについて、*in vivo* 二光子顕微鏡法を用いてシナプスの形成と除去のスピードを解析すると、全てのモデルにおいてシナプス動態が約2倍になっていることが分かった。生後早期に過剰なシナプスの形成と除去が起こることで、感覚入力によって制御される適切な回路の組み換えが障害され、これを起点として行動レベルでの障害が発生するという仮説を我々は提唱している。

このように生後発達におけるシナプス形成と除去の分子機構はヒトの精神・神経疾患とも結びつく重要な研究課題であるが、シナプスがきわめて微小な構造であることから、その形態や分子動態を正確に評価する技術は不足している。今回の講演では、超解像技術などを用いたスパインシナプスの超微細形態の解析、シナプス内部の分子動態の直接測定といったイメージング技術を応用することで、シナプスの構造と分子動態に関する全く新しい知見が得られることを解説したい。更に精神・神経疾患における回路障害を反映するバイオマーカーを同定することが基礎研究と疾患研究を結び付けるには鍵となることから、ヒトの精神疾患において確立している生物学的指標について、イメージングを用いた動物実験においてどの程度再現することが可能なのか、という観点から現在実施している研究についても紹介したい。

先端イメージング技術により脳神経回路のダイナミックな変化・環境への応答・疾患に関連した変化を直接的に捉える事が可能になりつつあり、このようなアプローチの重要性は今後益々高まると期待される。

【References】

1. Obashi, K., Matsuda, A., Inoue, Y., and S. Okabe Precise temporal regulation of molecular diffusion within dendritic spines by actin polymers during structural plasticity. **Cell Reports** 2019, 27:1503-1515. doi: 10.1016/j.celrep.2019.04.006.
2. Kashiwagi, Y., Higashi, T., Obashi, K., Sato, Y., Komiyama, N., Grant, S. G. N. and S. Okabe Computational geometry analysis of dendritic spines by structured illumination microscopy. **Nature Communications** 2019, 10:1285. doi: 10.1038/s41467-019-09337-0.
3. Urata, S., Iida, T., Yamamoto, M., Mizushima, Y., Fujimoto, C., Matsumoto, Y., Yamasoba, T. and S. Okabe Cellular cartography of the organ of Corti based on optical tissue clearing and machine learning. **eLIFE** 2019, 8. pii: e40946. doi: 10.7554/eLife.40946.
4. Higashi T, Tanaka S, Iida T, and S. Okabe Synapse elimination triggered by BMP4 exocytosis and presynaptic BMP receptor activation. **Cell Reports** 2018, 22, 919-929. doi: 10.1016/j.celrep.2017.12.101.
5. Isshiki, M., Tanaka, S., Kuriu, T., Tabuchi, K., Takumi, T. and S. Okabe. **Nature Communications** 2014, 5:4742. doi: 10.1038/ncomms5742.
6. Shin, E., Kashiwagi, Y., Kuriu, T., Iwasaki, H., Tanaka, T., Koizumi, H., Gleeson, J. G. and S. Okabe **Nature Communications** 2013, 4:1440. doi: 10.1038/ncomms2443.
7. Ito-Ishida, A., Miyazaki, T., Miura, E., Matsuda, K., Watanabe, M., Yuzaki, M. and S. Okabe **Neuron** 2012, 76:549-564. doi: 10.1016/j.neuron.2012.07.027.
8. Kawabata, I., Kashiwagi, Y., Obashi, K., Ohkura, M., Nakai, J., Wynshaw-Boris, A., Yanagawa, Y., and S. Okabe LIS1-dependent retrograde translocation of excitatory synapses in developing interneuron dendrites. **Nature Communications** 2012, 3, 722. doi: 10.1038/ncomms1736.

【略歴】

1986年	東京大学 医学部医学科卒業
1986年	東京大学 大学院医学系研究科入学
1988年	東京大学 医学部解剖学教室助手
1993年	米国国立保健研究所(National Institutes of Health)客員研究員
1996年	通商産業省 工業技術院 生命工学工業技術研究所 主任研究官
1999年	東京医科歯科大学 医学部解剖学教室 教授
2007年	東京大学 大学院医学系研究科 神経細胞生物学分野 教授
2018年	理化学研究所脳神経科学研究センター 脳神経医科学連携部門長
2021年	東京大学大学院医学系研究科 研究科長 医学部長