

生命と化学

2021 年度採択研究者

2021 年度 年次報告書

澤田 健

東京大学 大学院医学系研究科
助教

新しい化学的操作技術によるシナプス機能調査法の構築

§ 1. 研究成果の概要

脳は、神経細胞同士がシナプスを介して結合した神経回路の複雑な集合体である。多くのシナプスの構造的基盤である小突起構造・スパインは、個体の学習に応じて、それぞれ独立的に大きさを変え、それに伴いシナプスの伝達効率(強度)も変化する。こうしたスパイン・シナプス変化は、神経細胞や神経回路の活動を大きく左右するので、学習・記憶の基盤と考えられている。また、精神疾患は、関連遺伝子の多くがシナプスにかかわり、ヒト死後脳研究や動物モデル研究においてスパイン異型が報告されている。このように、スパイン・シナプスと個体行動や精神活動の相関に関する知見は蓄積されてきている。しかしながら、特定のシナプス変化が、個体の精神活動に具体的にどのように影響を与えているかを検証することは困難である。本研究は、シナプス変化の影響を因果的に検証するため、化学的手法を用いてスパイン・シナプスを操作する新技術を構築することを目的とする。

2021年度は、培養神経細胞におけるスクリーニングの結果、シナプス関連タンパク質ドメインの化合物依存的な操作により、顕著なスパイン増大・縮小を誘発する手法を構築した。さらに、スパイン増大・縮小を生体脳で誘発できるかを検証するため、上記のシナプス関連タンパク質ドメインを発現するアデノ随伴ウイルス(AAV)を作成した。これをマウス脳表領域に導入し、頭蓋骨に設置したガラス窓を介した2光子顕微鏡観察により、化合物の腹腔投与でスパイン増大の誘発が可能であることを確認した。