

2023 年度年次報告書
細胞内現象の時空間ダイナミクス
2020 年度採択研究代表者

林 康紀

京都大学 大学院医学研究科
教授

記憶を司るシナプス微小構造の時空間ダイナミクス

主たる共同研究者:

浦久保 秀俊 (藤田医科大学 医学部 准教授)

大友 康平 (順天堂大学 大学院医学研究科 准教授)

大友 康平 (自然科学研究機構 生命創成探究センター 准教授(兼任))

松田 知己 (大阪大学 産業科学研究所 准教授)

研究成果の概要

タンパク質キナーゼ LIMK1 はアクチン修飾因子コフィリンをリン酸化することで、アクチン細胞骨格を調節する。我々は LIMK1 活性を、ラパマイシンを加えることで制御できる化学遺伝学的手法を開発した(Ripoli et al., 2023)。これにより LIMK1 活性化が海馬における樹状突起スパインの長期的な拡大とシナプス伝達の強化を誘導することを証明するだけでなく、高齢マウスにおける認知機能低下を遅延することを示した。

現在、高齢化社会に向かい、認知症は大きな問題となっている。そのため、LIMK1 の活性化により認知機能低下を遅延させることができたのは意義が深い。上記の研究では、外来遺伝子を導入する必要があったが、薬物のみで LIMK1 を活性化させることができれば、抗認知症薬としての利用が可能となるかもしれない。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Özden C, Sloutsky R, Mitsugi T, Santos N, Agnello E, Gaubitz C, Foster J, Lapinskas E, Esposito EA, Saneyoshi T, Kelch BA, Garman SC, Hayashi Y, Stratton MM (2022) CaMKII binds both substrates and activators at the active site. **Cell reports** 40: 111064.
- 2) Ripoli C, Dagliyan O, Renna P, Pastore F, Paciello F, Sollazzo R, Rinaudo M, Battistoni M, Martini S, Tramutola A, Sattin A, Barone E, Saneyoshi T, Fellin T, Hayashi Y, Grassi C (2023) Engineering memory with an extrinsically disordered kinase. **Sci Adv** 9: eadh1110.
- 3) Ishii H, Otomo K, Chang CP, Yamasaki M, Watanabe M, Yokoyama H, Nemoto T (2023) All-synchronized picosecond pulses and time-gated detection improve the spatial resolution of two-photon STED microscopy in brain tissue imaging. **PLOS ONE** 18(8) e0290550.
- 4) Kaizuka T, Hirouchi T, Saneyoshi T, Shirafuji T, Collins MO, Grant SGN, Hayashi Y, Takumi T (2024) FAM81A is a postsynaptic protein that regulates the condensation of postsynaptic proteins via liquid-liquid phase separation. **PLoS Biol** 22: e3002006.
- 5) Ataka M, Otomo K, Enoki R, Ishii H, Tsutsumi M, Kozawa Y, Sato S, Nemoto T (2024) Multibeam continuous axial scanning two-photon microscopy for in vivo volumetric imaging in mouse brain. **Biomedical Optics Express** 15(2) 1089-1101.