

2024 年度年次報告書

細胞内現象の時空間ダイナミクス

2021 年度採択研究代表者

河西 春郎

東京大学 ニューロインテリジェンス国際研究機構(WPI-IRCN)

特任教授

シナプスの力学カップリングを担う軸索終末機構

主たる共同研究者:

窪田 芳之 (自然科学研究機構 生理学研究所 准教授)

窪田 芳之 (理化学研究所 脳神経科学研究センター 客員主管研究員)

平林 祐介 (東京大学 大学院工学系研究科 准教授)

研究成果の概要

Rapamycin 誘導体(A/C)が FRB と FKBP という2種の蛋白質を重合させる手法を応用して、A/C 投与で Rac1-GEF を樹状突起スパインのシナプス肥厚部に集積させ、Rac1 を活性化しスパイン増大を起こす技術を開発した(SYNCit-K 法, SynK 法)。これにより、複雑な電氣的・光學的手続きを使わずに標的細胞の全樹状突起スパインの増大を A/C 投与で誘発できるようになった。この方法を個体で、内側前頭葉のスパインを全体的に増大させると、徐波睡眠が起きることがわかった。これは興奮性シナプス結合が増大したことにより興奮抑制細胞の回路活動が不安定化して錐体細胞が up-down-state を取り、徐波を生ずることによる。これは睡眠量の恒常性にスパイン増大が関与していることを操作的に示したものである¹⁾。単離海馬初代培養細胞では、シナプス前終末の光遺伝学的な量子解析を行なっているが、この際に SynK でスパイン増大を起こすとグルタミン酸放出が増強した。ショ糖 20mM の投与でも同様な結論を得ていたが、SynK 法ではスパイン増大という生理学的過程によっているので結果の信頼性が著しく高まった。ショ糖 20mM よりもやや効果が強いようであるが、スパインがシナプス前部の活性帯を押すというより限局した生理的機構によると考えられる。SynK 法を用いてより詳細な分子機構の解明が進められるようになった。この放出増強には複数の機構が関係することがわかってきているが、この微細形態基盤を解明する作業を電子顕微鏡専門の窪田・平林 G による急速凍結装置と FIB-SEM および金粒子法を用いて進めている。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Sawada, T., Iino, Y., Yoshida, K., Okazaki, H., Nomura, S., Shimizu, C., Arima, T., Juichi, T., Zhou, S., Kurabayashi, N., Sakurai, T., Yagishita, S., Yanagisawa, M.* , Toyozumi, T., Kasai, H.*, Shi, S.* (2024) Prefrontal synaptic regulation of homeostatic sleep pressure revealed through synaptic chemogenetics. *Science*, 385, 1459-1465. DOI: [10.1126/science.adl3043](https://doi.org/10.1126/science.adl3043)