

岡部繁男

東京大学大学院医学系研究科
教授

ナノ形態解析によるシナプス動態制御システムの解明

§1. 研究成果の概要

平成 30 年度はナノ形態解析技術をシナプス可塑性の誘導や分子阻害実験と結び付ける実験を推進し、シナプス後部の形態指標としてスパインの形態変化、特にスパイン頭部に形成される凹面の生物学的な意味を解明した。スパイン頭部の形態変化が個体レベルでの神経回路においても存在することを解析するための技術基盤の開発も行った。更に分子動態のモデル化に関しては、シナプスの可塑的な変化に伴う分子動態の調節機構について、定量的な計測データをモデル化して検証することに成功した。

岡部グループ

In vivo 二光子イメージングによるシナプス動態解析: 個体レベルでのスパイン観察の後に電子顕微鏡による立体再構築を実施したデータは、新規に形成されたスパインの体積・表面積が小さい傾向にあることを示していた。これを受けて、スパイン形態などの組織内のナノ構造を効率良く検出し、自動的に解析する新しい技術の開発を推進した。

培養神経細胞でのナノスケール動態解析: 構造化照明顕微鏡によるスパイン動態の解析を可塑性誘導の実験と統合し、可塑性の誘導によりスパイン形態変化を引き起こした場合にはスパイン頭部の凹面が拡大して軸索との接触が安定化することを示した。更に井上グループと共同してスパイン内部のアクチン線維による高分子量タンパク質に特異的な動態抑制機構を明らかにした。

楠見グループ

ラット培養海馬神経細胞を用いたAMPA受容体サブユニットGluA1, GluA2の動態の1分子レベルでの検討を継続した。通常概念に反して、AMPA受容体は、安定なテトラマーを形成しないことが分かった。テトラマーは100ミリ秒程度の寿命で解離して、モノマー、ダイマー、トリマーとなり、また、それらが結合してテトラマーにもなり得た。このときサブユニット分子は動的に入れ替わり、モノマーとオリゴマーは動的平衡にあることが明らかになった。

井上グループ

岡部グループで実施されたスパイン内部の高分子量タンパク質のアクチン線維による拡散抑制のデータを受けて、計算機上でシミュレーションを行い、アクチン線維ネットワークの空孔サイズと拡散する分子サイズにより、どの程度、分子拡散が制限されるかを評価した。その結果、実測されたサイズに相当する粒子の拡散は、実際に想定されるアクチンネットワークの空孔サイズにおいて制限されることがわかった。スパイン内部の分子拡散測定の結果が数理によっても強く支持された。

【代表的な原著論文】

1. 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 Jan 18;8. pii: e40946. doi: 10.7554/eLife.40946.
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” *Nat. Comm.* 2019 10(1):1285. doi: 10.1038/s41467-019-09337-0.
3. T. A. Tsunoyama, Y. Watanabe, J. Goto, K. Naito, K. G. N. Suzuki, T. K. Fujiwara, and A. Kusumi. “Super-long single-molecule tracking reveals dynamic-anchorage-induced integrin function.” *Nat. Chem. Biol.* 14, 497-506 (2018). DOI: 10.1038/s41589-018-0032-5.

§2. 研究実施体制

(1) 岡部グループ

- ① 研究代表者: 岡部 繁男 (東京大学大学院医学系研究科 教授)
- ② 研究項目
 - ・In vivo 二光子イメージングによる脳内シナプスの動態測定とナノ形態解析
 - ・培養神経細胞でのナノスケール分子動態イメージングと形態測定

(2) 楠見グループ

- ① 主たる共同研究者: 楠見 明弘 (沖縄科学技術大学院大学 教授)
- ② 研究項目
 - ・シナプス膜蛋白質の分子動態解析

(3) 井上グループ

① 主たる共同研究者: 井上 康博(京都大学ウイルス・再生医科学研究所 准教授)

② 研究項目

・実験データに基づいたスパインシナプスの形態・分子動態モデリング