

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

2021年度 年次報告書

河西春郎

東京大学 大学院医学系研究科
教授

シナプスの力学カップリングを担う軸索終末機構

§ 1. 研究成果の概要

当該年度は、シナプスの圧効果という新しい現象を調べる本研究計画の立ち上げの年であった。まずは、新規な軸索現象について、年度内に無事に論文発表することができた(*Nature* 600:686-689, 2021)。この論文においては、まず、軸索終末をガラス電極で押すことにより、SNARE 蛋白の複合化と刺激による誘発性開口放出の増大が起きた。次に、自然刺激によるスパイン頭部増大によって軸索終末が押された時も、同様な SNARE-FRET の増大や開口放出の増強があることがわかった。そこで、頭部増大の圧を測るためにショ糖による浸透圧を負荷した所、頭部増大と同等な SNARE-FRET の増大や開口放出の増大が 20mM のショ糖で起きることがわかった。これから、頭部増大の圧は $0.5\text{kg}/\text{cm}^2$ (平均 10 nN/スパイン)と筋肉並みの強さであることがわかった。スパインはアクチン密度や運動性が異様に高いことが知られているが、この帰結として筋肉並みの力を出す器官であることが初めてわかった。この力があれば軸索終末の開口放出の調節が起き、それが 20 分持続し得たことは想像に難くないが、それがどのような分子細胞機転で起きるのか、それがどのような個体機能を担っているかは全く未解明であり、この研究計画で解明を進めたい。この論文の発表と並行して、河西 G では、光学的顕微鏡による即時相と持続相の原因の探索を開始した。電顕的基盤について、窪田 G は、窪田が非常勤ユニットリーダー就任予定の理研の電顕支援ユニットにおいて、本研究に必要な高圧凍結実験のための機器類の設置を進めた。平林 G が TEM, FIB-SEM などの電顕を用いた解析の準備を進め、金粒子法の細胞への応用を開始した。

§ 2. 研究実施体制

(A) 河西グループ

(1) 研究代表者:河西春郎 (東京大学大学院医学系研究科 教授)

(2) 研究項目

A1) 高効率小胞動員機構・圧効果の光学解析

A2) 超高速開口放出の圧効果・超分子基盤

A3) 軸索力学応答の操作法の探索

(B) 窪田グループ

(1) 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)

(2) 研究項目

B1) 高効率小胞動員機構の TEM/FIB-SEM 解析

B2) 超高速開口放出の TEM 解析

(C) 平林グループ

(1) 主たる共同研究者:平林祐介 (東京大学大学院工学系研究科 准教授)

(2) 研究項目

C1) 高効率小胞動員機構の FIB-SEM 解析

C2) 超高速開口放出の FIB-SEM 解析

【代表的な原著論文情報】

1) Ucar, H., Watanabe, S., Noguchi, J., Morimoto, Y., Iino, Y., Yagishita, S., Takahashi, N. & Kasai, H. Mechanical actions of dendritic-spine enlargement on presynaptic exocytosis. *Nature* 600, 686–689, 2021. Doi:10.1038/s41586-021-04125-7.

2) Urakubo, H., Yagishita, S., Kasai, H., Kubota, Y. & Ishii, S, Molecular concentrations required for dopamine dip-detection in D2 striatal-projection neurons. *PLoS Computational Biology* 17, e1009364, 2021. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1009364

3) Yamaguchi, K., Maeda, Y., Nakazato, R., Iino, Y., Sawada, T., Tajiri, M., Ishii, S., Kasai, H. & Yagishita, S.* A behavioural correlate of the synaptic eligibility trace in the nucleus accumbens. *Scientific Reports* 12, 1921, 2022. DOI: 10.1038/s41598-022-05637-6