

平成22年度 科学研究費補助金（特別推進研究）
研究進捗評価 現地調査報告書

研究課題名	大脳棘シナプスと開口放出の2光子顕微鏡による研究	研究代表者名 (所属・職)	河西 春郎 (東京大学・大学院医学系 研究科・教授)
-------	--------------------------	------------------	----------------------------------

評価コメント (研究代表者へ開示)

本研究は、2光子顕微鏡によって大脳シナプスの動態を解明することを目指すものであり、次の6つの研究項目からなる。①光刺激によるシナプス可塑性誘発法の系統的開拓、②スパインの収縮・除去の分子基盤の可視化、③個体動物における光によるシナプス可塑性誘発法の開発、④自然刺激による個体動物のスパイン運動の可視化と可塑性変化の誘発、⑤精神障害モデル動物におけるスパイン運動異常の可視化、⑥シナプス前終末・開口放出機構の可視化手法の開拓。

研究代表者らは、初年度から⑤を除くすべての研究に着手しており、①、②の課題においては、すでに重要な知見を得ている。すなわち、2光子刺激により抑制性シナプスを活性化するためにケージドガンマブチル酪酸 (caged GABA) を開発し、海馬ニューロンで、2色グルタミン酸/GABA選択的アンケージング法を用いて、活動電位発生と同期するグルタミン酸刺激に加えて、GABA性抑制性シナプス後電位 (IPSP) 発生刺激を樹状突起シャフト部位に与えることにより、スパインの収縮・除去を安定的に誘発できることを発見した。研究代表者らは前特別推進研究で、長期増強 (LTP) の発現においては、NMDA受容体の活性化によりスパインの増大が起こることを明らかにしているが、今回の発見により、もう一つの代表的シナプス可塑性現象である長期抑圧 (LTD) の発現・維持の分子機構に関しても、研究が飛躍的に進むと期待される。また、③、④に関しては、無麻酔覚醒マウスで、視覚刺激に対する大脳視覚野ニューロンのスパインの動態変化を2光子顕微鏡で観察する実験に着手し、種々の実験的工夫を凝らすことにより、部分的に成功している。今後は、特定刺激に反応するニューロンを同定し、同定ニューロンで刺激に対するスパインの応答を可視化し、さらには学習による可塑性変化を可視化することが望まれる。研究項目⑤は、③、④における研究手法の確立の後に行われるべきものであるが、本研究計画年度内で、発達障害や統合失調症の病態解明に貢献する研究成果の出ることを期待したい。また、⑥については、大脳皮質シナプス前終末からの神経伝達物質放出に関わるSNARE蛋白質の動態の解析と開口放出の直視化を行うために、蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) 法の開発及び既存のものより格段に明るい膜親和性蛍光色素の開発を進めており、前者については既に一定の研究成果を得ている。

以上のとおり、全体として、研究は目標達成に向けて順調に進捗している。