

【特別推進研究】

生物系



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

東京大学・大学院医学系研究科・教授 **かさい はるお**
河西 春郎

研究分野：神経科学

キーワード：シナプス、大脳、神経可塑性、脳機能イメージング、神経内分泌学

【研究の背景・目的】

大脳は心の住処と考えられている。即ち、心とは大脳を中心とする脳の高次機能のことである。最近の脳機能イメージングの研究は、様々の脳の高次機能が脳の各部位に局在している様子を明らかにしている。さて、それでは、各部位に局在する多様な脳高次機能、たとえば視覚や聴覚を担う脳の活動とは一体どういうものなのであろうか。これまでの、脳研究においては、それは脳を構成する神経回路の電気的活動に由来すると考えられてきた。神経細胞は長い軸索を出し多数の神経細胞をシナプスを作り、神経回路が構成される。この軸索を電気信号が走り、シナプスでそれが次の細胞に受け渡されることで、神経回路が活動する。しかしながら、この様な電気的活動は、麻酔下や睡眠時の様に意識されない状態でも見られ、電気的活動からのみ脳高次機能を理解することは困難に思われる。

我々は、神経回路の動作を決めるシナプスが、その結合強度を変えるとときに、秒単位で形を変え運動することを見出した。この様によく運動するシナプス（棘シナプス）は、大脳でとりわけよく発達している。この運動は、神経回路の動作を反映するシナプス前後の細胞の同期的発火でもよく誘発される。更に、この運動は時に長期化し、記憶の特性を満たす。シナプスは神経細胞に数千個存在し、その運動は、神経細胞の発火より遙かに多様な状態をコードすることができる。

これらの知見を受けて、脳機能を理解するためには、大脳の神経細胞の運動性の分子細胞基盤をより詳細に解明し、覚醒脳における神経運動の可視化作業を進める必要がある。

【研究の方法】

生きた脳組織の深部観察のためには、超短パルス光の非線形効果を用いる2光子顕微鏡の利用が不可欠であり、我々は、シナプス運動を観察する工夫を積み重ねる。更に、シナプスの運動性を調べるためには、個々のシナプスや神経を刺激する際に光を用いる、光刺激法が威力を発揮する。光刺激法には、神経伝達物質受容体を直接刺激するケイジド試薬、遺伝子導入が可能な種々の蛋白質(PA-GFP, ChR2, OptoXR, PA-smallGs)などが既にあるが、我々もその開発・応用に参加する。これらの手法を用いることにより、最終的には個体

脳において大域的なシナプス結合性の改変を行い、それによる動物行動や学習能への影響を調べる方法を構築する。

一方、覚醒した個体動物における、シナプスの運動を直接観察する実験系を構築し、その覚醒状態依存性、刺激特異性、神経突起特異性、変化の長期化の観察を行う。

更に、シナプスの速い運動の帰結を明らかにするために、シナプス運動時のシナプス前終末の機能、即ち、開口放出機能を調べる。これにより、シナプス運動には高次機能に関わる非古典的な作用があるか否かを検証する。

これらの、神経細胞の運動が精神疾患モデル動物でどの様に変化するかを調べる。

【期待される成果と意義】

これまでの脳機能、心、の理解は、神経細胞の電気的活動に基盤を置くものであった。我々の研究は、これに加えて、神経細胞の運動の果たす具体的な役割を可視化し、また、操作的に明らかにする。覚醒時の脳機能はこのシナプスの運動の影響を受けて、能動的に変化しているとすれば、神経運動の観察により局在化している脳機能の謎が解かれるかもしれない。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

Matsuzaki, M., Honkura, N., Ellis-Davies, G.C.R. & Kasai, H. (2004). Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. *Nature* **429**:761-766.

Tanaka, J., Horiike, Y., Matsuzaki, M., Miyazaki, T., Ellis-Davies, G.C.R. & Kasai, H. (2008). Protein synthesis and neurotrophin-dependent structural plasticity of single dendritic spines, *Science* **319**:1683-1687.

【研究期間と研究経費】

平成21年度－25年度

430,900千円

ホームページ等

<http://www.bm2.m.u-tokyo.ac.jp>

hkasai@m.u-tokyo.ac.jp