

研究終了報告書

「新しい化学的操作技術によるシナプス機能調査法の構築」

研究期間： 2021年10月～ 2024年3月

研究者： 澤田健

1. 研究のねらい

脳は、神経細胞同士がシナプスを介して結合した神経回路の複雑な集合体である。多くのシナプスの構造的基盤である小突起構造・スパインは、個体の学習や状態の変化に応じて、それぞれ独立に大きさを変え、それに伴いシナプスの伝達効率(強度)も変化する。こうしたスパイン・シナプス変化は、神経細胞や神経回路の活動を大きく左右するので、学習・記憶の基盤と考えられている。また、精神疾患は、関連遺伝子の多くがシナプスにかかわり、ヒト死後脳研究や動物モデル研究においてスパイン異型が報告されている。このように、スパイン・シナプスと個体行動や精神活動の相関に関する知見は蓄積されてきている。しかしながら、特定のシナプス変化が、個体の精神活動に具体的にどのように影響を与えているかを検証することは困難である。本研究は、シナプス変化の影響を因果的に検証するために、化学的手法を用いたスパイン・シナプスを操作する新技術の構築を目的とした。

2. 研究成果

(1) 概要

シナプス増強を誘発するケミカルバイオロジーツール SYNCit-K を開発した。さらに、その活用により、前頭葉の興奮性神経細胞のスパイン増大が、ノンレム睡眠を因果的に誘発することを明らかにした。

(2) 詳細

新規手法 SYNCit-K を開発した(澤田ら, 特許出願済.)。Kalirin-7 分子は神経細胞内において、シナプスの構造的基盤であるスパインに移行することで、生理的なスパイン増大およびシナプス増強を制御することが知られている。SYNCit-K は、化合物依存的な二量体形成を活用して、人工的に Kalirin-7 の移行を誘導することで、スパイン増大・シナプス増強を誘発できる。実際、In vitro(単離神経培養系)、In vivo(マウス生体脳における2光子顕微鏡観察)において、Kalirin-7 の移行とスパイン増大を確認した。さらに、電気生理実験により、スパイン増大に伴うシナプス増強も確認された。

ここで、SYNCit-K の活用により、前頭葉の興奮性神経細胞のスパイン増大が、ノンレム睡眠を誘発することを発見し、筑波大学・IIS との共同研究を進めた。覚醒状態がつづいた際の睡眠圧の上昇に相関して、大脳皮質内のスパインが増大する傾向が報告されてきたが、このスパイン増大自体が睡眠圧を因果的に制御している可能性が示唆された。スパイン・シナプスを標的とした複数の薬剤投与によってもノンレム睡眠が誘導可能であることがわかった。他の脳領域または抑制性細胞に対する操作では睡眠誘発は起きなかった。さらに、スパイン増大による睡眠誘発という直感に反する変化について、理論研究者との共同研究により、スパイン増大がノンレム睡眠に特徴的な神経活動パターンを引き起こすメカニズムを提案し、in vitro/in vivo で実験的に検証し、論文として投稿した。

3. 今後の展開

特定のシナプスを標的とし、操作するためのケミカルバイオロジーツールセットを拡張し、脳機能やその異常の直接的基盤となるシナプス機構を探索するあらたな研究領域を開拓することを目指す。

4. 自己評価

当初目標からさらに発展した研究の進捗があった。

5. 主な研究成果リスト

(1) 代表的な論文(原著論文)発表

研究期間累積件数: 1 件

1. Kenji Yamaguchi, Yoshitomo Maeda, Takeshi Sawada, Yusuke Iino, Mio Tajiri, Ryosuke Nakazato, Shin Ishii, Haruo Kasai & Sho Yagishita “A behavioural correlate of the synaptic eligibility trace in the nucleus accumbens”. *Scientific Reports*. volume 12, Article number: 1921 (2022).

(2) 特許出願

研究期間全出願件数: 2件(特許公開前のもも含む)

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

- “Synaptic strength in prefrontal cortex encodes sleep homeostasis”. The Johns Hopkins University. Nov 2023. (Invited talk).
- “Effects of synaptic changes on sleep regulation”. The 11th IBRO World Congress of Neuroscience (2023). (Invited talk)
- “A chemogenetic tool for inducing synaptic potentiation”. Society for Neuroscience (2023). (Poster)
- “Synaptic plasticity in the prefrontal cortex causally regulates slow wave sleep in mice”. Society for Neuroscience (2023). (Poster)
- “Microglia-mediated gating of activity-dependent spine enlargement in the medial prefrontal cortex”. Society for Neuroscience (2023). (Poster)