

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：神経変性疾患によるシナプス形成能劣化の1分子イメージング解明
2. 研究開発代表者：楠見 明弘（京都大学 物質-細胞統合システム拠点）
3. 相手国研究代表者：ジョヴァンナ・モルッチ（ケンブリッジ大学 病態神経科学部（イギリス））
4. 研究開発の成果

「シナプス構造可塑性」と呼ばれる現象が知られている。マウス脳を 17°C に冷却すると、シナプスは分解するが、その後、通常の 37°C に戻すと、シナプスが再生するという現象である。さらに、多くの神経変性疾患では、この再生が起こらないことが分かってきた。すなわち、この再生機構と疾患神経におけるシナプス構造可塑性の異常を調べることにより、神経変性疾患によるシナプスの欠失や神経回路の異常につながるシナプス形成能劣化の過程と機構の解明が可能になる。本研究は、まさにこの解明を行うおうとするものである。このため、本年度は、以下に記すような、研究開発を目的とし、そのための研究交流と若手育成を実施した。

昨年度までに、英国側分担者のモルッチ教授が、シナプス構造可塑性には RNA-Binding Motif protein 3 (RBM3) というヒートショックタンパク質が鍵となるスイッチとして働くことを、完全に証明した (Peretti et al. 2015 Nature)。これによって、RBM3 のノックダウンやオーバーエクスペクションによって、シナプス構造可塑性を正負に色々なレベルで制御することが可能になり、本研究に新しい側面を開いた。これを、本年度はさらに推進した。

本年度は、初代分散培養神経細胞を用い、冷却と加温によるシナプス再生の条件をモルッチ教授の研究室で確立した。これをもとに、楠見の研究室でも同じ系を確立することを目指している。単に同じ系にするだけでは不十分で、これをもとに、シナプス再生が1分子観察できるように蛍光分子標識や試料の幾何学的配置を確立する必要がある。このため、冷却と加温による再生の条件を確立する実験をモルッチ教授の研究室でおこなっている途中に、楠見の研究室から、若手研究員を 2 名、Mallucci 教授の研究室に派遣し、本研究を進めた。

一方、楠見のグループは、AMPA 受容体の特異的に蛍光分子で標識する方法の開発を推進した(投稿中)。また、AMPA 受容体と後シナプス膜の裏打ちタンパク質である Homer1b の同時観察の方法開発を進めた。

また、今までは、シナプス分子としてタンパク質のみに注目して研究してきた。しかし、本年度は脂質にもこれを拡張するため蛍光ガングリオシドプローブを開発した(投稿中)。特に、ガングリオシド GM1 と AMPA 受容体との相互作用が提案されてきたので、コールドショックと回復時における、相互作用の解明も目指す予定である。