

1. セミナー名 (和文)シナプス可塑性研究の現在の流れと将来展望
(英文) Current trends and future directions of synaptic plasticity research

2. 開催期間 西暦2016年6月22日 ～2016年6月25日

3. 開催地及び開催場所

University of Maryland, Baltimore, USA

4. 実施代表者 所属・職・氏名

- ・日本側：横浜市立大学医学部生理学 教授 高橋琢哉
- ・米国側：University of Maryland, Associate Professor Tomas Blanpied
Johns Hopkins University, Associate Professor, Hey-Kyoung Lee

5. 参加者数

- ・日本側：招待者12名，一般参加 16名
(招待者所属・職・氏名)

Haruhiko Bito (University of Tokyo, Tokyo, Japan, Professor)

Yasunori Hayashi (RIKEN BSI, Saitama, Japan, Team Leader)

Kenzo Hirose (University of Tokyo, Japan, Professor)

Tadashi Isa (National Institute for physiological science, Aichi, Japan)

Dai Mitsushima (Yamaguchi University, Yamaguchi, Japan, Professor)

Mariko Miyata (Tokyo Women's Medical University, Japan, Professor)

Atsushi Miyawaki (Riken, Saitama, Japan, Director, Keynote speaker)

Masanori Murayama (Riken, Saitama, Japan, Team Leader)

Shigeo Okabe (University of Tokyo, Tokyo, Japan, Professor)

Tomomi Shimogori (Riken, Saitama, Japan, Team Leader)

Takuya Takahashi (Yokohama City University, Kanagawa, Professor, Japan, organizer)

Michisuke Yuzaki (Keio University, Tokyo, Professor, Japan)

- ・米国側：招待者 13，一般参加 30名
(招待者所属・職・氏名)

Andres Barria (University of Washington, US, Associate Professor)

Thomas Blanpied (University of Maryland School of Medicine, US, Associate Professor)

Lu Chen (Stanford University, US, Associate Professor)

Hee Jung Chung (University of Illinois, US, Assistant Professor)

Pascal Kaeser (Harvard University, US, Assistant Professor)

Hey-Kyoung Lee (Johns Hopkins, US, Associate Professor, Organizer)

Zheng Li (NIMH, US, Chief)

Jeffrey Magee (HHMI/Janelia Farm Research Campus, Group Leader, US)

Franck Polleux (Columbia University, US, Professor)

Elizabeth Quinlan (University of Maryland College Park, US, Professor)

Gavin Rumbaugh (Scripps Florida, US, Associate Professor)

Scott Soderling (Duke University, US, Associate Professor)
Richard Huganir (Johns Hopkins, US, Professor, Keynote speaker)

6. 本セミナーの概要及び意義 (1000字)

本セミナーでは日米のシナプス可塑性の若手研究者が疑問を持ち寄り、今後10年程度のタイムスパンで何を明らかにしていったら良いか、特に以下の課題を中心に話し合っていく。

1) シナプス可塑性に重要な新たな分子やシグナル伝達系

AMPA受容体のトラフィッキングやスパインの構造可塑性に鑑み膜輸送に関わる分子、シナプス前部と後部を結びつける分子、蛋白質の合成と分解を司る分子など、既知、新規を問わず分子やシグナル伝達系について議論を重ねていく。また、蛋白質の共有結合修飾、リン酸化、糖鎖化、脂質化についても議論を進めていく。

2) 樹状突起スパインでの分子挙動とシナプス可塑性

AMPA受容体がシナプスへ移行するとき、他の蛋白質はどのように挙動するのであろうか？近年のGFPを初めとする蛍光蛋白質や、超高解像度技術の発展により、光学顕微鏡の分解能以下の蛋白質の分布や相互作用を観察することが出来る様になって来た。シナプス可塑性におけるスパイン内でのマイクロドメインでの蛋白質の挙動と、それを担うシグナル伝達について議論していく。

3) シナプス可塑性研究に寄与する新しい技術

光イメージング技術の発展に伴い、シナプス可塑性のプロセスを可視化することが出来る様になった。光活性化-GFPと単一分子超解像イメージングにより、シナプスでのタンパク質挙動を可視化可能となった。GFPの色変異体のFRETを用いることによりシナプスでの生化学的変化が検出可能となった。イメージング空間分解能は、観察しているスパインを正確に光刺激する技術により、大きく改善された。また、AMPA受容体に対するモノクローナル抗体をeosinでラベル化し、in vivo CALIを行うことにより恐怖記憶を消去する新規技術の開発についても議論された。

4) シナプス可塑性と病態

最近の研究により、精神神経疾患の原因としてシナプス伝達の異常が考えられている。特に興奮性シナプス伝達、可塑性に関与する分子が精神神経疾患のリスク遺伝子として同定されている。一方、シナプス伝達やその可塑性は、神経疾患や薬物中毒などの条件下変化することが知られている。更に精神神経疾患の多くの動物モデルがシナプス可塑性の異常を示す。したがって、シナプス可塑性の分子機構の研究は神経疾患や薬物中毒の病態生理を理解するために重要となる。本セミナーではAMPA受容体シナプス移行を促進する新薬の開発(脳卒中後のリハビリテーション効果促進薬)やAMPA受容体を生きたヒトで可視化するPET probeの開発の発表もあり、シナプス生理学から臨床応用へのtranslational researchについても議論される。

7. 本セミナーによって得られた成果及び今後期待できる成果 (1000字)

以上に挙げたようなシナプス可塑性における主要な論点に関して、米国と日本の科学者の間で議論を行なった。具体的な目標としては(1) アイデアの交換、(2) シナプス可塑性とその病態生理の根底にある分子メカニズムに関する作業仮説の構築、(3) 将来的な共同研究の促進、(4) 研究の優先すべき分野の提案、(5) 日米共同研究領域の確立が挙げられる。

本研究会を開催するのにあたり、オーガナイザーとして最も留意した点は、Full professorとして確立した研究者ばかりではなく、assistant professor、associate professorクラスの若手を招くこと、また、共通の興味はあるが、技術的アプローチは異なった研究者を一同に招くことであった。特に確立した研究者には個別の研究結果だけではなく、大局から今後への展望を提示することを依頼した。

技術的には、一分子イメージング、単離した分子や細胞画分の試験管内での実験から、動物個体のイメージングまでのモダリティーが揃い、また、スライスを用いた電気生理から、動物行動実験に至るまでのシナプス可塑性を研究するためのさまざまなアプローチが提示された。さらに、横浜市立大学高橋からは、シナプス基礎研究をtranslationalに臨床に応用していく新薬の紹介もされた。これらの新しい視点からのシナプス研究について活発な議論がされた。

本研究会で得られた今後 10 年で将来的に進めていくべき分野について、全くの私見であるが展望を述べたい。本会ではシナプス可塑性の分子機構を追求する演題とともに、霊長類における研究、さらにはヒト臨床応用につなげる研究についての演題も加えた。この点、げっ歯類を用いた超高度な技術で成熟した一面もあるシナプス研究に新しい方向性を与えたと考えている。臨床応用はある程度成熟した分野でなければ不可能であるという理念を私は持っており、シナプス生理学はそういう意味でも **human biology** への応用という大きな可能性を秘めていると考える。今後この分野はさらに基礎研究を積み重ねていく一方で、ヒトへの応用 (bench to bedside)、さらにはヒトで得られた知見をげっ歯類に落とし込んで理論を詰めていく (back to basics) という複数のアプローチでさらに発展していくと考える。

大学院生やポスドクによるポスターも20件以上を数え、単なる成果発表だけではなく、留学先・ジョブ探しの場も提供した。

8. その他(実施上の問題点等)

今回の支援は100万円であり、航空機代とホテル代を一人当たり20万円とすると5名しかサポートされていないことになる。その他、企業等から支援を頂きつつなんとか70人規模で行うことができたが、日本の研究成果の海外への発信の重要性を認識していただきたいと考えている。また、今後、本大会を日本で行うことも議論していくべきであろう。