

日米科学技術協力事業「脳研究」分野
平成26年度情報交換セミナー実施報告書

[研究分野： 2]

1. セミナー名 (和文) 「シナプス可塑性研究の最近の潮流と未来」
(英文) Current Trends and Future Directions of Synaptic Plasticity Research
2. 開催期間 平成25年7月18日 ～ 平成25年7月20日
3. 開催地及び開催場所 University of Washington
Foege Building, Dept. of Genome Science
Auditorium (S060)
4. 実施代表者 所属・職・氏名
 - ・日本側： ・独立行政法人理化学研究所・シニアチームリーダー・林康紀
 - ・米国側： ・University of Washington・Associate Professor・Andres Barria
 - ・NIMH・NIH・Investigator・Zheng Li
 - ・UC Davis・Associate Professor・Karen Zito
5. 参加者数
 - ・日本側：招待者 9名， 一般参加 9名
(招待者所属・職・氏名)
 - ・RIKEN BSI・Senior Team Leader・Yukiko Goda
 - ・University of Tokyo・Assistant Professor・Takashi Hayashi
 - ・RIKEN BSI・Senior Team Leader・Yasunori Hayashi
 - ・University of Tokyo・Professor・Haruo Kasai
 - ・University of Tokyo・Professor・Shigeo Okabe
 - ・Kyushu University・Associate Professor・Michiko Shirane
 - ・Shinshu University・Professor・Tatsuo Suzuki
 - ・Yokohama City University・Professor・Takuya Takahashi
 - ・Keio University・Professor・Michisuke Yuzaki
 - ・米国側：招待者 14名， 一般参加 15名
(招待者所属・職・氏名)
 - ・University of Washington・Associate Professor・Andres Barria
 - ・University of Maryland・Associate Professor・Thomas Blanpied
 - ・MIT・Postdoctoral Fellow・Miquel Bosch
 - ・Albert Einstein College of Medicine・Professor・Pablo Castillo
 - ・Max Planck Florida Institute for Neuroscience・
Research Group Leader・Hyungbae Kwon

- Johns Hopkins University・Associate Professor・Hey Kyoung Lee
- Cold Spring Harbor Laboratory・Associate Professor・Bo Li
- NIMH-NIH・Investigator・Zheng Li
- Brandeis University・Professor・John Lisman
- Georgia Regents University・Professor・Lin Mei
- Northwestern University・Associate Professor・Peter Penzes
- Duke University・Assistant Professor・Sridhar Raghavachari
- Max Planck Florida Institute for Neuroscience・Scientific Director・Ryohei Yasuda
- UC Davis・Associate Professor・Karen Zito

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るだろうか？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ようになって来た。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、LOVドメインを使用した、分子の活性を制御する技術も最近報告された。これらの新しい技術とそれを用いて得られた結果について議論する。

4) シナプス可塑性と病態

最近の研究により、神経認知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神経認知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。更に神経認知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。

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。具体的共同研究の例としては申請者（理研・林）の元に共同研究の提案が安田（**Max Planck Florida**）よりなされており、またすでに一部開始されている **Blanpied (Univ. Maryland)**との共同研究を、生データをもとに議論を重ねることにより深化させることができた。

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可視化した演題を複数数えた。この点、電気生理学に頼っていた以前のシナプス可塑性のメカニズム解明の研究からは大きく変化している。一方で、動物個体でのシナプス可塑性や神経細胞集成体に注目した研究も複数あった。光学的な手法を用いて、単一のシナプスに人工的にシナプス可塑性（長期増強や抑圧）を引き起こす技術も紹介された。また、今回は特定のシナプスのシナプス前部と後部の結合を可視化する技術も開発されつつある。記憶のエンコーディングをシナプス可塑性で説明できるかは厳密には未だに証明されていない。こういった技術を組み合わせることにより、特定のシナプスの可塑的変化と記憶とを関連づけることが可能となるだろう。

大学院生やポスドクによるポスターも24件を数え、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)

援助額が170万円であったが、夏場で高めの航空料金とホテル代をあわせると一人20万円程度かかり、8人ほどしか援助ができなかった。幸い包括脳研究集会補助金（90万円）、理研成果発表補助金（20万円）、各社からの協賛金（約70万円）を得ることができたが、それでも不足した分は各研究室にお願いした。十分な数のPIならびに若手を呼ぶためには支給される額では不足で、後は申請者個人の努力によるところが大きかった。今後増額を期待したい。