

はじめにシナプスありきー 精神・神経疾患の基盤としてのシナプス形成機構

講師： 柚崎 通介 先生
慶應義塾大学医学部 神経生理学・教授

日時： 2020年2月19日(水) 13:30-15:00
場所： 理学部E館1階 E131号室

神経細胞と神経細胞のつなぎ目である「シナプス」は、発達期に形成されるだけでなく、環境や経験に応じた神経活動によって生涯にわたって変化する。統合失調症や自閉スペクトラム症など多くの精神疾患や発達障害は、シナプスの機能的・形態的障害が病態の本体であるシナプス症 (synaptopathy) である。したがって、シナプスの機能的および構造的変化を支える分子機構を解明することは、正常な記憶・学習のみならず、精神疾患や発達障害の病態を解明する鍵を握っていると考えられている。

機能的なシナプスの変化として、神経活動に応じて興奮性神経伝達が長期間増強ないし抑圧される現象、Long-term potentiation (LTP)とLong-term depression (LTD)がよく知られている。LTPとLTDの分子的な実体は、速い興奮性シナプス伝達を担うAMPA型グルタミン酸受容体 (AMPA受容体) の数そのものが、シナプス後部において増減することであるとされている。しかし、LTP/LTDが実際にどのようにin vivoでの神経回路の機能的結合を変化させ、その結果どのように個体レベルの行動が変化するのかは必ずしも十分分かっていない。LTP/LTDに関与する分子をコードする遺伝子を変異させた動物モデルの解析では、さまざまな代償性経路が作動することが、これまで混乱を生んできた原因の一つである。そこで近年私たちは、光遺伝学的にLTP/LTDを制御することによって、LTP/LTDと個体行動との因果関係を確定しようとしている¹⁾。

一方、より長期的に持続するシナプス結合の変化は、シナプスそのものの増減による形態的な変化によって担われる。シナプス形成・維持・除去を担う分子群はシナプスオーガナイザーと呼ばれ、Neurexin/Neurologinなどの細胞接着分子やWnt、FGFなどの分泌因子分子が知られてきた。しかし、神経活動に応じてどのようにシナプスオーガナイザーが調節されるのかについてはよく分かっていない。私たちは、近年、神経活動に応じて分泌される新しいシナプスオーガナイザーとしてC1qファミリー分子群を発見した²⁾⁻⁹⁾。本講演ではC1qファミリー分子群の最近の知見と、それに基づいた新しいsynaptopathyの治療法の可能性について述べたい。

参考文献

1. Kakegawa W..., Yuzaki M**, Matsuda S*. *Neuron* 99:985-998, 2018. (**lead author).
2. Ibata K..., Yuzaki M. *Neuron* 102:1184-1198, 2019.
3. Yuzaki M. *Annu Rev Physiol* 80:243-262, 2018.
4. Elegheert J..., Yuzaki M*, Aricescu AR*. *Science* 353:295-299, 2016. (*co-corresponding author).
5. Matsuda K..., Yuzaki M. *Neuron* 90:752-767, 2016.
6. Kakegawa W..., Yuzaki M. *Neuron* 85:316-329, 2015.
7. Ito-Ishida A..., Yuzaki M*, Okabe S*. *Neuron* 76:549-564, 2012. (*co-corresponding author).
8. Matsuda K..., Yuzaki M. *Science* 328: 363-368, 2010.
9. Hirai H..., Yuzaki M*, Morgan JI. *Nature Neurosci* 8: 1534-1541, 2005. (*co-corresponding author).