

要 旨

私たちの脳では1000億個にも達する神経細胞が、1000兆にも及ぶシナプスによってそれぞれ結合することによって機能する。シナプスは静的なものではなく、環境や経験に応じた神経活動によって変化し、その結果として脳の局所回路や脳部位間の結合 (connectivity) が変化することこそが、記憶・学習の実体であると考えられている。また病的過程においてもシナプスが変化し、hyper-connectivityあるいはhypo-connectivityとなることが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の病態であることも示され、これらの疾患はconnectivity disordersあるいはシナプス症 (synaptopathy) とも呼ばれつつある。このように、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、記憶・学習のみならず、多くの精神疾患や発達障害の病態解明の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)がこれまでに研究されてきた。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) の数が、シナプス後部において増減することによってLTP/LTDが起きると考えられている。しかし、どの神経回路でおきるLTP/LTDが、どのように個体レベルの行動の変化を担っているのかは必ずしも十分に分かっていない。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してしまうからである。そこで近年私たちは、神経回路への光照射によってLTP/LTDを直接かつ可逆的に制御できるツールを開発することによって、LTP/LTDと個体行動との因果関係を確定しようとしている³⁾。

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、神経活動に応じていったいどのようにシナプスオーガナイザーが調節され、シナプスの形態を変化させ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、シナプス間隙において足場を形成する、新しいシナプスオーガナイザー細胞外足場タンパク質 (Extracellular Scaffolding Proteins, ESP) を発見した^{1), 2) 4)-9)}。本講演ではESPの一つであるC1qファミリー分子の知見と、ESPの結晶構造に基づいた人工シナプスコネクターの開発による新しいsynaptopathyの治療法の可能性について

述べたい。

参考文献

1. Suzuki K, Elegheert J, Song I, Sasakura H, ..., Takeuchi K, Dityatev A*, Aricescu AR*, Yuzaki M**. A synthetic synaptic organizer protein restores glutamatergic neuronal circuits. *Science* 369:eabb4853 (2020) (**Co-corresponding authors; **Lead author)
2. Ibata K, Kono M, Narumi S, Motohashi J, Kakegawa W, Kohda K, Yuzaki M. Activity-dependent secretion of synaptic organizer Cbln1 from lysosomes in granule cell axons. *Neuron* 102:1184-1198, 2019.
3. Kakegawa W, Katoh A, Narumi S, Miura E, Motohashi J, Takahashi A, Kohda K, Fukazawa Y, Yuzaki M**, Matsuda S*. Optogenetic Control of Synaptic AMPA Receptor Endocytosis Reveals Roles of LTD in Motor Learning. *Neuron* 99:985-998, 2018. (*Co-corresponding authors; **Lead author).
4. Yuzaki M. Two Classes of Secreted Synaptic Organizers in the Central Nervous System. *Annu Rev Physiol* 80:243-262, 2018.
5. Elegheert J, Kakegawa W, ..., Yuzaki M*, Aricescu AR*. Structural basis for integration of GluD receptors within synaptic organizer complexes. *Science* 353:295-299, 2016. (*Co-corresponding author).
6. Matsuda K, Budisantoso T, ..., Aricescu AR, Yuzaki M. Trans-synaptic modulation of kainate receptor functions by C1q-like proteins. *Neuron* 90:752-767, 2016.
7. Kakegawa W, Mitakidis N, ..., Aricescu AR, Yuzaki M. Anterograde C1q11 signaling is required in order to determine and maintain a single-winner climbing fiber in the mouse cerebellum. *Neuron* 85:316-329, 2015.
8. Ito-Ishida A, Miyazaki T, Miura E, Matsuda K, Watanabe M, Yuzaki M*, Okabe S*. Presynaptically released Cbln1 induces dynamic axonal structural changes by interacting with GluD2 during cerebellar synapse formation. *Neuron* 76:549-564, 2012. (*co-corresponding author).
9. Matsuda K, Miura E, Miyazaki T, Kakegawa W, Emi K, Narumi S, Fukazawa Y, Ito-Ishida A, Kondo T, Shigemoto R, Watanabe M, Yuzaki M. Cbln1 is a ligand for an orphan glutamate receptor $\delta 2$, a bidirectional synapse organizer. *Science* 328: 363-368, 2010.
10. Hirai H, Pang Z, Bao D, Miyazaki T, Li L, Miura E, Parris J, Rong Y, Watanabe W, Yuzaki M*, Morgan JI*. Cbln1 is essential for synaptic integrity and plasticity in the cerebellum. *Nature Neurosci* 8: 1534-1541, 2005. (*co-corresponding author)