

研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |         |                                                                            |         |          |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------------------------------------------------------------------------|---------|----------|-------------|
| 研究テーマ<br>(和文) AB                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |         | 脳内中枢シナプスの接続特異性と可塑性の分子メカニズムの解明                                              |         |          |             |
| 研究テーマ<br>(欧文) AZ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |         | Connection specificity and plasticity in the central synapses in the brain |         |          |             |
| 研究氏<br>代<br>表<br>名<br>者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | カナ CC   | 姓)スズキ                                                                      | 名)タカシ   | 研究期間 B   | 2012～ 2014年 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 漢字 CB   | 鈴木                                                                         | 崇之      | 報告年度 YR  | 2014 年      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ローマ字 CZ | Suzuki                                                                     | Takashi | 研究機関名    | 東京工業大学      |
| 研究代表者 CD<br>所属機関・職名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |         | 東京工業大学大学院生命理工学研究科・准教授                                                      |         |          |             |
| <p>概要 EA (600 字～800 字程度にまとめて下さい。)</p> <p>脳の動作原理を知るためには、ニューロンがシナプス接続をする相手のニューロンをどのように見つけて認識するのか、ニューロンのどの部分に必要な数のシナプスが空間的に配置されるのかといった、ニューロン間の結合の特異性 (wiring specificity) のメカニズムを知ることが重要である。近年、こうしたシナプスを形成する決定因子であるシナプスオーガナイザーの存在が提唱されているが、まだまだ何千億もの神経同士のつながり目であるシナプス結合の複雑さ、特に中枢シナプス (神経-神経間の結合) の結合特異性を説明するには程遠い。</p> <p>我々はショウジョウバエの視神経細胞軸索をモデルシステムとして、そのシナプス形成を主導する因子の探索と、シナプス可塑性を制御するメカニズムを探索している。</p> <p>(1) シナプス形成<br/>分泌・膜タンパク質 3000 遺伝子中、サナギ期の頭部に発現のある遺伝子のうち 200 遺伝子をセレクトし RNAi 系統を入手した。それらを用いて、視神経細胞のシナプス形成が異常に少なくなる変異体をスクリーニングした。いくつかの候補遺伝子がシナプスの現象を顕著に示しており、今後それらの遺伝子の機能解析に移ることにしている。</p> <p>(2) シナプスの可塑性<br/>上記のスクリーニングと同時並行で、シナプスの可塑的な変化を起こさなくなってしまう変異体を上記の 200 遺伝子から探索した結果、複数の遺伝子候補を見出しており、今後それらの機能解析を行うことにしている。</p> <p>(3) NCad が R7 視細胞のシナプス形成をコントロールしていることを見出している。NCad は R7 視細胞軸索の軸索投射も制御していることが知られていることから、軸索投射が起こった後に NCad を R7 軸索から完全になくすことを分子生物学的な手法を用いて、生体内で起こそうとしている。いわばコンディショナルなノックアウトを作成することによって、完全分化終了後 (細胞分裂終了後) でも NCad をノックアウトすることが出来る。この生体内で軸索投射は正常だが、シナプス形成に異常が起こるはずであり、その異常がどのようなものであるか、また以上はシナプスの場所特異的なのか細胞特異的に起こるのかを解き明かすことによって、シナプス形成がタンパク質によってどのように制御されているのか理解できると考えられる。</p> <p>(4) ショウジョウバエの視神経シナプスは、継続的な光刺激に対して、それを和らげるように、シナプスの数を減少させる。このシナプスの生物学的動的平衡を保った変化は、WNT 分岐型主要シグナル経路が後シナプス神経細胞から放出されて前シナプス (視神経細胞) 側に伝達されることによって引き起こされることを示した。この成果は現在投稿準備中である。</p> <p>最後になりましたが、貴財団の助成金によって、これらの研究を行うに当たって、基礎となる備品や実験を遂行するにあたっての消耗品などを購入することが出来ました。大変感謝するとともに、今後ともより一層研究に邁進していく所存でございます。本当にありがとうございました。</p> |         |                                                                            |         |          |             |
| キーワード FA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 視神経細胞軸索 | シナプス可塑性                                                                    | シナプス形成  | ショウジョウバエ |             |

(以下は記入しないで下さい。)

|            |  |  |  |  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
|------------|--|--|--|--|-----------|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 助成財団コード TA |  |  |  |  | 研究課題番号 AA |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 研究機関番号 AC  |  |  |  |  | シート番号     |  |  |  |  |  |  |  |  |

| 発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入して下さい。） |                    |                                                                                                              |                   |                   |   |   |   |                    |        |  |
|----------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|---|---|---|--------------------|--------|--|
| 雑誌                               | 論文標題 <sup>GB</sup> | Gogo receptor contributes to retinotopic map formation and prevents R1-6 photoreceptor axon bundling.        |                   |                   |   |   |   |                    |        |  |
|                                  | 著者名 <sup>GA</sup>  | Hein I, Suzuki T, Grunwald Kadow                                                                             | 雑誌名 <sup>GC</sup> | PLoS One          |   |   |   |                    |        |  |
|                                  | ページ <sup>GF</sup>  | e66868                                                                                                       | 発行年 <sup>GE</sup> | 2                 | 0 | 1 | 3 | 巻号 <sup>GD</sup>   | 8(6)   |  |
| 雑誌                               | 論文標題 <sup>GB</sup> | Golden goal controls dendrite elongation and branching of multidendritic arborization neurons in Drosophila. |                   |                   |   |   |   |                    |        |  |
|                                  | 著者名 <sup>GA</sup>  | Hakeda S, Suzuki T                                                                                           | 雑誌名 <sup>GC</sup> | Genes Cells       |   |   |   |                    |        |  |
|                                  | ページ <sup>GF</sup>  | 960～973                                                                                                      | 発行年 <sup>GE</sup> | 2                 | 0 | 1 | 3 | 巻号 <sup>GD</sup>   | 18(11) |  |
| 雑誌                               | 論文標題 <sup>GB</sup> | Assessing the role of cell-surface molecules in central synaptogenesis in the Drosophila visual system.      |                   |                   |   |   |   |                    |        |  |
|                                  | 著者名 <sup>GA</sup>  | Berger-Müller S, Sugie A                                                                                     | 雑誌名 <sup>GC</sup> | PLoS One          |   |   |   |                    |        |  |
|                                  | ページ <sup>GF</sup>  | e83732                                                                                                       | 発行年 <sup>GE</sup> | 2                 | 0 | 1 | 3 | 巻号 <sup>GD</sup>   | 8(12)  |  |
| 雑誌                               | 論文標題 <sup>GB</sup> | Cell surface control of the layer specific targeting in the Drosophila visual system.                        |                   |                   |   |   |   |                    |        |  |
|                                  | 著者名 <sup>GA</sup>  | Hakeda-Suzuki S, Suzuki T.                                                                                   | 雑誌名 <sup>GC</sup> | Genes Genet Syst. |   |   |   |                    |        |  |
|                                  | ページ <sup>GF</sup>  | 9～15                                                                                                         | 発行年 <sup>HD</sup> | 2                 | 0 | 1 | 4 | 巻号 <sup>GD</sup>   | 89(1)  |  |
| 図書                               | 著者名 <sup>HA</sup>  |                                                                                                              |                   |                   |   |   |   |                    |        |  |
|                                  | 書名 <sup>HC</sup>   |                                                                                                              |                   |                   |   |   |   |                    |        |  |
|                                  | 出版者 <sup>HB</sup>  |                                                                                                              | 発行年 <sup>HD</sup> |                   |   |   |   | 総ページ <sup>HE</sup> |        |  |

#### 欧文概要<sup>EZ</sup>

How neurons connect each other and form synapses between them is a fundamental question in developmental neurobiology. We tackle this problem using Drosophila visual system as model system. We have started to screen for the genes that control both synapse formation and synaptic plasticity in the central synapses. Over 200 genes screened, we have identified several candidate genes that may control either synaptic formation or plasticity. We will move onto a functional analysis of these genes individually to reveal the molecular mechanism underlying the formation or homeostatic plasticity of the central synapses.

We have identified Ncad as a good candidate for organizing synapse formation in the R7 photoreceptor neurons. We are now making a conditional knock out allele to reveal the specific function of Ncad on the formation of the central synapses. One important aspect of this research is to reveal the cell-specificity of the synapse formation. We would like to know whether Ncad is a molecular code for the cell-specificity in the formation of the synapses.

We also have generated a molecular label to monitor homeostatic plasticity upon prolonged exposure to natural light. Using this tool, we have revealed that the divergent canonical WNT pathway is regulating the cellular response to the prolonged activation of the photoreceptor neurons, resulting in the compromise in the number of presynaptic sites. We are currently preparing a manuscript for this study.