

研究概要

神経生化学教室では、脳機能の分子の実体としての化学反応の解明を目指しています。ニューロンは、他の細胞と変わらず ATP をエネルギー源としていますが、この結合エネルギーを利用して、どのように分子が自己組織化して1つの神経細胞の機能を作り上げ、さらに100億～1000億の神経細胞が、いかに一つの「脳」として統合され、個体が外界の刺激・環境変化に適応・対応してゆくための器官として機能しているかを解き明かそうとしているのです。

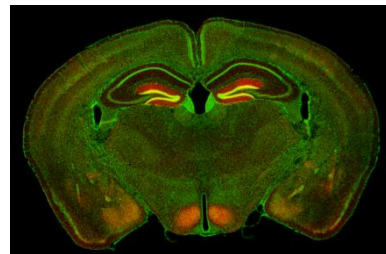
記憶・学習を含め、様々な脳高次機能の基盤には、その機能に特異的な脳部位や厳密な入・出力関係を保持する神経回路網が存在しています。このニューラル・ネットワークは決して静的な神経細胞集団ではなく、神経細胞間、あるいは神経細胞内の多種多様なシグナル伝達機構によってダイナミックに変貌を遂げることが20世紀後半に明らかになりました。すなわち中枢神経系を構築しているニューラル・ネットワークには、2つの普遍的な特徴があります。一つは、一定のプログラミングによって、普遍的に神経細胞同士が結合し、機能的なシステムを作り上げる「設計図」とそれを間違えずに読み出す、厳格な「文法」の存在です。もう一つは、個体ごとに内部・外部の環境の変化に刻一刻と対応できる「適応性・順応性」の存在と、過去の経験の記憶に基づき応答を修飾していく内在的な「学習能力」が備わっていることです。

このように「剛」と「柔」の特性を兼ね備える神経回路網を支えているシグナル伝達機構は、神経細胞特有の電氣的シグナルと、すべての細胞に普遍的な化学的シグナルの密接な絡み合いから成り立っていることを、我々を含む多くのグループが解明してきました。我々は現在、初代培養神経細胞のシステムを手がかりに、分子から動物個体にいたる様々な新しい方法論を世界に先駆けて開発・導入し、このようなシグナルを一つ一つ同定しています。そして、その作動原理を明らかにするとともに、遺伝子改変動物や個体脳における機能的意義を立証することを試んでいます。神経細胞は、入力する刺激の量やパターンに応じ、シナプスの応答性や形態・構造を変化させて、学習などの機能に対応していると考えられています。このような神経可塑性が神経ネットワーク内のどのような神経伝達により引き起こされるかを、熱く、楽しく、明るく、研究しています。

研究項目

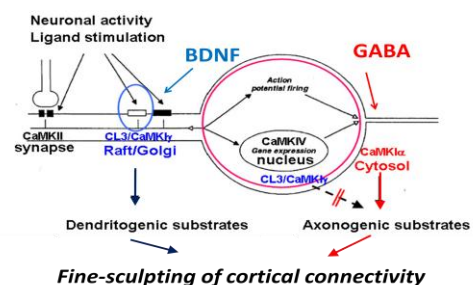
1. シナプスから核へと核からシナプスへのシグナリングに関する研究

1 個のニューロンには数万個のシナプスがあり、各々独立した入力を受けます。独立した数万個の入力が一つの神経細胞の核の遺伝子発現をどのように調節制御するのか (many-to-one problem)。また、一つの神経細胞の核から転写・翻訳された遺伝子産物が、どのように再分配されて最終的に各シナプスへ伝達されるのか (one-to-many problem)。特に、長期記憶を規定する転写因子 CREB の制御メカニズムと機能解明を通じて、この根本的な問題に挑戦しています。



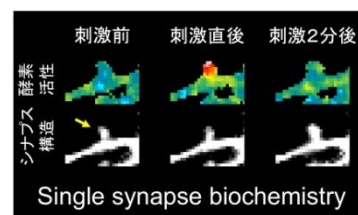
2. 神経回路形成を司る新たな Ca^{2+} シグナリング機構に関する研究

可塑的な情報変換を過不足なく実行可能な神経回路形成・シナプス形成を支配するルールは何か。これを明らかにするため、回路構築・シナプス形成に至るまでの突起形成・伸展過程・アクチンダイナミクスなどの生化学・酵素学を探索しています。特に、当教室で初めて同定した CaMKI 分子種等による制御の全貌解明に取り組んでいます。



3. 単一シナプス生化学の創成

グルタミン酸光分解法を用いた局所刺激法、遺伝子発現イメージング、単一シナプス蛋白相互作用解析、神経細胞における RNA 干渉法、ケミカルバイオロジー、オプトジェネティクス、ウイルスベクターによる表現系などの新規手法の導入や最適化などの方法論を駆使し、単一シナプス生化学の創成を図っています。



Publication list

- Okuno H, Akashi K, Ishii Y, Yagishita-Kyo N, Suzuki K, Nonaka M, Kawashima T, Fujii H, Takemoto-Kimura S, Abe M, Natsume R, Chowdhury S, Sakimura K, Worley PF, Bito H. An inverse synaptic tagging of inactive synapses via dynamic interaction of Arc/Arg3.1 with CaMKII β . *Cell* 149:886-98 2012.
- Tse D, Takeuchi T, Takeyama M, Kajii Y, Okuno H, Tohyama C, Bito H, Morris RGM. Schema-dependent gene activation and memory encoding in neocortex. *Science* 333: 891-895, 2011.
- Bito H. The chemical biology of synapses and neuronal circuits. *Nature Chem. Biol.* 6: 560-563, 2010.
- Kim TK, Hemberg M, Gray JM, Costa AM, Bear DM, Wu J, Harmin DA, Laptewicz M, Barbara-Haley K, Kuersten S, Markenscoff-Papadimitriou E, Kuhl D, Bito H, Worley PF, Kreiman G, Greenberg ME. Widespread transcription at neuronal activity-regulated enhancers. *Nature*, 465: 182-187, 2010.
- Ageta-Ishihara N, Takemoto-Kimura S, Nonaka M, Adachi-Morishima A, Suzuki K, Kamijo S, Fujii H, Mano T, Blaese F, Chatila TA, Mizuno H, Hirano T, Tagawa Y, Okuno H, Bito H. Control of cortical axon elongation by a GABA-driven Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase cascade. *J. Neurosci.* 29: 13720 -13729, 2009.
- Kawashima T, Okuno H, Nonaka M, Adachi-Morishima A, Kyo N, Okamura M, Takemoto-Kimura S, Worley PF, Bito H. A synaptic activity-responsive element in the Arc/Arg3.1 promoter essential for synapse-to-nucleus signaling in activated neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 106: 316-321, 2009.
- Takemoto-Kimura S, Ageta-Ishihara N, Nonaka M, Adachi-Morishima A, Mano T, Okamura M, Fujii H, Fuse T, Hoshino M, Suzuki S, Kojima M, Mishina M, Okuno H, Bito H. Regulation of dendritogenesis via a lipid raft-associated Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase CLICK-III/CaMKI γ . *Neuron*, 54: 755-770, 2007.