

医学博士河西春郎氏の「大脳シナプスの

形態可塑性法則の発見」に対する授賞

審査要旨

脳では一〇〇〇億の神経細胞が軸索や樹状突起を伸ばして回路を作り、その接合部であるシナプスの変化が学習・記憶の主要機構の一つである。大脳においては、興奮性シナプスの九〇%が、樹状突起上の棘突起（スパイン）に形成される。河西春郎氏は、二〇〇一年に二光子励起顕微鏡法（近赤外の超短パルスレーザーを用いて対物レンズの焦点でだけ分子を励起する顕微鏡法）を適用可能なケイジドグルタミン酸（光で励起されるとグルタミン酸を放出する化合物）を開発することに成功した。こうして、興奮性シナプスが形成される単一樹状突起スパイン（シナプス後部）を可視化しながらその機能を測定し、頭部の大きさと機能（グルタミン酸感受性）が強く相関すること、反復的な刺激をするとスパイン頭部が速く持続的に増大しその際にグルタミン酸感受性も増強することを見出した。更に、スパイン形態についてドーパミン作用、遅い揺らぎや、力学効果を示した。これらの形態可塑性法則は、短期から長期にわ

たる記憶や忘却現象の生物学的基盤を与え、また、精神疾患におけるスパイン形態の異常に説明を与えるものである。

1. 二光子励起ケイジドグルタミン酸法によるシナプス研究

二光子励起顕微鏡法は近赤外光を用いるので高い深部到達性があり組織侵襲が少なく、組織内の構造を観察する現在最善の方法である。河西氏は、ケイジド試薬を二光子励起法でアンケイジングできるケイジドグルタミン酸 (MNI-glutamate) の開発に成功した。これにより樹状突起表面の機能的グルタミン酸受容体のマップを作ると、グルタミン酸感受性はスパイン内の一点に集積し、その感受性とスパイン頭部の大きさが強相関した。また、反復的な二光子アンケイジングによりスパイン頭部が速く持続的に大きくなり、グルタミン酸感受性が増大することを発見した。この増大運動は隣のスパインには広がらず、シナプスの機能や形態がスパインごとに独立で可変であることが初めて示された。

このスパイン増大は細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇により細胞骨格であるアクチン繊維が重合することにより起き、長期相は蛋白質合成や脳由来神経栄養因子 (BDNF) で増強した。河西氏は、この蛋白質合成依存性を利用して、大脳運動野で増大したスパインを分子的に標識して、増大スパインを光で消去する技術を開発し、運動学習後に

増大スパインを消去することで学習効果が無くなることを実証した。

2. ドーパミン作用と陽性症状

統合失調症の陽性症状（妄想、幻覚など）は、通常は反応すべきでない条件刺激（異常サリエンス）に対して条件反応が起きるものと考えられる（サリエンス帰属障害）。しかし、異常サリエンスが何故獲得されるか、何故それが抗精神病薬（ドーパミン D₂阻害剤）で治癒されるか不明であった。大脳基底核（側坐核）は強いドーパミン入力を受け、主細胞は顕著なスパインを持ち、条件学習の中核と考えられている。河西氏は、ドーパミン一型（D₁, G_β 共役）受容体を発現する細胞では、条件刺激後二秒以内（条件付けの時間枠）にドーパミン濃度の上昇（報酬信号）があった時だけスパイン増大を起し、この際、条件刺激と正確に同じでない刺激に対しても報酬学習が起きることを見出した（汎化学習）。一方、ドーパミン二型（D₂, G_β 共役）受容体を持つ細胞では、ある刺激に対してドーパミン濃度の減少（罰刺激）があった時だけスパイン増大が起き、これによりその刺激に対する条件反射が消失して、弁別学習が起きることを見出した。正常ではこの D₁/D₂ 機構の協調により適切な条件刺激が選択されるが、D₂ 機構が障害されると、弁別学習が侵され汎化学習が過剰に起き、これが異常サリエンスの原因となると説

明された。実際、陽性症状を呈したネズミでは弁別学習が障害され、抗精神病薬（D₂阻害剤）はこれを治癒した。この様に、cAMP/PKA によるスパイン増大の修飾の障害が陽性症状の分子細胞基盤であるとする仮説を提案した。

3. スパインの揺らぎやスパイン形態の統計的性質と記憶や精神疾患

我々が毎日獲得する莫大な記憶は日々の生活に欠くことができないうが、その殆どは使われず数日で忘却し、再学習のあったものだけがより長期的な持続を示す様になる。河西氏は、スパイン形態には自発的な日々の変動があり、スパインの生成消滅も多くが自発的であることを定量測定して、確率微分方程式でその挙動を記述し、スパイン増大の獲得だけでなく持続・喪失まで統一的に理解する枠組みを作った。そこで、新しい記憶は小さいスパインに書き込まれると仮定すると、そのスパインは再学習で大きくなり安定化するが、再学習がないと消滅し易い。このモデルは、我々の記憶の特徴をよく説明し、また自閉症スペクトラム障害で小さいスパインが増加し作業記憶が増大することがあり、統合失調症では小さいスパインの減少があり作業記憶が障害されることと対応する可能性がある。

4. スパイン増大のシナプス前部力学効果

スパイン増大は一〇分以内の速い相が顕著であるが、この相ではグルタミン酸受容体の増加は長期相（遅れて発現する）に比して弱い。河西氏は、ガラスビベットでシナプス終末を押すと、開口放出を起こすSNARE分子の会合がすぐに促進し、誘発性開口放出は増強し、圧を取っても効果は二〇―三〇分持続することを見出した。スパイン増大によっても同様な効果が見られた。この研究からスパイン増大の力は約10 mN ($\approx 0.5 \text{ kg/cm}^2$ 平滑筋収縮力)と求められた。この圧応答機構は速いスパイン増大の機能的読み出しに使われている可能性がある。

以上の様に、河西氏は大脳のスパインシナプスが化学伝達を行うだけでなく、アクチン細胞骨格により運動する構造で、その運動により自らの機能を変えるだけでなく、その力でシナプス前細胞に作用するなど、シナプスの新しい動的な描像を見出した。この様に斬新な研究で二〇年にわたって世界のシナプス研究を牽引し、その様相を大きく変えた。その学術的功績は、誠に顕著である。

主要な著書・論文の目録

【英文総説】

1. Kasai, H., Matsuzaki, M., Noguchi, J., Yasumatsu, N. and Nakahara, H. (2003). Structure-stability-function relationships of dendritic spines. *Trends Neurosci.* 26: 360-368.
2. Kasai, H., Takahashi, N. and Tokumaru, H. (2012). Distinct initial SNARE configurations underlying the diversity of exocytosis. *Physiol. Rev.* 92, 1915-1964.
3. Kasai, H., Ziv, N. E., Okazaki, H., Yagishita, S. and Toyozumi, T. (2021) Spine dynamics in the brain, mental disorders and artificial neural networks. *Nat. Rev. Neurosci.* 22: 407-422.

【原著論文】

1. Kasai, H. and Augustine, G. J. (1990). Cytosolic Ca^{2+} gradients triggering unidirectional fluid secretion from exocrine pancreas. *Nature* 348: 735-738.
2. Kasai, H. (1991). Tonic inhibition and rebound facilitation of a neuronal calcium channel by a GTP-binding protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 88: 8855-8859.
3. Kasai, H., Li, Y. and Miyashita, Y. (1993). Subcellular distribution of Ca^{2+} release channels underlying Ca^{2+} waves and oscillations in exocrine pancreas. *Cell* 74, 669-677.
4. Takahashi, N., Kadowaki, T., Yazaki, Y., Miyashita, Y. and Kasai, H. (1997). Multiple exocytotic pathways in pancreatic β -cells. *J. Cell Biol.* 138: 55-64.
5. Ito, K., Miyashita, Y. and Kasai, H. (1997). Micromolar and submicromolar Ca^{2+} spikes regulating distinct cellular functions in pancreatic acinar cells. *EMBO J.* 16: 242-251.

6. Takahashi, N., Kadowaki, T., Yazaki, Y., Ellis-Davies, G.C.R., Miyashita, Y. and Kasai, H. (1999). Post-priming actions of ATP on Ca^{2+} -dependent exocytosis in pancreatic beta cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 96; 760–765.
7. Ito, K., Miyashita, Y. and Kasai, H. (1999). Kinetic control of multiple forms of Ca^{2+} spikes by inositol trisphosphate in pancreatic acinar cells. *J. Cell Biol.* 146; 405–414.
8. Eto, K., Tsubamoto, Y., Terauchi, Y., Sugiyama, T., Kishimoto, T., Takahashi, N., Yamauchi, N., Kubota, N., Murayama, S., Aizawa, T., Akanuma, Y., Aizawa, S., Kasai, H., Yazaki, Y. and Kadowaki, T. (1999). Role of NADH shuttle system in glucose-induced activation of mitochondrial metabolism and insulin secretion. *Science* 283; 981–985.
9. Kasai, H., Kishimoto, T., Liu, T.-T., Miyashita, Y., Podini, P., Grohova, F. and Meldolesi, J. (1999). Multiple and diverse forms of regulated exocytosis revealed in wild-type and defective PC12 cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 96; 945–949.
10. Maeda, H., Ellis-Davies, G.C.R., Ito, K., Miyashita, Y. and Kasai, H. (1999). Supralinear Ca^{2+} signaling by cooperative and mobile Ca^{2+} buffering in Purkinje neurons. *Neuron* 24; 989–1002.
11. Nemoto, T., Kimura, R., Ito, K., Tachikawa, A., Miyashita, Y., Iino, M. and Kasai, H. (2001). Sequential replenishment mechanism of exocytosis in pancreatic acini. *Nat. Cell Biol.* 3; 253–258.
12. Matsuzaki, M., Ellis-Davies, G.C.R., Nemoto, T., Miyashita, Y., Iino, M. and Kasai, H. (2001). Dendritic spine geometry is critical for AMPA receptors expression in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Nat. Neurosci.* 4; 1086–1092.
13. Takahashi, N., Kishimoto, T., Nemoto, T., Kadowaki, T. and Kasai, H. (2002). Fusion pore dynamics and insulin granule exocytosis in the pancreatic islet. *Science* 297; 1349–1352.
14. Takahashi, N., Hatakeyama, H., Okado, H., Miwa, A., Kojima, T., Abe, T. and Kasai, H. (2004). Sequential exocytosis of insulin granules is associated with redistribution of SNAP25. *J. Cell Biol.* 165; 255–262.
15. Matsuzaki, M., Honkura, N., Ellis-Davies, G.C.R. and Kasai, H. (2004). Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. *Nature* 429; 761–766.
16. Noguchi, J., Matsuzaki, M., Ellis-Davies, G.C.R. and Kasai, H. (2005). Spine-neck geometry determines NMDA receptor-dependent Ca^{2+} signaling in dendrites. *Neuron* 46; 609–622.
17. Kishimoto, T., Kimura, R., Liu, T.-T., Nemoto, T., Takahashi, N. and Kasai, H. (2006). Vacuolar sequential exocytosis of large dense-core vesicles in adrenal medulla. *EMBO J.* 25; 673–682.
18. Honkura, N., Matsuzaki, M., Noguchi, J., Ellis-Davies, G.C.R. and Kasai, H. (2008). The subspline organization of actin fibers regulates the structure and plasticity of dendritic spines. *Neuron* 57; 719–729.
19. Tanaka, J., Horike, Y., Matsuzaki, M., Miyazaki, T., Ellis-Davies, G.C.R. and Kasai, H. (2008). Protein synthesis and neurotrophin-dependent structural plasticity of single dendritic spines. *Science* 319; 1683–1687.
20. Yasunatsu, N., Matsuzaki, M., Miyazaki, T., Noguchi, J. and Kasai, H. (2008). Principles of long-term dynamics of dendritic spines. *J. Neurosci.* 28; 13592–13608.
21. Kantervari, S., Matsuzaki, M., Kanemoto, Y., Kasai, H. and Ellis-Davies, G.C.R. (2010). Two-color, two-photon uncaging of glutamate and GABA. *Nat. Methods* 7; 123–125.
22. Matsuzaki, M., Hayama, T., Kasai, H. and Ellis-Davies, G.C.R. (2010). Two-photon uncaging of γ -aminobutyric acid probes on neurons in intact brain tissue. *Nat. Chem. Biol.* 6; 255–257.
23. Takahashi, N., Hatakeyama, H., Okado, H., Noguchi, J., Ohno, M. and Kasai, H.

- (2010). SNARE conformational changes that prepare vesicles for exocytosis. *Cell Mech.* 12; 19–29.
24. Hayama, T., Noguchi, J., Watanabe, S., Ellis-Davies, G.C.R., Hayashi, A., Takahashi, N., Matsuzaki, M. and Kasai, H. (2013). GABA promotes the competitive selection of dendritic spines by controlling local Ca^{2+} signaling. *Nat Neurosci.* 16; 1409–1416.
25. Hayashi-Takagi, A., Araki, Y., Nakamura, M., Vollrath, B., Duron, S.G., Yan, Z., Kasai, H., Huganir, R.L., Campbell, D.A. and Sawa, A. (2014) PAKs inhibitors ameliorate schizophrenia-associated dendritic spine deterioration in vitro and in vivo during late adolescence. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 111; 6461–6466.
26. Yagishita, S., Hayashi-Takagi, A., Ellis-Davies, G.C.R., Urakubo, H., Ishii, S. and Kasai, H. (2014). A critical time window for dopamine action on the structural plasticity of dendritic spines. *Science* 345; 1616–1620.
27. Hayashi-Takagi, A., Yagishita, S., Nakamura, M., Shirai, F., Wu, Y., Loshbaugh, A.L., Kuhlman, B., Hahn, K.M. and Kasai, H. (2015). Labelling and optical erasure of synaptic memory traces in the motor cortex. *Nature* 525; 333–338.
28. Takahashi, N., Sawada, W., Noguchi, J., Watanabe, S., Ucar, H., Hayashi-Takagi, A., Yagishita, S., Ohno, M., Tokumaru, H. and Kasai, H. (2015). Two-photon fluorescence lifetime imaging of primed SNARE complexes in presynaptic terminals and β cells. *Nat Commun.* 6; 8531.
29. Moda-Sava, R.N., Murdock, M.H., Parekh, P.K., Fetscho, R.N., Huang, B.S., Huyhn, T.H., Witzium, J., Shaver, D.C., Rosenthal, D.L., Always, E.J., Lopez, K., Meng, Y., Nellissen, L., Grosenick, L., Deisseroth, K., Bitó, H., Kasai, H. and Liston, C. (2019). Sustained rescue of prefrontal circuit dysfunction by antidepressant-induced postsynaptic spine formation. *Science* 364; eaat8078.
30. Iino, Y., Sawada, T., Yamaguchi, Tajiri, M., K., Ishii, S., Kasai, H. and Yagishita, S. (2020) Dopamine D2 receptors in discrimination learning and spine enlargement. *Nature* 579; 555–560.
31. Ucar, H., Morimoto, Y., Watanabe, S., Noguchi, J., Iino, Y., Yagishita, S., Takahashi, N. and Kasai, H. (2021). Mechanical actions of dendritic-spine enlargement on presynaptic exocytosis. *Nature* 600; 686–689.