

日本学士院賞 受賞者 岡部 繁男



専攻学科学目 細胞生物学・神経科学

生年 月 昭和三五年 六月

略 歴 昭和六一年 三月

同 六三年 八月

同 六三年 九月

平成 四年一〇月

同 五年 五月

同 八年 六月

同 一一年 四月

同 一九年 九月

令和 七年 四月

東京大学医学部医学科卒業

東京大学大学院医学系研究科博士課程退学

東京大学医学部助手

博士（医学）（東京大学）

米国立衛生研究所（NIH）客員研究員

工業技術院生命工学工業技術研究所主任研究官

東京医科歯科大学医学部教授

東京大学大学院医学系研究科教授（現在に至る）

理化学研究所脳神経科学研究センター長（現在に至る）

博士（医学）岡部繁男氏の「可視化技術 の開発による神経回路形成機構の研究」 に対する授賞審査要旨

ヒトの知性、個性、感情の発達の物質的な基盤は脳に存在する神経回路であり、神経回路発達の分子機構の解明は神経科学における最も重要な課題の一つである。岡部繁男氏は、神経回路がどのように発達するのかを解明するために、軸索と呼ばれる神経突起の形成、さらに神経回路の要となる構造であるシナプスに着目した。これらの構造の形成過程を可視化するために新しいイメージング技術を開発し、新規技術を神経回路の発達に伴う変化の解析に適用することで新しいモデルを提唱した。

岡部氏はまず軸索伸長の機械的な支持に必須となる細胞内構造である細胞骨格の動的変化を解明するためのイメージング技術を開発した。すなわち微量注入法を用いて細胞内に蛍光標識した細胞骨格蛋白質を導入し、それまで神経回路研究には全く使われていなかった蛍光分子イメージングを実現した。岡部氏の研究が行われる前は、軸索内では細胞骨格は既に高度に安定化されており、相互に連

結されたポリマーの構造体として輸送されている、という考えが定説となっていた。これに対して、岡部氏は軸索内でも細胞骨格は活発に重合と脱重合を繰り返しており、軸索の先端で恒常的に形成される新しい細胞骨格によって、その伸長が駆動されることを明確に示した。三種類の細胞骨格（微小管、アクチン線維、ニューロフィラメント）全てについて、蛍光プローブを活用したイメージング技術により細胞内での動態を定量的に示した研究成果は、神経細胞の細胞骨格研究に新しい方法論を導入することとなった。

次に岡部氏は蛍光蛋白質GFPのイメージング研究における可能性をいち早く認識し、シナプスに集積する分子を用いた全く新しいシナプス可視化技術の開発に成功した。シナプス形成を追跡する技術は神経回路の研究においてその開発が期待されてきたが、伝達物質受容体を抗体でラベルする技術やシナプス小胞が再取り込みされる過程を利用して蛍光ラベルする技術などが開発されたものの、これらの手法では長時間のシナプスの追跡が出来ず、新しい技術の開発が求められていた。岡部氏はシナプス構造であるシナプス後肥厚部（PSD）に集積するPSD-95と呼ばれる蛋白質分子を用い、PSD-95とGFPの融合分子を神経細胞に発現させることでシナプス部位の同定とそのライブイメージングが長期間可能であることを世界に先駆けて報告した。GFPを用いたシナプスのライブイメー

ジング技術により、新しく形成されたシナプスは安定であり消失しないという定説を覆し、形成されたシナプスの多くが除去され、一部のシナプスのみが選択的に安定化されることを定量的なデータと共に示した。非常に急速なシナプスの形成と除去の過程を説得力のあるデータを用いて示したことにより、当該分野におけるシナプス発達についての考え方を大きく転換させることとなった。

岡部氏は開発したイメージング技術を様々な神経細胞に適用して細胞種特異的なシナプス形成過程を明らかにし、興奮性神経細胞と抑制性神経細胞でのシナプス形成過程が大きく異なること、シナプスが安定化する際に膜接着部位の特異的な変化が見られることなどを報告した。更にシナプス機能を測定する新規技術の開発も推進し、特にシナプス後部の構造を形成するPSD-95などの分子について、単一シナプスあたりの絶対数をGFP単分子の蛍光強度を基準として推定する方法論を開発した。この手法により、およそ数百個の分子が直径数百ナノメートルのPSD構造に集積することで、神経伝達物質受容体などを保持するための足場を提供していることが明らかになった。

シナプスイメージング技術は精神神経疾患の病態研究にも有用である。ヒトゲノム研究により自閉スペクトラム症のリスク遺伝子の中にシナプスに局在する接着分子やPSDに局在する足場蛋白質が

含まれることが示され、シナプス病態を解析することの重要性が認識されつつある。岡部氏は自閉スペクトラム症における神経回路病態を理解するために、ヒト自閉スペクトラム症患者で同定された遺伝子変異を導入したマウスモデルを用いたシナプスイメージングを行い、必要以上にシナプスの形成と除去が繰り返されることによって神経細胞間での正確なシナプス結合が障害されることが疾患モデルの動物で共通に見られることを示した。この研究成果は自閉スペクトラム症の病因にシナプス動態の障害が関与するという新しいモデルを提出した点で高く評価されている。

これら一連の発見は神経回路発達の研究分野に大きなインパクトを与え、岡部氏は国際的な脳研究者コミュニティにおいても重要な役割を果たしている。多様なイメージング技術を先駆的に用いることで脳神経回路の発達機構を明らかにした岡部氏の成果は神経科学に大きく寄与する卓越した研究として国際的に高く評価されている。以上、岡部繁男氏の業績は、日本学士院賞に真に相応しいと判断される。

主要な著書・論文の目録

1. Okabe, S. and Hirokawa, N: Microtubule dynamics in nerve cells: analysis using microinjection of biotinylated tubulin into PC12 cells. *Journal of Cell Bi-*

- ology, 107; 651–664, 1988.
2. **Okabe, S.**, and Hirokawa, N: Rapid turnover of microtubule-associated protein MAP2 in the axon revealed by microinjection of biotinylated MAP2 into cultured neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 86; 4127–4131, 1989.
3. **Okabe, S.**, and Hirokawa, N: Incorporation and turnover of biotin-labeled actin microinjected into fibroblastic cells: an immunoelectron microscopic study. *Journal of Cell Biology*, 109; 1581–1595, 1989.
4. **Okabe, S.**, and Hirokawa, N: Turnover of fluorescently labelled tubulin and actin in the axon. *Nature*, 343; 479–482, 1990.
5. **Okabe, S.**, and Hirokawa, N: Actin dynamics in growth cones. *Journal of Neuroscience*, 11; 1918–1929, 1991.
6. **Okabe, S.**, and Hirokawa, N: Differential behavior of photoactivated microtubules in growing axon of mouse and frog neurons. *Journal of Cell Biology*, 117; 105–120, 1992.
7. Uneyama, T, **Okabe, S.**, Kanai, Y, and Hirokawa, N: Dynamics of microtubules bundled by microtubule-associated protein 2C (MAP2C). *Journal of Cell Biology*, 120; 451–465, 1993.
8. **Okabe, S.**, and Hirokawa, N: Do photobleached fluorescent microtubules move? Re-evaluation of fluorescence laser photobleaching both in vitro and in growing *Xenopus* axon. *Journal of Cell Biology*, 120; 1177–1186, 1993.
9. **Okabe, S.**, Miyasaka, H, and Hirokawa, N: Dynamics of the neuronal intermediate filaments. *Journal of Cell Biology*, 121; 375–386, 1993.
10. Harada, A, Oguuchi, K, **Okabe, S.**, Kuno, J, Terada, T, Oshima, T, Sato-Yoshitake, R, Takei, Y, Noda, T, and Hirokawa, N: Altered microtubule organization in small-calibre axons of mice lacking tau protein. *Nature*, 369; 488–491, 1994.
11. **Okabe, S.**, Forsberg-Nilsson, K, Spiro, AC, Segal, M, and McKay, RDG: Development of neuronal precursor cells and functional postmitotic neurons from embryonic stem cells in vitro. *Mechanisms of Development*, 59; 89–102, 1996.
12. Brustle, O, Spiro, AC, Karram, K, Choudhary, K, **Okabe, S.**, and McKay, RDG: In vitro-generated neural precursors participate in mammalian brain development. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 94; 14809–14814, 1997.
13. **Okabe, S.**, Collin, C, Auerbach, JM, Meiri, N, Bengzon, J, Kennedy, MB, Segal, M, and McKay, RDG: Hippocampal synaptic plasticity in mice overexpressing an embryonic subunit of the NMDA receptor. *Journal of Neuroscience*, 18; 4177–4188, 1998.
14. **Okabe, S.**, Miwa, A, and Okado, H: Alternative splicing of the C-terminal domain regulates cell surface expression of the NMDA receptor NR1 subunit. *Journal of Neuroscience*, 19; 7781–7792, 1999.
15. **Okabe, S.**, Kim, H, Miwa, A, Kurita, T, and Okado, H: Continual remodeling of postsynaptic density and its regulation by synaptic activity. *Nature Neuroscience*, 2; 804–811, 1999.
16. **Okabe, S.**, Miwa, A, and Okado, H: Spine formation and correlated assembly of presynaptic and postsynaptic molecules. *Journal of Neuroscience*, 21; 6105–6114, 2001.
17. **Okabe, S.**, Urushido, T, Konno, D, Okado, H, and Sobue, K: Rapid redistribution of the postsynaptic density protein PSD-Zip45 (Homer 1c) and its differential regulation by NMDA receptors and calcium channels. *Journal of Neuroscience*, 21; 9561–9571, 2001.
18. Nakatomi, H, Kuriu, T, **Okabe, S.**, Yamamoto, S, Hatano, O, Kawahara, N, Tamura, A, Kirino, T, and Nakafuku, M: Regeneration of hippocampal pyramidal neurons by recruitment of endogenous neural progenitors: An animal model for neuronal replacement therapy for ischemic brain injury. *Cell*, 110; 429–441, 2002.

19. Ebihara, T, Kawabata, I, Usui, S, Sobue, K, and **Okabe, S**: Synchronized formation and remodeling of postsynaptic densities: long-term visualization of hippocampal neurons expressing postsynaptic density proteins tagged with GFP. *Journal of Neuroscience*, 23; 2170–2181, 2003.
20. Fujii, R*, **Okabe, S***, Urushido, T, Inoue, K, Yoshimura, A, Tachibana, T, Nishikawa, T, Hick, GG, and Takumi, T (*equal contribution): The RNA-binding protein TLS is translocated to dendritic spines by mGluR5 activation and regulates spine morphology. *Current Biology*, 15; 587–593, 2005.
21. Sugiyama, Y, Kawabata, I, Sobue, K, and **Okabe, S**: Determination of absolute protein numbers in single synapses by a GFP-based calibration technique. *Nature Methods*, 2; 677–684, 2005.
22. Kuritu, T, Inoue, A, Bito, H, Sobue, K, and **Okabe, S**: Differential control of postsynaptic density scaffolds via actin-dependent and independent mechanisms. *Journal of Neuroscience*, 26; 7693–7706, 2006.
23. Nishida, H, and **Okabe, S**: Direct astrocytic contacts regulate local maturation of dendritic spines. *Journal of Neuroscience*, 27; 331–340, 2007.
24. Yamagata, Y, Kobayashi, S, Umeda, T, Inoue, A, Sakagami, H, Fukaya, M, Watanabe, M, Hatanaka, N, Totsuka, M, Yagi, T, Ohta, K, Imoto, K, Yanagawa, Y, Manabe, T, and **Okabe, S**: Kinase-dead knock-in mouse reveals an essential role of CaMKII α kinase activity in dendritic spine enlargement, LTP, and learning. *Journal of Neuroscience*, 29; 7607–7618, 2009.
25. Kawabata, I, Kashiwagi, Y, Obashi, K, Ohkura, M, Nakai, J, Wyszynaw-Boris, A, Yanagawa, Y, and **Okabe, S**: LIS1-dependent retrograde translocation of excitatory synapses in developing interneuron dendrites. *Nature Communications*, 3; 722, 2012.
26. Ito-Ishida, A, Miyazaki, T, Mura, E, Matsuda, K, Watanabe, M, Yuzaki, M, and **Okabe, S**: Presynaptically released Cbln1 induces dynamic axonal structural changes by interacting with GluD2 during cerebellar synapse formation. *Neuron*, 76; 549–564, 2012.
27. Shin, E, Kashiwagi, Y, Kuritu, T, Iwasaki, H, Tanaka, T, Koizumi, H, Gleeson, JG, and **Okabe, S**: Doublecortin-like kinase enhances dendritic remodeling and negatively regulates synapse maturation. *Nature Communications*, 4; 1440, 2013.
28. Ishtiki, M, Tanaka, S, Kuritu, T, Tabuchi, K, Takumi, T, and **Okabe, S**: Enhanced synapse remodeling as a common phenotype in mouse models of autism. *Nature Communications*, 5; 4742, 2014.
29. Higashi, T, Tanaka, S, Iida, T, and **Okabe, S**: Synapse elimination triggered by BMP4 exocytosis and presynaptic BMP receptor activation. *Cell Reports*, 22; 919–929, 2018.
30. Chen, S, Weitemier, AZ, Zeng, X, He, L, Wang, X, Tao, Y, Huang, AJY, Hashimoto, Y, Kano, M, Iwasaki, H, Parajuli, LK, **Okabe, S**, Teh, DBL, All, AH, Tsutsui-Kimura, I, Tanaka, KF, Liu, X, McHugh, TJ: Near-infrared deep brain stimulation via upconversion nanoparticle-mediated optogenetics. *Science*, 359; 679–684, 2018.
31. Urata, S, Iida, T, Yamamoto, M, Mizushima, Y, Fujimoto, C, Matsumoto, Y, Yamasoba, T, and **Okabe, S**: Cellular cartography of the organ of Corti based on optical tissue clearing and machine learning. *eLife*, 8; e40946, 2019.
32. Kashiwagi, Y, Higashi, T, Obashi, K, Sato, Y, Komiyama, N, Grant, SCN, and **Okabe, S**: Computational geometry analysis of dendritic spines by structured illumination microscopy. *Nature Communications*, 10; 1285, 2019.
33. Obashi, K, Matsuda, A, Inoue, Y, and **Okabe, S**: Precise temporal regulation of molecular diffusion within dendritic spines by actin polymers during structural plasticity. *Cell Reports*, 27; 1503–1515, 2019.
34. International Brain Initiative (I. Bjälke and **S. Okabe**, corresponding authors). An innovative framework for coordinated global brain research efforts. *Neuron*, 105; 212–216, 2020.

35. Tamada, K, Fukumoto, K, Toya, T, Nakai, N, Awasthi, JR, Tanaka, S, **Okabe, S**, Spitz, F, Saitow, F, Suzuki, H, and Takumi, T: Genetic dissection identifies Ncedin as a driver gene in a mouse model of paternal 15q duplications. **Nature Communications**, 12; 4056, 2021.
36. Quaglio, G, Toia, P, Moser, EI, Karapiperis, T, Amunts, K, **Okabe, S**, Poo, MM, Rah, JC, Koninck, Y, Ngai, J, Richards, L, and Bjaalie, JG: The International Brain Initiative: enabling collaborative science. **The Lancet Neurology**, 20; 985–986, 2021.
37. Kamei, R, and **Okabe, S**: In vivo imaging of the phagocytic dynamics underlying efficient clearance of adult-born hippocampal granule cells by ramified microglia. **Glia**, 71; 2005–2023, 2023.