

Title	シナプス分化が誘導する、シナプス後部棘突起形成の分子メカニズム解明
Sub Title	Molecular mechanism of postsynaptic spine formation induced by synaptic differentiation via synapse organizer
Author	松田, 恵子(Matsuda, Keiko)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2021
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2020.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>申請者は分泌性シナプスオーガナイザーC1qファミリーによるシナプス形成・成熟機構を明らかにしてきた。これらの研究は、新しいシナプスオーガナイザーの分子基盤を明らかとするのみならず、分泌型シナプスオーガナイザーが受容体と結合し、シナプスをまたいだ複合体を形成することこそが、trans-synapticに引き起こされる神経細胞の相互作用の分子実体であることを提唱したものであった。これらの知見をもとにした共同研究者との連携によって、Cbln1-GluD2タンパク質複合体の構造を明らかにし、そこからCbln1のシナプス前部、後部の機能に必須な機能領域をそれぞれ決定できた。この成果を元に、解明したCbln1のneurexin結合領域と、早い興奮性伝達を担うAMPA型グルタミン酸受容体の細胞外領域に特異的に結合する分泌性因子NP1の構造解析結果を利用し、広範な領域で興奮性シナプスをつなぐことができる人工シナプスオーガナイザーCPTXの開発に成功した。小脳失調、アルツハイマー病、脊髄損傷といったシナプスの破綻を原因とする疾患モデルマウスの原因領域にCPTXを投与すると、病態を著しく改善させたが、この過程において、病態モデルマウスでは機能的シナプスの形成とともに、形態的なシナプス後部成熟であるスパイン体積の増大とシナプス後部PSD95の増大が観察された。</p> <p>さらに詳細な形態観察を行うために、AAVによるスパースラベリング方法確立し、この過程で疾患モデルマウスにおいては、シナプス後部の変化のみならず、前部構造の異常があることが示唆される知見を得た。</p> <p>人工シナプスオーガナイザーCPTXによる、シナプス成熟の時系列過程を明らかにするため、形態をGFPにてラベルした培養神経細胞でのCPTX反応を観察した。シナプスの接着とともに、一部のシナプスに特にCTPXの蓄積が顕著にみられ、そこでのシナプス後部構造が大きくなっている様子が示唆された。</p> <p>We have elucidated the mechanism of synaptogenesis and maturation by the secretory synapse organizer C1q family. Not only revealing the molecular basis of the new synaptic organizer, but it was the first discovery of novel molecular mechanism indicating the indispensability of cross-synaptic complex formation of receptors and C1q families for bidirectional synapse differentiation. Based on these findings, we were able to clarify the structure of the Cbln1-GluD2 protein complex and determine the functional regions essential for the pre and postsynaptic functions of Cbln1. Based on this result, we designed novel synapse connector, CTPX which is a fusion protein of neurexin-binding region of Cbln1 and the secretory factor NP1.</p> <p>CPTX can induce rapid excitatory transmission via connecting presynaptic neurexin and postsynaptic AMPA receptors. Administration of CPTX to the responsible region of brain of disease model mice such as cerebellar ataxia, Alzheimer's disease, and spinal cord injury significantly improved the condition, associating with the formation of functional synapses. Morphological postsynaptic maturation was observed in these models.</p> <p>Recently a sparse labeling method using AAV was established for more detailed morphological observation. In this process, we obtained findings suggesting that there are not only changes in the postsynaptic but also abnormalities in the presynaptic structure in disease model mice.</p> <p>In order to clarify the time-course of synaptic maturation by the synapse organizer CPTX, the morphological changes in spines by CPTX in cultured neurons labeled with GFP was observed. Along with synaptic adhesion, CTPX accumulation and spine enlargements was particularly pronounced at some populations of synapses.</p>
Notes	申請種類：福澤基金研究補助
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-00002020-0049

研究代表者	所属	医学部基礎教室	職名	専任講師	補助額	500 千円
	氏名	松田 恵子	氏名 (英語)	Keiko Matsuda		
研究課題 (日本語)						
シナプス分化が誘導する、シナプス後部棘突起形成の分子メカニズム解明						
研究課題 (英訳)						
Molecular mechanism of postsynaptic spine formation induced by synaptic differentiation via synapse organizer						
研究組織						
氏 名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
松田恵子 (Keiko Matsuda)		医学部生理学				
1. 研究成果実績の概要						
<p>申請者は分泌性シナプスオーガナイザー C1q ファミリーによるシナプス形成・成熟機構を明らかにしてきた。これらの研究は、新しいシナプスオーガナイザーの分子基盤を明らかとするのみならず、分泌型シナプスオーガナイザーが受容体と結合し、シナプスをまたいだ複合体を形成することこそが、trans-synaptic に引き起こされる神経細胞の相互作用の分子実体であることを提唱したものであった。これらの知見をもとにした共同研究者との連携によって、Cbln1-GluD2 タンパク質複合体の構造を明らかにし、そこから Cbln1 のシナプス前部、後部の機能に必須な機能領域をそれぞれ決定できた。この成果を元に、解明した Cbln1 の neurexin 結合領域と、早い興奮性伝達を担う AMPA 型グルタミン酸受容体の細胞外領域に特異的に結合する分泌性因子 NP1 の構造解析結果を利用し、広範な領域で興奮性シナプスをつなぐことができる人工シナプスオーガナイザー CPTX の開発に成功した。小脳失調、アルツハイマー病、脊髄損傷といったシナプスの破綻を原因とする疾患モデルマウスの原因領域に CPTX を投与すると、病態を著しく改善させたが、この過程において、病態モデルマウスでは機能的シナプスの形成とともに、形態的なシナプス後部成熟であるスパイン体積の増大とシナプス後部 PSD95 の増大が観察された。</p> <p>さらに詳細な形態観察を行うために、AAV によるスパースラベルリング方法を確立し、この過程で疾患モデルマウスにおいては、シナプス後部の変化のみならず、前部構造の異常があることが示唆される知見を得た。</p> <p>人工シナプスオーガナイザー CPTX による、シナプス成熟の時系列過程を明らかにするため、形態を GFP にてラベルした培養神経細胞での CPTX 反応を観察した。シナプスの接着とともに、一部のシナプスに特に CPTX の蓄積が顕著にみられ、そこでのシナプス後部構造が大きくなっている様子が示唆された。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>We have elucidated the mechanism of synaptogenesis and maturation by the secretory synapse organizer C1q family. Not only revealing the molecular basis of the new synaptic organizer, but it was the first discovery of novel molecular mechanism indicating the indispensability of cross-synaptic complex formation of receptors and C1q families for bidirectional synapse differentiation. Based on these findings, we were able to clarify the structure of the Cbln1-GluD2 protein complex and determine the functional regions essential for the pre and postsynaptic functions of Cbln1.</p> <p>Based on this result, we designed novel synapse connector, CTPX which is a fusion protein of neurexin-binding region of Cbln1 and the secretory factor NP1.</p> <p>CPTX can induce rapid excitatory transmission via connecting presynaptic neurexin and postsynaptic AMPA receptors. Administration of CPTX to the responsible region of brain of disease model mice such as cerebellar ataxia, Alzheimer's disease, and spinal cord injury significantly improved the condition, associating with the formation of functional synapses. Morphological postsynaptic maturation was observed in these models.</p> <p>Recently a sparse labeling method using AAV was established for more detailed morphological observation. In this process, we obtained findings suggesting that there are not only changes in the postsynaptic but also abnormalities in the presynaptic structure in disease model mice.</p> <p>In order to clarify the time-course of synaptic maturation by the synapse organizer CPTX, the morphological changes in spines by CPTX in cultured neurons labeled with GFP was observed. Along with synaptic adhesion, CTPX accumulation and spine enlargements was particularly pronounced at some populations of synapses.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
Suzuki K., Elegheert J., Song I., Sasakura H., Senkov O., Matsuda K., Kakegawa W., Clayton A.J., Chang V.T., Ferrer-Ferrer M., Miura E., Kaushik R., Ikeno M., Morioka Y., Takeuchi Y., Shimada T., Otsuka S., Stoyanov S., Watanabe M., Takeuchi K., Dityatev A., Aricescu A.R., Yuzaki M. A synthetic synaptic organizer protein restores glutamatergic neuronal circuits.	A synthetic synaptic organizer protein restores glutamatergic neuronal circuits.	Science	28 Aug 2020			

Keiko Matsuda	[1S05a-04] 神経回路構築を司るグルタミン酸受容体の作る橋	Neuro 2020	29 July 2020
---------------	-----------------------------------	------------	--------------