

研究成果報告書

研究テーマ (和文)	長期記憶維持に対する刺激依存的な細胞小器官の移動機構の解明		
研究テーマ (英文)	Analysis of the molecular mechanisms underlying activity-dependent organelle transport in the maintenance of long-term memory		
研究期間	2019年 ~ 2022年		研究機関名 東邦大学/名古屋大学
研究代表者	氏名	(漢字)	上田(石原) 奈津実
		(カタカナ)	アゲタ(イシハラ) ナツミ
		(英文)	Natsumi Ageta-Ishihara
	所属機関・職名	東邦大学理学部・准教授	
共同研究者 (1名をこえる場合は、別紙追加用紙へ)	氏名	(漢字)	
		(カタカナ)	
		(英文)	
	所属機関・職名		

概要 (600字~800字程度にまとめてください。)

カルシウムイオン(Ca^{2+})は細胞内シグナル伝達を担う代表的なセカンドメッセンジャーの一つであり、広範な細胞機能の制御に関与している。細胞小器官である滑面小胞体は、主要な細胞内カルシウムストアとして機能している。ニューロンの滑面小胞体は樹状突起内で複雑なネットワークを形成し、一部のスパインへの一過性侵入は後シナプス領域の Ca^{2+} 濃度上昇と続く細胞内シグナル活性化に寄与するものと推測されるが、未検証であり、制御機構も不明である。

重合性ヌクレオチド結合蛋白質ファミリーSEPT1-14から成るセプチン細胞骨格は分裂細胞では収縮環の構成成分として細胞質分裂に必須であり、分子の非対称性を保証する拡散障壁として機能する(Sharma et al., Nature 2013; Koch et al., Cell 2015)。しかしながら、セプチンは非分裂細胞ニューロンで高発現し、細胞質分裂を超えたセプチン細胞骨格の機能探索の必要性が示唆されていた。本研究者はこれまでセプチン細胞骨格の神経回路形成・維持における役割を研究し、ニューロンの突起形成、シナプス機能維持におけるセプチンの役割を明らかにした(Ageta-Ishihara et al., Nature Commun 2013, 2015, Neurochem Int 2018)。これら研究の一環として行った Sept 欠損マウスの行動解析の結果、Sept 欠損マウスは記憶保持障害を示すことを見出した。さらに、Sept 欠損マウスでは小胞体含有スパインの割合が低下することを見出している。本研究では、「スパイン内への小胞体の侵入は、①強いシナプス入力で誘発され、②SEPTによって促進される」という2つの仮説を立て、検証した。その結果、SEPTはLTPに伴うスパイン拡大には必要ではなく、拡大スパインへのER伸展に必要であることが示された。今後はこの仮説の検証とともに、スパイン内に伸展したERの生理機能の探索を行うことで、記憶固定化ないし長期記憶のシナプス基盤の一端を明らかにしていく計画である。

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ください。）						
雑誌	論文課題	Developmental and postdevelopmental roles of septins in the brain				
	著者名	Ageta-Ishihara N and Kinoshita M.	雑誌名	Neuroscience Research		
	ページ	30440~30445	発行年	2 0 2 0	巻号	S0168-0102(20)
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	~	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	~	発行年		巻号	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ページ	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ページ	

英文抄録（100語～200語程度にまとめてください。）

Activity-triggered, actin cytoskeleton-mediated enlargement of dendritic spine transiently stabilizes long-term potentiation (early phase LTP or E-LTP) of excitatory synaptic transmission, while stronger input coupled with protein synthesis causes long-lasting state of LTP (late phase or L-LTP). However, synaptic mechanisms underlying the transition from E-LTP to L-LTP, which represents consolidation of short-term memory into long-term memory, remains unclear. Here we find that LTP triggered by tetanic stimulation to the perforant path-dentate gyrus (pp-DG) synapses in rat hippocampus accompanies remodeling of the septin cytoskeleton. *Septin*^{-/-} mice retain memory of spatial context for 2h, but not for 24h. Subacute depletion of SEPT from bilateral hippocampus recapitulates the defect in wildtype mice, while local supplementation rescues the defect in *Septin*^{-/-} mice. The responsible synapses in *Septin*^{-/-} mice are largely normal in basal transmission properties and ultrastructure, except for a significant scarcity of endoplasmic reticulum (ER) in dendritic spines. The ER anomaly is recapitulated *in vitro* by SEPT depletion from primary cultured rat neurons. SEPT depletion spares persistent spine enlargement triggered by LTP-inducing stimuli, while abolishing ER extension into enlarged spines. Given the fact that sER is an organelle for intracellular Ca²⁺ signaling, these findings illuminate a novel synaptic mechanism underlying memory consolidation.