

Elucidation and application of activity-dependent neural plasticity mechanisms linking the synapses and the nucleus

Haruhiko Bito

Dept. Neurochem., The Univ. of Tokyo Grad. Sch. Med.

Memory formation triggers plastic changes in a defined population of neural cells. We elucidated how synaptic inputs activate nuclear CREB-dependent transcriptional activation in these neurons, and uncovered new activity-regulated neural plasticity machineries from the synapses to the nucleus, and then back to synapses. Specifically, we found several CREB-transcription regulating pathways, as well as an inverse synaptic tagging mechanism governed by a CREB target gene *Arc*, which together help maintain a long-term enhancement of synaptic strength contrast between potentiated and weakened synapses. Elucidation of the genomic and protein structural modules underlying this bidirectional link laid the foundation for rational design of novel neural activity probes E-SARE and XCaMP, useful for imaging of cellular plasticity and neural activity, respectively. Together, these tools are accelerating new research in neural circuit functions and brain information dynamics.

記憶形成時に引き起こされる可塑的刺激によって活性化された神経細胞集団において、シナプス入力が神経細胞の核内でCREB依存的転写誘導を引き起こす。その際の刺激依存的入力出力応答性を探索することにより、我々は、長期記憶・長期可塑性を制御するシナプスと核を結ぶ活動依存的神経可塑性メカニズムを明らかにした。シナプスから核、並びに、核からシナプスに至る情報伝達経路を解明することにより、複数のCREB経路と、その下流の標的遺伝子である*Arc*の制御に基づく逆シナプスタギング機構を発見し、これによりシナプス強度の強弱比が長期的に増強されることを見出した。一方、*Arc*転写可塑性とシナプス可塑性との間の両方向性機能連関のメカニズムを担うゲノム・蛋白の構造モジュールを活用することにより、世界に類のない、神経可塑性・神経活動のイメージングプローブE-SAREとXCaMPをも開発し、神経回路・脳情報動態研究を飛躍的に発展させる礎を築いた。本講演では、これらを応用した新たな光計測技術などによる脳機能制御メカニズム解明の例についても紹介したい。