

ジャーナルクラブ曾我

2023年9月19日

NEUROPHYSIOLOGY

# Distorted neurocomputation by a small number of extra-large spines in psychiatric disorders

Kisho Obi-Nagata<sup>1,2</sup>, Norimitsu Suzuki<sup>1</sup>, Ryuhei Miyake<sup>1</sup>, Matthew L. MacDonald<sup>3</sup>, Kenneth N. Fish<sup>3</sup>, Katsuya Ozawa<sup>1</sup>, Kenichiro Nagahama<sup>4,5</sup>, Tsukasa Okimura<sup>6</sup>, Shoji Tanaka<sup>7</sup>, Masanobu Kano<sup>4,5</sup>, Yugo Fukazawa<sup>8</sup>, Robert A. Sweet<sup>3</sup>, Akiko Hayashi-Takagi<sup>1,2\*</sup>

## 巨大スパインに基づく統合失調症の病態生理の新仮説

－神経細胞の“シナプス民主主義”の崩壊－



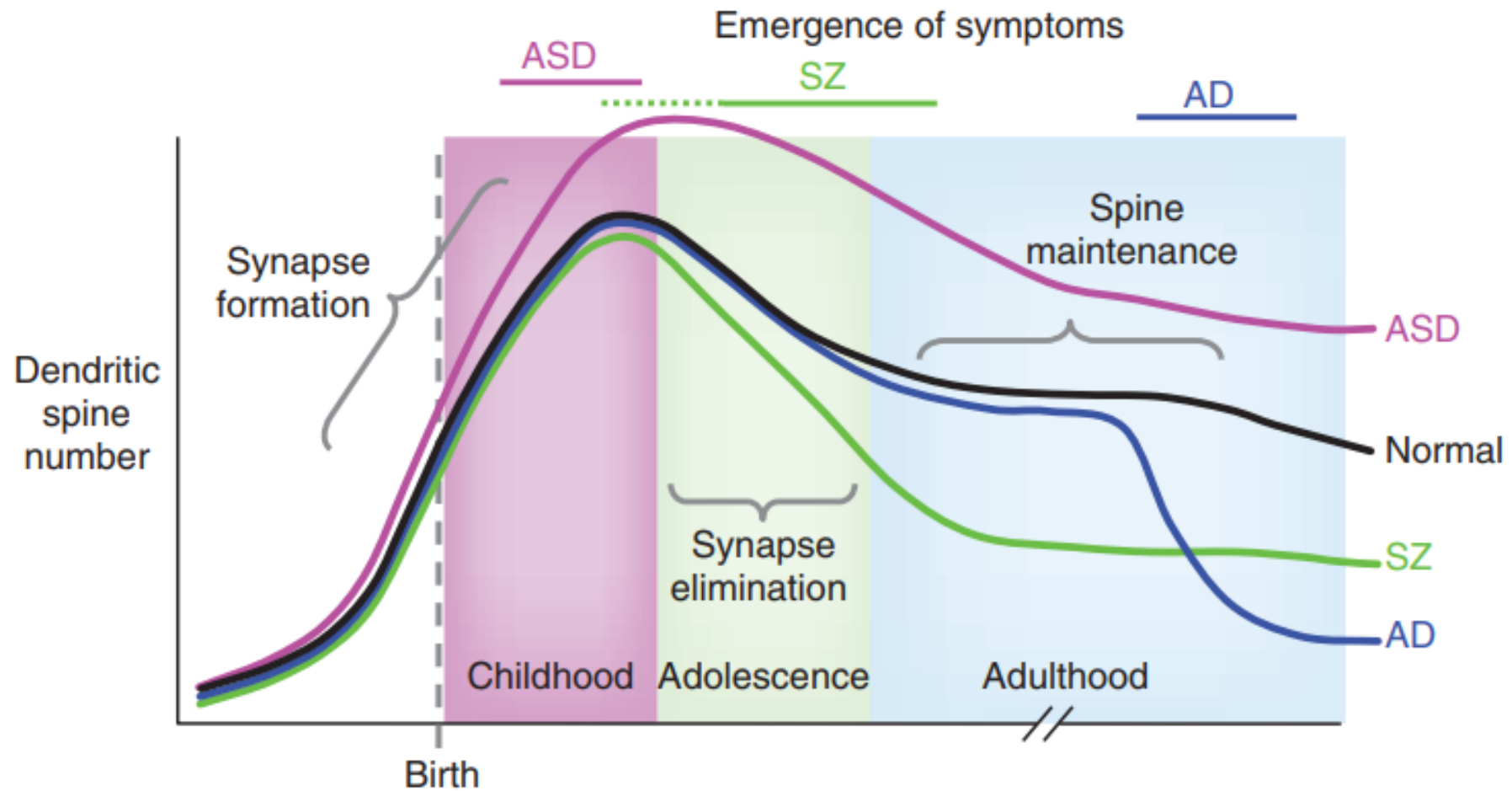
**林（高木） 朗子, M.D., Ph.D.**

多階層精神疾患研究チーム チームリーダー

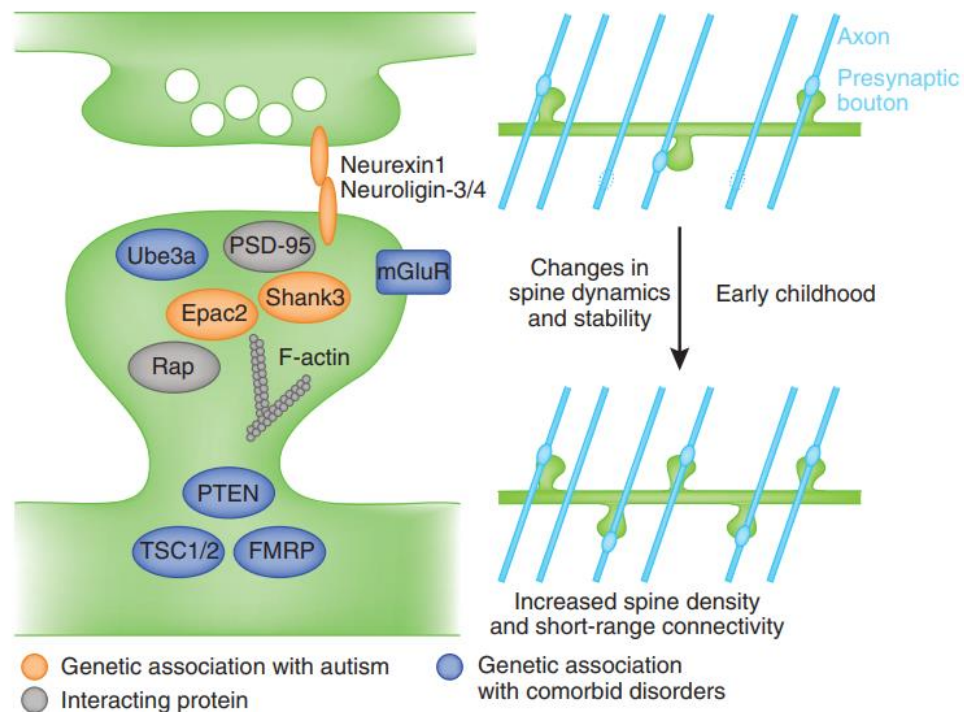
akiko.hayashi-takagi [at] riken.jp

# Introduction

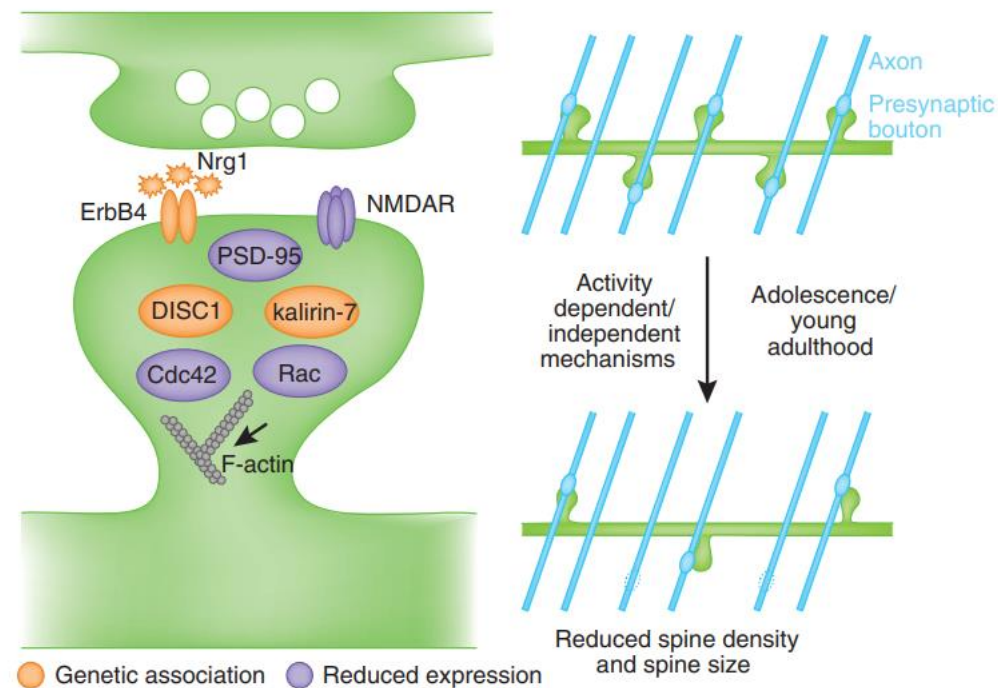
- ・統合失調症やASDの病態生理にはシナプスの機能変化が関係している可能性が濃厚であるにもかかわらず、どのような変化が原因なのか（シナプスの数、大きさ、神経演算の変化）は未説明



Penzes, et al. 2011



**Figure 2** Model of molecular mechanisms of spine pathology in ASD.

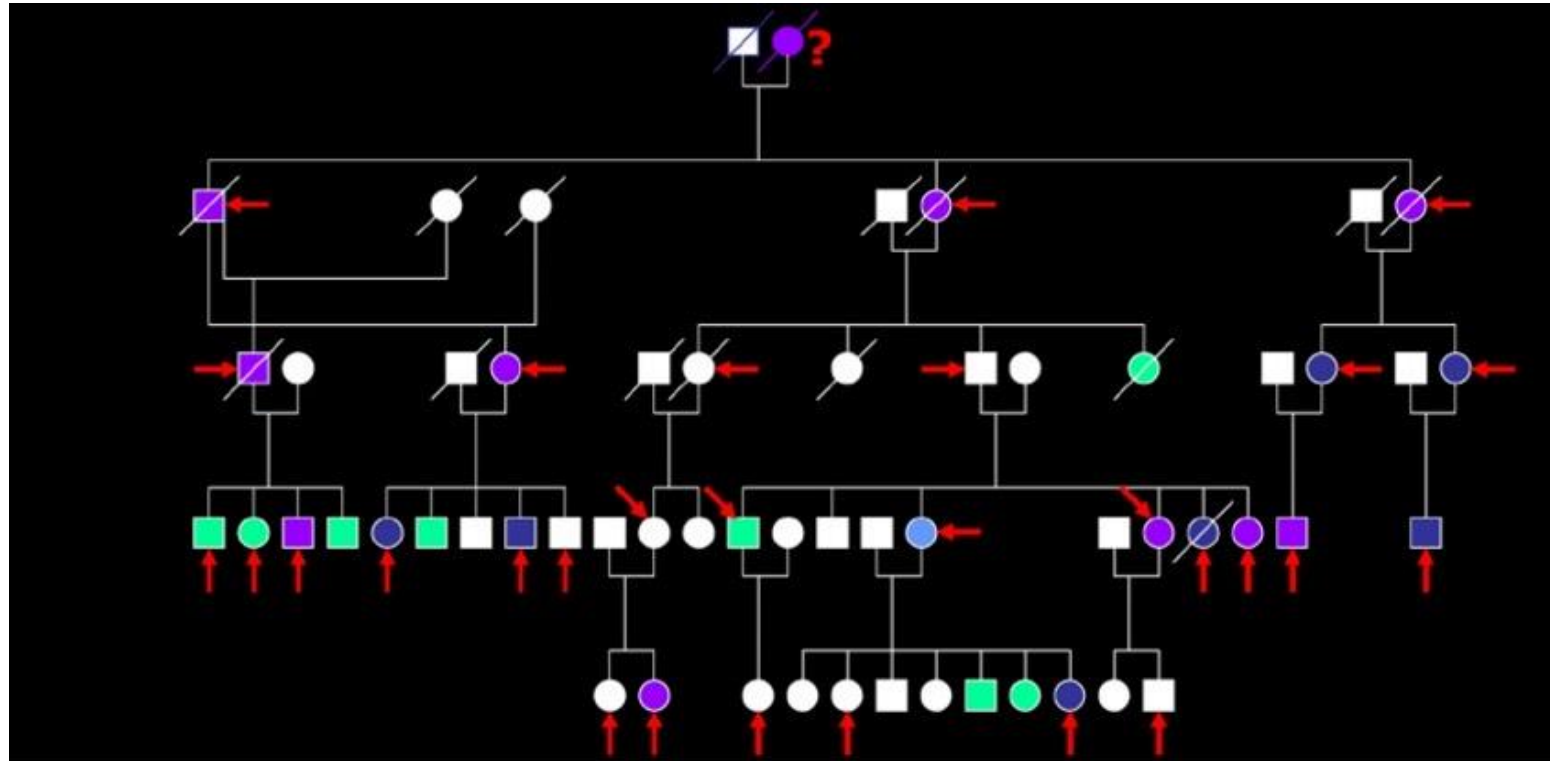


**Figure 3** Model of molecular mechanisms contributing to spine dysfunction in schizophrenia. Molecules genetically or neuropathologically implicated in schizophrenia interact with regulators of spine plasticity and maintenance. Their disruption may lead to exaggerated spine loss and loss of connectivity with axons (blue lines) in late adolescence or early adulthood.

# Abstru

- ・統合失調症モデルマウスであるSETD1A hKO(ヘテロノックアウト)マウスとDISC1 cKD(コンディショナルノックダウン)マウスには巨大(XL)スパインが多く生成される
- ・巨大スパインを介したシナプス入力が神経発火を亢進する
- ・巨大スパインの生成を抑制すると作業記憶の低下が予防できる
- ・ヒト統合失調症患者由来の死後脳においても、巨大スパインが健常人よりも有意に多い
- ・統合失調症の一部では、少数の巨大スパインを介した非常に強いシナプス入力だけで神経発火が決定付けられている可能性がある

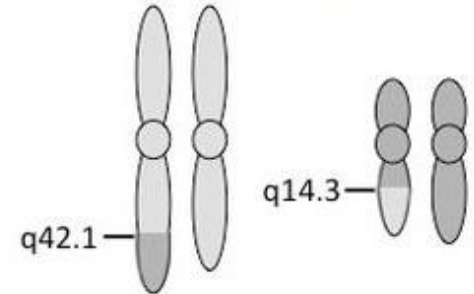
# DISC1とは



Adapted from Blackwood et al., 2001

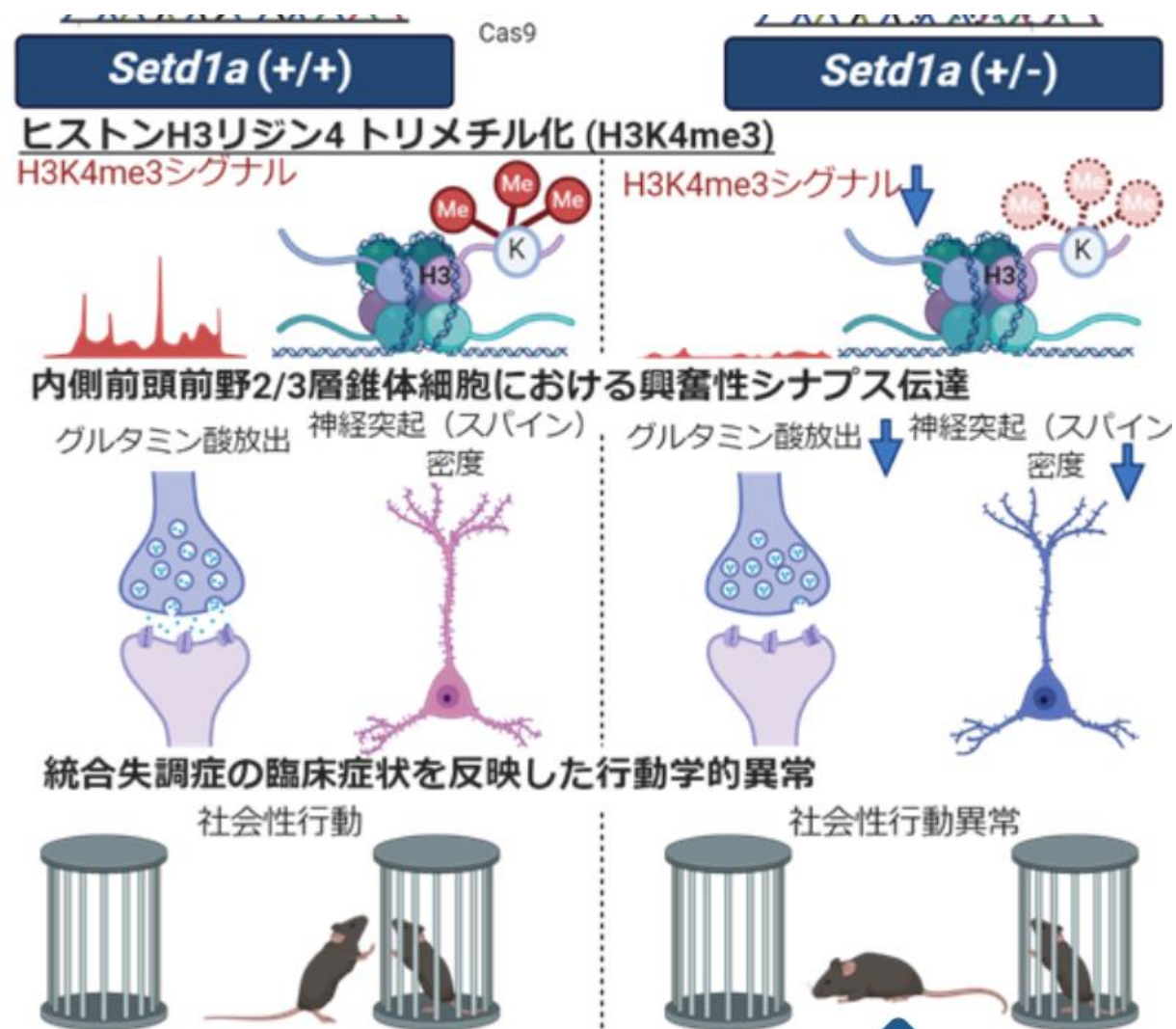
転座保因者  
(家系内の、転座を有するメンバー)  
[29名]

均衡型常染色体転座(1;11)(q42.1;q14.3)



統合失調症 (7例)  
双極性障害 (1例)  
反復性大うつ病 (10例)  
青年期の行為-情緒障害 (2例)  
小うつ病 (1例)

# SETD1Aとは



# Results

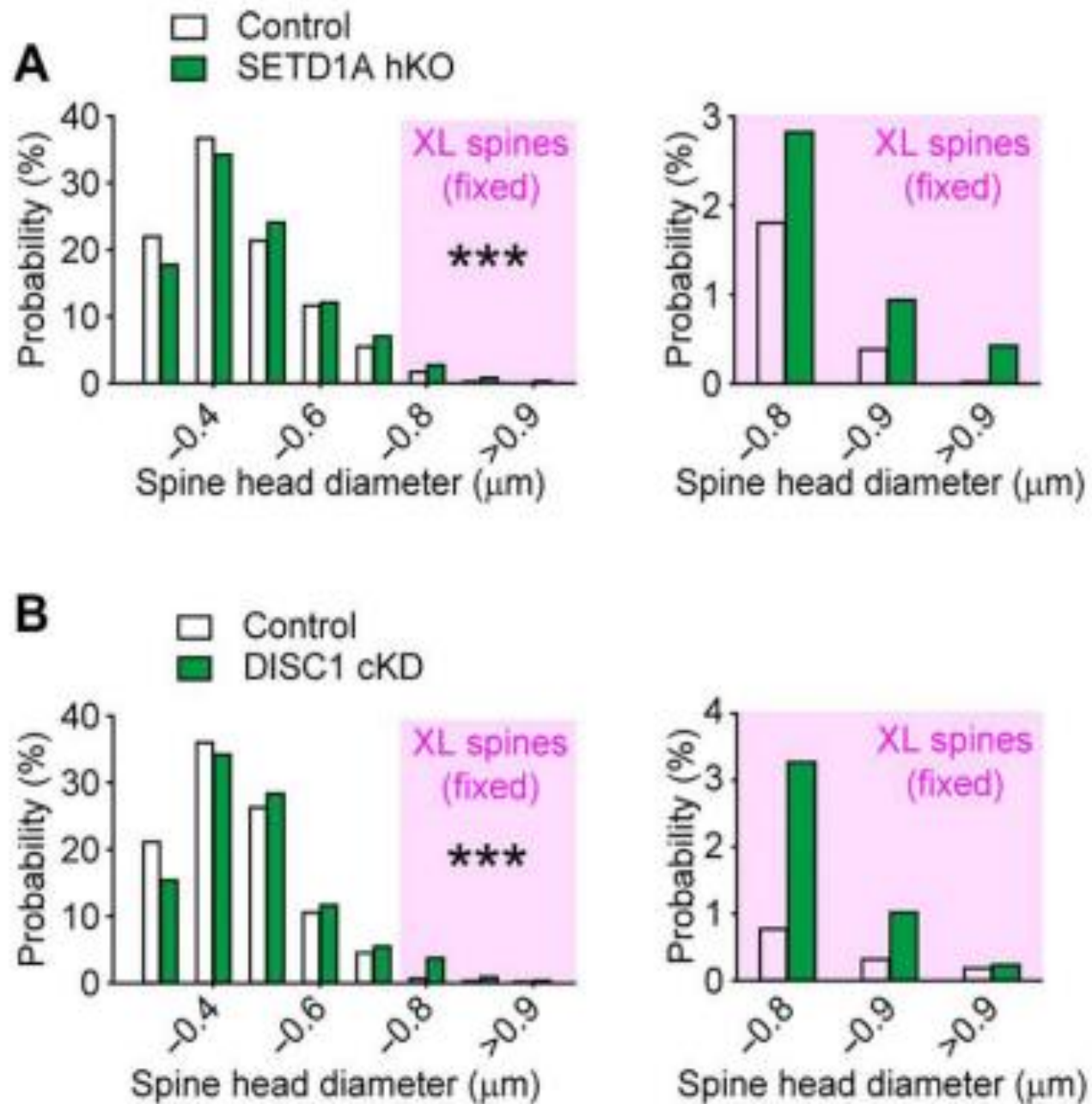
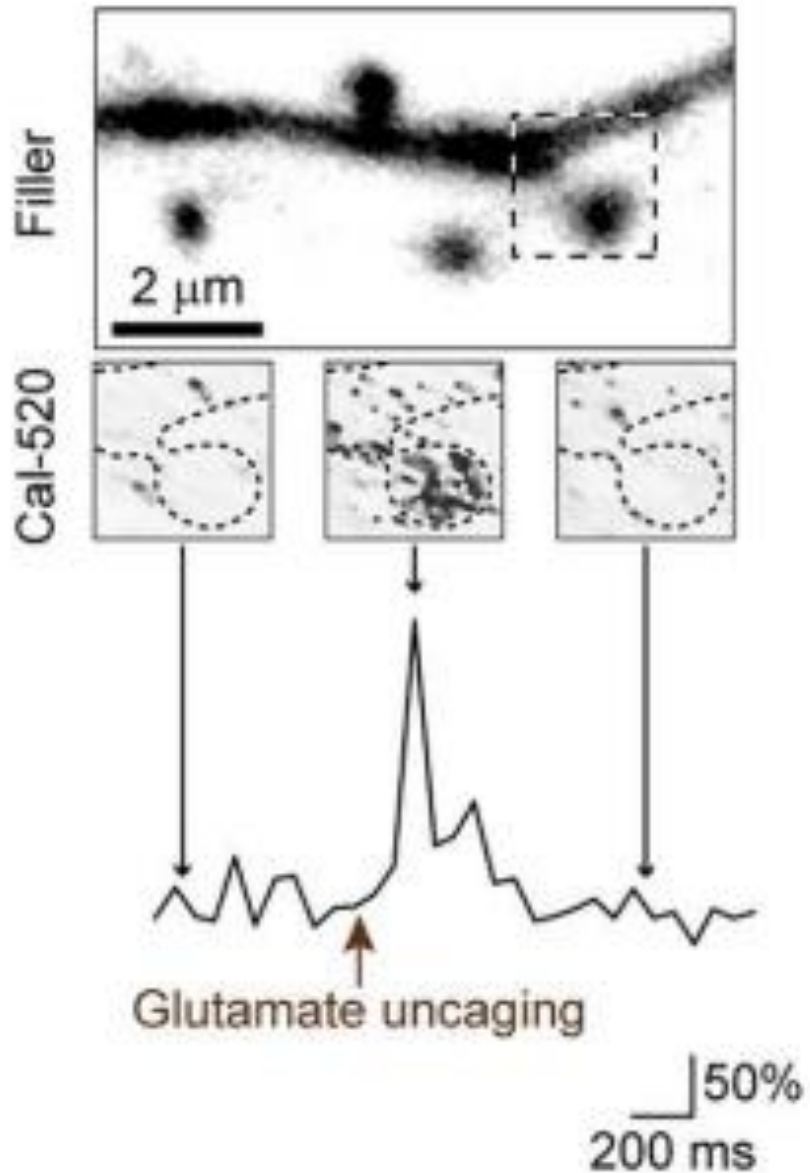


Fig.1

SETD1A hKOマウス(A) と DISC1 cKDマウス(B)では P60のII/III層PFC錐体細胞において直径0.8~1.0 $\mu\text{m}$ の巨大スパインが多く生成されている (典型的なスパインの直径は0.4 $\mu\text{m}$ )

C

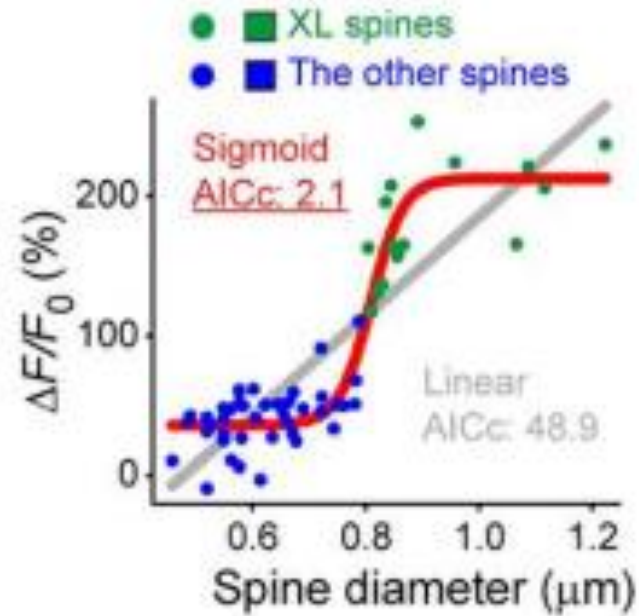


スパインがグルタミン酸作動性神経  
により入力を受ける

→細胞内カルシウム濃度が上がる

→カルシウム測定指示薬により、  
興奮したシナプスが可視化される

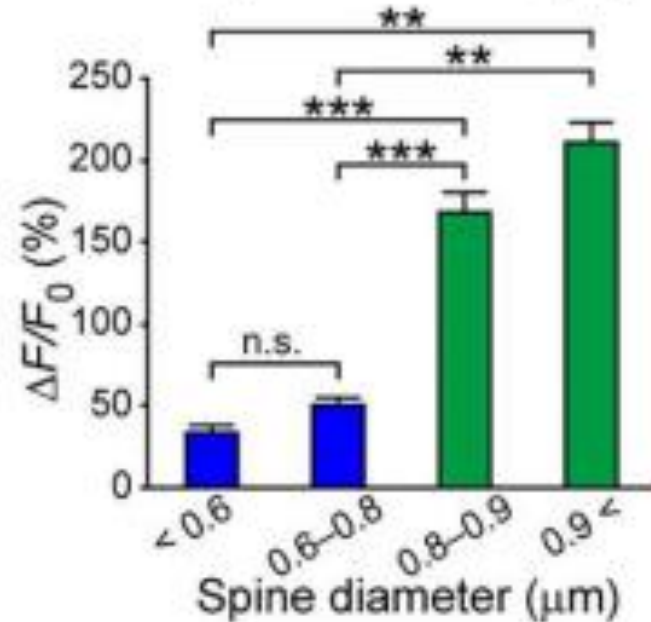
# D $\text{Ca}^{2+}$ event inside the spine

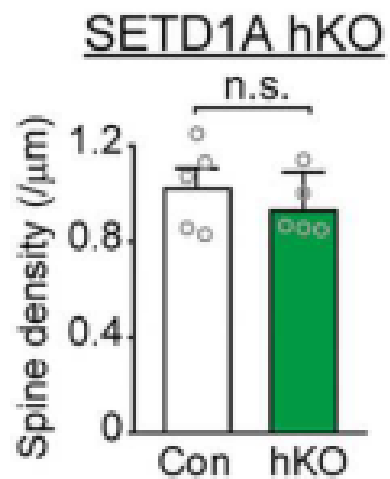


直径0.8  $\mu\text{m}$ に変曲点を持つシグモイド曲線を描く

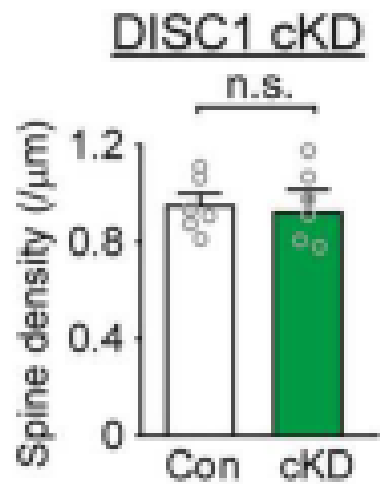
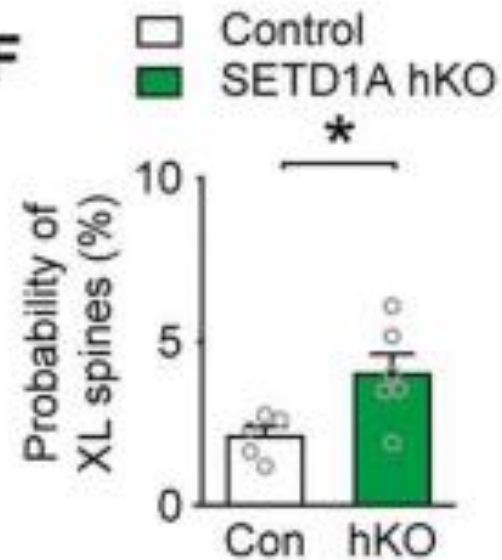
→巨大スパインになる(直径0.8  $\mu\text{m}$ を超える)とカルシウム応答が一気に増加する

# E

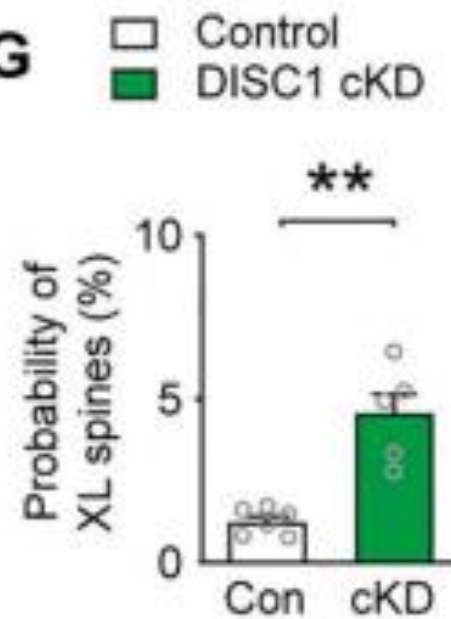


**M**

SETD1A hKOとDISC1 cKD  
は対照ニューロンと比較し  
てスパイン密度は同じだが

**N****F**

巨大スパインは  
多い

**G**

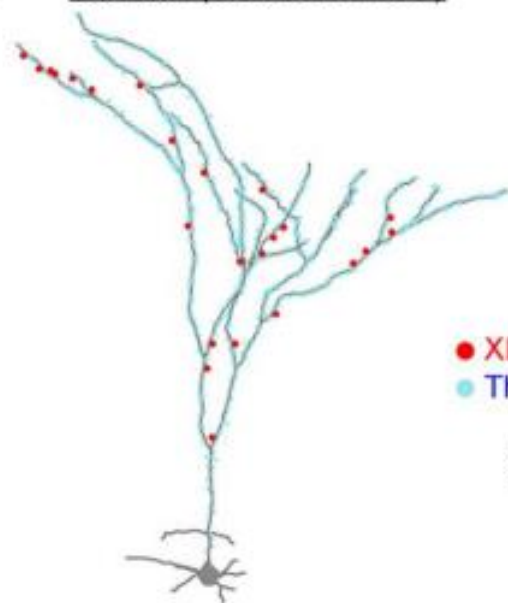
**H**

Control (SETD1A hKO)

SETD1A hKO

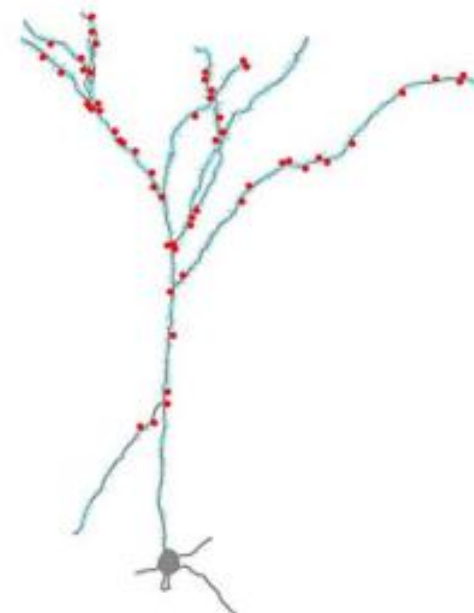
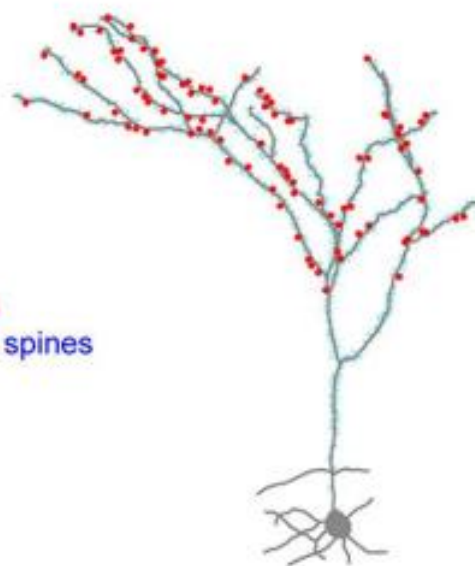
Control (DISC1 cKD)

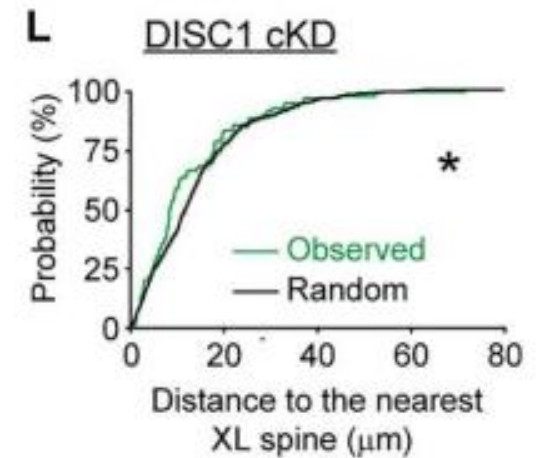
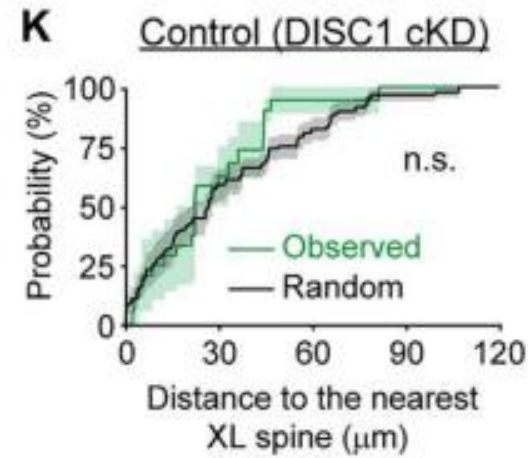
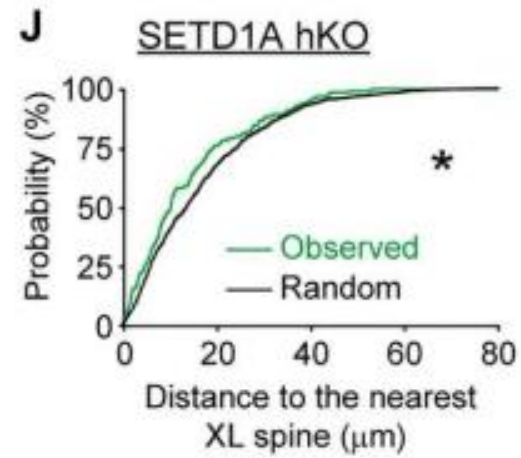
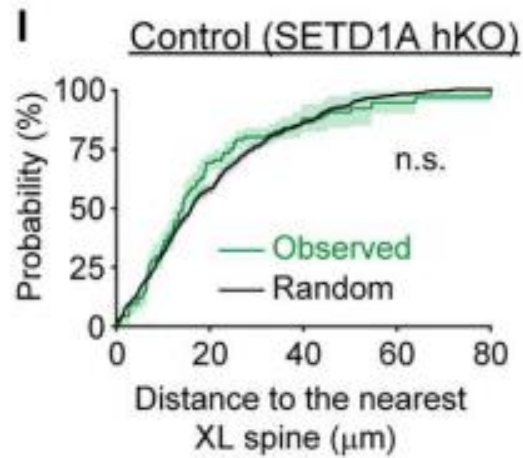
DISC1 cKD



● XL spines  
● The other spines

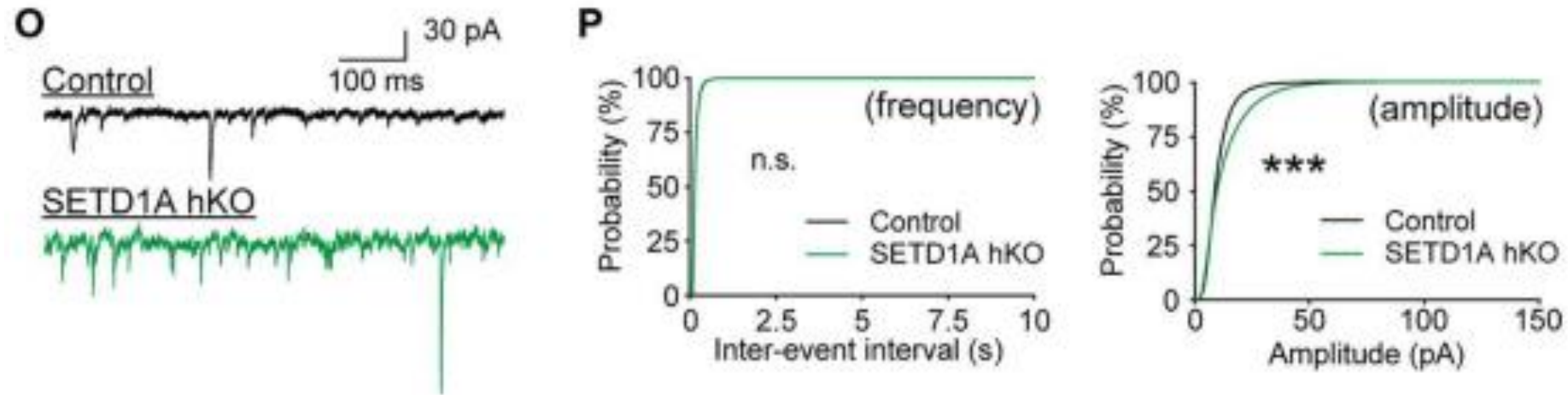
50  $\mu$ m





SETD1A hKOとDISC1 cKDの巨大スパイン同士は近接( $40\mu\text{m}$ 以内)している

→シナプス入力を超線形に変調する樹状突起計算ユニットは、 $40\mu\text{m}$ 以内に集積するため、巨大スパインは超線形に機能する可能性がある

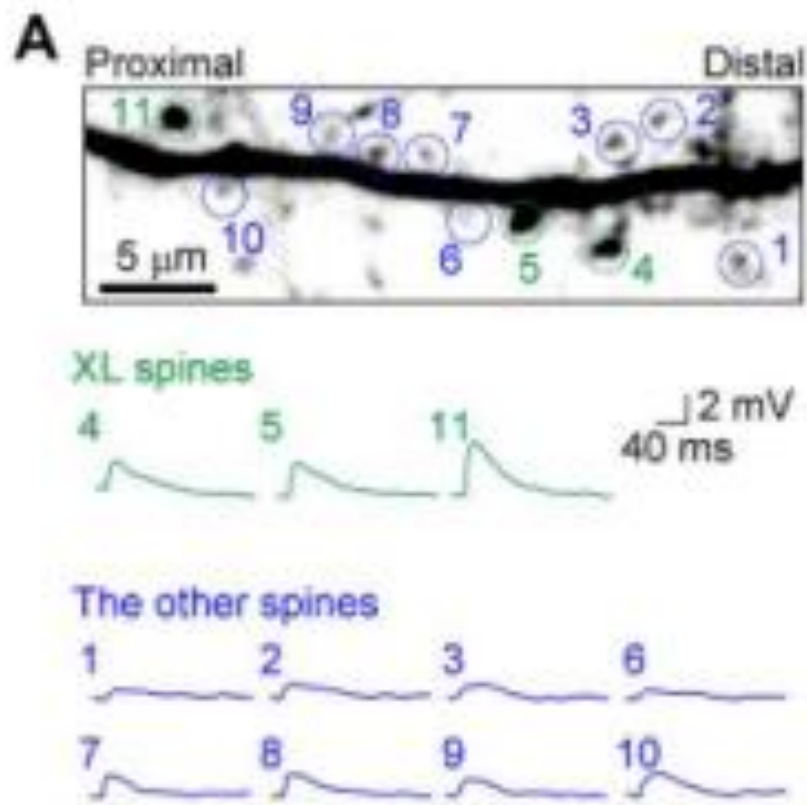


小型興奮性シナプス後電流(mEPSC)の測定により、mEPSC  
振幅の累積分布は両モデルとも右シフトしており、非常に大  
きなシナプス 入力が存在が示唆された

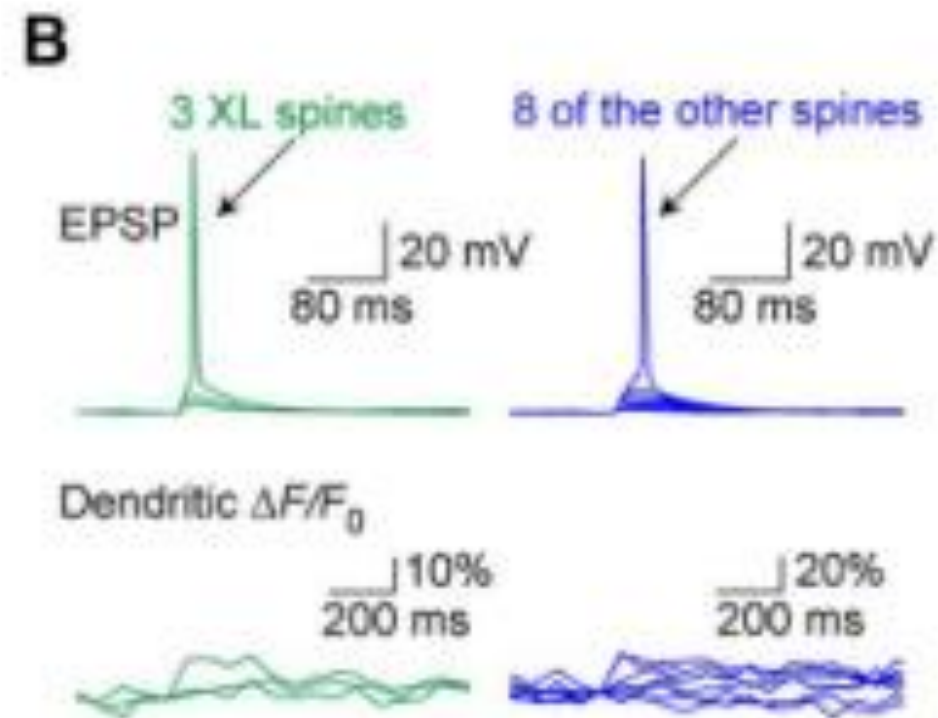
# Fig.1のまとめ

- ・統合失調症モデルマウスであるSETD1A hKOマウスとDISC1 cKマウスでは巨大(XL)スパインが多く生成される
- ・巨大スパインへのシナプス入力による膜電位は超線形に加算される可能性を示唆

Fig.2



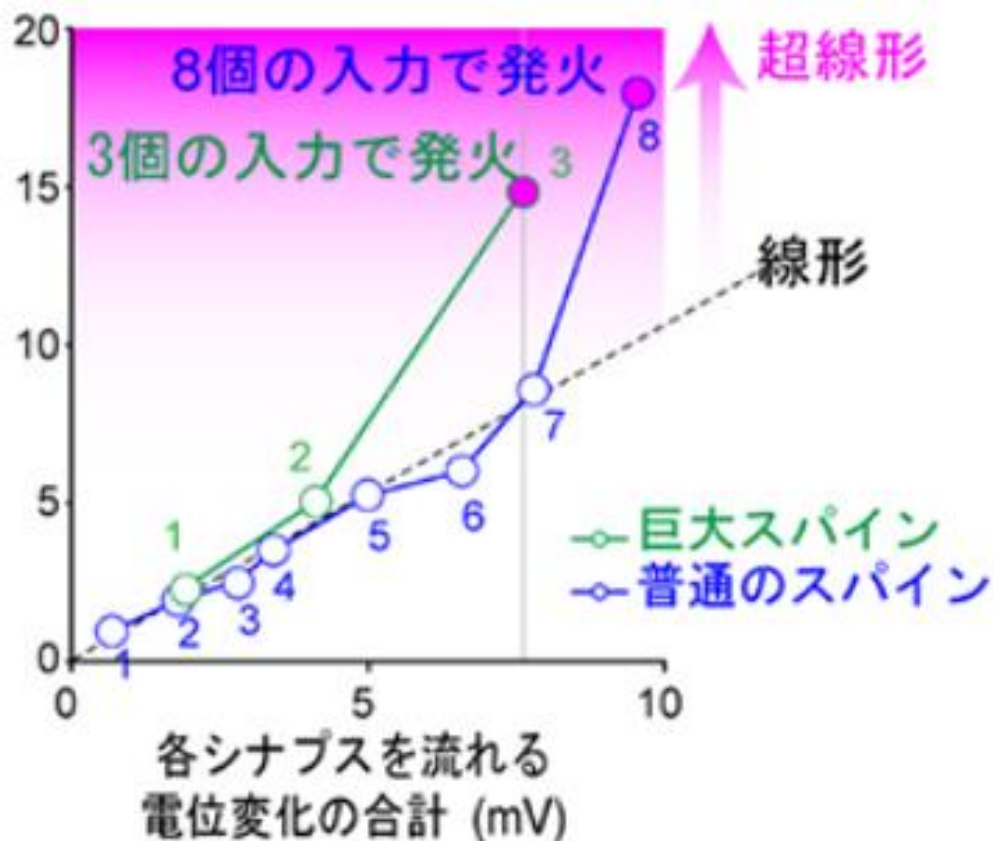
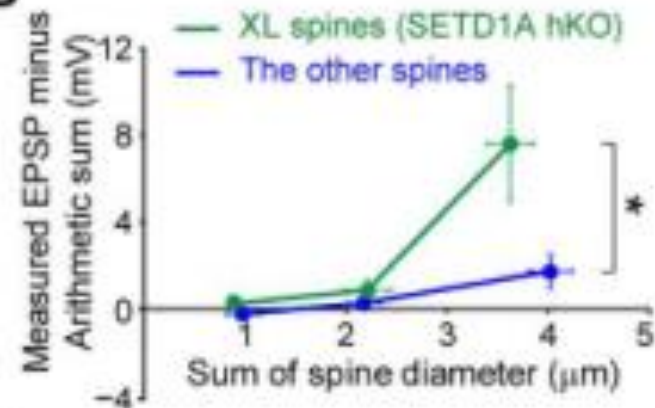
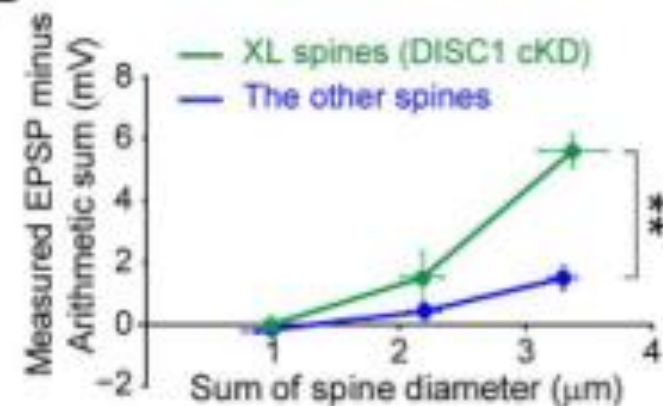
一つ一つのシナプス入力に伴う膜電位変化。巨大スパイン（緑）へのシナプス入力には大きな膜電位変化を起こす



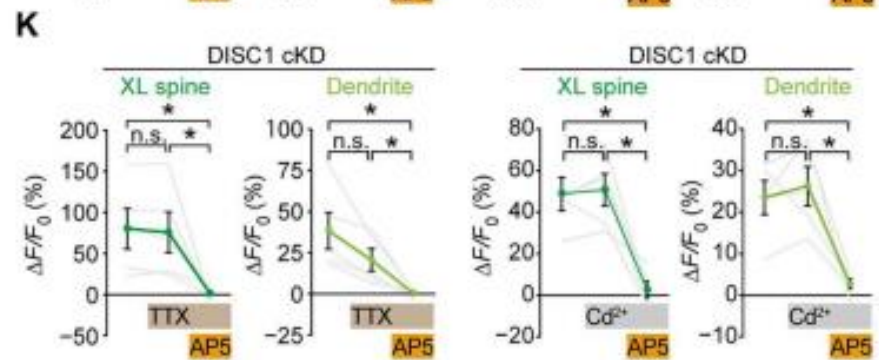
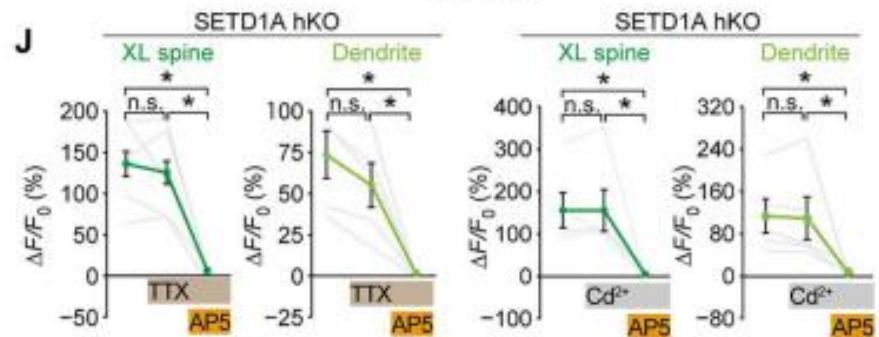
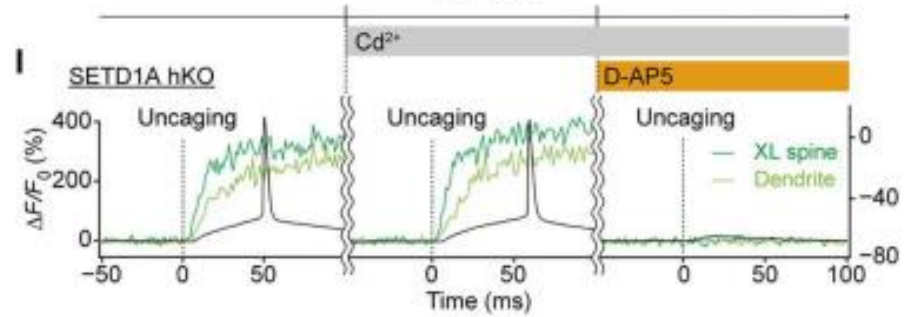
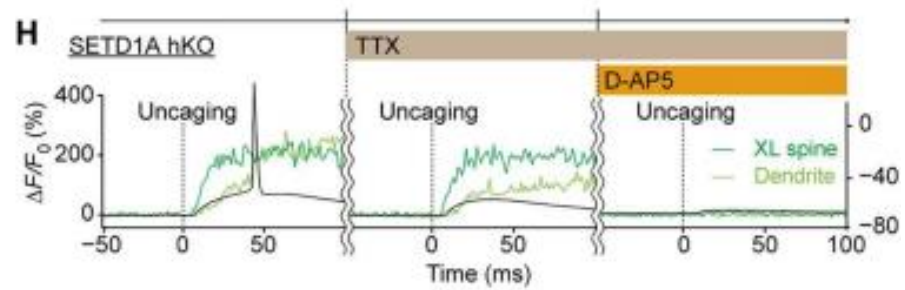
巨大スパインの場合、3個のシナプス入力で発火するが（上）、普通のサイズのスパインの場合、最低でも8個の同時入力が必要である（下）

**C**

膜電位の変化 (mV)

**D****E**

各シナプスを流れる膜電位変化を単純加算すると、膜電位は黒破線上にプロットされる（線形）。巨大スパインへの入力の場合、3個の入力で発火し、その際には超線形の演算が生じている。



巨大スパインによる超線形加算はNMDA受容体依存的である

# Fig.2のまとめ

- ・ 巨大スパインへのシナプス入力による膜電位は超線形に加算される
- ・ 巨大スパインによる超線形加算はNMDA受容体依存的である

Fig.3 巨大スパインでは神経発火が非常に起こりやすい

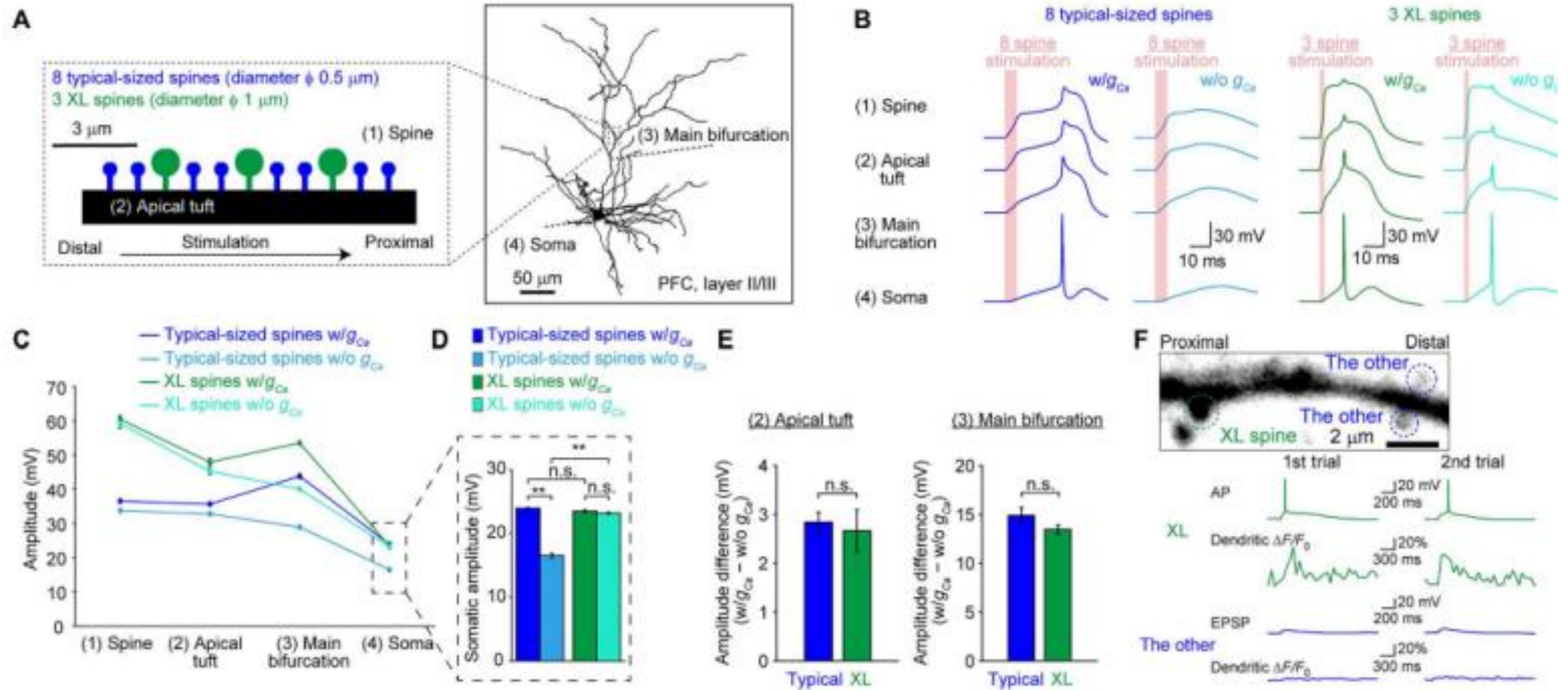


Fig.4 巨大スパインにより神経回路が不安定化する

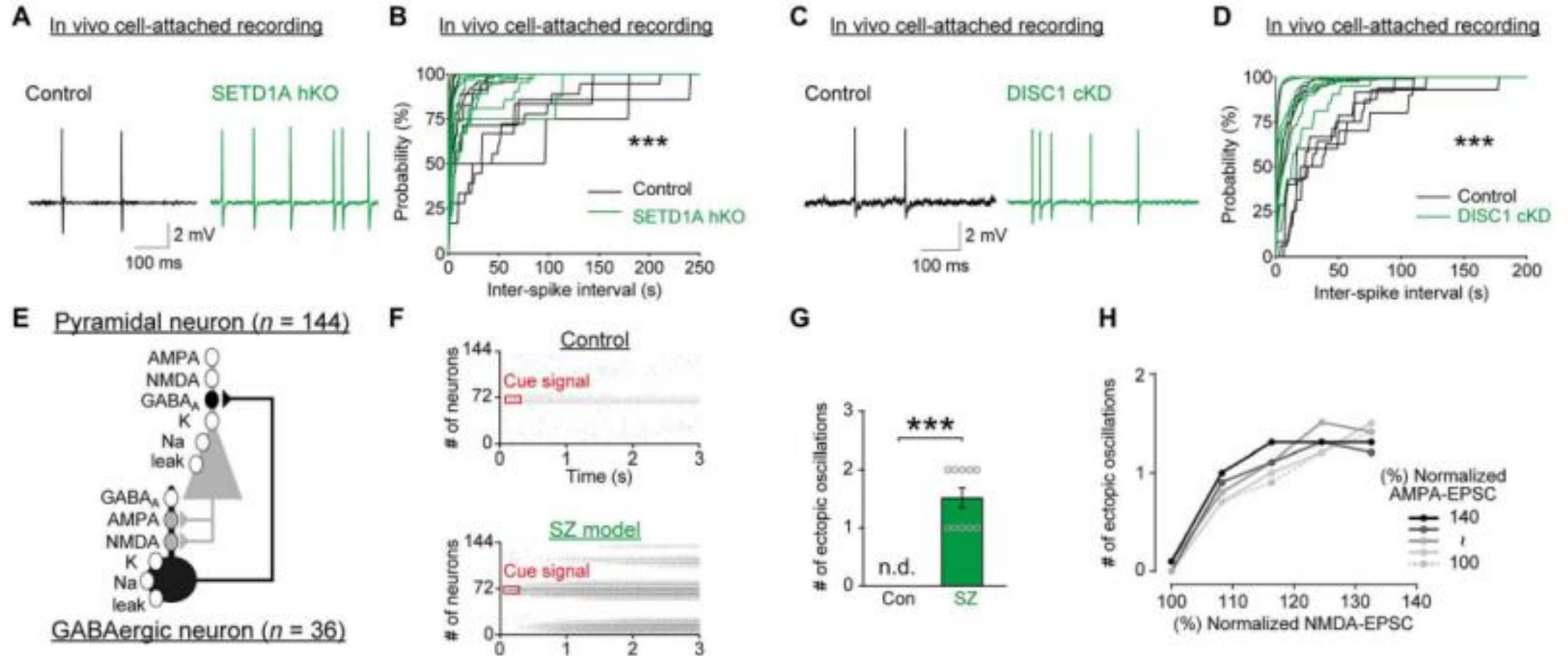
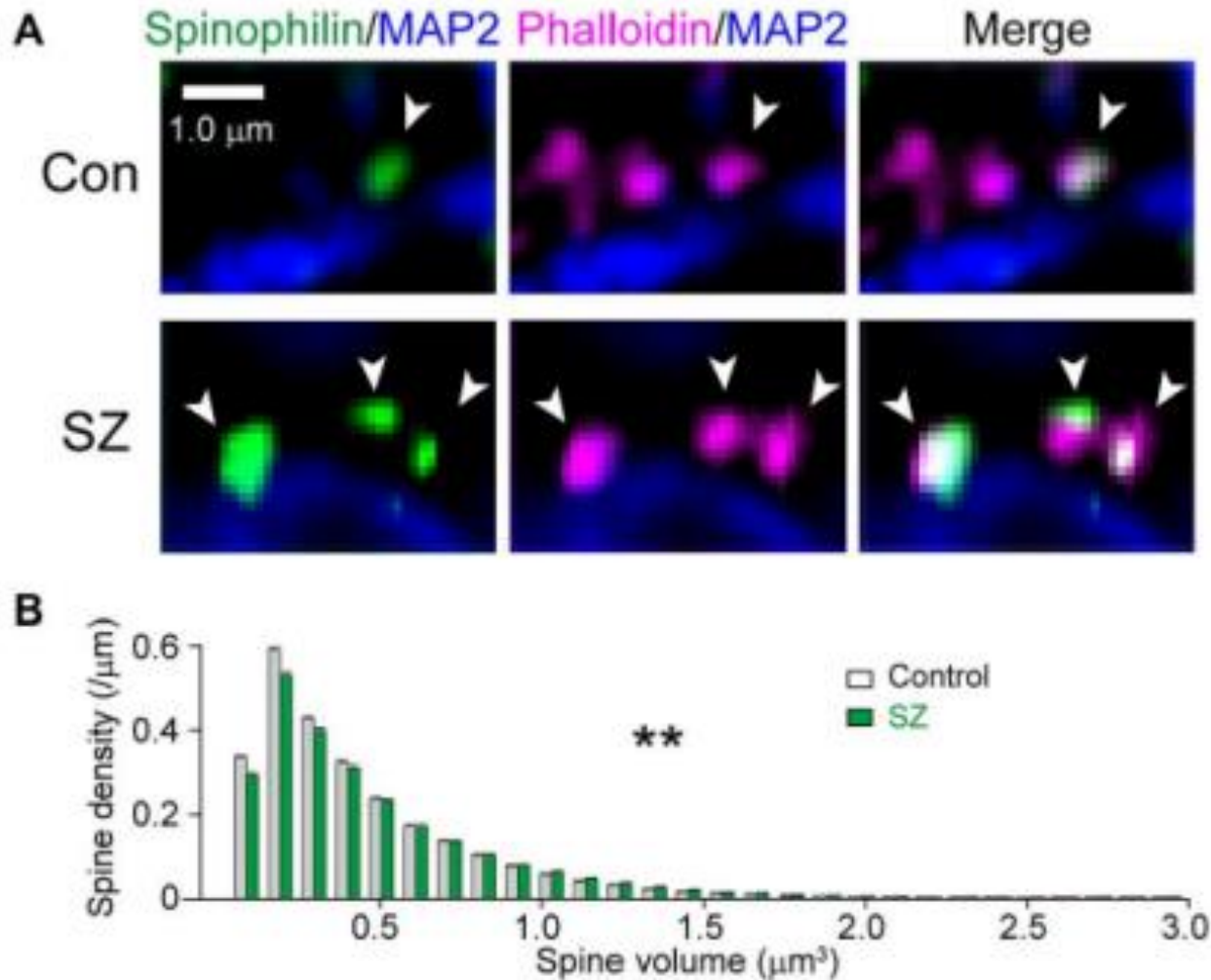


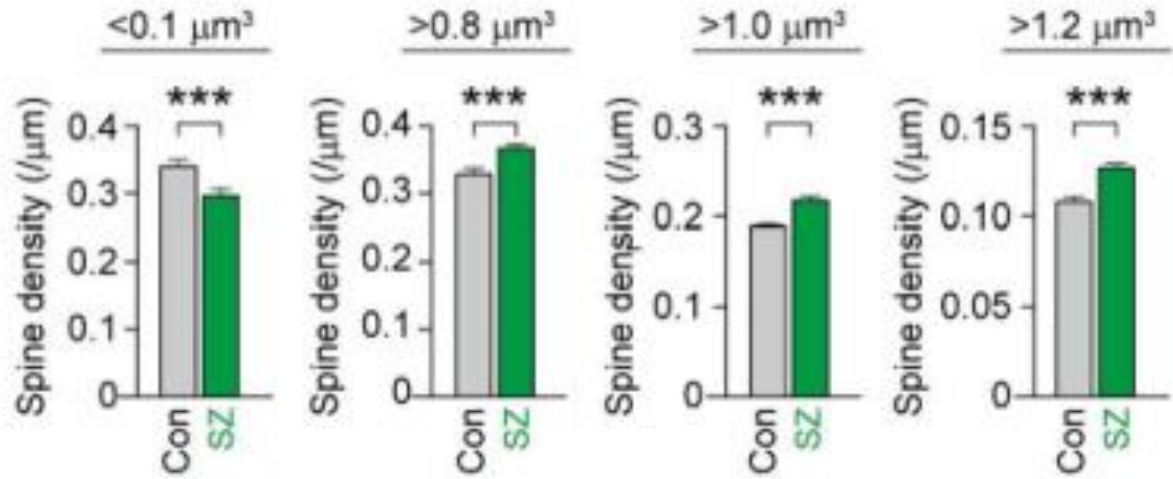
Fig.5



Spinophilinはスパインタンパク質  
PhalloidinはF-actinを染める  
→Merge像の蛍光強度を測れば、HCCした脳切片からスパイン体積を推定できる

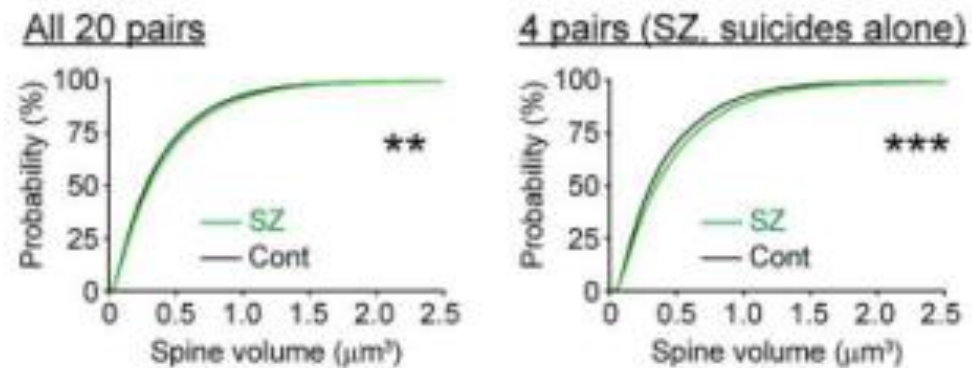
SZ患者のスパイン体積分布は対照群と有意に異なる

C



SZ患者では小さなスパインが減少、  
巨大スパインが増加

D

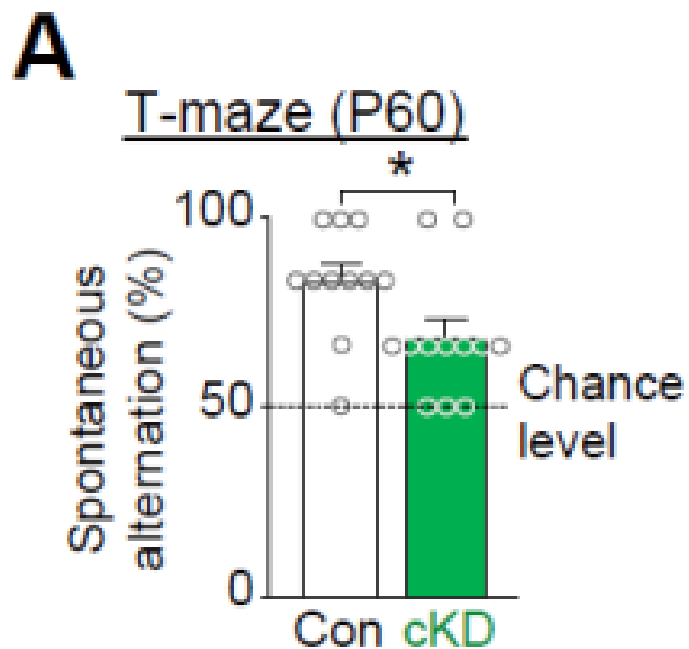
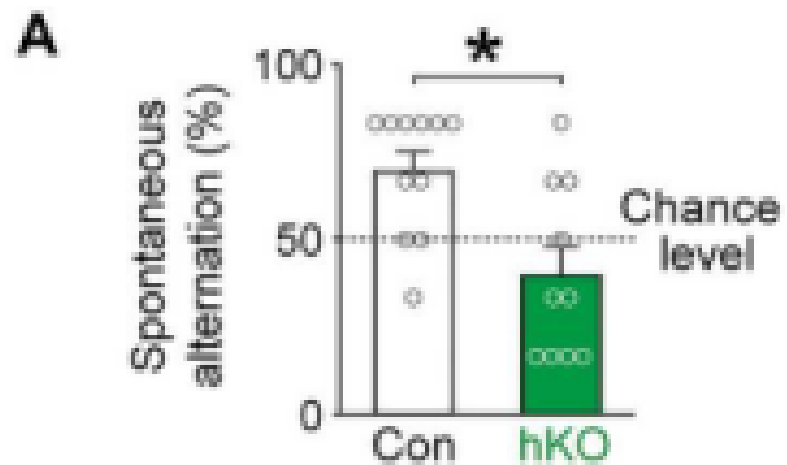


自殺で死亡したSZ患者(右)は、通常のSZ患者(左)よりも統計的有意性がより顕著であった

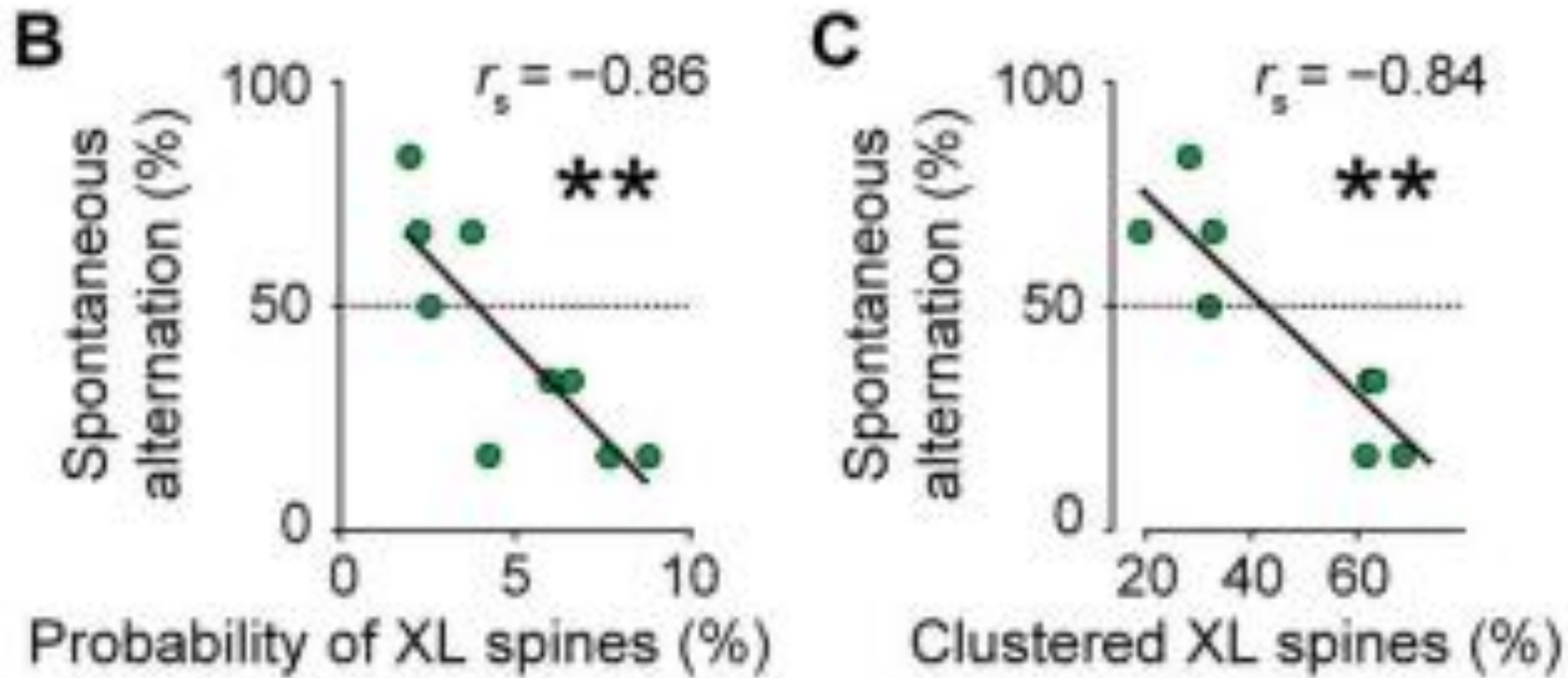
# Fig. 5 のまとめ

- ・ ヒト統合失調症患者由来の死後脳で、巨大スパインが健常人よりも有意に多い
- ・ 巨大スパインの増加が統合失調症の重症度と相関している可能性を示唆

Fig.6



SETD1A hKOマウスとDISC1 cKDマウスはT-maze testで空間ワーキングメモリーの障害を示した



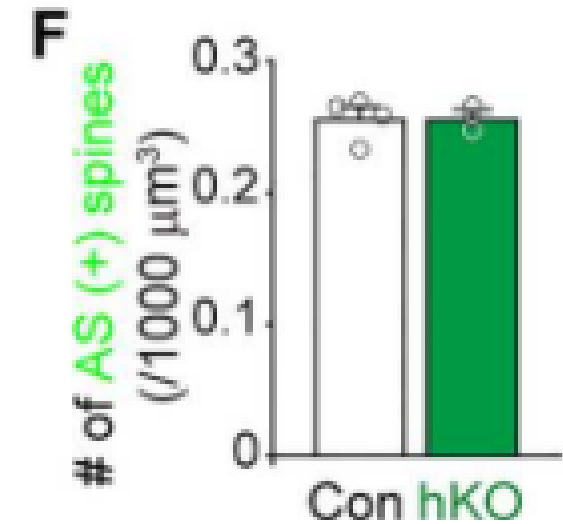
縦軸：「T-mazeの自発的交代確率」がワーキングメモリー性能を表す

ワーキングメモリー性能は XL スパインの有病率 (B) およびスパインのクラスター密度 (C) と負の相関がある

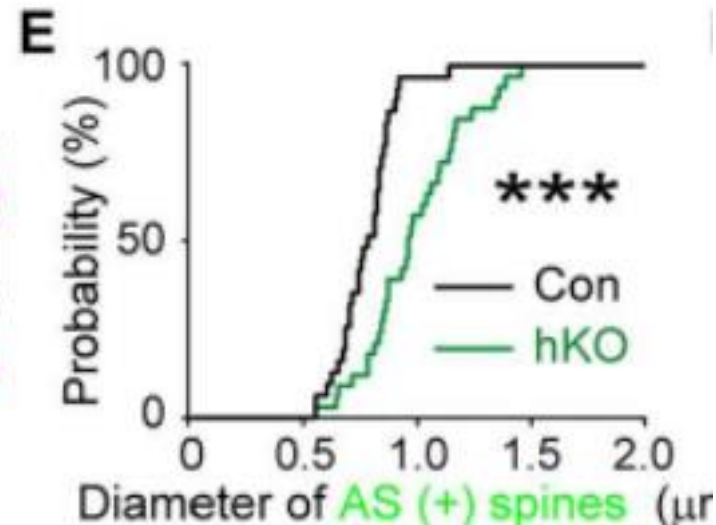
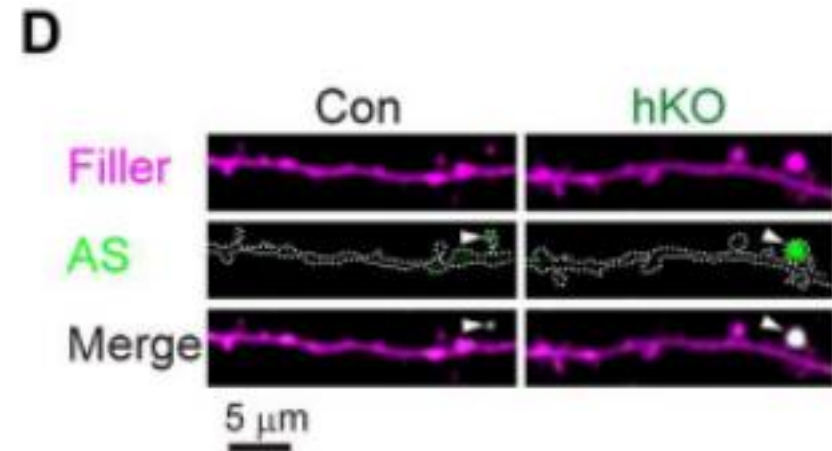
→ 巨大スパインが過剰発現してるほどワーキングメモリー ↓

## 活性化シナプス(AS)標的光活性化Rac1(AS-PaRac1)

この活性化シナプスは、24時間以内に拡大した **スパイン** を特異的に標識し、光活性化(PA)によりAS-PaRac1含有 **スパイン** を選択的に収縮させる

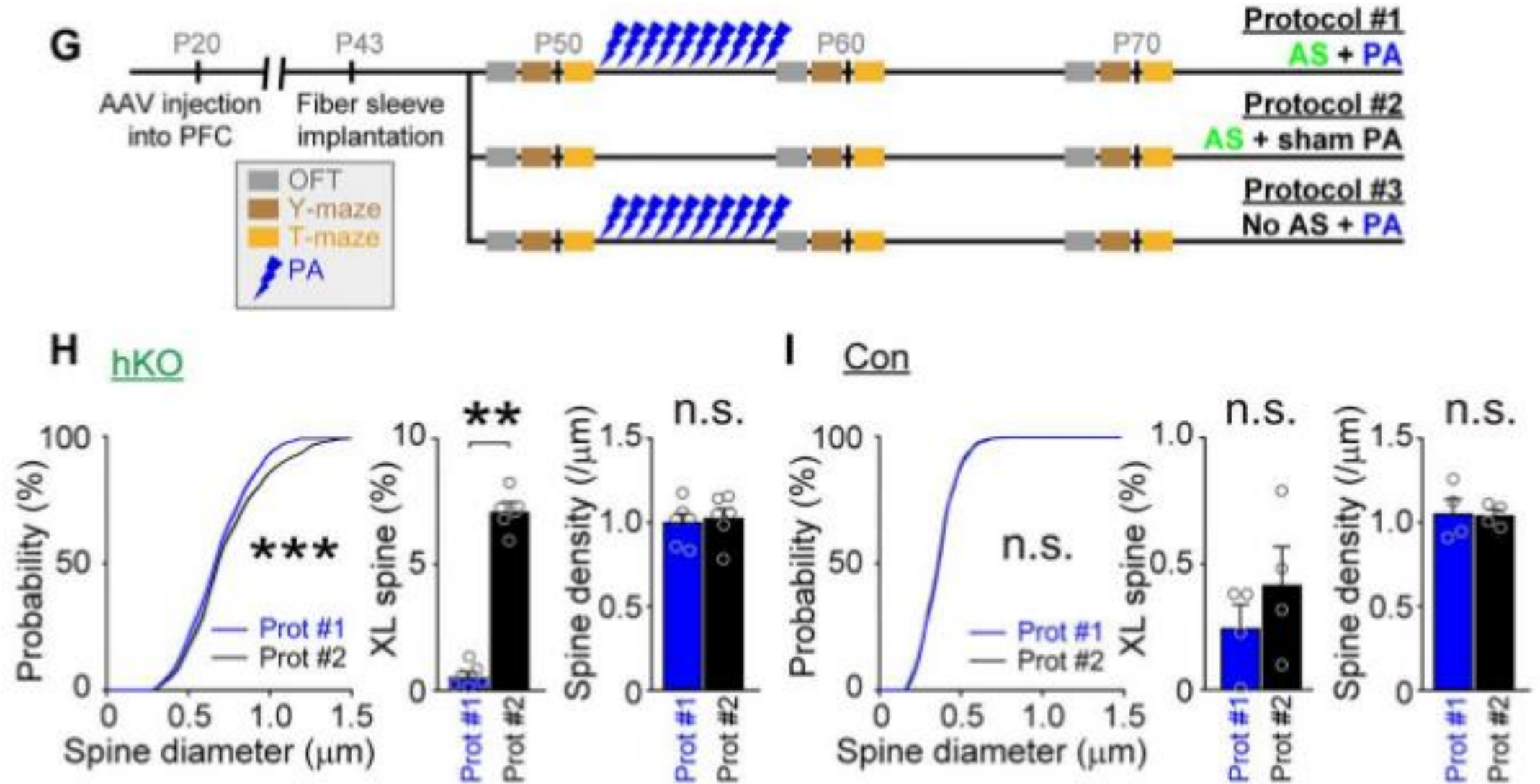


AS含有スパインの**数**は、SETD1A hKOマウスとコントロールマウスで同程度だが



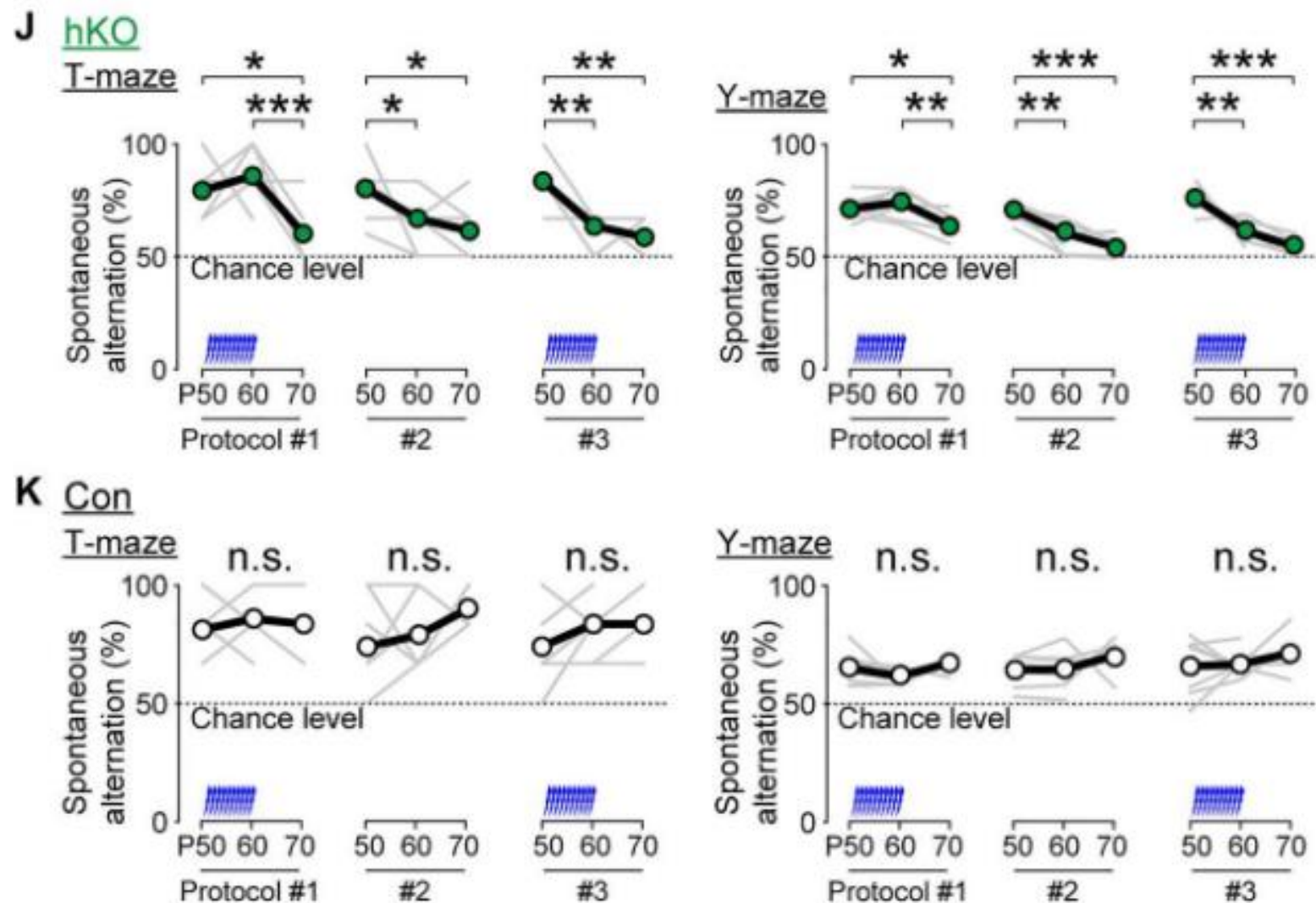
AS含有スパインの**サイズ**はhKOマウスで有意に大きい

## PAによりAS含有スパインが収縮



PAによりスパインサイズ分布が左方移動、巨大スパインの割合が減少、スパイン密度とスパイン径は変化なし

# レスキュー実験

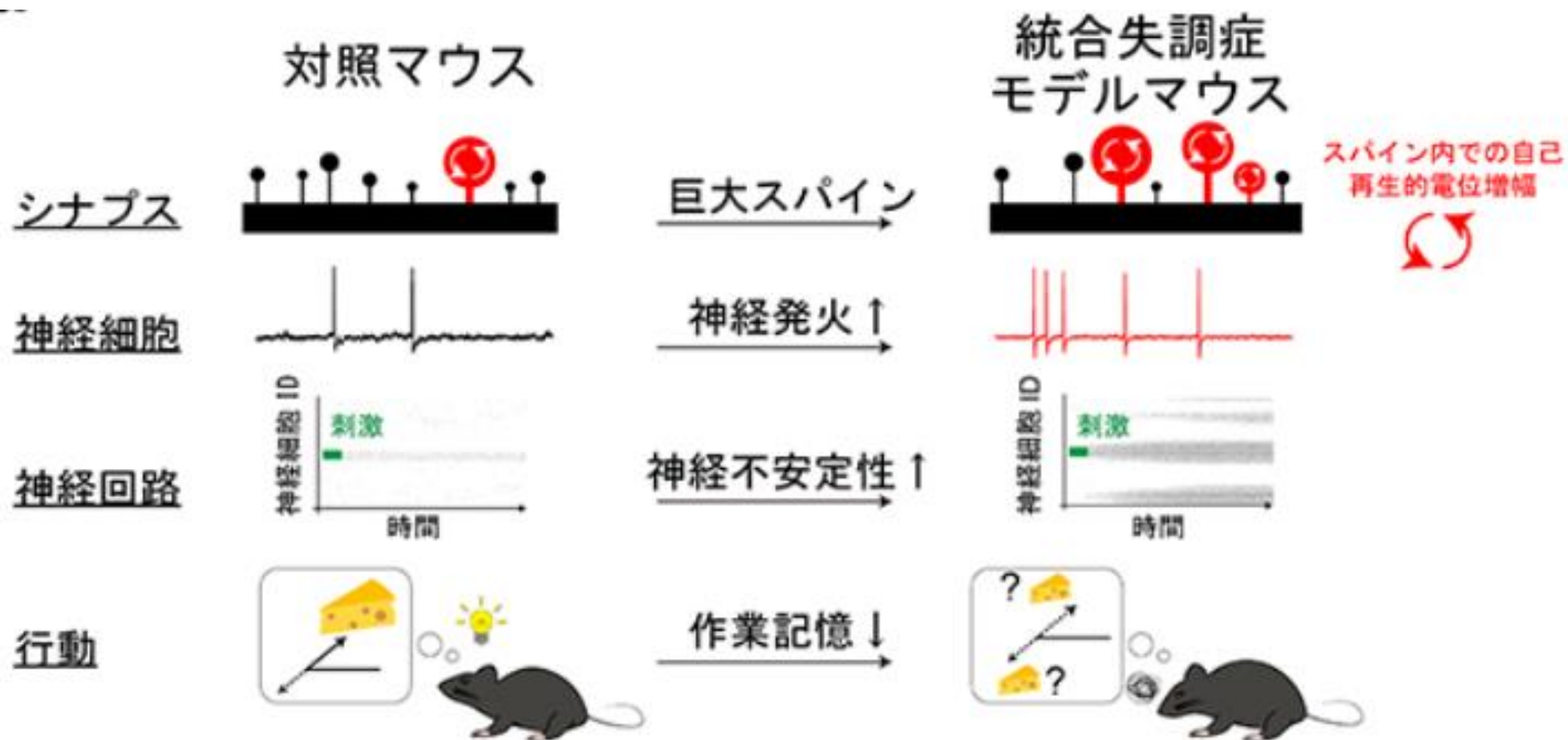


Protocol1を行ったhKOマウスはP50-P60でワーキングメモリが落ちていない

# Fig. 6 のまとめ

- ・ XLスパインの確率がワーキングメモリーと負の相関を示した
- ・ 光遺伝学的に神経発達後期における巨大スパインの生成を抑制することで、SETD1A hKOマウスのワーキングメモリーの低下が抑制された。

# 分子→細胞→神経回路→個体

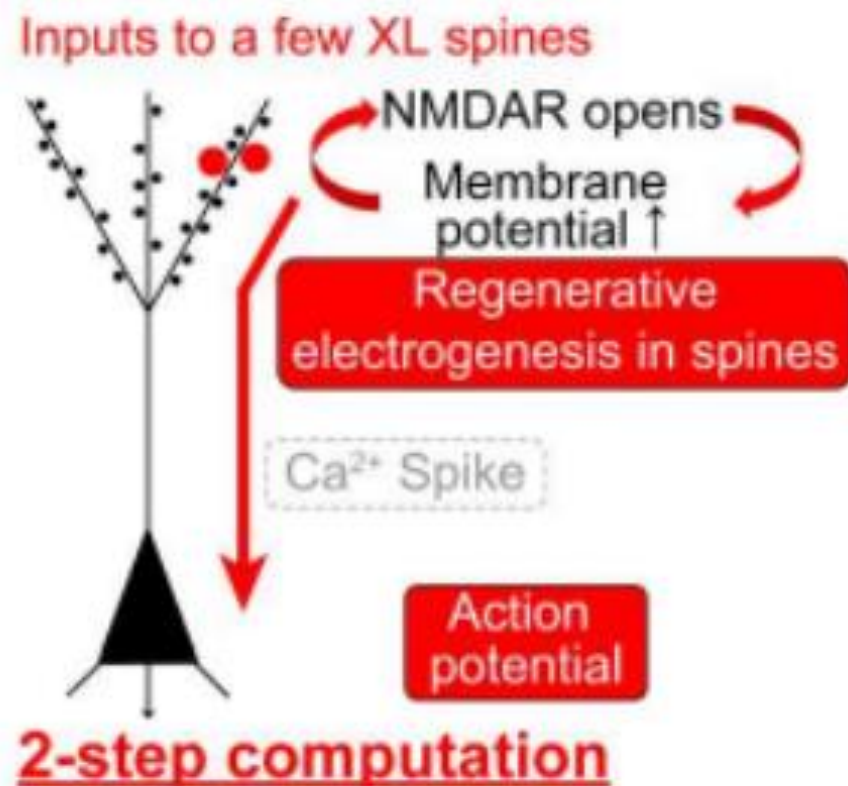
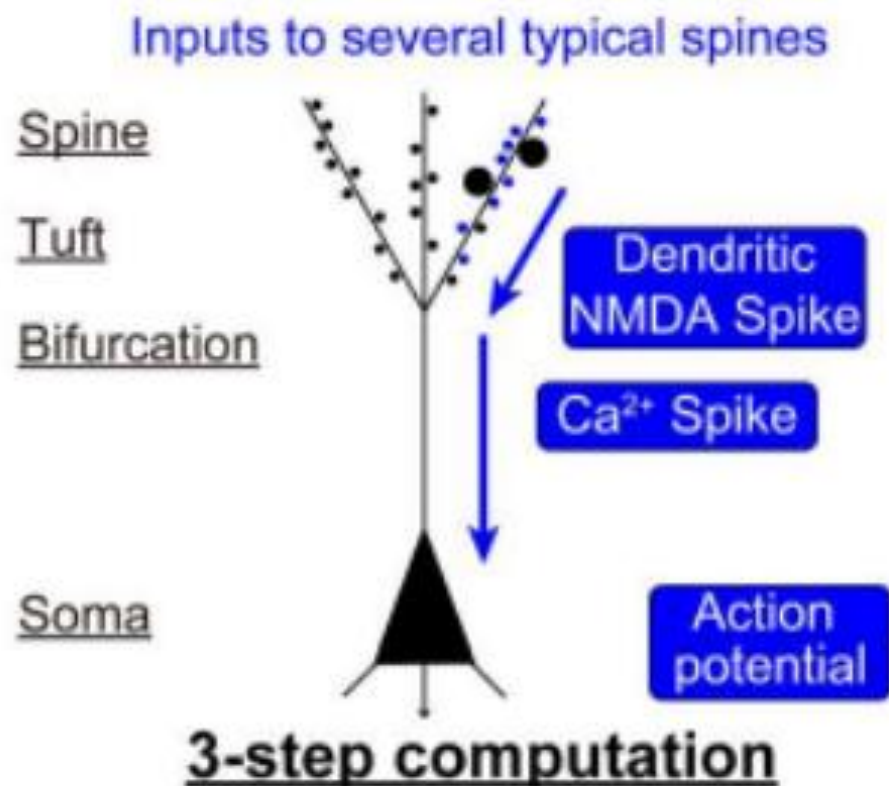


# Discussion

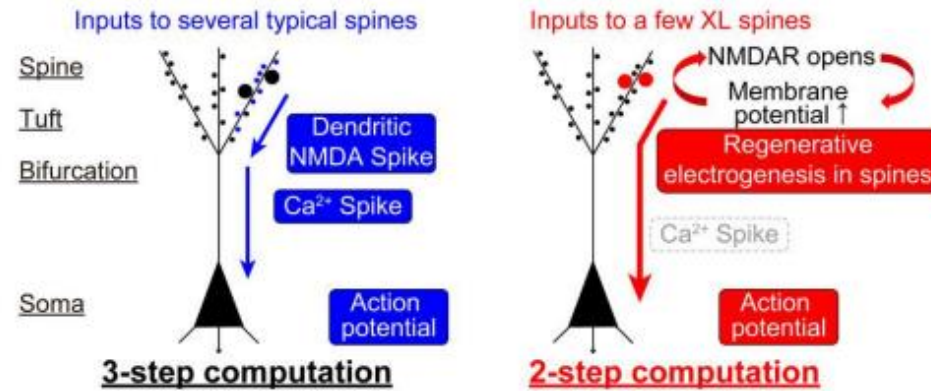
- ・ SETD1A hKOマウスもDISC1 cKDマウスも巨大スパインの過剰発現を示し、巨大スパイン内部のNMDA受容体依存的な再生電気生合成を介して神経細胞の発火を上回るようになった
- ・ SZ患者の死後脳においても巨大スパインの割合が有意に増加した
- ・ SETD1A hKOマウスもDISC1 cKDマウスも巨大スパインの割合がワーキングメモリーと負の相関を示し、巨大スパインの生成を抑制することで、SETD1A hKOマウスのワーキングメモリーの低下が抑制された
- ・ 本研究の限界:今のところ、巨大スパインのみを特異的に操作する方法がないため、直接的な証拠がない

A

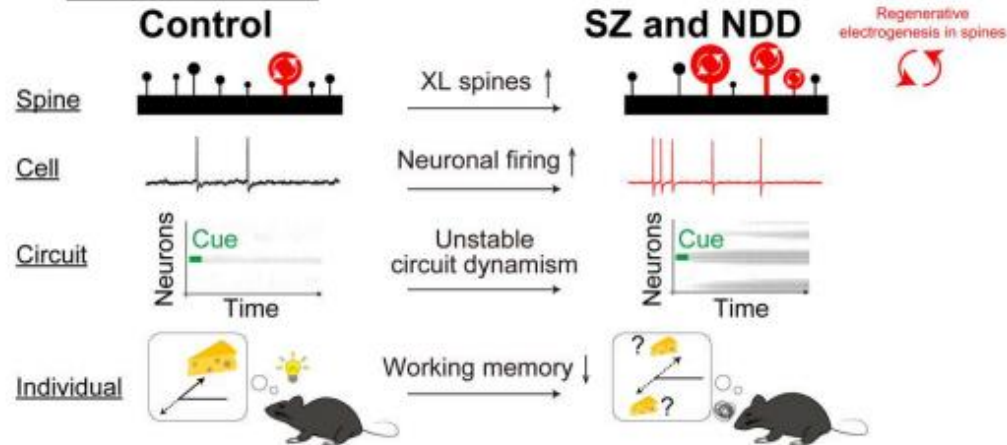
## A new principle for the firing by XL spines



## A A new principle for the firing by XL spines



## B Mouse model



## C Human postmortem brain

