Lessons learned from elucidating calcium-dependent neural circuit control mechanisms

Haruhiko Bito

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

In a population of neurons activated by plastic stimuli triggered during memory formation, synaptic inputs cause CREB-dependent transcriptional activation in the nucleus. We first showed that synaptic input not only induces neuroplasticity signals at the synaptic site, but also co-activates activity-dependent neuroplasticity mechanisms linking the synapse and the nucleus, thereby controlling long-term memory and long-term plasticity. Furthermore, by deciphering the synapses-nucleus communication, we have revealed multiple CREB pathways from the synapses to the nucleus and an inverse synaptic tagging mechanism governed by a CREB-target gene *Arc*. These biological discoveries led to the identification of genomic and protein structural module information responsible for the mechanism of bidirectional coupling between synaptic plasticity and *Arc* transcriptional plasticity. This led to a technological breakthrough that helped create the next-generation Ca^{2+} indicator suite XCaMP, which can record rapid action potential kinetics, and a synthetic promoter, E-SARE, which labels activated neuronal populations. These innovations in neural circuit measurement and labeling technologies, triggered by the elucidation of Ca^{2+} signaling, now contributes to further elucidating novel *in vivo* mechanisms of brain function regulation.

記憶形成時の可塑的刺激によって活性化された神経細胞集団にて、シナプス入力は核内でのCREB依存的転写誘導を引き起こす。シナプス入力は、シナプス局所における神経可塑性シグナルを引き起こすのみならず、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も活性化することを我々はまず見いだした。シナプスと核の間の情報伝達の解読により、シナプスから核に至る複数の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明らかにした。一方、これらの発見により、シナプス可塑性と*Arc*転写可塑性の間の両方向的機能連関を担うゲノム・蛋白の構造モジュール情報同定が実現した。この結果、速い活動電位動態を記録可能な次世代 Ca^{2+} インディケーター群XCaMP、ならびに活性化神経細胞集団を標識する合成プロモーターE-SAREの開発が可能となった。このような Ca^{2+} シグナル伝達の分子基盤解明がもたらした神経回路計測・標識技術開発の革新が、現在数多くの*in vivo*脳機能制御機構解明に寄与している。