

岡部 繁男 博士
略歴と研究業績

2022年 11月

公益財団法人 武田科学振興財団

おかべ しげお
岡部 繁男 博士 略歴

学歴・職歴

- | | |
|-----------|---|
| 1986年 3月 | 東京大学医学部医学科 卒業 |
| 1986年 5月 | 医籍登録（第297673号）取得 |
| 1986年 4月 | 東京大学大学院医学系研究科 入学 |
| 1988年 8月 | 東京大学大学院医学系研究科 退学 |
| 1988年 9月 | 東京大学医学部解剖学教室 助手 |
| 1992年 10月 | 博士（医学）取得（東京大学） |
| 1993年 5月 | 米国国立保健研究所（National Institutes of Health）客員研究員 |
| 1996年 6月 | 通商産業省 工業技術院 生命工学工業技術研究所 主任研究官 |
| 1999年 4月 | 東京医科歯科大学医学部解剖学教室 教授 |
| 2004年 4月 | 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科細胞生物学分野 教授 |
| 2007年 9月 | 東京大学大学院医学系研究科神経細胞生物学分野 教授 |
| 2018年 4月 | 理化学研究所脳神経科学研究センター 脳神経医科学連携部門長（兼任） |
| 2021年 4月 | 東京大学大学院医学系研究科 研究科長・医学部長 |



受賞歴

- | | |
|----------|-----------------|
| 1995年 4月 | 日本解剖学会奨励賞 |
| 2005年 3月 | 塚原仲晃記念賞 |
| 2010年 5月 | 日本顕微鏡学会学会賞（瀬藤賞） |
| 2021年 3月 | 内藤記念科学振興賞 |

岡部 繁男 博士 研究略歴

岡部繁男博士は、1986年に東京大学医学部医学科を卒業し、1988年に東京大学医学部解剖学教室助手となり、1992年に博士（医学）の学位を取得した。この間、岡部博士は廣川信隆教授の研究室に在籍し、神経細胞骨格の動態に関する研究に従事した。1993年には米国国立保健研究所（NIH）に留学し、Ronald McKay 教授の元で神経幹細胞の分化制御機構の研究に従事した。1996年に帰国後は通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所の主任研究官となり自身の研究室を立ち上げ、神経細胞間の情報伝達装置であるシナプスの動態に関する研究を開始した。その後岡部博士は1999年に東京医科歯科大学医歯学総合研究科教授に着任し、ついで2007年に東京大学大学院医学系研究科教授に就任した。この間、岡部博士は一貫して脳の情報伝達において中心的な役割を果たすシナプスの構造・機能とその神経回路発達における役割についての研究を推進している。

神経細胞の主要な構造である細胞骨格とシナプスについては、その微小な構造の変化を細胞内で正確に捉え追跡する技術が存在しないために、動的な変化の分子基盤についての理解が進まなかった。岡部博士は、細胞骨格とシナプスの形成・維持・消失の過程を測定するための新しい顕微鏡を用いた方法を開発し、生きた細胞内での事象を直接可視化することに成功した。さらにこの手法を活用して、脳内の異なる部位に存在する、局所神経回路がそれぞれ異なった原則に従ってシナプスを形成することを明らかにした。さらに疾患モデル動物にこれらの可視化技術を適用することで、シナプスの形成過程の障害が、脳発達の障害とも関連することを示した。

神経細胞はその形態が分化した細胞であり、強い極性を示す。他の神経細胞からの情報を受容する構造としては樹状突起と呼ばれる無数の枝分かれを持つ突起が存在し、他の神経細胞に情報を送り出すための構造としては軸索と呼ばれる非常に長い突起が存在する。離れた場所に存在する神経細胞同士が会うには軸索が長距離伸長することが必要であり、それには軸索の細胞内構造である細胞骨格蛋白質が軸索内を細胞体から軸索末端まで輸送される必要がある。この過程は「遅い軸索輸送」と呼ばれるが、その輸送機構の理解は進んでいなかった。岡部博士は細胞骨格蛋白質に蛍光標識した分子を培養神経細胞に直接注入する手法を開発し、タイムラプス微弱蛍光シグナル検出手法と組み合わせることで、細胞骨格分子の輸送過程を解明することに成功した。この研究により、軸索突起内に重合前の蛋白質がまず運ばれ、その後に軸索内で細胞骨格の重合と脱重合が活発に行われることが明らかとなった。この発見以前は、重合後の細胞骨格が軸索内を構造体として輸送される、という考えが定説とされていた。岡部博士の研究により、アクチン線維、微小管、ニューロフィラメントという3種類の細胞骨格蛋白質全てにおいて、軸索内で重合と脱重合が繰り返されることで、細胞骨格構造の維持と軸索先端の伸長が実現されることが明確となり、本分野におけるパラダイムシフトとなった。

情報を受容する構造である樹状突起と、情報を送り出す構造である軸索が出会い、接着を開始することでシナプスと呼ばれる構造が形成される。シナプスはサブミクロンレベルの構造であり、細胞骨格と同様、その形態や内部の分子についての正確な情報を生きた細胞から得ることは技術的

に困難であった。岡部博士は、米国留学から帰国後に自身の研究室を立ち上げ、先端的な光学顕微鏡技術を用いた神経シナプスの形成・消失過程の解析をその主要な研究テーマに設定した。岡部博士はシナプスを選択的に標識する新しいラベル法を開発し、高解像度・高感度の顕微鏡による可視化技術と組み合わせることで、技術的な困難を克服することに成功した。シナプスの長時間イメージングにより、シナプスは一旦形成されてもその後消失し、また形成をくりかえす、という極めて動的な構造であることが初めて明らかとなった。シナプスの形成過程については、従来は一旦形成されたシナプスは安定化されて長期間維持される、というモデルが提唱されていた。岡部博士の成果は、従来のシナプス形成に関する常識を覆すものとして学術的に重要な役割を果たした。更にシナプスに存在する分子の集積過程については、一定の順序で分子の集積が進行すること、単一のシナプスにはシナプスの構造を形成するために十分な分子数が存在すること、シナプス局所における分子の交換速度は、シナプス自体の寿命よりもはるかに短いことなどをイメージング解析により明らかにした。これらの研究成果はシナプスが動的に置き換わり続ける分子によって維持される構造であることを示し、この研究領域に大きく貢献した。

シナプスの形成と神経回路機能の発現は密接に関連している。脳内のそれぞれの局所回路は異なった情報処理に特化した特徴を持っており、シナプスの形成過程にも異なった特徴があると推定されてきた。しかし従来の研究は大脳皮質と海馬の興奮性シナプスをモデルとして行われ、それ以外の脳内の多様なシナプスの特徴については不明の点が多かった。岡部博士は、大脳皮質の抑制性シナプスの形成機構、小脳の興奮性シナプスの形成機構などをイメージング技術により明らかにし、それぞれの局所回路・シナプスには全く異なったシナプス形成と安定化のメカニズムが存在することを示した。更にシナプス形成を促進する分子機構に加えて、シナプス形成を抑制するシグナルの同定にも注力し、複数の分子機構を同定することに成功した。これら一連の研究は、シナプス動態の多様性が局所回路の性質に応じて精密に制御されることを明確に示した業績として評価されている。

さらに近年岡部博士は、ヒトの自閉スペクトラム症のリスク遺伝子として、シナプス関連分子が多く同定されている事に着目し、自閉スペクトラム症の病態においてシナプスの動態障害が関与している可能性を検討した。この目的のために、複数の自閉スペクトラム症のマウスモデルを用いて、個体レベルでのシナプスのタイムラプスイメージングを実施し、自閉症マウスモデルに共通の特徴として、シナプスの形成・消失速度がおおよそ二倍に亢進していることを発見した。この研究は従来神経回路レベルでの表現型が不明であった自閉スペクトラム症の動物モデルの持つ共通の神経回路障害を示した点において高く評価されている。

岡部博士のこれまでのイメージング技術を活用した神経細胞の細胞骨格とシナプス機能に関する研究成果は、神経細胞が決して静的な細胞ではなく、活発に物質輸送と形態変化を持続する動的な細胞であることを明確に示すものである。さらに神経回路の形成過程に関する基礎生物学研究は、発達障害などの脳疾患の病態解明にも貢献するものであり、医学的にも極めて価値の高い研究として評価できる。

研究業績概要 「イメージングによる神経回路動態の解明」

脳は情報処理を行うために高度に進化した器官であり、ヒトの知性、個性、感情といった「人を人たらしめる」ために必須の機能を担っている。脳の基本的な構造は出生前に既に決定されているが、脳内の個別の領域で局所的に神経細胞が接続し、神経回路が形成されるのは生後の発達期である。この時期に、大脳皮質や海馬などの高次脳機能を担う脳部位において、神経細胞は軸索と樹状突起と呼ばれる二種類の突起を発達させ、また軸索と樹状突起の間の情報伝達を担う基本構造であるシナプスを形成する。従って神経突起の発達とシナプスの形成に関する分子機構は脳研究の中心的な研究課題となっている。

岡部繁男博士は脳神経回路の発達過程における神経細胞の形態形成とシナプス結合の動的変化の研究領域において特筆すべき業績を挙げた。以下では岡部博士の神経細胞骨格の動態とシナプス結合の動的変化に関する業績を概説する。

1. 神経細胞の細胞骨格の動態に関する研究

細胞の機能は細胞内での機能分子の動態と局在により精密に制御されている。多数の蛋白質分子の局在と集積の制御はそれぞれの分子の物理化学的な性質および他の分子との結合の強度および特異性によって決定される。このような機能分子の細胞内での振る舞いを理解するには、分子の動態を直接可視化する方法論の開発が必要となる。特に神経細胞の場合には、非常に長い軸索突起を脳内で伸長することがその細胞形態の大きな特徴であり、その長さは動物によって

は1メートル以上となる。このような非常に長い軸索突起がどのようなメカニズムによって形成されるのか、という問題は脳科学と細胞生物学において長く議論されてきた。軸索の伸長には細胞内の線維状構造である細胞骨格の重合が必要とされる。軸索の先端には成長円錐と呼ばれるアクチン細胞骨格に富む特殊な構造が形成され、この部分でアクチン依存的な運動により成長円錐が前進し、その後方の細胞質を微小管が支持することで軸索の伸長が起こる。

このように軸索の伸長にはアクチン線維や微小管の様な細胞骨格が軸索先端まで「遅い軸索輸送」によって運ばれることが必須となるが、その分子機構については解明が進まなかった。その理由として、細胞質に存在する直径がナノメートルレベルの構造である細胞骨格を直接可視化する方法論が存在しなかったことが挙げられる。岡部博士はこのような技術が必須であることを認識し、生化学的にアクチン、チューブリンといった細胞骨格蛋白質を精製した後に有機蛍光分子で標識し、神経細胞内にマイクロインジェクション法により導入するという画期的な手法を開発した。この技術を活用することで、3種類の細胞骨格（アクチン線維、微小管、ニューロフィラメント）の神経細胞内におけるダイナミクスを初めて明らかにした（Okabe and Hirokawa, Proc. Natl Acad. Sci. USA 1989, Nature 1990, J. Cell Biol. 1988, 1989, 1992, J. Neurosci. 1991, Okabe et al., J. Cell Biol. 1993）。この一連の研究以前は、軸索内では細胞骨格の構造は既に高度に安定化されており、相互に連結されたポリマーの構造体とし

て軸索内を輸送されている、という考えが定説となっていた。これに対して、岡部博士のデータは、軸索内でも細胞骨格は活発に重合と脱重合を繰り返しており、軸索の先端で恒常的に形成される新しい細胞骨格の線維によって、軸索先端の伸長が駆動されることを示している。軸索内で細胞骨格が動的な状態を維持しており、局所で活発に起こる重合・脱重合の反応により、軸索突起の伸長に使用されるポリマーの材料が供給される、という視点が導入されることで、従来の「遅い軸索輸送」に関するモデルは大きく転換することとなり、神経回路研究の発展に貢献する業績となった。

2. 神経細胞シナプスの動態に関する研究

岡部博士は米国留学中に脳神経回路の形成メカニズムについて未解明の課題が多く存在する事を認識し、先端的なイメージング技術を適用することでこれらの問題の解決を目指す研究を開始した。脳内の情報処理は神経回路網を伝って神経細胞の興奮が伝搬することによって実現しているが、神経細胞間での興奮の伝搬にはシナプスと呼ばれる接着構造が必要である。シナプスは脳内の離れた部位に存在する神経細胞をつなぐ軸索が、情報を受け取る神経細胞の樹状突起とコンタクトすることをきっかけとして形成される。神経回路の形成に関する研究では、軸索の伸長メカニズムの研究に加えて、シナプスの形成と発達についての理解が重要なテーマとなる。従来はシナプスの形成過程の研究は電気生理学的な手法によりシナプス電流を測定することで行われてきた。この手法は機能的なシナプスを同定することができるという点で優れているが、少数のシナプスの形成過程しか解析することが出来なかつ

た。従って哺乳類の脳皮質や海馬の様な、複雑な樹状突起を発達させた神経細胞が数千個ものシナプスを形成する場合には電気生理学を用いたシナプス形成過程の研究はきわめて困難であった。岡部博士はシナプス構造に集積するシナプス後肥厚部 (postsynaptic density, PSD) タンパク質 PSD-95 と呼ばれる蛋白質分子を用い、PSD-95 と蛍光蛋白質 GFP の融合分子を神経細胞に発現させることでシナプス部位の同定とそのライブイメージングが可能であることを 1999 年に報告した (Okabe et al., Nat. Neurosci. 1999)。この技術により、シナプスを生きた神経細胞内で可視化することが可能であることが明確になり、その後のシナプス発達過程の研究は一気に加速した。

シナプスをラベルする蛍光プローブを活用した一連の研究において、岡部博士は従来定説とされていた、一旦形成されたシナプスは安定であり、そのまま維持されることで次第に神経回路のつながりが増えていく、という考えが誤りであることを示した。ライブイメージングの結果から、岡部博士は、神経回路の発達過程では形成されたシナプスの多くは除去される運命にあり、一部のシナプスが選択的に安定化されて生き残る、という全く新しい考え方を示し、シナプス発達の研究分野に大きく貢献した (Inoue and Okabe, Curr. Opin. Neurobiol. 2003)。シナプスが形成と除去を繰り返し、そのバランスによって生後の神経回路の発達が制御されている、という仮説は当初は培養細胞系の観察から提唱された。その後二光子励起顕微鏡技術が開発されて、個体レベルでのシナプス動態の観察から同様の制御メカニズムが動物の脳内にも存在することが明らかとなり、この仮説の正しさが改めて証明された (Okabe, S.

Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci 2017)。

岡部博士はさらに、シナプス内部の構造の安定化のメカニズムについてもシナプス分子プローブのイメージング技術を用いて解析を進め、PSDと呼ばれる神経伝達物質受容体分子などが集積する構造を構成する分子が分単位で構造への組み込みと解離を起こすこと、この分子の速い交換反応がシナプス構造の形成・除去を短時間で終了させるための分子機構として重要であることを示した (Okabe et al., J. Neurosci. 2001b, Kuriu et al., J. Neurosci. 2006)。また PSD の構造を構成する分子が単一シナプスあたり何個存在するのか、その絶対数を GFP の単分子の蛍光強度を基準として推定する方法論を開発し、およそ数百個の分子が直径数百ナノメートルの PSD 構造に集積することで、神経伝達物質受容体などを保持するための足場を形成しうることを初めて定量的に示した (Sugiyama et al., Nat. Methods 2005)。これらの研究はシナプス形成の過程での分子構造とその動態を解明した成果として高く評価されている。

3. シナプス発達の多様性に関する研究

脳内の異なる領域にはそれぞれ異なる情報処理に特化した局所回路が存在し、その回路の構造も多様である。このような多様な局所回路に対応して、シナプスの形成機構にも多様性が存在することが想定される。しかしながら、シナプス発達の研究は脳皮質や海馬の興奮性神経細胞の樹状突起上に形成される興奮性シナプスに関するものが大部分であり、それ以外のシナプスの発達に関する研究は遅れている。岡部博士は脳内に形成されるシナプスの形成過程の多様性を明らかにすることを目標として、複数の脳領域に

おける個々のシナプスの発達過程のイメージングを実施し、その分子機構について多くの成果を挙げた。

脳皮質や海馬には興奮性神経細胞に加え、数は少ないが抑制性神経細胞が存在し、神経回路の過剰な興奮を抑制し、また神経回路の同期性を制御するなどの重要な機能を果たしている。抑制性の神経細胞の樹状突起にも興奮性シナプスが形成されるが、興奮性神経細胞の場合に樹状突起表面に形成されるスパイン (棘状の突起) が抑制性神経細胞の場合には形成されないなど、その性質には大きな違いがある。抑制性神経細胞のシナプス形成過程のイメージングを行うことで、シナプスが樹状突起に形成される長いフィロポディア様の突起の上を活発に移動することが明らかとなり、この現象が抑制性神経細胞の周囲に存在する軸索の積極的な探索の役割を持つことが明らかとなった (Kawabata et al., Nat. Comm. 2012)。また小脳の抑制性神経細胞であるプルキンエ細胞の樹状突起に形成される興奮性シナプスの場合には、軸索に微小なスパインを包囲する構造が一過性に形成されること、この包囲構造がシナプスを成熟させる機能を持つことが明らかとなった (Ito-Ishida et al., Neuron 2012)。小脳は身体運動制御の中枢であり、脳皮質や海馬とは異なった局所神経回路を形成する。小脳で新規に形成されるシナプスが特殊な安定化機構を持つという発見は、シナプス形成機構の多様性と局所回路における役割を初めて明確に示したものである。

4. 発達障害におけるシナプス動態の関与

精神神経疾患は社会的な負荷も大きく、その診断法と治療法の開発は喫緊の課題となってい

る。一方で精神疾患や脳の発達障害に含まれる疾患の中には器質的な変化が明らかではないものが多く含まれ、生物学的な指標が未だに開発されていない場合も多い。自閉スペクトラム症は対人関係の障害、行動や興味が限定的かつ反復的であること、これらの症状が発達早期から観察されることを主な特徴とする疾患である。その発症率は人口のおよそ1%とも言われており、病態の解明に向けての社会的な要請も大きい。ヒトゲノム研究の進展により、自閉スペクトラム症のリスク遺伝子は多く同定されており、その中にはシナプスに局在する接着分子や PSD に局在する足場蛋白質が含まれている。従って、シナプスに何らかの障害が存在することがきっかけとなって、生後早期の神経回路の発達が影響を受け、自閉スペクトラム症の症状が出現する、という仮説が提唱されている。しかしながら自閉スペクトラム症における神経回路発達の変化の実態についてはその理解が進んでいなかった。

岡部博士は、自閉スペクトラム症における神経回路の発達過程での変化を理解するために、ヒト自閉スペクトラム症患者で同定された遺伝子変異を導入したマウスモデルを用いた個体レベルでのシナプスイメージングを実施した。この研究においては、3種類の遺伝的な変異が全く異なる自閉スペクトラム症のモデルマウスが用いられた (Isshiki et al., Nat. Comm. 2014)。いずれのマウスにおいても他のマウスへの関心を指標とした社会性行動テストにおける障害が確認されており、全てのモデルマウスにおいて共通の神経回路発達の障害が見出されれば、その障害はヒト疾患における病態とも関連する可能性が高い。実際に二光子励起顕微鏡を用いた in vivo 二光子シナプスイメージングを行うと、3種類の自閉

症マウスモデルにおいて、シナプスの形成速度と消失速度が約2倍に亢進していることが明らかとなった。すなわち不必要にシナプスの形成と除去が繰り返されることによって神経細胞間での正確なシナプス結合が障害され、回路内での情報処理が正常に行われなくなることが自閉症モデルマウスにおける回路障害の中核であると考えられる。以上の結果は不必要にシナプスが付け加えられ、消されることによって、神経細胞間のつながりの正確さが失われ、脳内での情報処理が適切に行われなくなっている、という可能性を示しており、自閉スペクトラム症の病因に関する重要な貢献である。

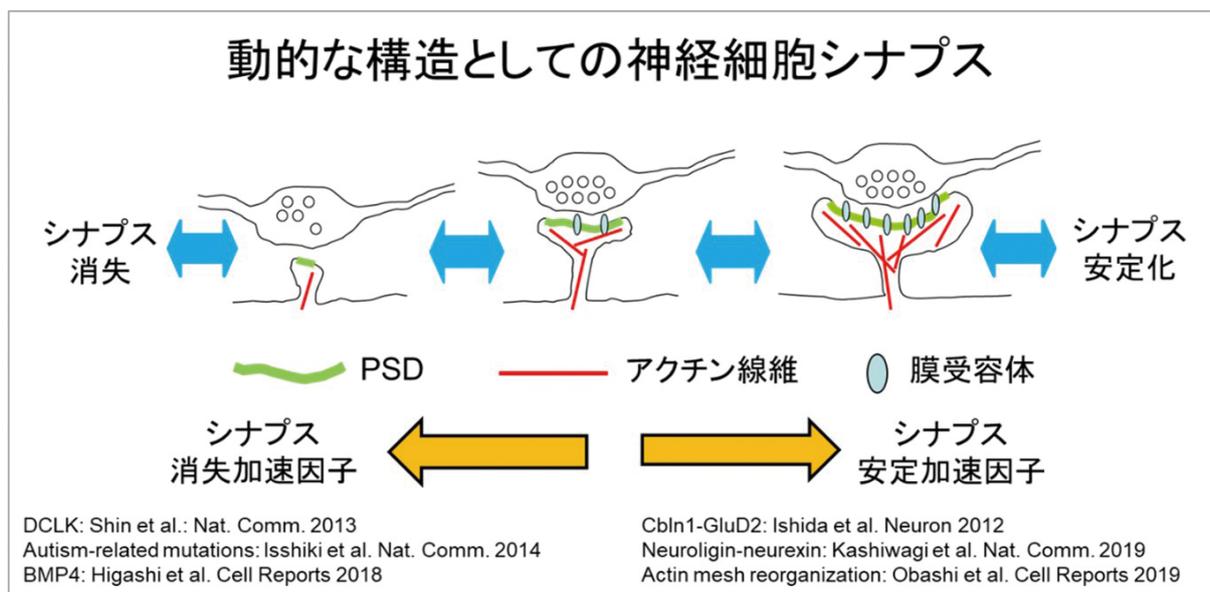
5. シナプス動態研究の今後の展望

シナプスが脳の発達過程において極めて動的な構造であり、その形成と消失のバランスが正確に制御されることが脳機能に必須である、という考え方は現在では広く受け入れられている。一方でこのような動的な性質がげっ歯類の場合では生後3週間、ヒトの場合には生後3年程で急速に抑制され、それ以降は脳内のシナプス構造は高度に安定化される。このシナプス動態のスイッチングについてはこれまで動物モデルにおいて多くの報告がある一方で、そのメカニズムについては未だ不明である。シナプスが一方で短時間の内に形成・消失し、また一方で数年にわたってその構造を維持することが出来るのはなぜか、その分子機構を解明するための新しい研究戦略が求められている。

岡部博士らはこのような研究を展開するには新しいシナプス構造と機能の解析手法の開発が必須であると考え、超解像イメージング技術などの先端イメージング技術によるシナプス形態と分子

動態の解析を現在進めている。超解像イメージングを用いたスパインシナプスの研究では、定量的なスパイン形態の数理解析手法を導入し、スパイン頭部に形成される軸索との接着面の構造変化が、シナプス安定化にとって鍵となることを新たに見出した (Kashiwagi et al., Nat. Comm. 2019)。この構造変化はシナプス可塑性の誘発に伴って誘導されることから、シナプス活動とシナプス安定化の間にスパインの形態変化を介した正のフィードバック機構が存在する、という新しい仮説が提唱されている。更にシナプスの細胞質における分子動態を直接定量する技術の開発も実施され、細胞質での短時間のアクチン線維

の再編成がシナプス局所への分子集積に積極的に関与することを報告している (Obashi et al., Cell Report, 2019)。こうした岡部博士による新規のシナプス形態と分子動態の読み出し技術の開発により、今後シナプスの動的な性質と安定化のメカニズムの理解が更に進展することが期待される。このようなシナプス動態の分子機構に関する研究の発展は、岡部博士の長年に亘るシナプスイメージングの技術開発への取り組みと、一貫した問題設定と努力の結果であり、世界的にも独創性の高いものとして、多くの他分野への波及効果も生み出している。



主要文献

1. **Okabe, S.** and N. Hirokawa. Microtubule dynamics in nerve cells: analysis using microinjection of biotinylated tubulin into PC12 cells. **Journal of Cell Biology**, 107, 651-664, 1988.
2. **Okabe, S.** and N. Hirokawa. Rapid turnover of microtubule-associated protein MAP2 in the axon revealed by microinjection of biotinylated MAP2 into cultured neurons. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 86, 4127-4131, 1989.
3. **Okabe, S.** and N. Hirokawa. Incorporation and turnover of biotin-labeled actin microinjected into fibroblastic cells: an immunoelectron microscopic study. **Journal of Cell Biology**, 109, 1581-1595, 1989.
4. **Okabe, S.** and N. Hirokawa. Turnover of fluorescently labelled tubulin and actin in the axon. **Nature**, 343, 479-482, 1990.
5. **Okabe, S.** and N. Hirokawa. Actin dynamics in growth cones. **Journal of Neuroscience**, 11, 1918-1929, 1991.
6. **Okabe, S.** and N. Hirokawa. Differential behavior of photoactivated microtubules in growing axon of mouse and frog neurons. **Journal of Cell Biology**, 117, 105-120, 1992.
7. Umeyama, T., **Okabe, S.**, Kanai, Y. and N. Hirokawa. Dynamics of microtubules bundled by microtubule-associated protein 2C (MAP2C). **Journal of Cell Biology**, 120, 451-465, 1993.
8. **Okabe, S.** and N. Hirokawa. Do photobleached fluorescent microtubules move?:re-evaluation of fluorescence laser photobleaching both in vitro and in growing *Xenopus* axon. **Journal of Cell Biology**, 120, 1177-1186, 1993.
9. **Okabe, S.**, Miyasaka, H., and N. Hirokawa. Dynamics of the neuronal intermediate filaments. **Journal of Cell Biology**, 121, 375-386, 1993.
10. Harada, A., Oguchi, K., **Okabe, S.**, Kuno, J., Terada, T., Oshima, T., Sato-Yoshitake, R., Takei, Y., Noda, T. and N. Hirokawa. Altered microtubule organization in small-calibre axons of mice lacking tau protein. **Nature**, 369, 488-491, 1994.
11. **Okabe, S.**, Forsberg-Nilsson, K., Spiro, A. C., Segal, M. and R. D. G. McKay. Development of neuronal precursor cells and functional postmitotic neurons from embryonic stem cells in vitro. **Mechanisms of Development**, 59, 89-102, 1996.

12. Brüstle, O., Spiro, A.C., Karram, K., Choudhary, K., **Okabe, S.**, and R. D. G. McKay. In vitro-generated neural precursors participate in mammalian brain development. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 94, 14809-14814, 1997.
13. **Okabe, S.**, Collin, C., Auerbach, J. M., Meiri, N., Bengzon, J., Kennedy, M. B., Segal, M., and R. D. G. McKay. Hippocampal synaptic plasticity in mice overexpressing an embryonic subunit of the NMDA receptor. **Journal of Neuroscience**, 18, 4177-4188, 1998.
14. **Okabe, S.**, Miwa, A., and H. Okado. Alternative splicing of the C-terminal domain regulates cell surface expression of the NMDA receptor NR1 subunit. **Journal of Neuroscience**, 19, 7781-7792, 1999.
15. **Okabe, S.**, Kim, H., Miwa, A., Kuriu, T., and H. Okado. Continual remodeling of postsynaptic density and its regulation by synaptic activity. **Nature Neuroscience**, 2, 804-811, 1999.
16. **Okabe, S.**, Miwa, A., and H. Okado. Spine formation and correlated assembly of presynaptic and postsynaptic molecules. **Journal of Neuroscience**, 21, 6105-6114, 2001.
17. **Okabe, S.**, Urushido, T., Konno, D., Okado, H., and K. Sobue. Rapid redistribution of the postsynaptic density protein PSD-Zip45 (Homer 1c) and its differential regulation by NMDA receptors and calcium channels. **Journal of Neuroscience**, 21, 9561-9571, 2001.
18. Nakatomi, H., Kuriu, T., **Okabe, S.**, Yamamoto, S., Hatano, O., Kawahara, N., Tamura, A., Kirino, T. and M. Nakafuku. Regeneration of hippocampal pyramidal neurons by recruitment of endogenous neural progenitors: An animal model for a neuronal replacement therapy for ischemic brain injury. **Cell**, 110, 429-441, 2002.
19. Ebihara, T., Kawabata, I., Usui, S., Sobue, K., and **S. Okabe**. Synchronized formation and remodeling of postsynaptic densities: long-term visualization of hippocampal neurons expressing postsynaptic density proteins tagged with GFP. **Journal of Neuroscience**, 23, 2170-2181, 2003.
20. Inoue A., and **S. Okabe**. The dynamic organization of postsynaptic proteins: translocating molecules regulate synaptic function. **Current Opinion in Neurobiology**, 13, 332-340, 2003.
21. Fujii, R.*, **Okabe, S.***, Urushido, T., Inoue, K., Yoshimura, A., Tachibana, T., Nishikawa, T., Hick, G. G., and T. Takumi. *equal contribution The RNA-binding protein TLS is translocated to dendritic spines by mGluR5 activation and regulates spine morphology. **Current Biology** 15, 587-593, 2005.

22. Sugiyama, Y., Kawabata, I., Sobue, K., and **S. Okabe**. Determination of absolute protein numbers in single synapses by a GFP-based calibration technique. **Nature Methods** 2, 677-684, 2005.
23. Kuriu, T., Inoue, A., Bito, H., Sobue, K., and **S. Okabe**. Differential control of postsynaptic density scaffolds via actin-dependent and independent mechanisms. **Journal of Neuroscience** 26, 7693-7706, 2006.
24. Nishida, H. and **S. Okabe**. Direct astrocytic contacts regulate local maturation of dendritic spines. **Journal of Neuroscience** 27, 331-340, 2007.
25. **Okabe, S.** Molecular anatomy of the postsynaptic density. **Molecular and Cellular Neuroscience** 34, 503-518, 2007.
26. Yamagata, Y., Kobayashi, S., Umeda, T., Inoue, A., Sakagami, H., Fukaya, M., Watanabe, M., Hatanaka, N., Totsuka, M., Yagi, T., Obata, K., Imoto, K., Yanagawa, Y., Manabe, T. and **S. Okabe**. Kinase-dead knock-in mouse reveals an essential role of CaMKII α kinase activity in dendritic spine enlargement, LTP and learning **Journal of Neuroscience**, 29, 7607-7618, 2009. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0707-09.2009.
27. Kondo, S., Kohsaka, S. and **S. Okabe**. Long-term changes of spine dynamics and microglia after transient peripheral immune response triggered by LPS in vivo. **Molecular Brain** 4, 27, 2011. doi: 10.1186/1756-6606-4-27.
28. Kawabata, I., Kashiwagi, Y., Obashi, K., Ohkura, M., Nakai, J., Wynshaw-Boris, A., Yanagawa, Y., and **S. Okabe**. LIS1-dependent retrograde translocation of excitatory synapses in developing interneuron dendrites. **Nature Communications** 3, 722, 2012. doi: 10.1038/ncomms1736.
29. Ito-Ishida, A., Miyazaki, T., Miura, E., Matsuda, K., Watanabe, M., Yuzaki, M and **S. Okabe**. Presynaptically released Cbln1 induces dynamic axonal structural changes by interacting with GluD2 during cerebellar synapse formation. **Neuron** 76, 549-564, 2012. doi: 10.1016/j.neuron.2012.07.027.
30. Shin, E., Kashiwagi, Y., Kuriu, T., Iwasaki, H., Tanaka, T., Koizumi, H., Gleeson, J. G. and **S. Okabe**. Doublecortin-like kinase enhances dendritic remodeling and negatively regulates synapse maturation. **Nature Communications** 4, 1440, 2013. doi: 10.1038/ncomms2443.
31. Isshiki, M., Tanaka, S., Kuriu, T., Tabuchi, K., Takumi, T. and **S. Okabe**. Enhanced synapse remodelling as a common phenotype in mouse models of autism. **Nature Communications** 5, 4742, 2014. doi: 10.1038/ncomms5742.

32. Nakai, N., Nagano M., Saitow F, Watanabe W., Kawamura Y., Kawamoto A., Tamada K., Mizuma H., Onoe H., Watanabe Y., Monai H., Hirase H., Nakatani J., Inagaki H., Kawada T., Miyazaki T., Watanabe M., Sato Y., **Okabe S.**, Kitamura K., Kano M., Hashimoto K., Suzuki H., and T. Takumi. Serotonin rebalances cortical tuning and behavior linked to autism symptoms in 15q11-13 CNV mice. **Science Advances** 3, e1603001, 2017, doi: 10.1126/sciadv.1603001
33. **Okabe, S.** Fluorescence imaging of synapse dynamics in normal circuit maturation and in developmental disorders. **Proceedings of the Japan Academy, Series B.** 93, 483-497, 2017. doi: 10.2183/pjab.93.029
34. Morimoto, M. Tanaka, S., Mizutani, S., Urata, S., Kobayashi, K. and **S. Okabe.** In vivo observation of structural changes in neocortical catecholaminergic projections in response to drugs of abuse. **eNeuro** 6;5(1), 2018. pii: ENEURO.0071-17.2018. doi: 10.1523/ENEURO.0071-17.2018. eCollection 2018 Jan-Feb.
35. Higashi T, Tanaka S, Iida T, and **S. Okabe.** Synapse elimination triggered by BMP4 exocytosis and presynaptic BMP receptor activation. **Cell Reports** 22, 919-929, 2018. doi: 10.1016/j.celrep.2017.12.101
36. Chen S, Weitemier AZ, Zeng X, He L, Wang X, Tao Y, Huang AJY, Hashimotodani Y, Kano M, Iwasaki H, Parajuli LK, **Okabe S**, Teh DBL, All AH, Tsutsui-Kimura I, Tanaka KF, Liu X, McHugh TJ. Near-infrared deep brain stimulation via upconversion nanoparticle-mediated optogenetics. **Science**, 359, 679-684, 2018. doi: 10.1126/science.aaq1144.
37. Urata, S., Iida, T., Yamamoto, M., Mizushima, Y., Fujimoto, C., Matsumoto, Y., Yamasoba, T. and **S. Okabe.** Cellular cartography of the organ of Corti based on optical tissue clearing and machine learning. **eLIFE** 8. pii: e40946 2019. doi: 10.7554/eLife.40946.
38. Kashiwagi, Y., Higashi, T., Obashi, K., Sato, Y., Komiyama, N., Grant, S. G. N. and **S. Okabe.** Computational geometry analysis of dendritic spines by structured illumination microscopy. **Nature Communications** 10, 1285, 2019. doi: 10.1038/s41467-019-09337-0.
39. Obashi, K., Matsuda, A., Inoue, Y., and **S. Okabe.** Precise temporal regulation of molecular diffusion within dendritic spines by actin polymers during structural plasticity. **Cell Reports** 27, 1503-1515, 2019.e8. doi: 10.1016/j.celrep.2019.04.006.

40. Parajuli, L. K., Urakubo, H., Takahashi-Nakazato, A., Ogelman, R., Iwasaki, H., Oh W., H., Koike, M., Kwon, H. B., Ishii, S., Fukazawa, Y., **Okabe, S.** Geometry and the organizational principle of spine synapses along a dendrite. **eNeuro** 7(6):ENEURO.0248-20.2020, 2020. doi: 10.1523/ENEURO.0248-20.2020.
41. Tamada K, Fukumoto K, Toya T, Nakai N, Awasthi JR, Tanaka S, **Okabe S**, Spitz F, Saitow F, Suzuki H, Takumi T. Genetic dissection identifies Necdin as a driver gene in a mouse model of paternal 15q duplications. **Nature Communications** 12, 4056, 2021. doi: 10.1038/s41467-021-24359-3.