

光の特性を活用した生命機能の時空間制御技術の開発と応用
2017年度採択研究代表者

2021年度 年次報告書

礪村 宜和

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科
教授

シナプス光遺伝学を用いた脳領域間シグナル伝播機構の解明

§ 1. 研究成果の概要

本研究課題では、研究代表者(磯村宜和)が考案した脳領域間のスパイク情報を追跡するマルチリンク(Multi-Linc)法の空間精度と時間効率を向上させるために、主たる共同研究者(大塚稔久・渡部文子)とともに、投射細胞の軸索終末(プレシナプス)に集積し、光応答性の高いプレシナプス光刺激ツールと、シナプスの開口放出を光抑制するプレシナプス光抑制ツールを開発することを目標としている。さらに、プレシナプス光刺激/抑制ツールを活用して、未だ謎多いシナプス伝達・可塑性の機構と情動回路機構に狙いを定め、分子-シナプス-回路-行動レベルにわたる脳機能の仕組みを解明することも目指している。

2021年度は、チャンネルロドプシン ChR2 にアクティブゾーン関連分子との結合ドメインと転写翻訳制御配列を付すことによりプレシナプスへの局在性を高めた ChR2-mGluR2-PA に関する研究成果を論文発表した(Hamada et al. 2021)。大塚グループと渡部グループは引き続き光操作ツールをプレシナプスに局在させるタグ配列の探索と機能評価に取り組んでいる。神取チームと光感受性の高いオプシンの発現を最適化する共同研究も進めている。渡部グループはワイヤレス光刺激システムと行動実験系を組み合わせ、腕傍核から扁桃体への投射経路が関与する情動関連行動の制御機構を解明し論文発表した(Ito et al. 2021)。磯村グループはマルチリンク法の並列自動化に成功し、ラットの大脳皮質の投射細胞からの実証データを収集・解析した(Mitani et al. 投稿中)。また、アナログ式マルチリンク法を活かしてオペラント学習に関連する海馬と嗅内野の応答活動の出現順を解明するとともに(Soma et al. 投稿中)、黒質および線条体細胞の報酬期待依存性を明らかにした(Rios et al. 投稿準備中)。

§ 2. 研究実施体制

(1) 礪村グループ

- ① 研究代表者: 礪村 宜和 (東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 教授)
- ② 研究項目
 - ・C1.高速2波長多点光照射装置の確立
 - ・C2.プレシナプス光刺激/抑制ツールの in vivo 最適化
 - ・C3.次世代 Multi-Linc 法の確立・実証研究(スパイク情報解読)

(2) 大塚グループ

- ① 主たる共同研究者: 大塚 稔久 (山梨大学 大学院総合研究部 教授)
- ② 研究項目
 - ・A1.プレシナプス光刺激/抑制ツールの系統的開発
 - ・A2.プレシナプス光刺激/抑制ツールによるシナプス放出機構の解明
 - ・A3.遺伝子改変動物の作成・提供

(3) 渡部グループ

- ① 主たる共同研究者: 渡部 文子 (東京慈恵会医科大学 医学部 教授)
- ② 研究項目
 - ・B1.プレシナプス光刺激/抑制ツールの in vitro 評価
 - ・B2.プレシナプス光刺激/抑制ツールによる情動回路機構の解明

【代表的な原著論文情報】

- 1) “An engineered channelrhodopsin optimized for axon terminal activation and circuit mapping”, Hamada S, Nagase M, Yoshizawa T, Hagiwara A, Isomura Y, Watabe A. M, Ohtsuka T. *Communications Biology*, vol 4, No. 461, 2021.
- 2) “The parabrachial-to-amygdala pathway provides aversive information to induce avoidance behavior in mice”, Ito M, Nagase M, Tohyama S, Mikami K, Kato F, Watabe AM. *Molecular Brain*, vol 14, No. 1, 94, 2021.

(参考: 査読前プレプリント)

- 3) “Automated and parallelized spike collision tests to identify spike signal projections”, Mitani M, Kawabata M, Isomura Y, Sakai Y. *bioRxiv*. doi: 10.1101/2021.10.21.465238.