

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  
2018 年度採択研究代表者

2021 年度 年次報告書
------------------

柚崎 通介

慶應義塾大学 医学部  
教授

光操作によるシナプス可塑性と記憶形成の因果関係の解明

## § 1. 研究成果の概要

ヒトの脳では約 1,000 億個の神経細胞がシナプスを介して結合し、神経回路を構成することによって情報処理や記憶・学習を行う。シナプス結合は遺伝子によって決定されるのみでなく、神経活動に応じて生涯にわたって可逆的に変化する。このようなシナプス結合の変化(可塑性)こそが、記憶・学習機構を担うのみでなく、精神・神経疾患や発達障害の病態に深く関与していると考えられている。シナプス可塑性の神経回路レベルでの実体は、長期増強(long-term potentiation: LTP)および、長期抑圧(long-term depression: LTD)現象であり、LTP/LTD は興奮性シナプスにおいては、シナプス後部における AMPA 型グルタミン酸受容体(AMPA 受容体)の数の長期的な変化によって担われることが判明している。しかし、どの神経回路のどのシナプスでの LTP/LTD が、どのように個体レベルでの記憶・学習を担うのかという根源的な問いは未解決のまま残されてきた。本研究では、LTP/LTD を光刺激で直接的に制御できる新しいツールを開発することによって、特定のシナプスにおける LTP/LTD と個体レベルの記憶・学習との因果関係についての決定的な解答を得ることを目標とした。

今年度は光刺激で LTP を阻害するツール(LysopH-Up)の開発に成功し、眼球運動を指標とした運動学習課題を行わせたところ、LysopH-up は特定の課題を特異的に阻害することが分かった。これらのことから小脳片葉の特定のシナプスでの LTP が特定の運動学習課題を制御することが分かった。また小脳切片及び in vivo における Pd (bpy)による mGlu1 活性化制御(化学的遺伝学ツール)について検討を進め論文化した。

## § 2. 研究実施体制

### (1) 柚崎グループ

- ① 研究者代表者：柚崎 通介（慶應義塾大学 医学部 教授）
- ② 研究項目
  - ・ 急性海馬切片における LysopH-up による LTP 阻害効果の検討
  - ・ LysopH-up を用いて眼球運動学習と LTP との因果関係を検討し i) とともに論文化
  - ・ 急性小脳切片における mGlu1 光遺伝学ツールの性能評価
  - ・ 2 段階 LDAI 法を用いた学習前後における表面 AMPAR のダイナミクス解析
  - ・ ホームページでの記憶・学習行動評価システム SmartHome について論文化

### (2) 松田グループ

- ① 主たる共同研究者：松田 信爾（電気通信大学 大学院情報理工学研究科 准教授）
- ② 研究項目
  - ・ 培養神経細胞における LysopH-up の作動機構と LTP 阻害効果の検討と論文化
  - ・ 培養神経細胞において Cry2-CIBN を用いた mGlu1 依存的 LTD 誘導システムの最適化
  - ・ 培養神経細胞において SpRh1 を用いた LTD 誘導システムの最適化

### (3) 浜地グループ

- ① 主たる共同研究者：浜地 格（京都大学 大学院工学研究科 教授）
- ② 研究項目
  - ・ 二段階 LDAI 法による表面受容体の迅速化学的ラベル法の改良と分子同定
  - ・ mGlu1 の特異的活性化のための化学遺伝学ツールの開発
  - ・ オプトケモプロテオミクス法によるシナプス周囲分子の迅速同定法の確立

### 【代表的な原著論文情報】

- 1) Matsuda S, Yuzaki M. Subunit-dependent and independent rules of AMPA receptor trafficking during chemical long-term depression in hippocampal neurons. **J Biol Chem** 297(2),2021. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100949.
- 2) Ojima K, Shiraiwa K, Soga K, Doura T, Takato M, Komatsu K, Yuzaki M, Hamachi I, Kiyonaka S. Ligand-directed two-step labeling to quantify neuronal glutamate receptor trafficking. *Nat Commun* 12:831, 2021. doi: 10.1038/s41467-021-21082-x.