

「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」  
平成 28 年度採択研究代表者

H29 年度  
実績報告書

河西 春郎

東京大学大学院医学系研究科  
教授

記憶構造を解明する新しい光操作・画像法の開発

## §1. 研究実施体制

### (1)「河西」グループ

- ① 研究代表者:河西 春郎 (東京大学大学院医学系研究科 教授)
- ② 研究項目
  - ・新規記憶光操作プローブの開発
  - ・記憶回路標識標本観察法の開発
  - ・記憶回路標識操作タスクの構築

### (2)「山森」グループ

- ① 主たる共同研究者:山森 哲雄 (理化学研究所脳科学総合研究センター チームリーダー)
- ② 研究項目
  - ・記憶光プローブ遺伝子発現法の改良
  - ・記憶光プローブ発現遺伝子改変動物の作成

### (3)「石井」グループ

- ① 主たる共同研究者:石井 信 (京都大学大学院情報学研究科 教授)
- ② 研究項目
  - ・2光子 CT 画像処理法の開発
  - ・回路シミュレーションによる皮質記憶機構の解明

### (4)「樋口」グループ

- ① 主たる共同研究者:樋口 真人 (量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所)

チームリーダー)

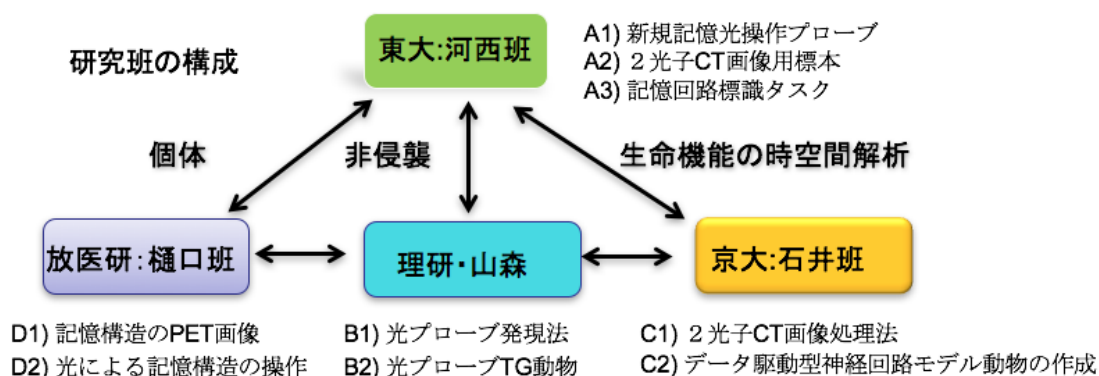
② 研究項目

- ・PETによる記憶細胞や記憶シナプスの可視化法の確立

## §2. 研究実施の概要

記憶は長きに渡る経験から我々の心を日々形作っていく。この記憶はどのように脳に蓄えられていくのだろうか。これまでの研究から、それは脳の神経回路の結合によって作られ、保持されている様子がわかって来ている。特に、この結合を担うシナプスには可塑性があり、大脳においては、特に、スパインシナプスという増大・収縮運動をするシナプスの形態変化によって、速く、長くまた密に記憶が蓄えられると考えられて来た。我々は、最近、記憶によって増大したシナプスを蛍光標識するプローブを開発することに成功した。更に、工夫することにより、この標識されたスパインシナプスに光照射をすることで、増大したスパインシナプスを収縮させることに成功した。これにより、運動学習により増大したスパインシナプスを光操作により収縮・除去すると記憶が消去されることがわかり、学習・記憶へのシナプスの関与を直接証明した上で、その記憶素子の記憶への関与を具体的に検証し得る段階に入った。本研究課題では、これを受けて、このプローブの発現、蛍光標識法、光操作法、遺伝子動物、更に、造影法を蛍光標識だけでなく、非侵襲脳計測ができる PET プローブが使用できる様に改良して、記憶のシナプスレベルの理解に大きな進歩をもたらす方法論の構築を進めることを目指している。本年度は、新しいプローブの開発・利用を進めている。

### 記憶構造を解明する新しい光操作・画像法の開発



## 代表的論文

- 1) Dagliyan, O., Karginov, A., Yagishita, S., Gale, M., Wang, H., DerMardirossian, C., Wells, C., Dokholyan, N., Kasai, H. & Hahn, K. Engineering Pak1 allosteric switches, *ACS Synthetic Biology* 6:1257-1262, 2017.
- 2) Iwano S, Sugiyama M, Hama H, Watakabe A, Hasegawa N, Kuchimaru T, Tanaka KZ, Takahashi M, Ishida Y, Hata J, Shimozone S, Namiki K, Fukano T, Kiyama M, Okano H, Kizaka-Kondoh S, McHugh TJ, Yamamori T, Hioki H, Maki S, Miyawaki A. Single-cell bioluminescence imaging of deep tissue in freely moving animals. *Science*. 2018 Feb 23;359(6378):935-939.
- 3) Ni R, Ji B, Ono M, Sahara N, Zhang MR, Aoki I, Nordberg A, Suhara T, Higuchi M. Comparative in-vitro and in-vivo quantifications of pathological tau deposits and their association with neurodegeneration in tauopathy mouse models. *J Nucl Med*, pii: jnumed.117.201632, 2018.