

河西 春郎

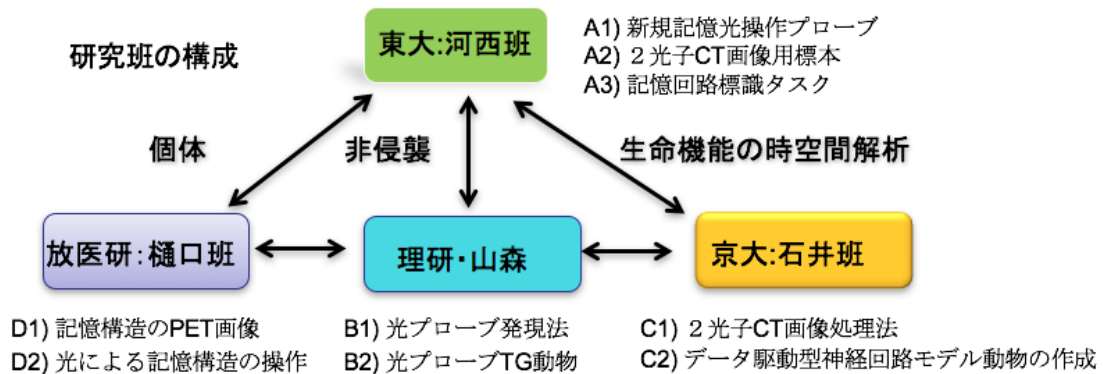
東京大学大学院医学系研究科
教授

記憶構造を解明する新しい光操作・画像法の開発

§ 1. 研究成果の概要

学習・記憶は日々の経験から我々の心を形作っていく。この記憶はどの様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、河西 G、山森 G と樋口 G においてはプローブの改良を共同して発見的に進め、河西 G、石井 G、山森 G によって利用法に関わる新展開があった。これらの研究はまだ未発表であるが、これらに関連するトピックについて発表した(文献 1-3)。

記憶構造を解明する新しい光操作・画像法の開発



【代表的な原著論文】

1. Ishii, K., Nagaoka, A., Kishida, K., Okazaki, H., Yagishita, S., Ucar, H., Saito, N. & Kasai, H. (2018). Volume dynamics of dendritic spines in the neocortex of wild type and Fmr1 KO mice in vivo. *eNeuro* 5, e0282-18.2018, 1-13.
2. Tetsuhiko Kashima, Ayako Ouchi, Yasuhiro Mochizuki, Chiaki Kobayashi, Kazuki Okamoto, Hidetoshi Urakubo, Kenta Funayama, Tomoe Ishikawa, Agnieszka Szymanska, Shin Ishii, Yuji Ikegaya, "GABAergic inhibition reduces the impact of synaptic excitation on somatic excitation," *Neuroscience Res*, S0168-0102(18)30228-1, 2018
3. Sahara N, Maeda J, Ishikawa A, Tokunaga M, Suhara T, Higuchi M. Microglial Activation During Pathogenesis of Tauopathy in rTg4510 Mice: Implications for the Early Diagnosis of Tauopathy. *J Alzheimers Dis*. 2018;64(s1):S353-S359.

§ 2. 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:推進 太郎 (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
 - 超高コントラスト PET リガンドの開発
 - PET イメージングに向けた DD の検出感度の改善