

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「シナプス可塑性」こそが、記憶・学習の基盤となっていると信じられている。また近年の脳画像研究によって、様々な精神疾患や発達障害においてシナプス結合性が変化していることが分かってきた。神経回路の鍵を握るシナプスがどのように神経活動に応じて可塑的に変化するのかを解明することは、記憶・学習機構を解明するために神経科学が解くべき最重要課題の一つであるのみでなく、精神・神経疾患や発達障害の病態を解明し、さらには新しい治療法を創出するためにも避けて通れない課題である。神経活動の変化に応じたシナプス結合の機能的変化は長期増強(long-term potentiation: LTP)および、長期抑圧(long-term depression: LTD)現象として知られている。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)の数が長期的に増減することが、LTP や LTD の分子レベルでの実体であることが共通原理として判明している。しかし、特定のシナプスにおける LTP/LTD は個体レベルにおける記憶・学習と本当に因果関係があるのか？あるとしたら、何をエンコードしているのか？といった、根源的な問いは未解決のまま残された。

そこで本研究では、①急性かつ可逆的に、②シナプス特異的に、③ LTP/LTD 誘導条件によらずに、シナプス可塑性そのものを直接的に制御できる新しい光遺伝学的ツールを開発することによって、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与えることを目標とする。

2018年度は、既に開発に成功した小脳LTDを阻害するツール(PhotonSABER)を用いて、海馬においても刺激誘導条件によらずに光遺伝学的にLTDを阻害できることを確立し今年度の目標を達成した。また、LTDを促進するツール(PhotonSABER-R)を開発し、培養神経細胞での性能評価

を進めた。さらに、神経細胞表面に存在するAMPA受容体を特異的に化学ラベルするリガンド指向性化学法(LDAI法)の改良も進めた。シナプス後部に存在する代謝調節型グルタミン酸受容体(mGlu1)活性を化学的に制御できる化学遺伝学ツールを小脳切片に適用し性能評価を進めた。一方、小脳平行線維—プルキンエ細胞シナプス形成に必須であるCbln1が、神経活動によって平行線維終末から放出されることを発見した(Neuron, in press)。神経活動に応じた機能的な可塑性な可塑性LTP/LTDとともに、シナプス形成分子を介した構造的なシナプス可塑性原理として注目される。

【代表的な原著論文】

1. Ibata K, Kono M, Narumi S, Motohashi J, Kohda K, Yuzaki M. Activity-dependent secretion of synaptic organizer Cbln1 from lysosomes in granule cell axons. **Neuron**, 2019 *in press*.

§ 2. 研究実施体制

(1) 柚崎グループ

- ① 研究代表者: 柚崎通介 (慶應義塾大学医学部 教授)
- ② 研究実施項目
 - i) 急性海馬切片における PhotonSABER による LTD 阻害効果検討
 - ii) 急性海馬切片における PhotonSABER-R による LTD 促進効果検討
 - iii) 急性小脳切片における mGlu1 化学遺伝学ツールの性能評価
 - iv) 海馬 PhotonSABER 発現マウスの作成

(2) 松田グループ

- ① 研究代表者 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 研究実施項目:
 - i) 培養神経細胞における PhotonSABER-R の性能評価
 - ii) 非神経細胞における PhotonSABER と PhotonSABER-R の性能評価

(3) 浜地グループ

- ① 研究代表者 浜地格 (国立大学法人京都大学・大学院工学研究科・教授)
- ② 研究実施項目:
 - i) 改良型二段階 LDAI 法による迅速化学的ラベル法開発
 - ii) 二段階ラベル化法を用いて細胞表面 AMPA 受容体への蛍光ラベル法確立