

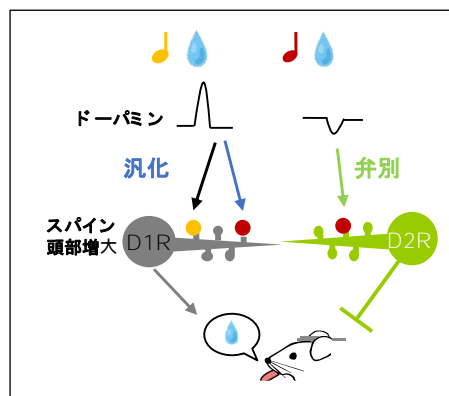
河西 春郎

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。この記憶はどのように脳に蓄えられていくのだろうか。また、その記憶はどのように使われているのだろうか。それは脳の神経回路の結合によって作られ、保持されていると想定されてきた。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推察される。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、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った。本年度は、この光プローブを用いて、抗うつ剤(ケタミン)の作用を調べた所、前頭葉のスパイン増大が抗うつ作用を担っていることがわかった(文献 1)。更に、2光子アンケイジング法を個体に用いた所、大脳の神経は個体でも速い増大や減少を起こしていた(文献 2)。また、ドーパミンのスパイン増大に対する作用を個体脳で調べ、これが条件付け学習やその弁別を担っており、これが障害されると妄想の様な精神症状を起こすことが示唆された(文献 3)。即ち、スパイン増大は、脳部位特異的に抗うつ作用や妄想抑制など、単純な学習を超えた脳機能に使われている。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。

【代表的な原著論文】

1. Moda-Sava, R.N., Murdock, M.H., Parekh, P.K., Fetcho, R.N., Huang, B.S., Huynh, T.H., Witzum, J., Shaver, D.C., Rosenthal, D.L., Always, E.J., Lopez, K., Meng, Y., Nellissen, L., Grosenick, L., Deisseroth, K., Bito, H., Kasai, H. & Liston, C. (2019). Sustained rescue of prefrontal circuit dysfunction by antidepressant-induced postsynaptic spine formation. *Science* 364: eaat8078. DOI: 10.1126/science.aat8078.
2. Noguchi, J., Nagaoka, A. , Hayama, T. , Ucar, H., Yagishita, S., Takahashi, N. & Kasai, H. (2019). Bidirectional in vivo structural dendritic spine plasticity revealed by two-photon glutamate uncaging in the mouse neocortex. *Scientific Reports*, 9:13922. DOI: 10.1038/s41598-019-50445-0
3. Iino, Y., Sawada, T., Yamaguchi, Tajiri, M., K., Ishii, S., Kasai, H.* & Yagishita, S.* (2020) Dopamine D2 receptors in discrimination learning and spine enlargement. *Nature* 579: 555-560. DOI: 10.1038/s41586-020-2115-1

§ 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
 - A-1) 新規記憶光操作プローブの開発
 - A-2) 記憶回路標識標本観察法の開発
 - A-3) 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
 - B-1) 記憶光プローブ遺伝子発現法の改良
 - B-2) 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
 - C-1) 2光子 CT 画像処理法の開発
 - C-2) 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
 - D-1) PET による記憶細胞や記憶シナプスの可視化法の確立