

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
2016年度採択研究代表者

2020年度 年次報告書

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。また、その記憶はどの様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。

しかし、このプローブの更なる応用のためには、培養神経細胞でプローブの特徴付けを進めて改良を促進した方がいいと考えられた。培養系ではサイズに制限がなく改変ができ、標識特異性や、発現効率をあげる方法が見つかった。また、スパイン頭部増大が物理的に軸索を押すことにより、20-30分持続する機能増強効果をシナプス前終末に持ち、新しい記憶構造である可能性を光刺激を組み合わせて見出した。

石井研では昨年度の D2 受容体依存的学習を取り入れた強化学習回路を構築し、弁別機能の向上を見ると同時に、その障害で異常行動を取ることがわかった。山森 G と樋口 G においては DD 法の改良や ecDHFR のリガンド改良に新展開があったが、今後も遺伝子発現法や画像取得法の改良を進めて行く。

§ 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

D-2) 光操作による PET イメージングの動態解析

【代表的な原著論文情報】

- 1) Fujita, Y., Yagishita, S., Kasai, H., Ishii, S. Computational Characteristics of the Striatal Dopamine System Described by Reinforcement Learning With Fast Generalization. *Frontier in Computational Neuroscience*, 2020. DOI: 10.3389/fncom.2020.00066

- 2) Iino, Y., Sawada, T., Yamaguchi, Tajiri, M., K., Ishii, S., Kasai, H.* & Yagishita, S.* Dopamine D2 receptors in discrimination learning and spine enlargement. *Nature* 579: 555-560, 2020 DOI: 10.1038/s41586-020-2115-1