

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  
2017 年度採択研究代表者

2020 年度 年次報告書
------------------

渡邊 大

京都大学大学院医学研究科  
教授

自由行動下での神経情報操作・解読技術の開発と  
意思決定の神経基盤解明への応用

## § 1. 研究成果の概要

多機能イメージングと高精度の光操作を可能とする内視顕微鏡技術を開発し、さらに本技術を駆使して自由行動下での意思決定の神経基盤の解明を目指している。渡邊、石川グループは密接に連携して、以下の研究項目 1～3 を実施した。

### 研究項目 1. 内視顕微鏡による高速・高感度イメージング技術の確立

生体での膜電位計測を可能とする高速・高感度な内視顕微鏡技術の確立を最終目標として、撮像ユニット及び励起光源ユニットの条件検討を実施した。励起光制御と受光デバイスを最適化することで、GEVI による活動電位検出への対応が期待できる高速・高感度な内視顕微鏡光学系の開発に成功した。

次に、生体での単一細胞精度の活動電位計測を目的として GEVI タンパク質の改変、最適化を行なった。1 次スクリーニングとして、電気生理学的手法を介さない独自開発の光学的アッセイ、次に 2 次スクリーニングとして、パッチクランプ法による GEVI の電位依存的な信号強度変化の評価を実施した。その結果、*in vitro* (脳スライス上) で内視顕微鏡イメージングを実施し、改変型 GEVI による活動電位の検出に成功した。

### 研究項目 2. 光操作技術の内視顕微鏡イメージングへの応用

内視顕微鏡の視野内での単一細胞精度での光遺伝学的操作技術、及び内視顕微鏡に最適化した構造化照明技術の基盤として、DMD による励起光照射の時空間パターン制御技術を開発した。

### 研究項目 3. 自由行動下の意思決定の神経基盤

意思決定に関わる神経回路機構を明らかにすることを目的として、認知行動課題実施中のマウス個体の前頭前皮質の錐体神経細胞および線条体中型有棘神経細胞 (MSN) から内視顕微鏡イメージングを実施し、前頭前皮質浅層 (2/3 層) と深層 (5 層) における学習に伴う神経活動推移、および直接経路 MSN と間接経路 MSN における核内 ERK 活性について解析した。

## § 2. 研究実施体制

### (1) 渡邊グループ

- ① 研究代表者: 渡邊 大 (京都大学 大学院医学研究科、教授)
- ② 研究項目
  - ・研究項目 1. 内視顕微鏡による高速・高感度イメージング技術の確立
  - ・研究項目 2. 光操作技術の内視顕微鏡イメージングへの応用
  - ・研究項目 3. 自由行動下の意思決定の神経基盤

(2)石川グループ

① 主たる共同研究者:石川正俊 (東京大学 情報基盤センター、特任教授)

② 研究項目

- ・研究項目 1. 内視顕微鏡による高速・高感度イメージング技術の確立
- ・研究項目 2. 光操作技術の内視顕微鏡イメージングへの応用
- ・研究項目 3. 自由行動下の意思決定の神経基盤

**【代表的な原著論文情報】**

- 1) “Chemogenetic Suppression of the Subthalamic Nucleus Induces Attentional Deficits and Impulsive Action in a Five-Choice Serial Reaction Time Task in Mice”, *Frontiers in System Neuroscience*, vol. 14, 38, 2020