

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

礒村 宜和

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
教授

シナプス光遺伝学を用いた脳領域間シグナル伝播機構の解明

§ 1. 研究成果の概要

本研究課題では、研究代表者(礪村宜和)が考案した脳領域間のスパイク情報を追跡するマルチリンク(Multi-Linc)法の空間精度と時間効率を向上させるために、主たる共同研究者(大塚稔久・渡部文子)とともに、投射細胞の軸索終末(プレシナプス)に集積し、光応答性の高いプレシナプス光刺激ツールと、シナプスの開口放出を光抑制するプレシナプス光抑制ツールを開発することを目標としている。さらに、プレシナプス光刺激/抑制ツールを活用して、未だ謎多いシナプス伝達・可塑性の機構と情動回路機構に狙いを定め、分子-シナプス-回路-行動レベルにわたる脳機能の仕組みを解明することも目指している。

2020年度は、大塚グループが開発したプレシナプス光刺激ツールの候補群のうち、チャンネルロドプシン ChR2 にアクティブゾーン AZ 関連分子との結合ドメインと転写翻訳制御配列を付した「ChR2-mGluR2-PA」を選択し、マウスの海馬神経細胞のプレシナプス部位に局在化することを明らかにした。渡部グループは、扁桃体へ長距離投射を出す腕傍核に ChR2-mGluR2-PA を発現させ、投射軸索のプレシナプス部位を光刺激して得られる扁桃体細胞の興奮性シナプス後電流 EPSC を計測して、十分な光活性化機能を確認した。そして礪村グループでは ChR2-mGluR2-PA を大脳皮質の逆行性スパイク誘発に使用し、期待通りにマルチリンク法のスパイク・コリジョン試験に適用できることを実証した。この研究成果は Communications Biology 誌に論文発表した(Hamada et al. 2021)。

また、さまざまなプレシナプス光刺激/抑制ツールの開発と評価を継続するとともに、シナプス放出機構、情動回路機構、大脳皮質情報処理を解明する応用研究も推進している(Kawabata et al. 2020 など)。

§ 2. 研究実施体制

(1)「礪村」グループ

- ① 研究代表者:礪村 宜和 (東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科、教授)
- ② 研究項目
 - ・C1.高速2波長多点光照射装置の確立
 - ・C2.プレシナプス光刺激/抑制ツールのインビボ最適化
 - ・C3.次世代 Multi-Linc 法の確立・実証研究(スパイク情報解読)

(2)「大塚」グループ

- ① 主たる共同研究者:大塚 稔久 (山梨大学 大学院総合研究部、教授)
- ② 研究項目
 - ・A1.プレシナプス光刺激/抑制ツールの系統的開発
 - ・A2.プレシナプス光刺激/抑制ツールによるシナプス放出機構の解明
 - ・A3.遺伝子改変動物の作成・提供

(3)「渡部」グループ

① 主たる共同研究者: 渡部 文子 (東京慈恵会医科大学 医学部、教授)

② 研究項目

- B1. プレシナプス光刺激／抑制ツールのインビトロ評価
- B2. プレシナプス光刺激／抑制ツールによる情動回路機構の解明

【代表的な原著論文情報】

- 1) Hamada S, Nagase M, Yoshizawa T, Hagiwara A, Isomura Y, Watabe A. M, Ohtsuka T. “An engineered channelrhodopsin optimized for axon terminal activation and circuit mapping”, *Communications Biology*, vol. 4, 461, 2021
- 2) Kawabata M, Soma S, Saiki-Ishikawa A, Nonomura S, Yoshida J, Ríos A, Sakai Y, Isomura Y. “A spike analysis method for characterizing neurons based on phase locking and scaling to the interval between two behavioral events” *Journal of Neurophysiology*, vol. 124, No. 6, pp.1923-1941, 2020