

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
2018年度採択研究代表者

2020年度 年次報告書

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や記憶・学習を行う。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結合の変化(可塑性)こそが、記憶・学習機構を担うのみでなく、精神・神経疾患や発達障害の病態に深く関与していると考えられている。シナプス可塑性の神経回路レベルでの実体は、長期増強(long-term potentiation: LTP)および、長期抑圧(long-term depression: LTD)現象であり、興奮性シナプスにおいては、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)の数の長期的な変化によって担われることが判明している。しかし、特定の神経回路のシナプスでの LTP/LTD が、個体レベルでの記憶・学習と本当に因果関係があるのかという根源的な問いは未解決のまま残されてきた。本研究では、LTP/LTD を光刺激で直接的に制御できる新しい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得ることを目標とした。

今年度は、既に関連した LTD 阻害ツール(PhotonSABER)を応用し、海馬における LTD と個体レベルの記憶・学習との因果関係について研究を進めた。また、新しく開発した LTP 阻害ツール(LysopH-Up)の性能検証を進め、遺伝子ノックインマウスを作成した。一方、アルツハイマー病モデルマウスにおいて LTP を回復させるツールとして人工シナプスコネクタ-CPTX の開発に成功し(Science 2020)、光遺伝学的方法と相補的に LTP を制御できることが期待される。

§ 2. 研究実施体制

(1) 柚崎グループ

- ① 研究者代表者：柚崎 通介（慶應義塾大学 医学部、教授）
- ② 研究項目
 - i) 急性海馬切片における LysopH-up による LTP 阻害効果の検討
 - ii) 急性小脳切片における mGlu1 化学遺伝学ツールの性能評価
 - iii) 海馬および小脳での LysopH-up 発現マウスの作成
 - iv) 個体での PhotonSABER/LysopH-up の性能評価

(2) 松田グループ

- ① 主たる共同研究者：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 研究項目
 - i) 培養神経細胞における LysopH-up の作動機構の解明と機能の最適化
 - ii) 培養神経細胞における LysopH-up による LTP 阻害効果の検討

(3) 浜地グループ

- ① 主たる共同研究者：浜地 格（京都大学 大学院工学研究科、教授）

② 研究項目

- 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た細胞表面 AMPA 受容体への蛍光ラベル法確立

【代表的な原著論文情報】

- 1) Ojima K, Shiraiwa K, Soga K, Doura T, Takato M, Komatsu K, Yuzaki M, Hamachi I, Kiyonaka S. Ligand-directed two-step labeling to quantify neuronal glutamate receptor trafficking. *Nat Commun* 12:831, 2021. doi: 10.1038/s41467-021-21082-x.
- 2) Suzuki K, ..., Yuzaki M. A synthetic synaptic organizer protein restores glutamatergic neuronal circuits. *Science*, 369:6507 (2020). doi: 10.1126/science.abb4853.