

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

2022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

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)

松田 信爾 (電気通信大学 大学院情報理工学研究科 准教授)

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お互いに結合し、神経回路を構成することによって認知・記憶・情動・意思などの高次脳機能を担う。シナプス結合は発達期に形成されるのみでなく、環境の変化や学習・経験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、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。シナプス可塑性には、シナプスそのものの新生や消失などの構造的な変化のみならず、既存のシナプスの機能が長期的に変化する長期増強 (long-term potentiation: LTP) および長期抑圧 (long-term depression: LTD) 現象によって担われている。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の数が増減することによって LTP/LTD が引き起こされることが判明してきたものの、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 を光刺激によって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、特定のシナプスにおける 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。

前年度までに LTD 阻害ツール (PhotonSABER) を開発し、小脳による眼球運動学習との因果関係を明らかにして論文化した。本年度は新しく開発した LTP 阻害ツール (LysopH-Up) を用いて小脳での眼球運動学習との因果関係を明らかにすることに成功した。また LTD を化学的に誘導するツールの開発や LTP/LTD に伴うシナプス分子の局在変化を明らかにするための超解像度観察技術を開発し論文化した。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Nozawa K, Sogabe T, Hayashi A, Motohashi J, Miura E, Arai I, Yuzaki M*. In vivo nanoscopic landscape of neurexin ligands underlying anterograde synapse specification. *Neuron* 110:3168-3185, 2022.
- 2) Ojima K, Kakegawa W, Yamasaki T, Miura Y, Itoh M, Michibata Y, Kubota R, Doura T, Miura E, Nonaka H, Mizuno S, Takahashi S, Yuzaki M*, Hamachi I*, Kiyonaka S*. Coordination chemogenetics for activation of GPCR-type glutamate receptors in brain tissue. *Nat Commun* 13: 3167 (2022).
- 3) Nonaka H, Mino T, Sakamoto S, Oh JH, Watanabe Y, Ishikawa M, Tsushima A, Amaike K, Kiyonaka S, Tamura T, Aricescu AR, Kakegawa W, Miura E, Yuzaki M, Hamachi I. Revisiting PFA-mediated tissue fixation chemistry: FixEL enables trapping of small molecules in the brain to visualize their distribution changes. *Chem* 9:523-540, 2023.