

【基盤研究(S)】

生物系(総合生物)



研究課題名 大脳の記憶シナプスや回路の2光子顕微鏡と新規光プローブとを用いた研究

東京大学・大学院医学系研究科・教授 **かさい はるお**
河西 春郎

研究課題番号: 26221001 研究者番号: 60224375

研究分野: 神経科学

キーワード: シナプス、大脳、神経可塑性、脳機能イメージング、神経内分泌学

【研究の背景・目的】

大脳は心の住処と考えられている。即ち、心とは大脳を中心とする脳の高次機能のことである。最近の脳機能イメージングの研究は、様々の脳の高次機能が脳の各部位に局在している様子を明らかにしている。さて、それでは、各部位に局在する多様な脳高次機能、たとえば視覚や聴覚を担う脳の活動とは一体どういうものなのであろうか。これまでの、脳研究においては、それは脳を構成する神経回路の電気的活動に由来すると考えられてきた。神経細胞は長い軸索を出し多数の神経細胞をシナプスを作り、神経回路が構成される。この軸索を電気信号が走り、シナプスでそれが次の細胞に受け渡されることで、神経回路が活動する。しかしながら、この様な電気的活動は、麻酔下や睡眠時の様に意識されない状態でも見られ、電気的活動からのみ脳高次機能を理解することは困難に思われる。

我々は、神経回路の動作を決めるシナプスが、その結合強度を変えるときに、秒単位で形を変え運動することを見出した。この様によく運動するシナプス(棘シナプス)は、大脳でとりわけよく発達している。この運動は、神経回路の動作を反映するシナプス前後の細胞の同期的発火でもよく誘発される。更に、この運動は時に長期化し、記憶の特性を満たす。シナプスは神経細胞に数千個存在し、その運動は、神経細胞の発火より遙かに多様な状態をコードすることができる。

これらの知見を受けて、脳機能を理解するためには、大脳の神経細胞の運動性の分子細胞基盤をより詳細に解明し、覚醒脳における神経運動の可視化作業を進める必要がある。

【研究の方法】

当研究室は2光子顕微鏡による光刺激法を開発し、スパインの動的特性や分子基盤を世界に先んじて解明してきた。この成果に基づき記憶関連スパインを標識し、その後改変する技術:記憶シナプス光プローブ(記憶光プローブ)の開発に最近成功しつつある。本研究では、このプローブやシナプス前部の機能を反映する光プローブなどの確立・改良・応用を進め、スパインシナプスの認知機能への関与を可視化や操作的手法で明らかにする。また、記憶光プローブと脳透明化技術を組み合わせて広い脳領野で記憶回路をシナプスの解像で標識する技術を開発する。こうして、学習記憶・精神疾患に関わる神経回路の理解をシナプス前部、後部(スパイン)、そして両者

の相互作用まで踏み込んだ統合的な戦略により飛躍的に推し進める。

【期待される成果と意義】

これまでの脳機能、心、の理解は、神経細胞の電気的活動に基盤を置くものであった。我々の研究は、これに加えて、神経細胞の運動の果たす具体的な役割を可視化し、また、操作的に明らかにする作業を進めるものである。また、認知過程に伴うセルアッセンプリをシナプスレベルで明らかにすることにより、脳内計算過程や認知過程を可視化する道を開く。覚醒時の神経回路はこのシナプスの運動の影響を受けて、能動的に変化しているとすれば、神経回路の運動の観察により局在化している脳機能の謎が解かれ、知能や人格、精神新疾患の原因を明らかにする全く新しい手がかりが得られるかもしれない。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Takahashi, N., Hatakeyama, H., Okado, H., Noguchi, J., Ohno, M. & Kasai, H. (2010). SNARE conformational changes that prepare vesicles for exocytosis. *Cell Metabolism* 12:19-29.
- Hayama, T., Noguchi, J., Watanabe, S., Ellis-Davies, G.C.R., Hayashi, A., Takahashi, N., Matsuzaki, M. & Kasai, H. (2013). GABA promotes the competitive selection of dendritic spines by controlling local Ca²⁺ signaling. *Nature Neurosci.* 16:1409-1416.

【研究期間と研究経費】

平成 26 年度 - 30 年度
150,000 千円

【ホームページ等】

<http://www.bm2.m.u-tokyo.ac.jp>
hkasai@m.u-tokyo.ac.jp