

新規光応答性タンパク質の開発とシナプス可塑性研究への応用

Development of an optogenetic tool and its application to the study of synaptic plasticity

生理学研究所 村越 秀治

脳は動物の記憶を司る器官であることが分かっているが、その記憶メカニズムは殆ど分っていない。例えば、記憶が一体どのような形で脳に長期間保持されているのかといった基本的なことすら分かっていないのである。そこで本研究では、申請者が最近独自に開発した光応答性シグナル分子を生きた個体マウスへ応用することで、記憶の記録様式を明らかにすることを目的とした。

近年の研究から、シナプスは記憶の最小単位で、ハードディスクの記録素子（デジタル）のように振る舞っていると考えられている。しかしながら、シナプス内には、多くのタンパク質分子が数十分子程度ずつしか存在していないため、各分子の数や活性の揺らぎによって個々のシナプスの状態は時空間的に変動していると考えられる（デジタル的ではない）。果たして、このような素子単位での揺らぎを内包したシステムは記憶に対して正の効果をもたらしているのだろうか？ 個々のシナプスには情報がアナログ的、或いはデジタル的にコードされているのだろうか？ 申請者が独自開発した新規光遺伝学的プローブを神経細胞に適用することにより、これらの疑問に答えることが本研究の目的である。本報告会では、

我々は海馬神経細胞をモデルとして、シナプス可塑性機構を細胞内シグナル伝達の観点から調べている。特に、シグナル伝達の操作が可能な光応答性分子を独自に開発し、これを FRET（分子活性化）イメージングと組み合わせることにより新規の現象や機能を明らかにしたいと考えている。最近我々は、Phototropin1 の LOV2 ドメインを用いることで、青色光または 2 光子励起で CaMKII の活性を 1 ミクロンの空間分解能と秒レベルの時間分解能で可逆的に操作することができる光応答性 CaMKII の開発に成功した。この分子を用いることで、CaMKII 活性化がスパインの可塑的変化の惹起に必要な十分であることを明らかにしたので、本発表ではこれについて報告したい。また予備的データではあるが、光応答性 CaMKII を 2 光子蛍光寿命イメージングによる FRET イメージングと組み合わせることで、これまで取得不可能であった単一シグナル経路の時空間分布を知ることが脳組織内の神経細胞で、しかも単一シナプスレベルで可能になってきており、これについても合わせて紹介させて頂く予定である。