

山梨県若手研究者奨励事業 研究成果概要書

所属機関名 国立研究開発法人 理化学研究所

職名・氏名 特別研究員 出羽 健一

㊞

1 研究テーマ

恐怖記憶形成に伴う全脳アストロサイト活動の網羅解析

2 研究の目的

我々の脳は外界からの刺激を情報として処理し、記憶として貯蔵・想起することで、次の応答への素早く正確な反応を可能にしている。これまで記憶形成における神経細胞の重要性が説かれてきたが、実は非神経細胞（グリア）の一種であるアストロサイトが記憶・学習の一端を担うという報告が相次いでいる。既往研究では、技術的障壁により、あたかも全てのアストロサイトが同じ機能を発揮しているという前提のもと解析がなされている。しかし実際にアストロサイトは遺伝的あるいは形態的に一様な細胞群ではないことが報告されている (Neuroglia, Oxford Journal, 2017)。本研究は、申請者が近年開発した新規ツールを用いて、「数多ある脳機能それぞれに特化されたアストロサイトが存在する」という仮説を立て、それを検証するものである。

3 研究の方法

マウスやウイルスベクターを用いた遺伝学やアストロサイト特異的摂動法を基軸に、全脳イメージングや条件付け記憶アッセイを組み合わせた実験系を構築した。これにより、アストロサイト活動依存的に様々な外来遺伝子（蛍光蛋白質や光・薬理遺伝学プローブなど）を行動/状態特異的に発現誘導することができ、アストロサイトの詳細な形態とカルシウム動態の可視化、さらには光遺伝学・薬理遺伝学を駆使しての活動興奮・抑制の誘導などの遺伝学的神経活動操作を行うことが可能となる。

4 研究の成果

【成果1】全脳イメージングによる標識細胞の検出するため、高い蛍光強度を持つ蛍光タンパクを導入したアストロサイト標識ツールを開発した。これと眼窩投与による感染が可能なウイルスベクターを用い、アストロサイト活動の標識ツールが全脳で機能することを確認した。その結果、このツールのアストロサイトへの感染効率は95%以上であることが示された。また、アストロサイト特異性を確かめるため神経細胞マーカーとの共染色を行なったが、神経細胞へのリークは5%未満であった。

留意事項

① 3枚程度で作成してください。

② 特許の出願中等の理由により、一定期間公表を見合わせる必要がある箇所がある場合であっても、所定の期日までに公表可能な範囲で作成・提出してください。当該箇所については、後日公表可能となった際に追記して再提出してください。

【成果2】成果1で示したアストロサイト活動依存的な外来遺伝子発現誘導系を用いて、行動/状態特異的な全脳アストロサイト活動のマッピングを行った。具体的には、恐怖条件づけ記憶の記録及び想起の過程を伴うマウスモデルを用いた。その結果として、それぞれの行動/状態固有のアストロサイト活動分布が明らかになった。これらの知見は今後予定されているアストロサイト活動の実験による機能解析の重要な基盤となる。

5 今後の展望

構築した全脳マッピングシステムを活用し、全脳および特定領域のグリアアストロサイト活動のトレース実験を行うことにより、行動時のアストロサイト活動の相関および因果律の解明を目指す。具体的には、薬理遺伝学や細胞特異的な遺伝子ノックアウトを駆使することによって、あらゆる学習記憶課題におけるアストロサイト活動の回路機能およびメカニズムを解析する。また、上記の遺伝子発現ツールを用いた活動操作実験により、これらのアストロサイトの機能を解析していく。

6 研究成果の発信方法（予定を含む）

本研究課題の成果及び進捗は毎年の国内・国際学会にて発表し、積極的に他方からの意見を取り入れていく。また、申請者の所属する国立研究開発法人 理化学研究所ではプレスリリースなどを通して研究成果を国内外に広く周知する環境が整っている。

留意事項

- ① 3枚程度で作成してください。
- ② 特許の出願中等の理由により、一定期間公表を見合わせる必要がある箇所がある場合であっても、所定の期日までに公表可能な範囲で作成・提出してください。当該箇所については、後日公表可能となった際に追記して再提出してください。