

Arc依存の記憶安定化機構の分子細胞回路学的研究

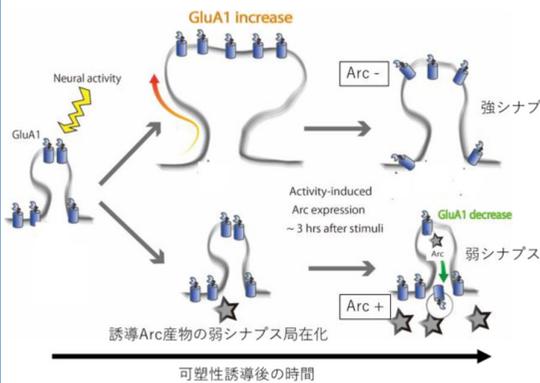


研究代表者	東京大学・大学院医学系研究科（医学部）・教授 尾藤 晴彦（びとう はるひこ）	研究者番号：00291964
研究課題情報	課題番号：25H00437	研究期間：2025年度～2029年度
	キーワード：記憶長期化、カルシウム、神経可塑性、逆シナプスタグ	

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

● 研究の全体像

脳は人が人たる所以の臓器である。記憶・学習を含め、様々な脳高次機能の基盤には、特異的な入・出力関係を保持する神経回路網が存在する。このような機能的神経回路網には、2つの普遍的な特徴がある。一つは、 10^{11} 個の神経細胞同士が結合し、機能的なシステムを作り上げる「回路設計図」とそれを間違えずに読み出す、厳格な「文法」の存在である。もう一つは、個体ごとに内部・外部の環境変化に合わせ 10^{14} 個のシナプスが柔軟に変容・対応できる「シナプス可塑性」の存在と、過去経験の記憶に基づき可塑的応答を改変修飾していく内在的な「学習能力」である。このような一見相反する「剛＝回路設計図」と「柔＝シナプス可塑性」の特性を共存可能にするNeural Code（情報表現ルール）の基盤は何か？



我々は、神経可塑性誘導直後にシナプス強弱比は大きく変容する際に、 Ca^{2+} -CREB-Arcシグナル伝達により、強いシナプスが残り、弱いシナプスが漸次的に減弱されることによりシナプス強弱比が安定化する「逆シナプスタグ」則が発動することを発見した（左図1）。これにより、長期記憶の細胞体レベル情報表現（強細胞を強化）と、シナプスレベル情報表現（強細胞における弱シナプス抑圧）とがArc分子のシナプス局在化により直結されることを解明した。

図1. 逆シナプスタグ則による弱シナプス抑圧

そこで新たな研究においては、神経機能を規定する3変数（神経構造・神経活動・分子動態）を、in vivo多重神経イメージング法により可視化し、記憶形成時に多領野が関与する神経回路可塑性の知見が集まり始めているマウス脳領野（扁桃体・海馬・前頭前野など）に焦点を絞り、記憶長期化過程におけるArc依存の逆シナプスタグ則の関与を明らかにしていくことが喫緊の課題である。



この課題を解決可能とするため、これまでに、興奮性ニューロンと抑制性ニューロン、あるいは軸索・樹状突起の神経活動ダイナミクスの多色同時可視化技術を世界に先駆けて樹立した。

図2. 多重化 Ca^{2+} イメージングによる計測・操作の必要性

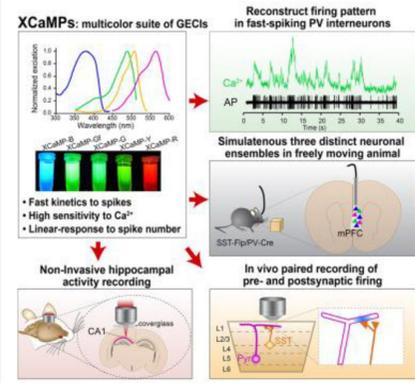


図3. 高性能カルシウムプローブXCaMPの合理的設計

これらの先行研究成果に基づき、本研究では、申請者グループが世界に先駆けて解明した逆シナプスタグ則と関連する分子細胞神経科学的知見を突破口に、さらに近年開発した多数細胞種・多数シナプスの同時活動イメージング技術・プローブを総動員し、**記憶の長期安定化を規定するシナプス可塑性・回路リモデリング機構に焦点を絞り**、その解明を中核に据える研究計画を立案した。

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

本研究では、Arcという神経可塑性依存的シナプス制御分子が、「長期記憶の情報表現を細胞レベルとシナプスレベルの間で連結させ、**連合記憶の長期安定性を規定する**」という仮説を検証し、**シナプス可塑性と回路結合性改変の間の多スケール相互作用機構を解明する**。具体的に、シナプスと細胞、細胞と回路、回路と病態のレベルで以下の**3つの相互作用の解明を実現する**。

目的1) 逆シナプスタグ化が、強化された細胞において永続化される分子機構の解明

逆シナプスタグ化機構の発見により、長期記憶を規定する2つの異なる階層の情報表現、すなわち、細胞体レベルの情報表現とシナプスレベルの情報表現とを連結させる候補メカニズムが初めて明らかになった。本研究項目では、in vivo 成体脳にて、本メカニズムの詳細を明らかにするとともに、連合記憶長期保持を担うシナプス情報表現を、新規グルタミン酸受容体蛍光プローブと活動センサーの多重化2光子励起顕微鏡イメージング法により解明し、その生理的・病態的基盤にも迫っていく。

目的2) 記憶痕跡が形成された細胞にてシナプス強弱比が安定化されることにより、強化される皮質・皮質下回路の探索とその制御機構の解明

遠隔記憶の記憶痕跡を担う必要十分な細胞群はマウス前頭野に位置するが、その活動動態とその制御については、全く知られていない。そこで研究項目では次世代記憶痕跡標識法を駆使し、記憶痕跡細胞群が遠隔記憶の段階的形成時にどのような活動動態を示し、これがどのような皮質・皮質下回路の相互作用によって制御されるか明らかにする。

目的3) 遠隔記憶安定永続化機構の解明操作による正常老化・認知病態への介入戦略の実証

項目1, 2の過程で明らかにした記憶痕跡における遠隔記憶貯蔵メカニズムを亢進し、老化モデル・認知症病態モデルにおいて遠隔記憶の低下防止に資する介入戦略を立案・実証していく。