

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 「シナプスオプトジェネティクスによる正常・精神疾患モデル動物の脳記憶回路の研究」
2. 研究開発代表者： 河西春郎
3. 相手国研究代表者： Kevin Fox (Cardiff University, UK)
4. 研究開発の成果

記憶プローブの論文発表 (Nature 2015) に至る追加実験事項としては、このプローブがなぜ増大スパインに特異的に標識するかを機構を特定することが重要だったが、これは樹状突起が本来持っている次の3つの性質で理解された。1) プローブ mRNA には樹状突起への輸送を促進する 3'UTR 配列 (DTE) をつけ、2) 活動依存的な局所翻訳が起きて合成された蛋白質は増大したスパインに取り込まれ、3) 樹状突起に残存するプローブはユビキチン依存的蛋白分解機構により消失し増大特異的標識だけが残る。この一連の機構で運動学習により AS-PaRac1 で特定のスパインが選択的に標識され、それらを光で収縮すると記憶は消失したことで、スパインの頭部増大が記憶を担っていることが立証された。また、染まったスパインの学習タスク特異性については、2種類の運動学習で、異なるスパインが染まること、また、同一の運動学習で標識されたスパインを消去後に、同じタスクで再学習させると収縮したスパインが増大したこと、から強く示された。

軸索プローブやシナプス同定という課題は、幾つかの実験的達成を試みたが、当初考えたより本質的な問題を含んでおり、少し、時間をかけて試行錯誤していくことが必要であることがわかってきた。

Fox 研究室では、まだ、分子生物学に慣れていないため、初期トラブルの対応に追われた感が拭えない。しかし、これも日英合同研究のおかげで知識の交流や、Fox ラボの研究水準が高まったことは間違いない。