

2018年8月17日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部  
電気通信大学大学院情報理工学研究科

## 小脳から記憶・学習機能の謎に迫る — 運動学習の分子実体が明らかに —

慶應義塾大学医学部生理学教室の柚崎通介教授、掛川 渉准教授と電気通信大学大学院情報理工学研究科の松田信爾准教授らは、神経細胞間のつなぎ目であるシナプス（注1）において、情報の受け渡しをするグルタミン酸受容体（注2）の数を光照射によって人為的に制御する新技術を開発しました。この技術を用いて、小脳のシナプスでのグルタミン酸受容体数の減少（長期抑圧）（注3）を一過的に止めたところ、マウスでの運動学習（注4）が阻害されました。これにより、小脳における長期抑圧こそが運動学習を支える分子実体であることが実証されました。本技術を応用することによって、他の脳部位での記憶・学習機能の解明にも迫ることができると期待されます。

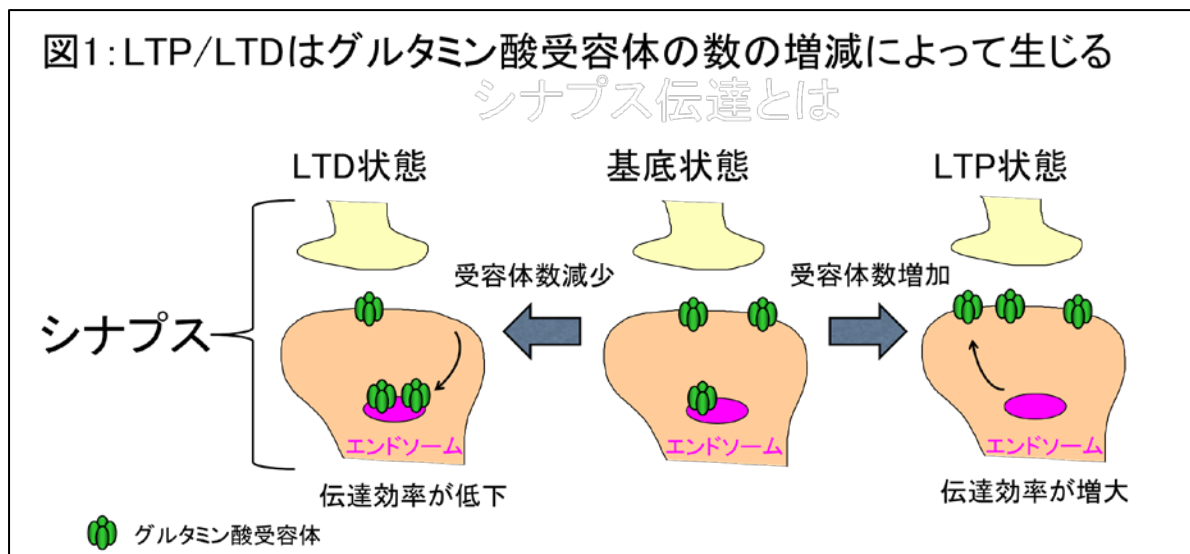
本研究の成果は、2018年8月16日（米国東部時間）に米国科学雑誌「Neuron」オンライン速報版で公開されました。

### 1. 研究の背景と概要

私たちが記憶・学習するとき、脳の神経回路では何が起きているのでしょうか？この問いに答えることによって、病的状態で記憶が失われるメカニズムの解明にも繋がるのが期待されます。これまでの研究によって、記憶・学習は、神経回路において情報伝達が行われる場所であるシナプスにおいて、情報伝達の効率が長期間亢進する「長期増強（long-term potentiation: LTP）」（注5）や、低下する「長期抑圧（long-term depression: LTD）」という現象として実現されると考えられています。また、シナプスにおいて情報の受け渡しを行うグルタミン酸受容体の数が増加ないし低下することが、それぞれ LTP と LTD を担っていると考えられています（図1）。しかしこれまで、LTP/LTD を直接に制御する技術は存在せず、記憶・学習が、果たしてシナプスにおけるグルタミン酸受容体の数の変化や LTP/LTD と直接の因果関係があるのかは実証されていませんでした。

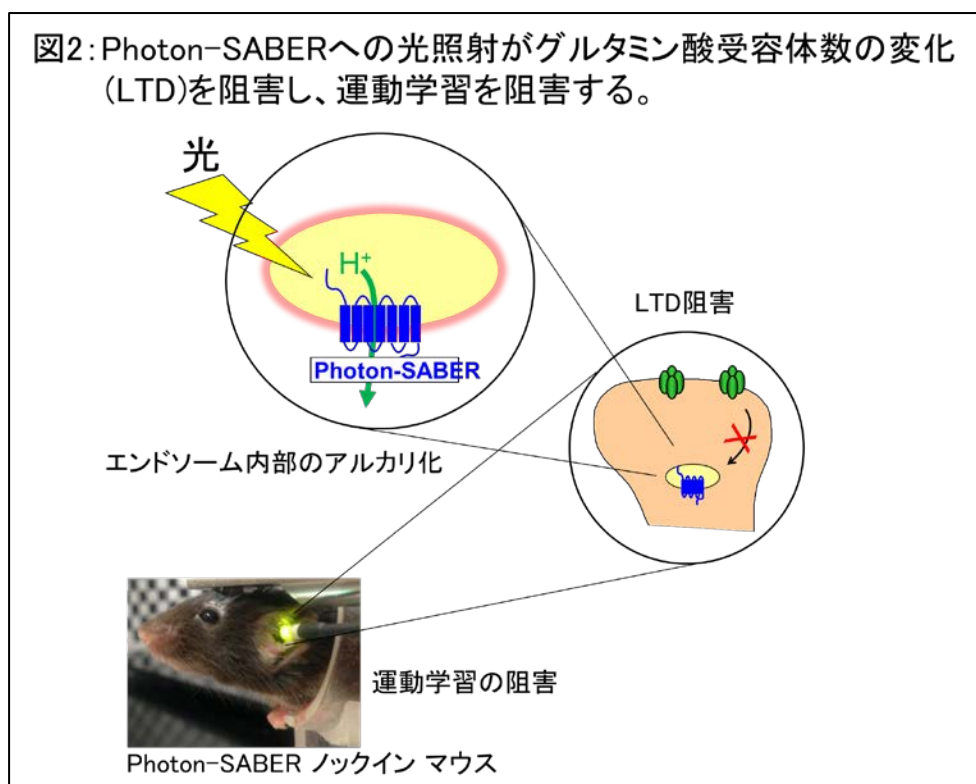
自転車の乗り方や楽器演奏など「体で覚える」運動学習は、おもに小脳がつかさどります。1980年に、小脳運動学習は LTD によって実現されていることが伊藤正男博士らによって世界で初めて示されました。しかしその後、LTD が阻害されても運動学習に影響を与えない例

や、逆に LTP の障害によって運動学習が阻害される例も報告され、小脳運動学習と LTP/LTD との関連について議論が続いていました。



## 2. 研究の成果と意義・今後の展開

本研究グループは、① LTD が起きると、グルタミン酸受容体は細胞内のエンドソームに取り込まれること、そして、② エンドソーム内部の酸性化はグルタミン酸受容体の取り込みに必須であることに着目しました。つまり、エンドソーム内部を人為的にアルカリ化することができれば LTD を阻害できると考えました。シアノバクテリア（藍藻）から発見されたプロトンポンプ（ASR）の変異体は光照射によって周囲の環境をアルカリ化させます。そこで ASR 変異体を哺乳類の細胞のエンドソームに局在するように改変した Photon-SABER (Photon Sensitive ASR Based Endocytosis Regulator) を開発しました。この Photon-SABER はエンドソーム内部から細胞質へとプロトンを送り出し、エンドソーム内部をアルカリ化させると考えら



れます。Photon-SABER を小脳や海馬の神経細胞に発現させ、光を照射すると、予想通り、グルタミン酸受容体の数が減少せず、LTD が阻害されることがわかりました。また Photon-SABER を小脳の中心的細胞であるプルキンエ細胞に選択的に発現する遺伝子改変マウス (Photon-SABER ノックインマウス) を作製しました。このマウスでは、通常は運動学習できますが、小脳に光を照射した状態では運動学習できず、グルタミン酸受容体の数も減少しないことがわかりました (図2)。これらの結果から、小脳シナプスでのグルタミン酸受容体数の低下と LTD こそが運動学習の分子的な実体であることが証明されました。

今回開発した Photon-SABER を用いることによって、小脳以外の様々な脳部位における LTD が、記憶・学習にどのように関与しているのかを分子レベルで明らかにできることが期待されます。また、Photon-SABER の応用はアルツハイマー病・アンジェルマン症候群・脆弱性 X 症候群など、LTD の異常が報告されているさまざまな精神神経疾患の病態解明、新規治療薬の開発にも繋がることが期待されます。

### 3. 特記事項

本研究は、JSPS 科研費 JP16H06461, JP15H05772、JP18H04563、JP17H05579、JP17H04020、JP16H01280、JP17K07048、JP16H06280、国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST) の「戦略的創造研究推進事業 (チーム型研究 (CREST))」「戦略的創造研究推進事業 (個人型研究 (さきがけ))」、AMED の課題番号 JP18dm0107125 の支援により行われました。

### 4. 論文

英文タイトル : Optogenetic Control of Synaptic AMPA Receptor Endocytosis Reveals Roles of LTD in Motor Learning

タイトル和訳 : 新たに開発した AMPA 受容体のエンドサイトーシスの光制御技術により長期抑圧が運動学習に直結していることが明らかになった

著者 : 掛川 渉、加藤 明、鳴海 栄、三浦会里子、本橋淳子、高橋亜紀代、幸田和久、  
深澤有吾、柚崎通介、松田信爾

掲載誌 : Neuron オンライン速報版

## 【用語解説】

### (注1) シナプス

神経細胞と神経細胞の連絡部位。シナプスの前側にある神経細胞からグルタミン酸等の情報伝達物質が放出され、シナプスの後側の神経細胞がこれを受け取ることにより情報が伝達される。

### (注2) グルタミン酸受容体

脊椎動物中枢神経系の最も主要な伝達物質であるグルタミン酸を受容するタンパク質。グルタミン酸の結合による構造変化によりチャネルが開きイオンを通過させるようになる。

### (注3) 長期抑圧 (LTD)

神経細胞間の情報伝達効率が長期に渡って低下する現象。Long-term depression。シナプスに存在するグルタミン酸受容体がエンドソームに取り込まれ減少するために引き起こされる。

### (注4) 運動学習

スポーツや楽器演奏など、繰り返しの練習によって体で覚える学習。運動学習には、おもに小脳が関わっている。

### (注5) 長期増強 (LTP)

神経細胞間の情報伝達効率が長期に渡って亢進する現象。Long-term potentiation。エンドソームからグルタミン酸受容体が輸送されてくることにより、シナプスにおける受容体数が増えるために引き起こされる。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

---

#### 【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 生理学教室  
教授 柚崎 通介 (ゆざき みちすけ)  
TEL : 03-5363-3749 FAX : 03-3359-0437  
E-mail: myuzaki@keio.jp  
<http://www.yuzaki-lab.org/>

電気通信大学 大学院情報理工学研究科  
基盤理工学専攻  
准教授 松田 信爾 (まつだ しんじ)  
TEL : 042-443-5496  
E-mail: smatsuda@uec.ac.jp  
<http://www.matsuda-lab.es.uec.ac.jp/>

#### 【本リリースの発信元】

慶應義塾大学  
信濃町キャンパス総務課：鈴木・山崎  
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35  
TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612  
E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp  
<http://www.med.keio.ac.jp/>  
  
電気通信大学 総務課 広報係  
TEL : 042-443-5019 FAX : 042-443-5889  
E-mail : kouhou-k@office.uec.ac.jp  
※本リリースのカラー版をご希望の方は上記までご連絡ください。