

Title	記憶・学習の分子レベルでの理解を目指した新規化学遺伝学技術の開発と制御
Sub Title	Development of a novel chemogenetic tool for regulation of synaptic plasticity that underlies learning and memory.
Author	掛川, 渉(Kakegawa, Wataru)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2022
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2021.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>私たちの脳内にはおよそ1,000億個もの神経細胞が存在し、互いの細胞が「シナプス」を介して結合することで記憶・学習に必須な神経回路網を構築する。そのため、シナプスの形成過程や動作原理を分子レベルで明らかにすることは、記憶・学習の実体を理解する上できわめて重要な課題である。しかし、超複雑環境にある脳内において、特定の神経回路内のシナプス選択的に介入する技術は、今も尚、発展途上にある。私たちはこれまで、シナプスの形成および機能の人為的制御をめざした光・化学遺伝学的技術の開発を進めてきた。とりわけ、記憶・学習の分子基盤とされるシナプス可塑性(シナプス伝達効率の可逆的変化)を光で制御しうる新しい光遺伝学技術を駆使し、シナプス可塑性が個体行動に直接的に関与していることを世界に先駆けて明らかにした(Kakegawa et al., Neuron '18)。また私たちはごく最近、シナプス可塑性を新たな化学遺伝学的手法により制御することにも成功した(Ojima, Kakegawa et al., Nature Commun, in revision)。具体的には、運動記憶学習を支える小脳シナプス回路において、その可塑性変化を担う代謝調節型グルタミン酸受容体(mGlu1)を対象とし、合成化合物により選択的に活性化させるデザイナーmGlu1を設計した。興味深いことに、この合成化合物によって活性化されるデザイナーmGlu1をウイルスベクターにより小脳内の細胞選択的に発現させると、種々の神経細胞におけるmGlu1活性を動的に制御することに成功した(Ojima, Kakegawa et al., Nature Commun, in revision)。今回開発した新規シナプス操作技術を駆使することで、今後、シナプス機能および記憶・学習の分子的理解に迫りたい。</p> <p>Our brains contain ca. one hundred billion neurons that connect through "synapses" to make neuronal circuits essential for higher brain functions, such as learning and memory. It is considered that synaptic plasticity, an activity-dependent change in synaptic properties, is a molecular basis of learning and memory. Indeed, a lot of mutant mice which lack genes involved in synaptic plasticity exhibit severe memory impairment. However, we do not know whether synaptic plasticity directly causes behavior dysfunction because we have no means to acutely intervene in synaptic plasticity at the specific synapses in the brain.</p> <p>Recently, we developed a new chemogenetic method for directly activating a kind of synaptic receptor, metabotropic glutamate receptor 1 (mGlu1), which plays an essential role in synaptic plasticity and cerebellar functions in the brain. Our screening identified that a mGlu1 mutant, mGlu1N264H, is directly activated by palladium complexes. Notably, a palladium complex showing low cytotoxicity successfully activated mGlu1 in mGlu1 N264H knock-in mice, revealing that activation of endogenous mGlu1 is sufficient to evoke the critical cellular mechanism of synaptic plasticity, a basis of motor learning in the cerebellum (Ojima, Kakegawa et al., Nature Commun, in revision). Because synaptic plasticity occurs in almost all neuronal circuits in each brain region, using these technologies, we will know the causal relationship between synaptic functions and the behaviors in more detail.</p>
Notes	申請種類：福澤基金研究補助
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-20210002-0058

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	医学部基礎教室	職名	准教授	補助額	1,500 千円
	氏名	掛川 渉	氏名 (英語)	Wataru Kakegawa		
研究課題 (日本語)						
記憶・学習の分子レベルでの理解を目指した新規化学遺伝学技術の開発と制御						
研究課題 (英訳)						
Development of a novel chemogenetic tool for regulation of synaptic plasticity that underlies learning and memory.						
研究組織						
氏名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
掛川 渉 (Wataru Kakegawa)		医学部・医学科・生理学Ⅰ教室・准教授				
伊藤政之 (Masayuki Itoh)		医学部・医学科・生理学Ⅰ教室・助教				
三浦会里子 (Eriko Miura)		医学部・医学科・生理学Ⅰ教室・特別研究員				
鹿内弥磨 (Mima Shikanai)		医学部・医学科・生理学Ⅰ教室・特別研究員				
1. 研究成果実績の概要						
<p>私たちの脳にはおよそ 1,000 億個もの神経細胞が存在し、互いの細胞が「シナプス」を介して結合することで記憶・学習に必須な神経回路網を構築する。そのため、シナプスの形成過程や動作原理を分子レベルで明らかにすることは、記憶・学習の実体を理解する上できわめて重要な課題である。しかし、超複雑環境にある脳内において、特定の神経回路内のシナプス選択的に介入する技術は、今も尚、発展途上にある。私たちはこれまで、シナプスの形成および機能の人為的制御をめざした光・化学遺伝学的技術の開発を進めてきた。とりわけ、記憶・学習の分子基盤とされるシナプス可塑性 (シナプス伝達効率の可逆的変化) を光で制御しうる新しい光遺伝学技術を駆使し、シナプス可塑性が個体行動に直接的に関与していることを世界に先駆けて明らかにした (Kakegawa et al., <i>Neuron</i> '18)。また私たちはごく最近、シナプス可塑性を新たな化学遺伝学的手法により制御することにも成功した (Ojima, Kakegawa et al., <i>Nature Commun.</i>, in revision)。具体的には、運動記憶学習を支える小脳シナプス回路において、その可塑性変化を担う代謝調節型グルタミン酸受容体 (mGlu1) を対象とし、合成化合物により選択的に活性化させるデザイナー mGlu1 を設計した。興味深いことに、この合成化合物によって活性化されるデザイナー mGlu1 をウイルスベクターにより小脳内の細胞選択的に発現させると、種々の神経細胞における mGlu1 活性を動的に制御することに成功した (Ojima, Kakegawa et al., <i>Nature Commun.</i>, in revision)。今回開発した新規シナプス操作技術を駆使することで、今後、シナプス機能および記憶・学習の分子的理解に迫りたい。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>Our brains contain ca. one hundred billion neurons that connect through “synapses” to make neuronal circuits essential for higher brain functions, such as learning and memory. It is considered that synaptic plasticity, an activity-dependent change in synaptic properties, is a molecular basis of learning and memory. Indeed, a lot of mutant mice which lack genes involved in synaptic plasticity exhibit severe memory impairment. However, we do not know whether synaptic plasticity directly causes behavior dysfunction because we have no means to acutely intervene in synaptic plasticity at the specific synapses in the brain. Recently, we developed a new chemogenetic method for directly activating a kind of synaptic receptor, metabotropic glutamate receptor 1 (mGlu1), which plays an essential role in synaptic plasticity and cerebellar functions in the brain. Our screening identified that a mGlu1 mutant, mGlu1N264H, is directly activated by palladium complexes. Notably, a palladium complex showing low cytotoxicity successfully activated mGlu1 in mGlu1 N264H knock-in mice, revealing that activation of endogenous mGlu1 is sufficient to evoke the critical cellular mechanism of synaptic plasticity, a basis of motor learning in the cerebellum (Ojima, Kakegawa et al., <i>Nature Commun.</i>, in revision). Because synaptic plasticity occurs in almost all neuronal circuits in each brain region, using these technologies, we will know the causal relationship between synaptic functions and the behaviors in more detail.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
Ojima, K.*, Kakegawa, W.* (*equally contributed), Yamasaki, T., Miura, Y., Itoh, M., Michibata, Y., Kubota, R., Doura, T., Miura, E., Nonaka, H., Mizuno, S., Takahashi, S., Yuzaki, M., Hamachi, I., Kiyonaka, S.	Coordination chemogenetics for direct activation of GPCR-type glutamate receptors in brain tissue.	bioRxiv	2021年10月			
Kawamura, A., Katayama, Y., Kakegawa, W., Ino, D., Nishiyama, M., Yuzaki, M., Nakayama, K.I.	The autism-associated protein CHD8 is required for cerebellar development and motor function.	Cell Reports	2021年4月			
掛川 渉, 柚崎通介	特集 - 小脳研究の未来: 小脳 LTD/LTP - 小脳学習を支えるシナ プス可塑性.	生体の科学	2021年2月			

掛川 渉, 柚崎通介	A novel role of ionotropic glutamate receptors in cerebellar synaptic plasticity and motor learning.	第 99 回日本生理学会大会	2022 年 3 月
------------	--	----------------	------------