慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

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 the 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	2023
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2022.)
JaLC DOI	
Abstract	哺乳類中枢神経系の速い興奮性シナプス伝達を担うのは、グルタミン酸受容体である。近年、グルタミン酸受容体を介する興奮性シナプスの機能的・形態的変化 (シナプス可塑性) こそが、記憶・学習の分子基盤と考えられており、シナプス可塑性を人為的に操作し得る新しい技術の開発が精力的に行われている。私たちは、本プロジェクトの初年度において、協調運動や運動学習を担う小脳に豊富に発現するシナプス性分子の代謝調節型グルタミン酸受容体 1 (mGlu1) に着目し、パラジウム錯体による強力な配位結合を利用して、自由自在にmGlu1を活性化できる新しい化学遺伝学技術 (配位ケモジェネティクス法) の開発に成功した。興味深いことに、小脳急性切片においてmGlu1を活性化させると、瞬時にシナプス可塑性を誘導させることができた (Ojima, Kakegawa et al., Nat Commun, 2022)。次に、このmGlu1の知見をもとに、同族分子であり、また、空間学習・認知記憶に関与する海馬シナプスに豊富に発現するmGlu5を操作できる技術の開発に着手した。その結果、海馬急性切片においても、mGlu5の活性化に伴ってシナプス可塑性の誘導が観察された (Itoh, Kakegawa et al., 投稿準備中)。以上の結果から、本研究成果は、配位ケモジェネティクス法はあらゆる脳領域において観察されるシナプス可塑性を操作できる強力な技術であり、今後、各脳領域が関わる多くの記憶・学習の分子機構の解明に貢献し得るものと確信している。 In the mammalian central nervous systems, glutamate receptors are responsible for fast excitatory synaptic transmission. Recently, functional and morphological changes in excitatory synapses mediated by glutamate receptors (synaptic plasticity) are considered the molecular basis of learning and memory, and new techniques to artificially manipulate synaptic plasticity have been intensively developed. In the first year of this project, we focused on the group I metabotropic glutamate receptor 1 (mGlu1), a synaptic molecule abundantly expressed in the cerebellum, which is responsible for motor coordination and motor learning, to develop a new chemo-genetic technique (coordination chemogenetics) that can freely activate mGlu1 using a strong coordination bond with a palladium complex. (mGlu1). Interestingly, activation of mGlu1 in acute cerebellar sections induced synaptic plasticity dramatically (Ojima, Kakegawa et al., Nat Commun, 2022), suggesting that this tool is available in acute brain slices. Based on the findings of mGlu1, we next tried to develop a technique to manipulate mGlu5, an abundantly expressed at hippocampal synapses involved in spatial learning and cognitive memory. As a result, we succeeded in the induction of synaptic plasticity even in acute hippocampal sections upon activation of mGlu5 (Itoh, Kakegawa et al., in preparation for submission). In summary, our findings demonstrate that the coordination chemogenetic is a powerful method to elucidate molecular mechanisms of learning and memory involving various brain regions in the future.
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=KO12003001-20220003-0046

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.

2022 年度　福澤基金研究補助研究成果実績報告書

2023 年 5 月 11 日

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 the 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

１．研究成果実績の概要

哺乳類中枢神経系の速い興奮性シナプス伝達を担うのは、グルタミン酸受容体である。近年、グルタミン酸受容体を介する興奮性シナプスの機能的・形態的変化（シナプス可塑性）こそが、記憶・学習の分子基盤と考えられており、シナプス可塑性を人為的に操作し得る新しい技術の開発が精力的に行われている。私たちは、本プロジェクトの初年度において、協調運動や運動学習を担う小脳に豊富に発現するシナプス性分子の代謝調節型グルタミン酸受容体1（mGlu1）に着目し、パラジウム錯体による強力な配位結合を利用して、自由自在に mGlu1 を活性化できる新しい化学遺伝学技術（配位ケモジェネティクス法）の開発に成功した。興味深いことに、小脳急性切片において mGlu1 を活性化させると、瞬時にシナプス可塑性を誘導させることができた（Ojima, Kakegawa et al., Nat Commun, 2022）。次に、この mGlu1 の知見をもとに、同族分子であり、また、空間学習・認知記憶に関与する海馬シナプスに豊富に発現する mGlu5 を操作できる技術の開発に着手した。その結果、海馬急性切片においても、mGlu5 の活性化に伴ってシナプス可塑性の誘導が観察された（Itoh, Kakegawa et al., 投稿準備中）。以上の結果から、本研究成果は、配位ケモジェネティクス法はあらゆる脳領域において観察されるシナプス可塑性を操作できる強力な技術であり、今後、各脳領域が関わる多くの記憶・学習の分子機構の解明に貢献し得るものと確信している。

２．研究成果実績の概要（英訳）

In the mammalian central nervous systems, glutamate receptors are responsible for fast excitatory synaptic transmission. Recently, functional and morphological changes in excitatory synapses mediated by glutamate receptors (synaptic plasticity) are considered the molecular basis of learning and memory, and new techniques to artificially manipulate synaptic plasticity have been intensively developed. In the first year of this project, we focused on the group I metabotropic glutamate receptor 1 (mGlu1), a synaptic molecule abundantly expressed in the cerebellum, which is responsible for motor coordination and motor learning, to develop a new chemo-genetic technique (coordination chemogenetics) that can freely activate mGlu1 using a strong coordination bond with a palladium complex. (mGlu1). Interestingly, activation of mGlu1 in acute cerebellar sections induced synaptic plasticity dramatically (Ojima, Kakegawa et al., Nat Commun, 2022), suggesting that this tool is available in acute brain slices. Based on the findings of mGlu1, we next tried to develop a technique to manipulate mGlu5, an abundantly expressed at hippocampal synapses involved in spatial learning and cognitive memory. As a result, we succeeded in the induction of synaptic plasticity even in acute hippocampal sections upon activation of mGlu5 (Itoh, Kakegawa et al., in preparation for submission). In summary, our findings demonstrate that the coordination chemogenetic is a powerful method to elucidate molecular mechanisms of learning and memory involving various brain regions in the future.

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）
Nonaka H, ...Kakegawa W et al.	Revisiting PFA-mediated tissue fixation chemistry: FixEL enables trapping of small molecules in the brain to visualize their distribution changes.	Chem	2022.12
Ojima K*, Kakegawa W* (*co-1st authors)...et al.	Coordination chemogenetics for activation of GPCR-type glutamate receptors in brain tissue	Nat Commun	2022.06