

2023 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	長井淳
研究機関名	理化学研究所
所属部署名	脳神経科学研究センター・グリア-神経回路動態研究チーム
役職名	チームリーダー
研究課題名	脳機能向上を生むアストロサイトカタログ
研究実施期間	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

研究成果の概要

多数の脳領域間における情報の並列処理と相互作用により生じる脳機能メカニズムを理解するためには、いつ・どこで・どのような細胞に変化が起きているかの実態を把握することが重要である。本研究は、数時間～日の単位の脳機能変化に関わる重要な回路素子であるアストロサイトの活動実態を捉え、中長期的に生じる脳回路変化を制御する機序を明らかにすることを目的としている。独自に開発した「特定の行動/状態に応じて活性化するアストロサイトのみを全脳で捕捉し操作する技術：Behaviorally-activated Astrocyte Ensemble (BAE) 捕捉・操作ツール」を利活用し、以下の成果を得た。

1. 学習 BAE が生じるメカニズムの解析：in vitro スクリーニング系、また in vivo ケモジェネティクスを駆使して、どのようなニューロン活動が BAE の誘導・分布に関わるかを解明した。LPS と GSF1R 阻害剤を組み合わせ、BAE のサイトカイン依存性を検証した。
2. 活性化アストロサイトと活性化ニューロンの保持するプロテオミックプロファイルを把握するため、近位ビオチン化法を用いた新規ツールの開発に着手した。
3. 病態マウスの BAE 分布を把握するために、遺伝子改変マウスに依らない、all viral 手法の BAE タギングの開発を行い、確立に成功した。
4. BAE が保持するトランスクリプトミックプロファイルから抽出した BAE が脳機能に与える機能の責任分子を同定する目的で、AAV-SaCas9 ベースのアストロサイト分子ノックアウト法のバリデーションに着手した。開発者の Bal Khakh 教授 (UCLA) と共同し、高いタイターが要求されることを確認し、現在手法の改良を進めている。

今後もアストロサイトカタログの作成を続けることにより、これまで見逃されてきた機能的アストロサイト集団がどこで、どのように脳機能を制御するか、その因果律が明らかになる。

