

2023 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	奥山 輝大
研究機関名	東京大学
所属部署名	定量生命科学研究所
役職名	准教授
研究課題名	「自己」と「他者」の脳内表象メカニズムの解明
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

今年度は、「他者」についての記憶（社会性記憶）を貯蔵する海馬腹側 CA1 ニューロンにおける、自閉症関連遺伝子 Shank3 の機能を解析した。アデノ随伴ウイルス（AAV）、あるいは、特殊な細胞外小胞を介して CRISPR/Cas9 分子を送達し Shank3 遺伝子を領域特異的に機能欠損させた（*in vivo* ゲノム編集）。社会性記憶を定量するための社会性識別テストを行ったところ、当該 Shank3 コンディショナルノックアウトマウスは、社会性記憶に異常を示した。さらに、細胞外小胞を用いたゲノム編集法では、CRISPR/Cas9 タンパク質そのものを標的領域に送達するため、小胞濃度を希釈することにより段階的に標的遺伝子を編集する細胞数を制御できる。この性質を利用し、段階的に Shank3 遺伝子を欠損した海馬腹側 CA1 細胞を増やしたところ、「ある閾値を超えた」時に社会性記憶に異常が生じることが示唆された。本研究成果を論文発表した（Chung et al., *Nature Communications*, 2024）。

海馬腹側 CA1 の中で、ある特定の社会性記憶を保持するニューロン（社会性エンGRAM細胞）に特異的にチャネルロドプシンを発現させ、光刺激を行うと人為的にその社会性記憶の想起を誘導することができる。この際、光強度を段階的に弱めていくと、社会性エンGRAM細胞集団全体のおよそ 20%程度活性化しただけでは、社会性記憶の想起ができないことがわかっていた（Okuyama et al., *Science* 2016, Fig. S16）。これらの事実は相補的に、エンGRAM細胞集団の活動割合と、記憶想起の関係性を示唆するものであり、海馬における社会性記憶の神経メカニズムの理解が進んだと言える。