

「神経活動依存的遺伝子発現レポーターツールの開発と大脳機能解析への応用」

奥野 浩行

京都大学大学院 医学研究科

シナプス活動によって速やかに、かつ、一過的に発現誘導される前初期遺伝子 (immediate-early genes, IEGs) はこれまでも大脳神経活動の分子マーカーとして広く利用されてきたが、近年、光遺伝学等を用いた研究により IEG 発現細胞が“記憶エンGRAM”を構成する可能性が示唆されており、新たな注目を集めている。

このような IEG 発現細胞の生体標識や活動操作などを行うためには、内在性の IEG の発現応答を正確に反映し、かつ、十分な応答ダイナミクスを持つ神経活動応答性プロモーターの選択が重要である。我々はこれまで大脳における代表的な IEGs の一つである Arc のシナプス制御機能の解析およびその発現制御機構の解明を進めてきた (Okuno et al., Cell, 2012)。その結果、Arc の転写開始部位より遠位に位置するエンハンサー配列が活動依存的センサーとして働いていることを見出し、これをシナプス活動応答性エレメント SARE (Synaptic Activity Responsive Element) と名付けた (Kawashima, Okuno et al., PNAS, 2009)。この SARE を基にした人工プロモーターである SARE-ArcMin や改良型 SARE (E-SARE, Kawashima et al., Nat Methods, 2013) は強い活動依存的遺伝子発現活性を持ち、神経活動レポーターとして大脳神経機能のさまざまな解析に利用可能である。

本口演では、まず SARE を介した転写制御メカニズムについて概説したのち、インビボ応用のため各種レポーターウイルスやレポータートランスジェニックマウスを用いた最近の研究成果についてご紹介したい。