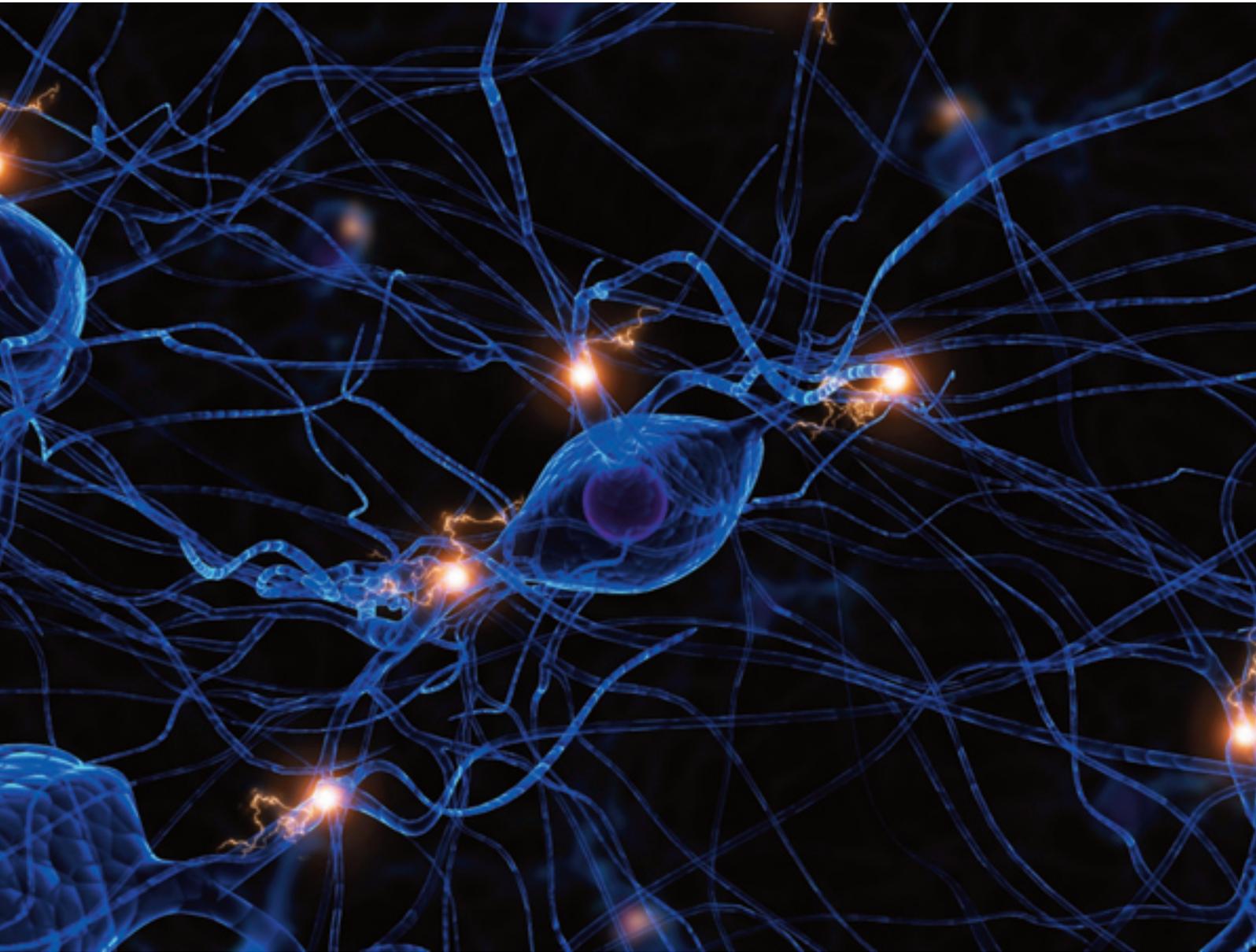


vol. **01**  
2021年7月

# 臨界期生物学 ニュースレター

Inducing lifelong plasticity (iPlasticity) by brain rejuvenation:  
elucidation and manipulation of critical period mechanisms



文部科学省 科学研究費補助金 学術変革領域研究(A) (令和2-6年度)

脳の若返りによる生涯可塑性誘導—iPlasticity—  
臨界期機構の解明と操作

領域代表：狩野 方伸



# 臨界期生物学ニュースレター

## *Contents*

領域代表挨拶 .....	3
研究組織 .....	4
計画班 .....	4

### 研究紹介

狩野 方伸 .....	5
宮田 麻理子 .....	6
鳴島 円 .....	6
大木 研一 .....	7
内ヶ島 基政 .....	8
辻 晶 .....	9
ヘンシュ 貴雄 .....	10
合原 一幸 .....	11
金丸 隆志 .....	11
高橋 琢哉 .....	12
牛場 潤一 .....	13

最近の研究成果 .....	14
活動報告 .....	15

# 「脳の若返りによる生涯可塑性誘導 -iPlasticity- 臨界期機構の解明と操作」の発足にあたって



領域代表  
**狩野 方伸**

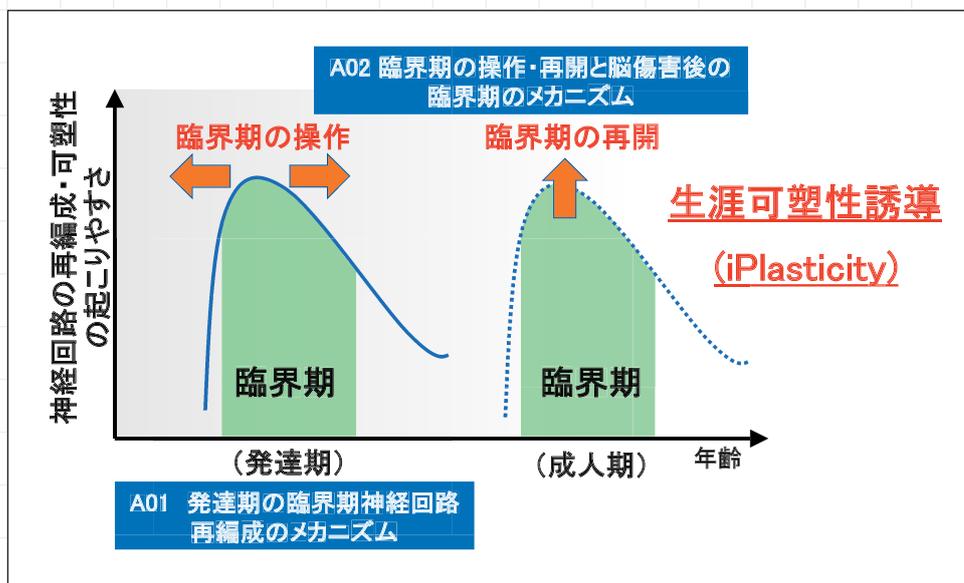
東京大学大学院医学系研究科  
神経生理学分野 教授

この度、学術変革領域研究 (A) 「脳の若返りによる生涯可塑性誘導 - iPlasticity - 臨界期機構の解明と操作」が発足いたしました (令和2-6年度)。ヒトをはじめとする動物の脳機能は、生後発達期の経験に大きく影響されています。それは、脳機能の基盤をなす神経回路が、生後発達期の特定の時期に外界からの刺激の影響を受けて神経結合が再編成されるためです。このようにして、環境に適応して生きてゆくための基盤となる神経回路が出来上がりますが、このような神経回路の可塑性が高い特定の時期を「臨界期 (critical period)」と呼びます。したがって、臨界期のメカニズムを追求することは、様々な脳機能がどのように発達するかを理解するために不可欠であり、さらには、自閉スペクトラム症や統合失調症など、神経回路発達が関係することが知られている精神神経疾患の病態に迫るためにも極めて重要です。

臨界期の経験が神経回路に刻み込まれますが、神経回路の可塑性は臨界期が過ぎると著しく低下します。このため、臨界期の影響は一生残ることになります。例えば、視覚野の臨界期に片目の視覚を剥奪すると、その目は弱視になり、視力は決して回復しません。また、外国語の習得を幼少期に開始した場合と、大人になってから開始した場合を比較すると、後者のほうがはるかに困難であることは明白です。ということは、もし一旦終了した臨界期を大人の脳で再開することができれば、失われた神経機能を回復させたり、新たな脳機能の獲得を促進したりすることが期待できます。

一方で、脳卒中などの脳の傷害が発生すると、その後一定期間、可塑性が高まって機能回復が起こりやすい、一種の「臨界期」が生ずることが知られています。そのような機能回復の「臨界期」も脳傷害の発生後3か月ほどで閉鎖していきます。すなわち、脳損傷によって、発達期の臨界期に類似した神経回路の可塑性の高い状態が、一過的に誘導されると考えられます。しかし、脳傷害によってどういうメカニズムで成熟した脳に臨界期が生じ、数か月以内に閉鎖するのか、といった脳傷害後の機能回復の臨界期の生物学的基盤には、まだ不明の点が多い状況です。このような可塑性の高い時期に、適切に神経回路の働きを調節することにより、脳傷害後の機能回復治療を飛躍的に促進することが期待できます。

このように、臨界期を「神経回路再編成の可能性が高い限られた時期」と捉えなおすと、従来から研究されてきた「生後発達期の臨界期」だけでなく「脳損傷からの回復の臨界期」も同様な観点から重要な研究対象と成り得ます。本研究領域では、研究者の緊密な協力と切磋琢磨によって脳と心の発達の理解を格段に深め、究極の目標である、生涯にわたる可塑性誘導 (iPlasticity) による「脳の若返り」への端緒を得るために尽力いたします。皆様からご理解、ご支援、ご指導をいただければ幸いです。どうぞよろしくお願い申し上げます。



## 研究組織

### 【総括班】

狩野 方伸	東京大学・大学院医学系研究科	領域代表、領域企画、研究・技術支援
高橋 琢哉	横浜市立大学・大学院医学研究科	領域企画
ヘンシュ 貴雄	東京大学・ニューロインテリジェンス国際研究機構	国際活動支援、研究・技術支援
大木 研一	東京大学・大学院医学系研究科	研究・技術支援
内ヶ島 基政	新潟大学・脳研究所	研究・技術支援
牛場 潤一	慶應義塾大学・理工学部	研究・技術支援、研究倫理
宮田 麻理子	東京女子医科大学・医学部	若手支援
辻 晶	東京大学・ニューロインテリジェンス国際研究機構	若手支援
金丸 隆志	工学院大学・先進工学部	広報

## 計画班

### A01 発達期の臨界期神経回路再編成のメカニズム

狩野 方伸	東京大学・大学院医学系研究科	発達期小脳におけるシナプス刈り込みの臨界期の解明
宮田 麻理子	東京女子医科大学・医学部	視床のシナプス刈り込みにおけるプレシナプス機能変化の解明
大木 研一	東京大学・大学院医学系研究科	臨界期における大脳皮質神経回路の多様性形成メカニズムの解明
内ヶ島 基政	新潟大学・脳研究所	臨界期を特徴づけるスパイン構造可塑性の分子動態の解明
辻 晶	東京大学・ニューロインテリジェンス 国際研究機構	臨界期モデュレーションにおける経験の役割: 定性的証明から定量的証明へ

### A02 臨界期の操作・再開と脳傷害後の臨界期のメカニズム

ヘンシュ 貴雄	東京大学・ニューロインテリジェンス 国際研究機構	臨界期の神経回路再編成における注意の役割の解明
金丸 隆志	工学院大学・先進工学部	臨界期の回路網形成に関する注意下の擬アトラクター理論による 基礎理論構築
高橋 琢哉	横浜市立大学・大学院医学研究科	脳卒中患者の機能回復における臨界期の回路研究
牛場 潤一	慶應義塾大学・理工学部	脳卒中後の機能回復臨界期における神経回路操作

# 発達期小脳におけるシナプス刈り込みの臨界期の解明



研究代表者

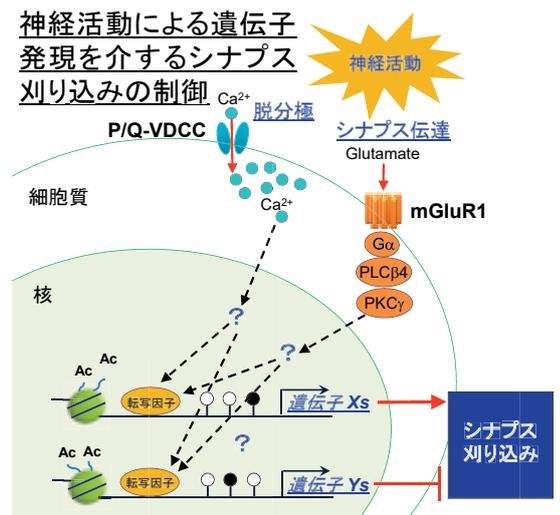
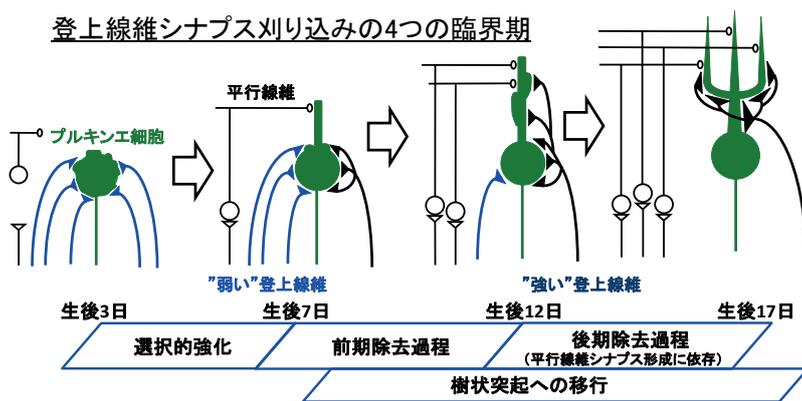
狩野 方伸

東京大学大学院医学系研究科  
神経生理学分野 教授

シナプス刈り込みは発達期の神経系において普遍的にみられ、動物が環境に適応するために神経回路を最適化する仕組みと考えられています。小脳の登上線維とプルキンエ細胞間のシナプスの生後発達、シナプス刈り込みの代表例として広く認知されています。出生直後のマウス小脳のプルキンエ細胞は、その細胞体に、5本以上の登上線維（延髄の下オリブ核細胞の軸索）からほぼ同じ強さの興奮性シナプス入力を受けています。生後3日から7日の間に、1本の登上線維に由来する入力のみが強くなり（選択的強化；生後3日-7日）、強くなった1本の登上線維だけがプルキンエ細胞の細胞体から樹状突起に伸展し

てシナプス領域を拡大します（樹状突起への移行；生後9日以降）。一方、プルキンエ細胞の細胞体に残された登上線維シナプスは2段階の過程（前期過程、後期過程）を経て除去され、生後17日以降には殆どのプルキンエ細胞が1本の強い登上線維によって近位樹状突起を支配されるようになります。これらは生後発達の特定の時期に起こり、その異常が永続的な神経回路の障害を起こすことから、それぞれの過程が典型的な臨界期現象であると考えられます。これらの過程には、プルキンエ細胞の活動が必須であることが先行研究により明らかになっています。登上線維からの興奮性シナプス入力によって、プルキンエ

細胞のP/Q型電位依存性カルシウムチャンネル(P/Q-VDCC)が活性化し、それに続く細胞内カルシウム濃度上昇が上記の4過程のすべてに必須であることが明らかになっています。一方、平行線維シナプスにおいて活性化されるタイプ1代謝型グルタミン酸受容体(mGluR1)は後期除去過程に必須の分子です。しかし、P/Q-VDCCやmGluR1の活性化がどのような遺伝子発現の変化を介して、永続的な登上線維シナプス結合の変化をもたらすかはよくわかっていません。本研究では、これら4つの臨界期を決定するメカニズムを分子細胞レベルおよび神経回路レベルで解明することを目指します。



1. Hashimoto K, Tsujita M, Miyazaki T, Kitamura K, Yamazaki M, Shin H-S, Watanabe M, Sakimura K, Kano M: Postsynaptic P/Q-type  $Ca^{2+}$  channel in Purkinje cell mediates synaptic competition and elimination in developing cerebellum. *Proc Natl Acad Sci USA* 108: 9987-9992, 2011
2. Nakayama H, Miyazaki T, Kitamura K, Hashimoto K, Yanagawa Y, Obata K, Sakimura K, Watanabe M, Kano M: GABAergic inhibition regulates developmental synapse elimination in the cerebellum. *Neuron* 74: 384-396, 2012
3. Mikuni T, Uesaka N, Okuno H, Hirai H, Deisseroth K, Bito H, Kano M: Arc/Arg3.1 is a postsynaptic mediator of activity-dependent synapse elimination in the developing cerebellum. *Neuron* 78: 1024-1035, 2013
4. Uesaka N, Uchigashima M, Mikuni T, Nakazawa T, Nakao H, Hirai H, Aiba A, Watanabe M, Kano M: Retrograde semaphorin signaling regulates synapse elimination in the developing mouse brain. *Science* 344: 1020-1023, 2014
5. Kano M, Watanabe T, Uesaka N, Watanabe M: Multiple phases of climbing fiber synapse elimination in the developing cerebellum. *Cerebellum* 17: 722-734, 2018

# 視床のシナプス刈り込みにおけるプレシナプス機能変化の解明



研究代表者

**宮田 麻理子**

東京女子医科大学 神経生理学分野 教授



研究分担者

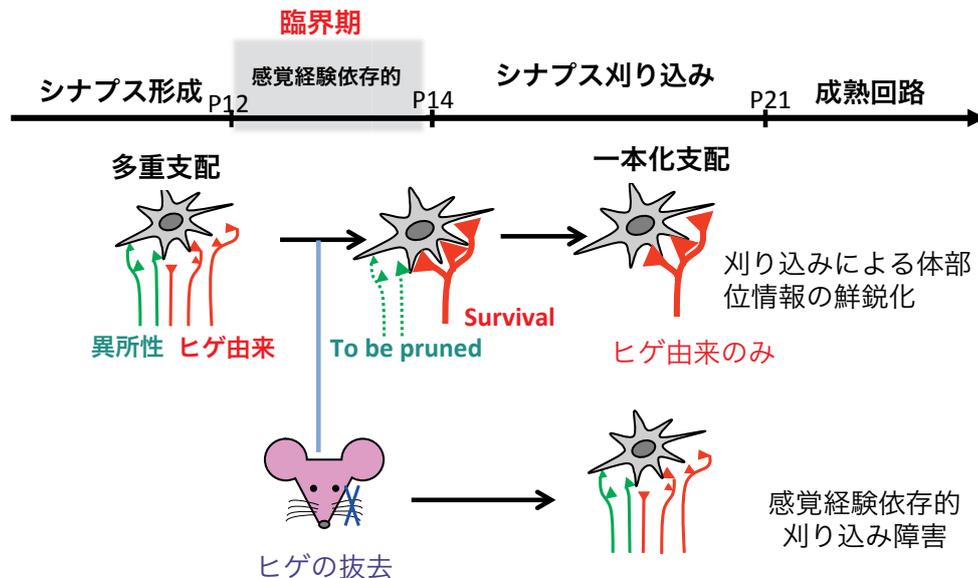
**鳴島 円**

生理学研究所 生体恒常性発達研究部門 准教授

**脳**では、発達期のごく初期に冗長で未熟なシナプスが形成された後、遺伝的要因や、外界との経験によって必要なシナプスは強化され残存し、不要なものはやがて刈り込まれて、精巧な神経回路に成熟します。脳の神経回路が劇的に変化する「シナプス刈り込み」は、動物種を超えて起きる普遍的現象で、臨界期があるという特徴を持ちます。しかし、この過程でのシナプス機能の変化は依然として不明な点が多く謎に包まれています。とりわけ刈り込みの主体である軸索終末のプレシナプス機能が「強化」と「刈り込み」の過程でどのように変化するかについては、殆ど解明されていません。これまで我々の研究グループでは、マウスのヒゲ感覚を中継する視

床のシナプスを用いてヒゲ感覚由来のシナプスと、異所性のシナプスをあらかじめラベルする実験系を確立し、発達期やヒゲ感覚神経の損傷による神経回路の改編機構について報告してきました(文献1, 2)。発達期では、ヒゲ由来のシナプスが将来強化され、異所性シナプスが刈り込まれる運命にあることも明らかになりました。加えて成熟した視床シナプスの維持機構も報告しました(文献3)。今回「臨界期生物学」の学術変革領域においては、この視床の実験系を用いて、発達過程における「強化されるシナプス」と「刈り込まれるシナプス」のプレシナプス機能の変化を明らかにすることを目指します。さらに、「刈り込み」にはヒゲの感覚経験依存的な臨界期(生後12-13

日)が存在することも分かっていますので、感覚経験が、小胞の開口放出機能の発達にどのような影響を与えているについても明らかにします。今まで蓄積してきたシナプス後部の機能の変化と照らし合わせることで、かつてない精度でシナプス機能の解明を目指します。さらに、成熟、維持、刈り込みに関わる分子メカニズムやアストロサイトにも着目し、領域内と連携を深めることで刈り込みの分子メカニズムと臨界期制御機構を明らかにしたいと考えています。領域内でシナプス機能解析の技術支援をすることで、臨界期研究のさらなる推進に貢献したいとおもいます。



1. Takeuchi Y, Asano H, Katayama Y, Muragaki Y, Imoto K, Miyata M.\* : Large-scale somatotopic refinement via functional synapse elimination in the sensory thalamus of developing mice. *The Journal of Neuroscience* 34(4) : 1258-1270, 2014.1 DOI:10.1523/JNEUROSCI.3865-13.2014.
2. Nagumo Y, Ueta H, Nakayama H, Osaki Y, Takeuchi N, Uesaka N, Kano M, Miyata M\* : Tonic GABAergic inhibition is essential for nerve injury-induced afferent remodeling in the somatosensory thalamus and ectopic sensations. *Cell Reports* 31(12) : 107797, 2020.6 DOI:https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107797
3. Narushima M, Uchigashima M, Yagasaki Y, Harada T, Nagumo Y, Uesaka N, Hashimoto K, Aiba A, Watanabe M, Miyata M\*, Masanobu Kano\* : The Metabotropic Glutamate Receptor Subtype 1 Mediates Experience-Dependent Maintenance of Mature Synaptic Connectivity in the Visual Thalamus. *Neuron* 91(5) : 1097-1109, 2016.9 DOI:10.1016/j.neuron.2016.07.035

# 臨界期における大脳皮質神経回路の多様性形成メカニズムの解明



研究代表者

大木 研一

東京大学 大学院医学系研究科 (医学部) 教授

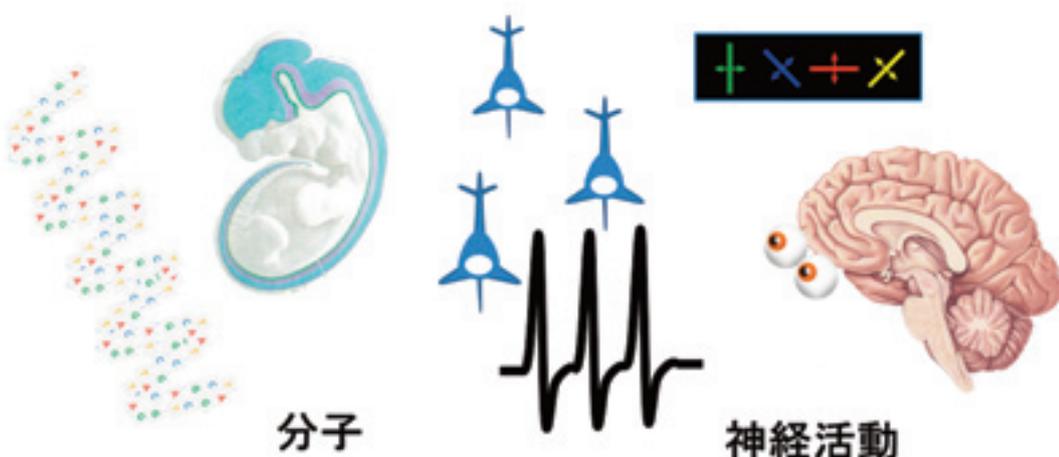
我々の脳は、ほぼ無限に多様な自然界の視覚情報を、視覚野のほぼ無限に多様な細胞群によって認識することが出来ます。それでは、このような無限の多様性を担う神経回路はどのように形成されるのでしょうか？V1の神経細胞の機能の多様性は、(1)発生・発達のプログラムと分子メカニズムによる初期機能の形成、(2)前臨界期における自発活動による多様性の増大、(3) 臨界期における視覚経験による、ほぼ無限の多様性の形成という複数の過程を通して成立していると考え、これらの多様性形成のメカニズムを解明します。(4)また、高次

視覚野では、神経活動に依存した高次視床およびV1から各高次視覚野への情報分配・機能分化の形成が重要であると考え、その形成メカニズムを解明します。

これらのメカニズムを具体的に研究するため、(1)については、細胞系譜依存的に方位選択性が決まるメカニズムとして非常に多数のisoformを持つクラスター型Protocadherinに着目して、クラスター型プロトカドヘリンの全欠損、さらに単一isoformの過剰発現を行い検証します。(2)については、自発活動と方位選択性の変化には関係性があるかどうか検証し、さらにこ

の課程がNMDA受容体依存的であるかどうかを調べるため、少数の細胞でNMDA受容体のコンディショナルノックアウトを行います。(3)については、暗室で視覚経験を与えず、多様性が減少するかどうか検証し、さらに細胞集団による自然画像のコーディングへの影響を調べます。(4)については、網膜→高次視床→高次視覚野と伝播する自発活動および視覚応答が、領野間結合の形成に果たす役割を検証し、さらに機能分化に果たす役割を検証します。

遺伝 → 胎児発生 → 自発活動 → 視覚経験



1. \*Yoshida T, \*Ohki K (2020) Natural images are reliably represented by sparse and variable populations of neurons in visual cortex. *Nat Commun.* 11: 872.
2. \*Murakami T, Matsui T, \*Ohki K (2017) Functional Segregation and Development of Mouse Higher Visual Areas. *J Neurosci* 37:9424-9437.
3. \*Kondo S, \*Ohki K (2016) Laminar differences in the orientation selectivity of geniculate afferents in mouse primary visual cortex. *Nat Neurosci* 19: 316-319. 査読有
4. Hagihara KM, Murakami T, Yoshida T, \*Tagawa Y, \*Ohki K (2015) Neuronal activity is not required for the initial formation and maturation of visual selectivity. *Nat Neurosci* 18: 1780-1788.
5. Ohtsuki G, Nishiyama M, Yoshida T, Murakami T, Histed M, \*Lois C, \*Ohki K (2012) Similarity of visual selectivity among clonally related neurons in visual cortex. *Neuron* 75: 65-72.

# 臨界期を特徴づけるスパイン構造可塑性の分子動態の解明



研究代表者

**内ヶ島 基政**

新潟大学 脳研究所 准教授

**私**たちの脳には生後発達の一時期に経験依存的な神経回路再編成が高まる臨界期が備わっています。ニューロン上に形成される小さな突起構造であるスパインは、興奮性シナプス入力を受けることによって神経回路の接続を担うと同時に、神経伝達の強度に応じてその構造および機能を変化させる可塑性を持っています。そのため、スパインは神経回路再編が行われやすい臨界期において可塑性の高い状態を持続すると考えられます。しかし、これを裏付けるスパインの分子形態基盤は不明です。

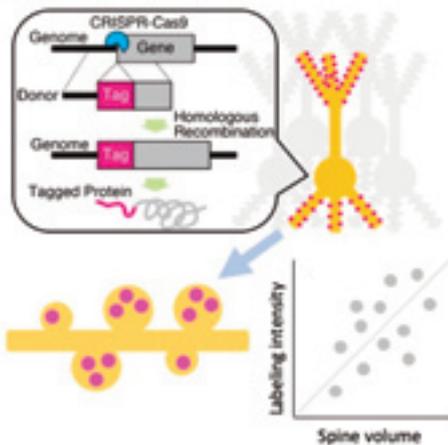
研究代表者である内ヶ島は、光学～電子顕微鏡解析技術を駆使して様々なシナプスの機能を分子局在の視点から

明らかにしてきました (Uchigashima et al., *eLife* 2020; Uchigashima et al., *PNAS* 2016)。この解析技術と三國貴康博士らが開発した生体内ゲノム編集による分子標識技術 (Mikuni et al., *Cell* 2016) を組み合わせることで、様々なシナプス分子の分布および動態を生体から固定組織に至るまでシームレスに観察可能な新たな単一ニューロン高感度分子局在解析技術を開発しています (Mikuni & Uchigashima, *Eur J Neurosci* 2020)。

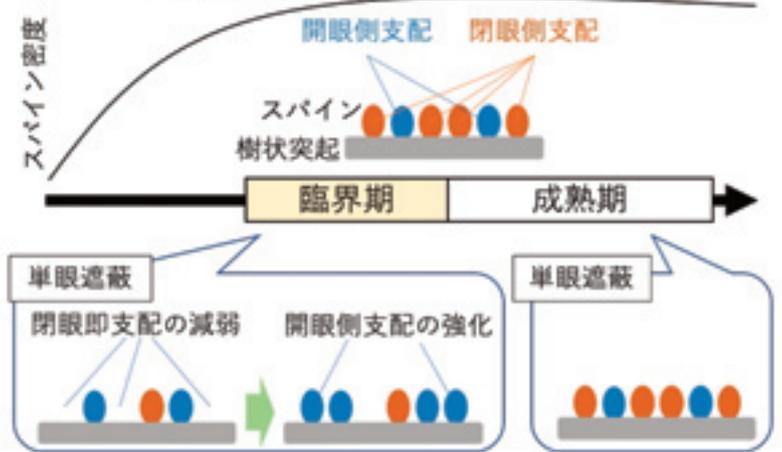
本研究では、この独自の分子局在解析技術を臨界期のモデルとしてよく研究されてきたマウス一次視覚野の眼優位可塑性に応用します。まず、スパインの安定性の指標としてスパイ

ン構造長期可塑性に関わるスパイン分子に着目し、それらを生体内ゲノム編集技術を用いて標識します。次に、眼優位可塑性を誘導した際に見られるスパイン分子の分布パターンを単一ニューロン上の個々のスパインレベルで調べることによって、臨界期に特有なスパイン分子の動態を抽出します。さらに、臨界期発現に重要とされるニューロンの興奮/抑制バランスを操作した際のスパイン分子の動態を観察することで、臨界期に特有のスパイン分子動態を再現できるかを試みます。以上を通じて臨界期の神経回路再編を支配するスパイン分子動態の解明を目指します。

## 新規形態解析技術



## マウス一次視覚野のスパイン構造可塑性



1. Uchigashima M, Konno K, Demchak E, Cheung A, Watanabe T, Keener DG, Abe M, Le T, Sakimura K, Sasaoka T, Uemura T, Imamura K, Kawasaki Y, Watanabe M, Futai K. Specific Neuroligin3- $\alpha$ Neurexin1 signaling regulates GABAergic synaptic function in mouse hippocampus. *Elife*. 2020 Dec 23;9:e59545
2. Uchigashima M, Leung M, Watanabe T, Cheung A, Le T, Pallat S, Dinis ALM, Watanabe M, Kawasaki YI, Futai K. Neuroligin3 splice isoforms shape inhibitory synaptic function in the mouse hippocampus. *J Biol Chem*. 2020 Jun 19;295(25):8589-8595
3. Mikuni T, Uchigashima M. Methodological approaches to understand the molecular mechanism of structural plasticity of dendritic spines. *Eur J Neurosci*. 2020 Apr 5, Online ahead of print.
4. Uchigashima M, Cheung A, Suh J, Watanabe M, Futai K. Differential expression of neurexin genes in the mouse brain. *J Comp Neurol*. 2019 Aug 15;527(12):1940-1965 (First and Corresponding author)
5. Uchigashima M, Ohtsuka T, Kobayashi K, Watanabe M. Dopamine synapse is a neuroligin-2-mediated contact between dopaminergic presynaptic and GABAergic postsynaptic structures. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Apr 12;113(15):4206-11

# 臨界期モデレーションにおける経験の役割: 定性的証明から定量的証明へ



研究代表者  
**辻 晶**

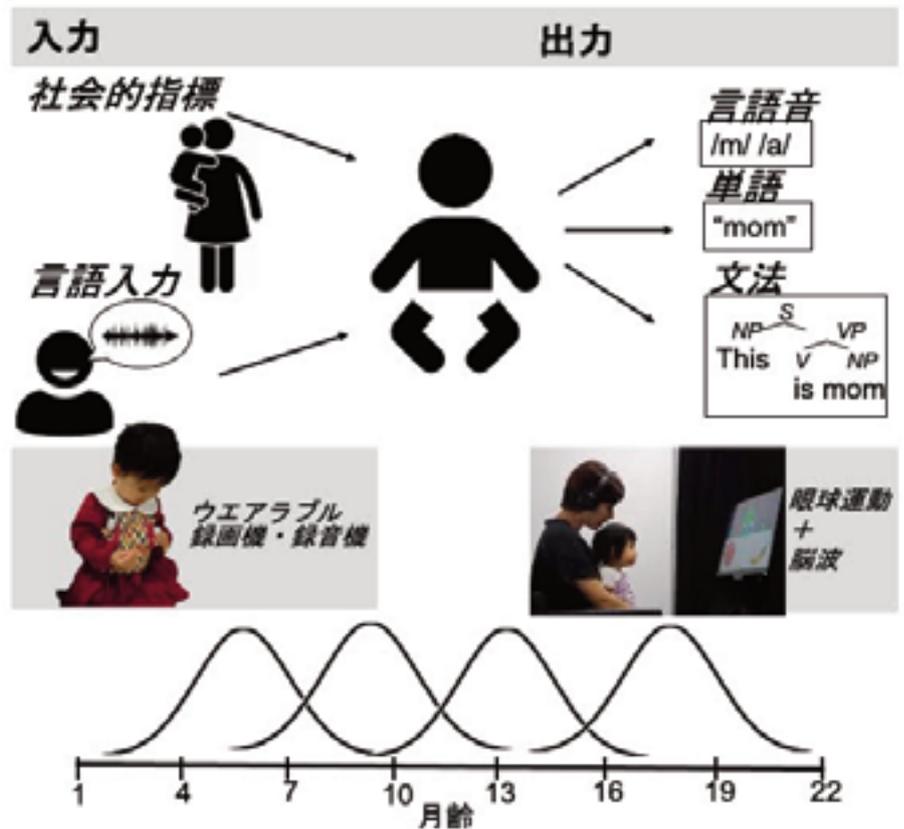
東京大学 ニューロインテリジェンス国際研究機構 助教

人間の言語能力は他の動物とは比較にならない複雑さと多様性を備えたシステムですが、動物モデルにおける臨界期を支配する基本的な生物学的原理は、人間の乳幼児の言語習得を理解する上で重要な役割をもつと考えられています。また、環境要因が人間の乳幼児の臨界期タイミングに影響を与え、場合によってはタイミングを変える可能性があることを示唆する既存研究もあります。本プロジェクトでは、第一言語獲得の面から臨界期タイミングが社会的環境要因にどう影響されるかを調べます。まずは、縦断的データセットを収集します。6-18ヶ月の乳幼児が家庭の中でどのような言語環境・社会環境に触れるのかを記録し、音、単語、文法といった言語発達レベルの各段階の発達を測定します。このデータセットにより、社会的環境および言語的環境が初期の言語学習にどのように貢献していくのか、視野の広い知見が得られると考えられます。続いて、横断的データセットでは音声への知覚的適合に焦点を当て、乳幼児の母語音・非母語音の弁別、頻度の高い・低い言語音の弁別などを詳細に調べます。このデー

タセットにより、初期の音韻取得における環境の影響を詳細に解明します。この研究をもとに、臨界期タイミングに対する言語的及び社会的環境要因の貢献を調査します。

正常に発育している乳幼児の臨界

期タイミングに対する環境の影響を正確に理解することで、発育遅延の潜在的なバイオマーカーを特定できる可能性や、最終的にはiPlasticity(可塑性誘導)における教育分野や臨床への応用に道を開くこととなります。



1. Tsuji, S., Cristia, A., & Dupoux, E. (2021). SCALa: A blueprint for computational models of language acquisition in social context. Accepted for publication in *Cognition*.
2. Tsuji, S., Fiévét, A.-C., & Cristia, A. (2021). Toddler word learning from contingent screens with and without human presence. *Infant Behavior and Development*, 63, 101553. doi: doi.org/10.1016/j.infbeh.2021.101553
3. Carbajal, M. J., Peperkamp, S., & Tsuji, S. (2021). A meta-analysis of infants' word-form recognition. *Infancy* 26(3), 369-387. doi: 10.1111/infa.12391
4. Tsuji, S., Jincho, N., Mazuka, R., & Cristia, A. (2020). Communicative cues in absence of a human interaction partner enhance 12-month-old infants' word learning. *Journal of Experimental Child Psychology*, 191, 104740.
5. Tsuji, S., Fikkert, P., Minagawa, Y., Dupoux, E., Filippin, L., Versteegh, M., Hagoort, P., & Cristia, A. (2017). The more, the better? Behavioral and neural correlates of frequent and infrequent vowel exposure. *Developmental Psychobiology*, 59(5), 603-612. doi: 10.1002/dev.21534.

# 臨界期の神経回路再編成における注意の役割の解明



研究代表者

ヘンシュ 貴雄

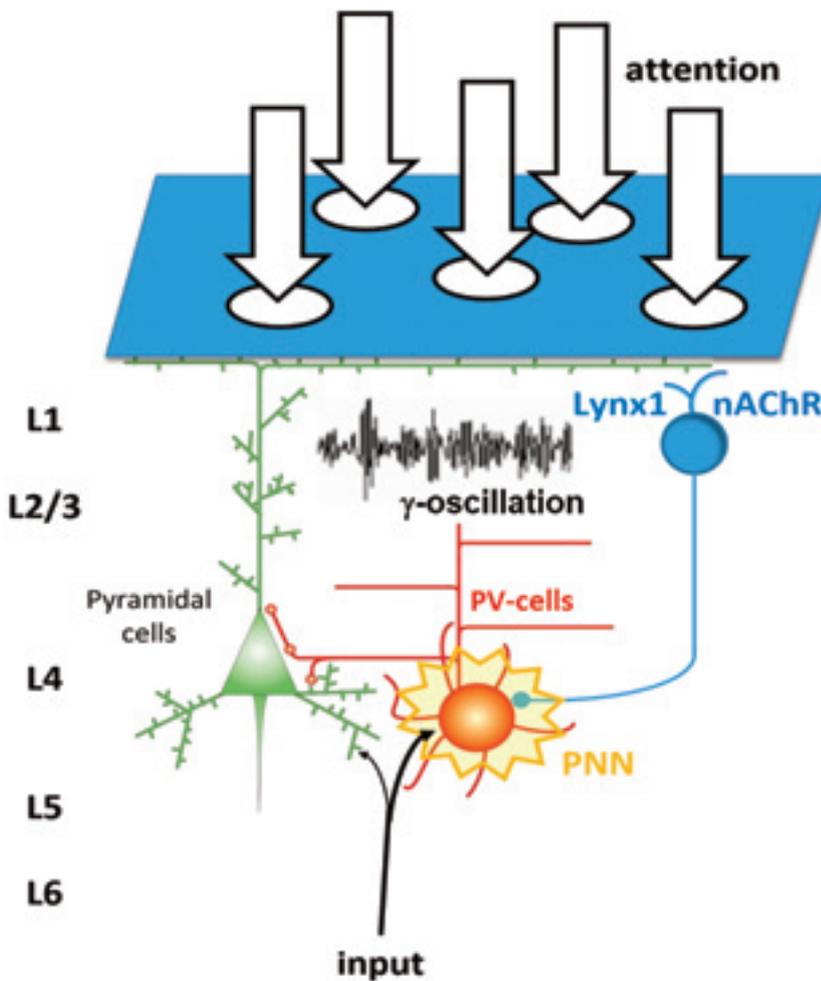
東京大学 ニューロインテリジェンス国際研究機構  
特任教授

生 後発達期の脳の臨界期の決定において、興奮性シナプスと抑制性シナプス入力の強さのバランス (Excitation/Inhibition (E/I) balance) が最も重要なファクターです。薬物などによって E/I balance を調整することで、臨界期の開始を早めたり、持続を長くしたり、臨界期がすでに終了し

た成熟動物において臨界期を再開することが可能であることが示唆されています。我々は特に、臨界期が終了する際に「ブレーキ」の役割をする Lynx1 タンパクに着目してきました。Lynx1 はニコチン性アセチルコリン (nACh) 受容体の感受性を抑える作用があり、臨界期が終了する時期に増加

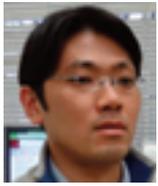
し、可塑性の程度を低下させます。このブレーキを解除することで、成熟動物で臨界期を再開することができます (Morishita et al., 2010, *Science*)。また我々は、Lynx1 が低下すると動物の注意レベルが上昇することを見出しました。これらの知見から、注意が臨界期の再開を促進している可能性があります。

本研究では臨界期の神経回路再編における注意の役割を明らかにします。特に、注意が臨界期における可塑性を制御するメカニズムを分子・細胞・システムレベルで解明します。注意は神経回路の E/I balance やガンマ周波数での周期的活動を制御するため、これらの神経的变化と可塑性との関係に注目します。また臨界期の可塑性を抑制する perineuronal net (PNN) や他の分子的要因が注意の影響を受けるかどうかを調べます。さらに、これらの注意による神経的变化を実験的操作により引き起こし、成熟動物で臨界期が再開されるかどうか、またヒトでも大人になってから臨界期の可塑性を再現できる、治療への道を検証します。これらを通して、注意による臨界期制御・再開のメカニズムを包括的に理解することを目的としています。



1. Reh, R.K., Dias, B.G., Nelson, C.A. 3rd, Kaufer, D., Werker, J.F., Kolb, B., Levine, J.D. & Hensch, T.K. (2020) Critical period regulation across multiple timescales. *Proc Natl Acad Sci USA*. 117(38):23242-23251.
2. Takesian, A.E., Bogart, L.J., Lichtman, J.W. & Hensch, T.K. (2018) Inhibitory circuit gating of auditory critical period plasticity. *Nature Neurosci*. 21:218-227.
3. Kobayashi, Y., Ye, Z. & Hensch, T.K. (2015) Clock genes control cortical critical period timing. *Neuron* 86: 264-275.
4. Morishita, H., Miwa, J.M., Heintz, N. & Hensch, T.K. (2010) Lynx1, a cholinergic brake, limits plasticity in adult visual cortex. *Science* 330:1238-1240.

# 臨界期の回路網形成に関する注意下の擬アトラクター理論による基礎理論構築



研究代表者

金丸 隆志

工学院大学 先進工学部 教授



研究分担者

合原 一幸

東京大学 特別教授

東京大学 国際高等研究所 ニューロインテリジェンス  
国際研究機構 主任研究者

**本**研究の目的は、臨界期を「生涯にわたって生じ得る、神経回路の再編成と可塑性が亢進する時期」として捉えたときに、その開始・終了・再開過程を計算論的神経科学の観点から数理モデル化することです。

臨界期の開始には興奮性シナプスと抑制性シナプスの強さのバランス (E-I balance) が、臨界期の終了にはニコチンアセチルコリン受容体 (nAChR) をもつニューロンの働きの抑制が関わっていることが明らかになりつつあります。この nAChR は動物の「注意」レベルの影響をうけるため、臨界期と「注意」機構の関係を明らかにすることも重要な研究課題となります。

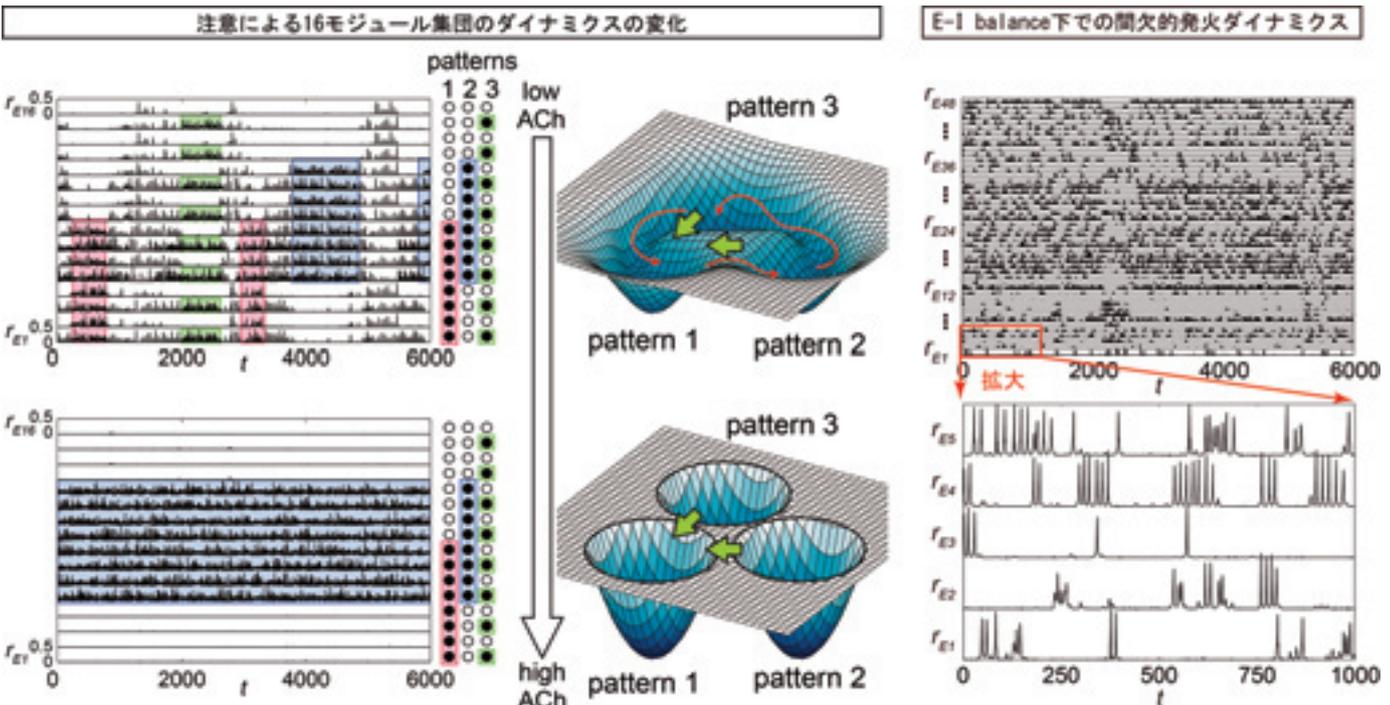
神経回路における「注意」の役割として、我々の研究グループでは非線形動

力学の観点に基づいた「注意の擬アトラクター仮説」を過去に提案しました (文献2)。その仮説においては、注意の存在しないデフォルト状態では神経回路の状態は過去の様々な記憶の間を遷移し続けます (擬アトラクター的。図左 (上部))。そして、注意に伴いアセチルコリンが皮質に与えられると、神経回路の状態は記憶の一つを安定的に想起するようになります (アトラクター的。図左 (下部))。すなわち、アトラクター構造の景観が「注意」により変化するという仮説です。さらに、この仮説に従う神経回路モデルを構築してシミュレーションを行うと、注意に伴う神経細胞の応答の変化を再現できることを明らかにしました (文献1)。

以上の仮説では、記憶が埋め込まれ

ていることを想定していましたが、ある程度成熟した動物の神経回路が対象であると言えます。それに対し、本研究では発達期の神経回路がまず対象となります。そのため、ランダム結合の神経回路に E-I balance や注意の効果を取り入れたモデルを作成し、その学習性能を調べるのが重要なテーマになります。現在進行中の研究では、E-I balance 下ではランダム結合の神経回路であっても擬アトラクター的なダイナミクスが見られ (図右)、さらにその情報処理性能が高いことが見出されています。

本研究では、このモデルを拡張することにより、臨界期の開始・終了・再開のメカニズムを理解することを目指します。



1. Kanamaru T, Aihara K. Acetylcholine-mediated top-down attention improves the response to bottom-up inputs by deformation of the attractor landscape. *PLOS ONE*. 2019 14(10): e0223592.
2. Kanamaru T, Fujii H, Aihara K. Deformation of attractor landscape via cholinergic presynaptic modulations: A computational study using a phase neuron model. *PLOS ONE*. 2013 8(1): e53854.
3. Kanamaru T, Aihara K. Rewiring-induced chaos in pulse-coupled neural networks. *Neural Computation*. 2012 24(4): 1020-1046.

# 脳卒中患者の機能回復における臨界期の回路研究



研究代表者

高橋 琢哉

横浜市立大学 医学研究科 教授

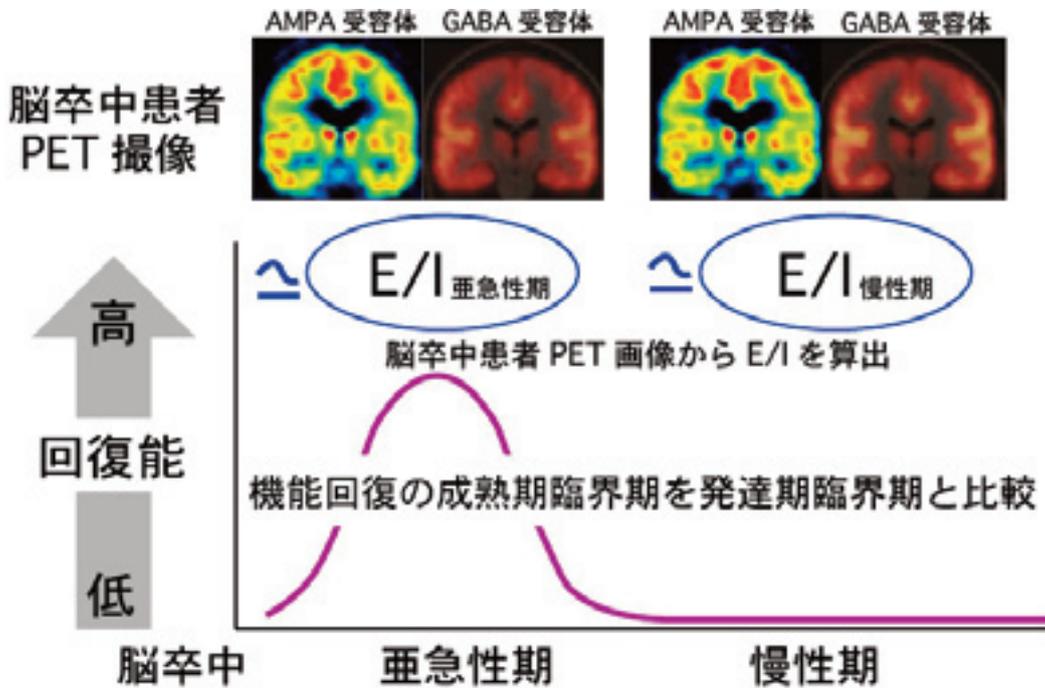
**脳** 卒中などの急性脳傷害後には、麻痺や失語などの機能回復能力が高いある種の「臨界期」が生じます。これは、成熟期であっても神経回路の可塑性が傷害後に上昇するためと考えられますが、そのメカニズムは明らかではありません。発達期の臨界期と成熟した段階で脳損傷後におきる臨界期との間の共通点や相違点は何かでしょうか？

グルタミン酸 AMPA 受容体は脳内興奮性シナプスの機能を中核的に担う分子であり、AMPA 受容体のシナプスへの移行は脳可塑性の中心とな

る分子細胞メカニズムです。我々は、AMPA 受容体を生きているヒトで可視化する PET probe ( $[^{11}C]K-2$ ) を世界に先駆けて開発しました (Miyazaki et al. *Nat Med* 26:281-288, 2020)。一方で、抑制性神経 (主に GABA 神経) の活動も発達期の臨界期における可塑性に重要な役割を果たしていることが知られていますが、脳損傷後の回復期における「臨界期」にどのような役割を果たしているのかは不明です。

本研究課題では、ヒト脳卒中患者を対象とします。傷害脳における機能回復の臨界期と考えられる亜急性期 (脳

卒中発症後 1~3 ヶ月) と、臨界期が終了した後と考えられる慢性期 (脳卒中発症後 6 ヶ月~) において、 $[^{11}C]K-2$  AMPA-PET および  $[^{11}C]flumazenil$  GABA-PET のダブルイメージングを行います。機能障害は片麻痺に限らず、失語症や高次脳機能障害 (注意障害) も含めます。脳卒中後に生じる様々な機能障害のリハビリテーションによる回復程度と E-I balance の変化との相関を調べ「脳損傷後の臨界期」の仕組みを明らかにし、iPlasticity を目指したヒトデータを収集していきます。



1. Miyazaki M, Abe H, Uchida H, Takahashi T. Translational medicine of the glutamate AMPA receptor. *Proceedings of the Japan Academy Series B Physical and Biological Sciences*, 97(1): 1-21, 2021
2. Miyazaki T, Nakajima W, Hatano M, Shibata Y, Kuroki Y, Arisawa T, Serizawa A, Sano A, Kogami S, Yamanoue T, Kimura K, Hirata Y, Takada Y, Ishiwata Y, Sonoda M, Tokunaga M, Seki C, Nagai Y, Minamimoto T, Kawamura K, M.R. Zhang, Ikegaya N, Iwasaki M, Kunii N, Kimura Y, Yamashita F, Taguri M, Mimura M, Yuzaki M, Kato H, Higuchi M, Uchida H & Takahashi T. Visualization of AMPA receptors in living human brain with positron emission tomography. *Nature Medicine*, 26: 281-288, 2020
3. Abe H, Jitsuki S, Nakajima W, Murata Y, Jitsuki-Takahashi A, Katsuno Y, Tada H, Sano A, Suyama K, Mochizuki N, Komori T, Masuyama H, Okuda T, Goshima Y, Higo N & Takahashi T. CRMP2 Binding Compound, Edonerpic Maleate, Accelerates Motor Function Recovery from Brain Damage. *Science*, 360:50-57, 2018.

# 脳卒中後の機能回復臨界期における神経回路操作



研究代表者

牛場 潤一

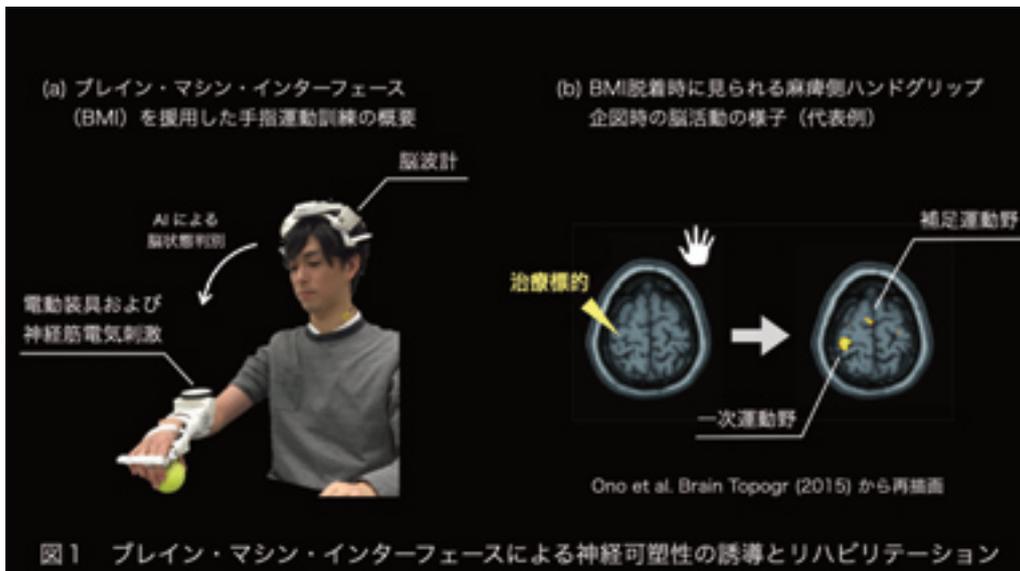
慶應義塾大学 理工学部 准教授

**脳** 卒中を発症すると、3ヶ月間にわたって脳の機能的再構築が大規模に進む臨界期を迎えますが、適切なガイダンス無くしては回路の形成異常が進み、運動機能回復が大きく阻害されてしまいます。私たちは高密度頭皮脳波を用いて、標的脳領域の神経活動を特異度高く操作可能なブレイン・マシン・インタフェース技術(BMI)を開発し、脳卒中後の臨界期が終焉した後と考えられる慢性期においても、傷害半球運動関連脳領域に大規模な可塑性を誘導し、症状固定に陥った麻痺手の運動機能回復が実現可能であることを証明してきました(図)。本研究計画では、このBMI技術を脳卒中後の臨界期に経日的に適用して、機能代

償回路の形成をガイダンスし、機能回復臨界期が外因的に延長・増大できる範囲を明らかにしたいと考えています。また、その過程で安静時機能結合MRIを計測し、BMI技術によって傷害脳に誘導できる可塑的变化量を解析する計画を立てています。さらに、運動機能スコアへの利得を算出し、脳卒中後の機能回復臨界期における潜在的回復量を明らかにする予定です。

領域内連携の観点からは、次に述べるトピックについて活動を推進する予定です。まず、横浜市立大学高橋琢哉先生達との緊密な連携の下、BMIによって脳内で生じるシナプスレベルでの可塑的变化をAMPA-PETによって解析し、東京大学狩野方伸先生達

と連携しながらBMIの生物学的基盤を追求したいと考えています。また工学院大学金丸隆志先生達と連携して、脳回路とBMIの相互作用で形成される神経活動ダイナミクスの多様体表現に関する数理科学研究を検討したいと思います。さらには、失語からの回復あるいは発達段階の言語獲得におけるBMI技術の利用可能性を、東京大学辻晶先生達と連携しながら検討したいと考えています。このほかにも、まだまだ連携の種はたくさんあるものと思っています。多くの先生方との交流がこの領域を通じて生まれることを心待ちにしています。これからどうぞ、皆様よろしくお願ひ申し上げます。



- Hayashi M, Mizuguchi N, Tsuchimoto S, Ushiba J. Neurofeedback of scalp bi-hemispheric EEG sensorimotor rhythm guides hemispheric activation of sensorimotor cortex in the targeted hemisphere. *Neuroimage* 223:117298, 2020. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2020.117298
- Iwama S, Tsuchimoto S, Hayashi M, Mizuguchi N, Ushiba J. Scalp electroencephalograms over ipsilateral sensorimotor cortex reflect contraction patterns of unilateral finger muscles. *Neuroimage* 222:117249, 2020. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2020.117249
- Tsuchimoto S, Shindo K, Hotta F, Hanakawa T, Liu M, Ushiba J. Sensorimotor Connectivity after Motor Exercise with Neurofeedback in Post-Stroke Patients with Hemiplegia. *Neuroscience* 416:109-125, 2019. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2019.07.037
- Hayashi M, Tsuchimoto S, Mizuguchi N, Miyatake M, Kasuga S, Ushiba J. Two-stage regression of high-density scalp electroencephalograms visualizes force regulation signaling during muscle contraction. *J Neural Eng* 16(5):056020, 2019. DOI: 10.1088/1741-2552/ab221a
- Takemi M, Maeda T, Masakado Y, Siebner HR, Ushiba J. Muscle-selective disinhibition of corticomotor representations using a motor imagery-based brain-computer interface. *Neuroimage* 183:597-605, 2018. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2018.08.070

## A01 発達期の神経回路編成時における「生き残る」回路と「刈り込まれる」回路との間のプレシナプス機能の違い

Mitsuharu Midorikawa\*, Mariko Miyata\*.

Distinct functional developments of surviving and eliminated presynaptic terminals. (2021).

*Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021 Mar 16;118(11):e2022423118. doi: 10.1073/pnas.2022423118. (\*は責任著者)

A01 班の緑川光春と宮田麻理子は、マウス視床体性感覚野における発達期の神経回路編成時に、将来生き残るシナプス前終末と刈り込まれるシナプス前終末が全く異なるシナプス前機能の成熟過程を示すことを発見しました (Midorikawa & Miyata, *PNAS*, 2021)。

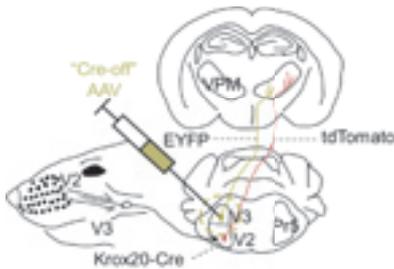
我々の脳機能を司る神経回路の発達過程において、神経接続部であるシナプスはまず過剰に創生され、その後必要なシナプスが選別されて生き残り、不要なシナプスが刈り込まれます。しかし、それぞれのシナプスがどのような発達過程を経て生き残る、あるいは刈り込まれるのかはよく分かっていませんでした。

そこで研究グループは遺伝学を適用し、生き残るヒゲ感覚由来のシナプス前終末と刈り込まれる異所性感覚由来のシナプス前終末を実際の「刈り込み」が起こる前から別々の蛍光タンパク質で標識し、そこに直接パッチクランプ法を適用してシナプス前終末からの開口放出動態を計測するという手法を新たに開発して両者の発達過程の違いを調べました。

生後最初期ではシナプス前終末は未熟ですが、将来生き残るヒゲ感覚由来のシナプス前終末では、第一段階として放出可能シナプス小胞プール (RRP) のサイズが大きくなり、次いで第二段階として RRP のうち素早く放出される成分の割合が大きくなっていったのに対し、刈り込まれる異所性感覚由来のシナプス前終末ではその機能は生後最初期の未熟な状態から変わりませんでした。ヒゲ経路の感覚経験をヒゲの抜去によって除去するとシナプス刈り込みが起こらなくなります。この条件下ではヒゲ由来のシナプス前終末では第二段階の発達が見られなくなりましたが、異所性感覚由来のシナプス前終末は相変わらず未熟なままでした。

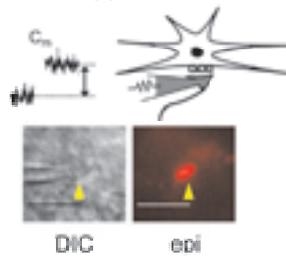
本研究は発達途上の脳において生き残るシナプスと刈り込まれるシナプスの発達・経験依存的な機能成熟過程の違いを明確に示すことに成功し、将来的に両者を運命づけている仕組みの解明やその操作につながる研究です。シナプス選別の仕組みを理解してこれを操作できるようになれば、脳の神経回路形成の異常に端を発する自閉症や統合失調症などの治療に役立つことが期待されます。

### A 二種類のシナプスの標識

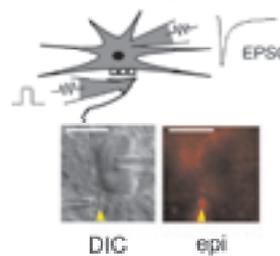


### プレシナプス機能の評価法

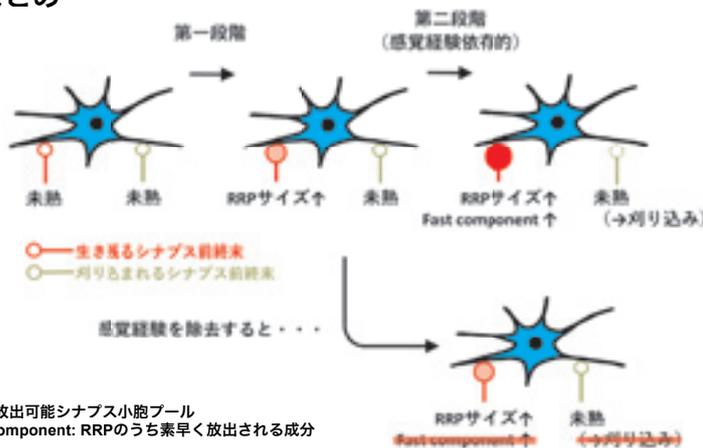
#### B 膜容量測定



#### C シナプス後電流からの逆算



### D 結果のまとめ



- 生き残るシナプス前終末と刈り込まれるシナプス前終末を別個に蛍光標識するための手法の模式図。生き残るヒゲ感覚経路のみにCreを発現するマウスを使用し、Cre依存的に蛍光タンパクを発現するレポーターマウスと、Cre依存的に蛍光タンパクの発現が抑制されるアデノ随伴ウイルスを併用することによって両者を別個に蛍光標識した。
- シナプス前終末の機能解析のために、膜容量測定法 (B) もしくはシナプス後細胞との同時記録によるEPSC記録 (C) を行った。
- 発達途上の脳において将来生き残るシナプス前終末と刈り込まれるシナプス前終末における神経伝達物質放出機能の発達過程。生き残るシナプス前終末ではまず神経伝達物質をより多く、次いでより速く放出できるようになる第二段階の発達過程があるのに対し、刈り込まれるシナプス前終末では神経伝達物質放出能は未熟なままほとんど発達しなかった。生き残るシナプス前終末における第二段階の発達は、この経路を活性化させる入力を制限すると起こらなくなった。

# 活動報告

## 学術変革領域 (A) 「臨界期生物学」 第1回公開シンポジウム 参加記

生理学研究所 生体恒常性発達研究部門  
鳴島 円

令和3年1月22日、学術変革領域 (A) 「臨界期生物学」の第1回公開シンポジウムが行われました。新型コロナウイルス感染拡大防止に配慮し、Zoomを利用したオンライン会議として行われた今回のシンポジウムには、全国から制限いっぱいの300名の参加があり、本領域に対する関心の高さの一端を伺い知ることができました。まず領域代表である東京大学医学系研究科の狩野方伸教授からご挨拶と領域の概要についてのご説明があり、その後、計画班の先生による最先端の臨界期研究の紹介が行われました。「臨界期生物学」領域は、A01班「発達期の臨界期神経回路再編成メカニズム」とA02班「臨界期の操作・再開と脳損傷後の臨界期メカニズム」によって構成されています。第1回シンポジウムでは、A02班からヘンシュ貴雄先生、高橋琢哉先生、牛場潤一先生がご登壇され、臨界期の分子・細胞レベルのメカニズムから臨床応用にいたるまで、幅広い視点からの最先端の研究が紹介されました。発表の合間には

活発な議論が交わされ、今後の「臨界期生物学」研究領域による研究の推進と新たな知見の発見を大いに予感させるものとなりました。私自身は主に電気生理学的手法を用いて、視覚に関わる視床や上丘で、視覚経験依存的なシナプス可塑性の臨界期についての研究を行っています。視覚系の視床である外側膝状体では、発達期のマウスを1週間、暗室で飼育することで、視神経からのシナプスの結合パターンが成熟型から幼若型に逆行することが知られています。これまで、この視覚経験依存的なシナプス結合の維持に代謝型グルタミン酸受容体1型 (mGluR1) が必要であることを明らかにしてきました。本領域では、新たにグリア細胞がこの可塑性にどのように関わるかを解明していきたいと考えています。今回の公開シンポジウムでは最先端の知見のご紹介を受け、大変刺激を受けました。少しでも領域の成果に結びつくよう、研究に邁進してまいります。5年間、どうぞよろしくお願いいたします。





文部科学省 科学研究費補助金 学術変革領域研究(A) (令和2-6年度)

脳の若返りによる生涯可塑性誘導—iPlasticity—臨界期機構の解明と操作  
(臨界期生物学)

領域代表者 狩野 方伸

〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1

東京大学大学院医学系研究科神経生理学分野内

学術変革 (A)「臨界期生物学」総括班事務局

rinkaiki@m.u-tokyo.ac.jp

TEL: 03-5841-3538

<http://iplasticity.umin.jp/>

---

編集人 金丸 隆志

発行人 狩野 方伸

2021年7月発行