

vol. **02**
2022年1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 |
| 計画班および総括班 | 4 |
| 公募班 | 4 |
| | |
| 研究紹介 | |
| A01 坂口 昌徳 | 5 |
| 能瀬 聡直 | 6 |
| 廣川 信隆 | 7 |
| 宮田 真路 | 8 |
| 鈴木 崇之 | 9 |
| 坂野 仁 | 10 |
| 福田 敦夫 | 11 |
| 竹田 育子 | 12 |
| 上川内 あづさ | 13 |
| 疋田 貴俊 | 14 |
| 久保 怜香 | 15 |
| 今井 猛 | 16 |
| 橋本谷 祐輝 | 17 |
| 中川 直樹 | 18 |
| 村越 秀治 | 19 |
| A02 渡部 喬光 | 20 |
| 上野 将紀 | 21 |
| 森 琢磨 | 22 |
| 田淵 克彦 | 23 |
| 実吉 岳郎 | 24 |
| 竹居 光太郎 | 25 |
| 山室 和彦 | 26 |
| 下條 雅文 | 27 |
| 村松 里衣子 | 28 |
| | |
| 最近のアウトリーチ活動 | 29 |
| 活動報告 | 30 |

公募研究班員の先生方をお迎えして



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

領域ウェブサイト：
<http://iplasticity.umin.jp/>

早いもので、私たちの学術変革領域研究が立ち上がって1年が経ちました。私たちの場合には、採択決定が2020年12月初めだったため、初年度は正味3か月余りしかありませんでした。また、これまで3回にわたるCOVID19の感染ピークを含め、2021年の9月末までは大半の期間が緊急事態制限下にあり、人の移動が物理的にも心理的にも大きく制限されておりました。私が所属する東京大学では、つい最近まで入構制限があり、毎朝、健康状態と体温をチェックして所定のサイトに申告し、入構許可のメールを提示しなければ入構できませんでした。研究室では、自室に一人である場合を除いてマスク着用、会議やセミナーもほとんどがオンラインという状態が続いていました。このような状況は、研究者同士の交流を前提とし、異分野融合と若手育成を目指す学術革領域研究にとっては大変な逆風であります。当初、国際交流、若手研究者の海外研究室派遣、技術講習会、国際シンポジウムなどを総括班として考えていましたが、これらの多くが先延ばしの状態になっております。

そのような中、9月には公募研究の班員の先生方24名をお迎えすることになりました。100件近い応募の中から、厳正な審査（※この点に関しては、文部科学省／日本学術振興会 は本当に厳格です）を経て選ばれた先生方に敬意を表します。ショウジョウバエからヒトまで、様々なモデル実験系を対象にして、臨界期のメカニズム解明またはその操作・再開を目指す意欲的な研究ばかりです。30代前半の若手から、どなたもご存じの世界的な神経科学者まで、多様に富んだ構成になっております。2022年1月13日と14日には、計画研究班員と公募研究班員全員が参加して成果発表をする領域班会議をオンラインで開催します。本来であれば、領域班会議をリトリート形式で、2泊3日ほどで開催したいところでした。班員が一堂に会して夜まで議論することで、新たな研究のアイデアや共同研究が生まれ、若手研究者がシニアの研究者と直接接することで、様々な刺激を受ける場として、領域研究の重要な要素だと考えます。2022年の夏には、是非そのような機会を設けたいと考えています。また、この文章を書いている前日に、次世代脳ワークショップにおいて、グリアデコード領域（領域代表：岡部繁男先生）と合同シンポジウムを開始しました。このような試みも継続し、関連する学術変革町域研究や新学術領域研究との連携・交流を深めていきたいと考えております。

今後とも、ご指導ご鞭撻のほど、よろしくお願い申し上げます。

研究組織

計画班および総括班

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 | 領域代表、領域企画、研究・技術支援 |
| 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 | 若手支援 |
| 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 | 研究・技術支援 |
| 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 | 研究・技術支援 |
| 辻 晶 | 東京大学・ニューロインテリジェンス国際研究機構 | 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 | 若手支援 |

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 | 国際活動支援、研究・技術支援 |
| 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 | 広報 |
| 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 | 領域企画 |
| 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 | 研究・技術支援、研究倫理 |

公募班

A01 発達期の臨界期神経回路再編成のメカニズム

| | | | |
|---------|---------------------|---|--|
| 坂口 昌徳 | 筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構 | 再編成を続ける記憶回路におけるシナプス刈り込みの意義の解明 | |
| 能瀬 聡直 | 東京大学・大学院新領域創成科学研究科 | 運動経験に依存した中枢回路再編成の臨界期の解明 | |
| 廣川 信隆 | 東京大学・大学院医学系研究科 | 視覚野の臨界期神経可塑性における分子モーター KIF5A の機能の解明 | |
| 宮田 真路 | 東京農工大学・農学部 | 臨界期を決定するペリニューロナルネット成熟機構の解明 | |
| 鈴木 崇之 | 東京工業大学・生命理工学院 | 臨界期獲得の分子メカニズムと成熟脳の臨界期への誘導 | |
| 坂野 仁 | 福井大学・学術研究院医学系部門 | 臨界期操作が嗅覚刷り込み記憶に及ぼす影響 | |
| 福田 敦夫 | 浜松医科大学・医学部 | 臨界期の母体ストレスが惹起する新奇の GABA-アセチルコリン神経回路 | |
| 竹田 育子 | 名古屋大学・大学院分子細胞学 | ミクログリアによる異種感覚の可塑性構築機序 | |
| 上川内 あづさ | 名古屋大学・大学院理学研究科 | ハエ歌識別学習を用いた臨界期可塑性の機構解明への挑戦 | |
| 疋田 貴俊 | 大阪大学・蛋白質研究所 | 認知学習と精神疾患病態の臨界期におけるドーパミン神経伝達機構の解析 | |
| 久保 怜香 | 広島大学・大学院医系科学研究科 | 臨界期における小脳への体性感覚経路変化を導く電気的活動の解明 | |
| 今井 猛 | 九州大学・大学院医学研究院 | ニューロン内競合に基づく選択的な神経突起リモデリングの分子機構 | |
| 橋本谷 祐輝 | 同志社大学・大学院脳科学研究科 | 乳頭体上核一歯状回新生ニューロン間シナプス形成における臨界期の解明 | |
| 中川 直樹 | 国立遺伝学研究所 | オルガネラ動態から紐解く発達期の臨界期回路再編メカニズム | |
| 村越 秀治 | 生理学研究所・脳機能計測・支援センター | 光応答性 CaMKII による iPlasticity の分子メカニズムの解明 | |

A02 臨界期の操作・再開と脳傷害後の臨界期のメカニズム

| | | | |
|--------|------------------------|--|--|
| 渡部 喬光 | 東京大学ニューロインテリジェンス国際研究機構 | 自閉スペクトラム症における安静時脳活動の制御法開発と臨界期の再開の可能性の検証 | |
| 上野 将紀 | 新潟大学・脳研究所 | リハビリテーションが誘導する障害後の皮質脊髄路可塑性の分子基盤の解明 | |
| 森 琢磨 | 信州大学・バイオメディカル研究所 | X染色体再活性化による臨界期再開を利用した X 連鎖性神経疾患の治療 | |
| 田淵 克彦 | 信州大学・学術研究院医学系 | neuroligin-3 遺伝子操作による自閉症の臨界期ロールバックに関する研究 | |
| 実吉 岳郎 | 京都大学・大学院医学研究科 | シナプスタンパク質の生物学的相分離の操作による可塑性、臨界期誘導法の開発 | |
| 竹居 光太郎 | 横浜市立大学・大学院生命医科学研究科 | Nogo 受容体アンタゴニスト LOTUS による老齢期における神経可塑性誘導 | |
| 山室 和彦 | 奈良県立医科大学・精神医学講座 | 前頭前野局所回路の数理モデル構築によるニューロモデュレーション作用機序の解明 | |
| 下條 雅文 | 量子科学技術研究開発機構・量子医学研究所 | 炎症病態により誘導される回路再編メカニズムと遺伝学的制御 | |
| 村松 里衣子 | 国立精神・神経医療研究センター | 免疫系の若返りによる脳可塑性変化の誘導 | |

再編成を続ける記憶回路におけるシナプス刈り込みの意義の解明



研究代表者

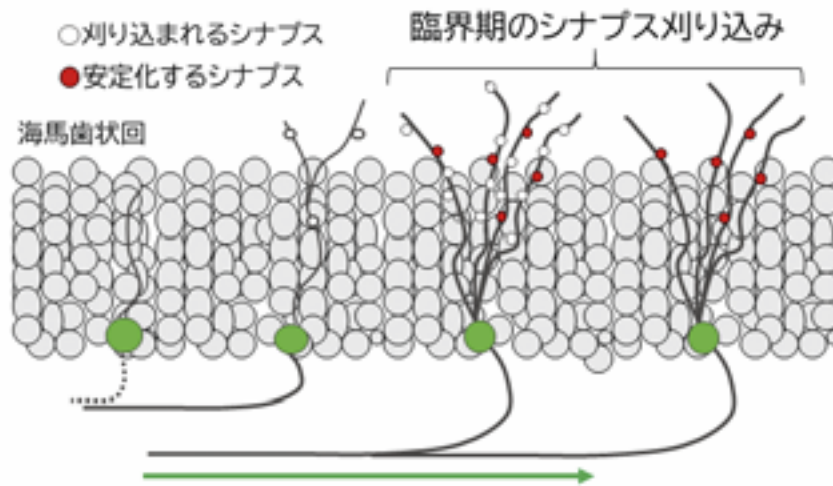
坂口 昌徳

筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構

脳の成長に伴いその可塑性は組織・細胞からシナプスへと力点が遷移します。一方で海馬の歯状回では例外的にごく僅かのニューロンが成熟後の脳でも新生し続けます。すなわち、他の脳部位では発生期にしか見られない細胞可塑性が、歯状回では生涯保持され続けます。海馬の新生ニューロンは発生期のそれと同様に、成熟過程に臨界期（神経幹細胞分裂から約4週後）が存在し、その際にシナプス可塑性が一過性に高まります（図）。新生ニューロンはこの臨界期に海馬の機能的回路へ組み込まれ、学習・記憶な

どに重要な機能を持つことが示されています。我々は、この臨界期の新生ニューロンが学習後にレム睡眠時に活動を減少させること、そして驚くべきことにそのごく僅かな活動が記憶の固定化に必要であることを見出しました（Kumarら, *Neuron*, 2020）。さらに最近、臨界期の新生ニューロンが既存の神経回路と同期活動し、シナプス伝達効率を変化させ記憶を固定化することを示唆する結果を得ました。そこで本研究ではこの同期活動とシナプス刈り込みを通じて記憶を固定化する機構を明らかにします。この

ために同期振動の特定のタイミングで神経活動の光操作が可能な閉ループ制御装置と、シナプス伝達効率を光で操作が可能な光ツール、自由行動下で光操作と神経活動観察が同時に可能な独自の超小形蛍光顕微鏡を組み合わせます。本研究では、成体脳が持つ細胞可塑性の臨界期を基盤とした、記憶回路の再編性のメカニズムを明らかにします。



1. Tezuka T, Kumar D, Singh S, Koyanagi I, Naoi T and Sakaguchi M, Real-time, automatic, open-source sleep stage classification system using single EEG for mice, *Sci Rep* 11:11151, 2021, DOI:10.1038/s41598-021-90332-1
2. Vergara P, Kumar D, Srinivasan S, Koyanagi I, Naoi T, Singh S and Sakaguchi M, Remapping of adult-born neuron activity during fear memory consolidation in mice, *IJMS* 22(6):2874, 2021, DOI:10.3390/ijms22062874
3. Koyanagi I, Sonomura K, Naoi T, Ohnishi T, Kaneko N, Sawamoto K, Sato T and Sakaguchi M, Metabolic fingerprints of fear memory consolidation during sleep, *Mol Brain* 14:30, 2021, DOI:10.1186/s13041-021-00733-6
4. Vergara P and Sakaguchi M, Mechanisms underlying memory consolidation by adult-born neurons during sleep, *Front Cell Neurosci* 14(594401):1-7, 2020, DOI/10.3389/fncel.2020.594401
5. Kumar D, Koyanagi I, Carrier-Ruiz A, Vergara P, Srinivasan S, Sugaya Y, Kasuya M, Yu T, Vogt KE, Muratani M, Ohnishi T, Singh S, Teixeira CM, Chérasse Y, Naoi T, Wang S, Nondhalee P, Osman BAH, Kaneko N, Sawamoto K, Kernie SG, Sakurai T, McHugh TJ, Kano M, Yanagisawa M and Sakaguchi M, Sparse activity of hippocampal adult-born neurons during REM sleep is necessary for memory consolidation, *Neuron* 107:552-65, 2020, DOI:10.1016/j.neuron.2020.05.008

運動経験に依存した 中枢回路再編成の臨界期の解明



研究代表者

能瀬 聡直

東京大学大学院新領域創成科学研究科

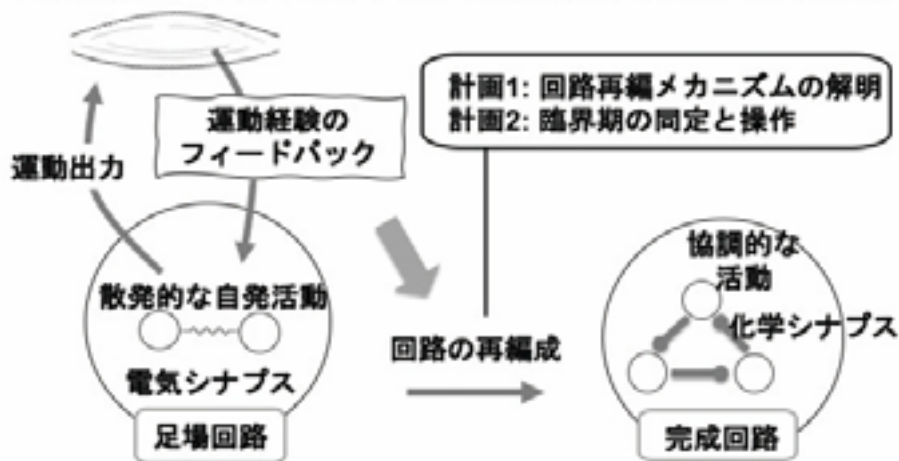
動物は自身が生み出す運動の結果を常にモニターし、その成否に照らして神経回路を再編成することで、柔軟かつ適切な運動制御を可能とします。発生・発達期に特に顕著なこの可塑性は動物が適応的な行動を実現するのに必須の機構ですがその仕組みは不明です。本研究では申請者らのグループが進めてきたコネクトミクス解析により運動回路の全体像が明らかになりつつあるショウジョウバエ幼虫をモデルとしてこの問題に迫ります。これまでに胚発生過程における運動経験が機能的な運動回路の

発達に必須であることを示し、また運動経験の感覚フィードバックの作用を受けて機能を発現し運動回路発達の足場として働くような電気シナプス依存性の神経回路を同定しています。本研究では、さらにこの足場回路が体性感覚フィードバックを介して化学シナプス依存性の完成回路に再編成される過程を解明するとともに、その臨界期制御機構を探ります。

散発的な自発活動は発生期の神経系において広く見られ、特にごく初期の活動は電気シナプス依存的に起こることが知られています。視覚系など

の感覚系においては、自発活動（例：retinal wave）と感覚経験の双方が感覚地図を精密化することが知られています。一方、運動系における自発活動や感覚入力役割についてはこれまでほとんど研究されてきませんでした。本研究では「自発活動により自ら生む未熟な運動の結果を体性感覚フィードバックによりモニターすることで機能的な回路を自己編成する」という運動回路の発生のモデルを提出し、種を越えて働くような臨界期生物学の基本原理を明らかにすることで領域に貢献したいと考えています。

運動経験に依存した中枢回路再編成の臨界期の解明



1. Zeng X, Komanome Y, Kawasaki T, Inada K, Jonaitis J, Pulver SR, Kazama H, Nose A. An electrically coupled pioneer circuit enables motor development via proprioceptive feedback in *Drosophila* embryos *Current Biology* 31, 5327-5340.e5 (2021), doi: 10.1016/j.cub.2021.10.005
2. Hiramoto A, Jonaitis J, Niki S, Kohsaka H, Fetter RD, Cardona A, Pulver SR, Nose A, Regulation of coordinated muscular relaxation by a pattern-regulating intersegmental circuit, *Nat. Commun.* 12:2943 (2021) doi: 10.1038/s41467-021-23273-y
3. *Kohsaka H, Zwart M, Fushiki A, Fetter R, Truman J, Cardona A, *Nose A. Regulation of forward and backward locomotion through intersegmental feedback circuits in *Drosophila* larvae. *Nat. Commun.* 10:2654 (2019) doi: 10.1038/s41467-019-10695-y.
4. Takagi S, Cocanougher BT, Niki S, Miyamoto D, Kohsaka H, Kazama H, Fetter RD, Truman JW, Zlatic M, Cardona A, *Nose A. Divergent Connectivity of Homologous Command-like Neurons Mediates Segment-Specific Touch Responses in *Drosophila*. *Neuron* 96(6):1373-1387 (2017) doi: https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.10.030
5. Matsunaga T, Kohsaka H, *Nose A. Gap junction-mediated signaling from motor neurons regulates motor generation in the central circuits of larval *Drosophila*. *J Neurosci.* 37: 2045-2060 (2017) doi: 10.1523/JNEUROSCI.1453-16.2017

視覚野の臨界期神経可塑性における分子モーターKIF5Aの機能の解明



研究代表者

廣川 信隆

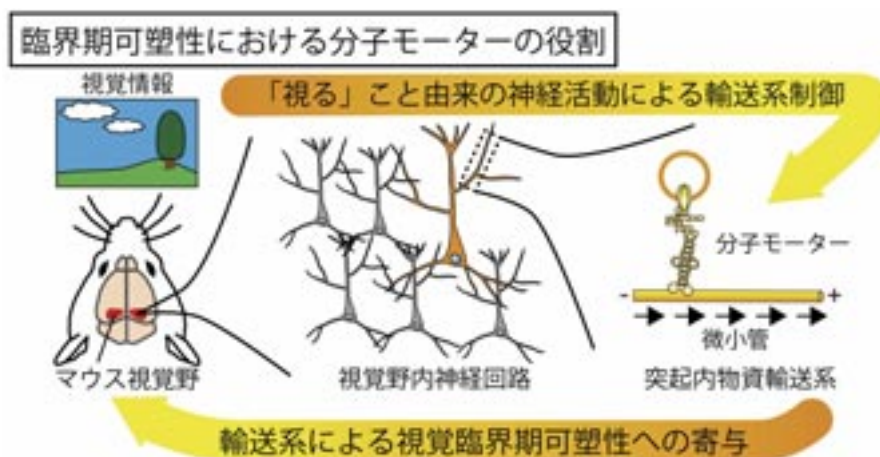
東京大学・大学院医学系研究科

我々の脳を構成する神経細胞は高度に発達した突起構造を有しています。また、これら突起同士の結びつきによって構成されるシナプスを介した情報伝達を素子として、脳内では機能的な高次情報処理システムが構築されています。この高次情報処理システムはヒトや動物が外界からの視覚情報を処理する際にも必要であり、大脳皮質内の視覚野がその役割を担っています。視覚野には発達期において臨界期と呼ばれる可塑性が一過的に高まる時期が存在し、マウスにおいては生後21日から35日の期間がそれにあたります。臨界期視覚野での神経活動及びシナプスの構造変化についてはこれまで様々なことが解明されてきましたが、神経突起内部における分子機構の実態については不明

な部分が多いのが現状です。

一方で、我々の研究グループはこれまでに細胞の機能・形態・生存に必須である細胞内輸送系に着目した研究を推進することで、輸送機構の主役である微小管をレールとする分子モータータンパク質（KIFs）を発見しました。KIFsは神経細胞内で多様な機能分子を巧妙に輸送する分子機構を有し、脳の高次機能、神経回路網形成等重要な生命現象を司っていることが分かってきています。特に近年の研究では、脳高次機能の発達に重要な役割を担っているKIFsは正常な輸送を行う上で神経細胞の活性を必要としており、さらには活性を契機としてそれら自身の輸送ステータスをも変化させるということが判明したのです。臨界期の視覚野内神経細胞も同様に

神経回路の正常な機能を発揮する上で適正な活性のパターンを必要としています。したがって、臨界期における正常な視覚野の発達において必須となる神経細胞の活性は、樹状突起内における輸送ステータスを逐一変化させていることが予想され、KIFsが視覚臨界期中の可塑性に大いに寄与している可能性が考えられます。そこで本研究では、樹状突起内でグルタミン酸受容体を能動的に輸送する分子モーターに着目し、臨界期中での暗黒飼育・明環境刺激を施したマウスを用いた分子細胞生物学的解析を実施することで、視覚発達期の可塑性における神経突起内分子メカニズムの実態解明を目指します。



1. Iwata, S., Mo. Morikawa, Y. Takei, and N. Hirokawa. An activity-dependent local transport regulation via degeneration and synthesis of KIF17 underlying cognitive flexibility. *Science Advances*. 2020; 6:eabc8355 (published on line: 16 Dec 2020)
2. Alsabban, AH., Mo. Morikawa, Y. Tanaka, Y. Takei, and N. Hirokawa. Kinesin Kif3b mutation reduces NMDAR subunit NR2A trafficking and causes schizophrenia-like phenotypes in mice. *EMBO Journal*. 2019 Nov 20:e101090. doi: 10.15252/embj.2018101090. [Epub ahead of print]
3. Yin, X., Y. Takei, M. A. Kido and N. Hirokawa. Molecular motor KIF17 is fundamental for memory and learning via differential support of synaptic NR2A/2B levels. *Neuron* 70: 310-325, 2011. DOI 10.1016/j.neuron.2011.02.049
4. Setou, M., T. Nakagawa, D. H. Seog, and N. Hirokawa. Kinesin superfamily motor protein KIF17 and mLin-10 in NMDA receptor-containing vesicle transport. *Science* 288(5472): 1796-1802, 2000.
5. Hirokawa, N. Kinesin and dynein superfamily proteins and the mechanism of organelle transport. *Science* 279(5350): 519-526, 1998.

臨界期を決定する ペリニューロナルネット成熟機構の解明

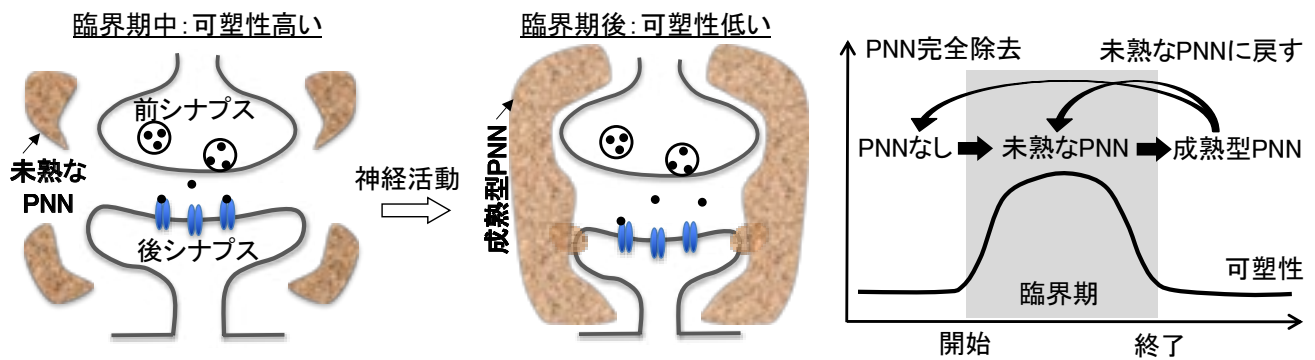


研究代表者
宮田 真路
東京農工大学・農学部

成 体脳の体積の約20%を占める細胞外空間は、細胞外マトリクスによって満たされています。ペリニューロナルネット（神経細胞周囲網PNN）は、Camillo Golgiによって100年以上も前に発見された中枢神経系に特徴的な細胞外マトリクスであり、神経細胞の細胞体と近位樹状突起を網目状に取り囲んでいます。大脳皮質においてPNNは、パルプアルブミンを発現する抑制性神経細胞（PV細胞）の周囲に選択的に形成されます。2002年に、PNNを分解する酵素を視野に注入すると、PNNが除去され臨界期可塑性が回復するという重要な発見がなされました。不溶性の凝集体であるPNNはシナプスを取り囲んでおり、既

存のシナプスを物理的に安定化させる一方で、新たなシナプスの形成を阻害するため神経回路の再編成を妨げると考えられています。しかし最近の研究から、PNNの形成は臨界期前に始まるということが知られており、PNNが単にブレーキ分子であるという考えでは説明できません。そこで本研究では、「未熟なPNN」が「成熟したPNN」に変化することが臨界期終了のスイッチとしてはたらくという仮説を検証します。そのためには、「未熟なPNN」が「成熟したPNN」へ変化する分子メカニズムを解明する必要があります。そこで、PNNに含まれる分子を網羅的に捕捉・同定する手法を確立します。PNN成熟の鍵となる分子を見つけ、そ

の発現を制御することによって、PNNの成熟を人為的に操作することを目指します。さらに、ライブイメージングによってPNNの動態を可視化する手法を開発します。そして、PNNがこれまで想定されていたように静的な構造なのか、それともダイナミックな構造なのか検証します。また、シナプスのイメージングを組み合わせることで、シナプスとPNNの時空間的な関連を解析します。このように、PNNを「見る技術」と、「操作する技術」を組み合わせることによって、PNNの成熟が臨界期を決定する分子機構の解明を目指します。



臨界期前後におけるPNNの成熟と神経可塑性

（左）未熟なPNNは、臨界期後に成熟型PNNに移行する。本研究では、移行に関わるPNN成分を探索する。
（右）過去の研究ではPNNを除去していたが、本研究ではPNNの成熟度を操作することを目指す。

1. Sugitani K, Egorova D, Mizumoto S, Nishio S, Yamada S, Kitagawa H, Oshima K, Nadano D, Matsuda T, Miyata S. Hyaluronan degradation and release of a hyaluronan-aggrecan complex from perineuronal nets in the aged mouse brain. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects* 1865, 129804 (2021)
2. Takechi M, Oshima K, Nadano D, Kitagawa H, Matsuda T, Miyata S. A pericellular hyaluronan matrix is required for the morphological maturation of cortical neurons. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects* 1864, 129679 (2020)
3. Miyata S, Kitagawa H. Chondroitin 6-Sulfation Regulates Perineuronal Net Formation by Controlling the Stability of Aggrecan. *Neural Plasticity* 2016, 1305801 (2016)
4. Takeuchi K, Yoshioka N, Higa Onaga S, Watanabe Y, Miyata S, Wada Y, Kudo C, Okada M, Ohko K, Oda K, Sato T, Yokoyama M, Matsushita N, Nakamura M, Okano H, Sakimura K, Kawano H, Kitagawa H, Igarashi M. Chondroitin sulphate N-acetylgalactosaminyl-transferase-1 inhibits recovery from neural injury. *Nature Communications* 4, 2740 (2013)
5. Miyata S, Komatsu Y, Yoshimura Y, Taya C, Kitagawa H. Persistent cortical plasticity by upregulation of chondroitin 6-sulfation. *Nature Neuroscience* 15, 414-422 (2012)

臨界期獲得の分子メカニズムと成熟脳の臨界期への誘導



研究代表者

鈴木 崇之

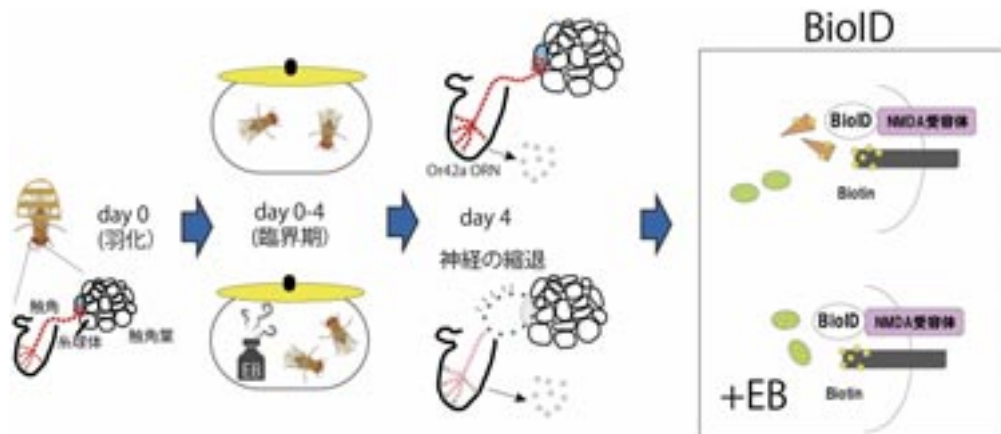
東京工業大学・生命理工学院

動物の体内では無数の神経が回路を形成していて、基本的な生命維持から、身体運動、さらに高次な認知機能に至るまで、生存に欠かせない機能を担っています。生まれつき、あるいは生後でも傷害などの理由で神経の機能を失うと、通常の世界生活が困難になります。このような場合に正常な神経機能を取り戻すためには、神経回路の再建が不可欠です。神経には活動依存的にシナプスの形成や結合、伝達効率を変化させる可塑性が存在します。例えば、運動療法（リハビリテーション）は、特定の神経活動を活性化させることにより神経系の可塑

的变化を誘発し、訓練終了後も神経系の変化が維持されることを利用して神経の機能を回復させるために行われます。このように神経可塑性は神経の機能回復には不可欠な神経の特性のひとつで、この神経可塑性が発達時に一時的に高まる時期が「臨界期」です。

神経回路の可塑性は臨界期を過ぎると失われていくことが知られています。羽化した後のショウジョウバエを酪酸エチル（EB）の匂いに曝すと、EBを受容する嗅覚神経の軸索が縮退するという現象が臨界期（0-4日）にしか起こらないことが近年発見されま

した。そこで、この系を利用して臨界期に関わる分子の探索、同定された分子の臨界期における機能の遺伝的解析をおこないます。これらの実験から、神経が臨界期における可塑性を獲得するのに必要十分な分子が同定され、臨界期が終了した神経を臨界期状態に戻し、超可塑性を再獲得できるかもしれません。成体で臨界期を獲得する方法が確立されれば、神経の機能回復に大きく貢献できると考えられます。確立された分子経路は、より高等な生物の臨界期の獲得の分子機構と共通している点が多くあると予想されています。



1. Takechi H, Hakeda-Suzuki S, Nitta Y, Ishiwata Y, Iwanaga R, Sato M, Sugie A, Suzuki T. (2021) **Glial insulin regulates cooperative or antagonistic Golden goal/Flamingo interactions during photoreceptor axon guidance.** *Elife*. 2021 Mar 5;10:e66718. doi: 10.7554/eLife.66718.
2. Kawamura H, Hakeda-Suzuki S, Suzuki T. (2021) **Activity-dependent endocytosis of Wingless regulates synaptic plasticity in the Drosophila visual system.** *Genes Genet Syst*. 2021 Feb 11;95(5):235-247. doi: 10.1266/ggs.20-00030. Epub 2021 Feb 6.
3. Araki T, Osaka J, Kato Y, Shimozono M, Kawamura H, Iwanaga R, Hakeda-Suzuki S, Suzuki T. (2020) **Systematic identification of genes regulating synaptic remodeling in the Drosophila visual system** *Genes Genet Syst*. 2020 Aug 27;95(3):101-110. doi: 10.1266/ggs.19-00066.
4. Suzuki T, Oochi K, Hakeda-Suzuki S, Suzuki T. (2018) **Transplantation of photoreceptor precursor cells into the retina of an adult Drosophila .** *Dev Growth Differ*. 2018 Sep;60(7):442-453. doi: 10.1111/dgd.12545.
5. Hakeda-Suzuki S, Takechi H., Kawamura H., Suzuki T. (2017) **Two receptor tyrosine phosphatases dictate the depth of axonal stabilizing layer in the visual system.** *Elife* 2017;6:e31812 doi: 10.7554/eLife.31812

臨界期操作が嗅覚刷り込み記憶に及ぼす影響



研究代表者

坂野 仁

福井大学・学術研究院医学系部門

個体や種の生存に関わる本能行動は、経験から学ばなくても遺伝的にプログラムされています。ところがこれら先天的行動は、新生仔の臨界期に環境から入力する感覚刺激によって可塑的な変化を受ける事が知られています。最近当グループでは、嗅覚系の臨界期を特定するため出生直後から期間を変えて鼻腔閉塞を行いました。この実験では生後8日を超えて閉塞を継続すると、糸球体内でのシナプス形成や成長後の社会行動に障害が出ます。閉塞を7日より前に解除

すると目立った異常が認められないことから、嗅覚系の臨界期はマウスの場合、概ね生後一週間と考えられています。

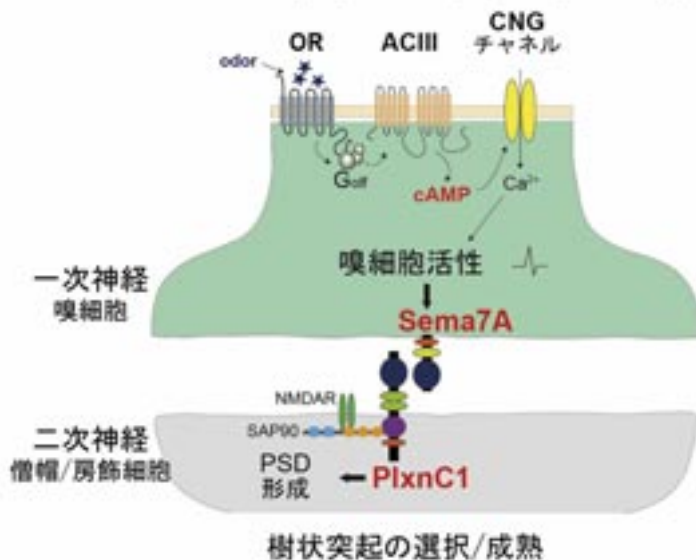
新生仔期の臨界期に特定の匂いを嗅がせると、それに反応性の嗅細胞に於いて Sema7A の発現が上昇します。例えばマウスに中性の匂いバニリンを臨界期に嗅がせると、バニリンに対して感度が上昇するのみならずそれを好むようになるのです。同様の可塑的变化は忌避性の匂い物質についても観察され、刷り込み記憶にはストレ

ス緩和作用の有る事が確認されました。ちなみに Sema7A シグナルをブロックしたノックアウト(KO)や臨界期に鼻腔を閉塞したマウスでは、他個体を避ける ASD (autism spectrum disorders) 様の行動異常が生じます。

当グループでは、刷り込み記憶に誘引的な質感を付与する物質を特定する為、いくつかの脳内ホルモンを検討しました。その結果オキシトシン(Oxt)に着目して Oxt の KO マウスで刷り込み実験を行なったところ、刷り込まれた匂いに対する感度は上昇するものの、それに対する嗜好性の変化は見られない事が判明しました。この KO マウスに対し、様々な時期に Oxt の腹腔内注射を行うと、臨界期に投与を受けたものに限り社会行動の異常に改善が認められました。これらの実験により、刷り込み記憶に対する誘引的な質感の付与に、新生仔の臨界期に発現する Oxt が関与している事が示唆されました。

今回、本研究プロジェクトで実施予定の研究では、Sema7A シグナルの刷り込みに於ける作用機序の理解と PlxnC1 によって期間を限定される臨界期の人為的な操作、更には Oxt を介した刷り込み記憶に対する正の価値付けメカニズムの解明を目指します。

Sema7A/PlxnC1シグナルによる シナプス強化



1. Mori, K. and Sakano, H. Olfactory circuitry and behavioral decisions. *Annu. Rev. Physiol.* **83**, 231-256 (2021).
2. Inoue, N., Nishizumi, H., Ooyama, R., Mogi, K., Nishimori, K., Kikusui, T. and Sakano, H. The olfactory critical period is determined by activity-dependent Sema7A/PlxnC1 signaling within glomeruli. *eLife* **10**, e65078 (2021).
3. Inoue, N., Nishizumi, H., Naritsuka, H., Kiyonari, H., and Sakano, H.: Sema7A/PlxnC1 signaling triggers the activity-dependent olfactory synapse formation. *Nature Commun.* **9**, 1842 (2018).
4. Inokuchi, K., Imamura, F., Takeuchi, H., Kim, R., Okuno, H., Nishizumi, H., Bito, H., Kikusui, T., and Sakano, H.: Nrp2 is sufficient to instruct circuit formation of mitral-cells to mediate odor-induced attractive social responses. *Nature Commun.* **8**, 15977 (2017).
5. Saito, H., Nishizumi, H., Suzuki, S., Matsumoto, H., Ieki, N., Abe, T., Kiyonari, H., Morita, M., Yokota, H., Hirayama, N., Yamazaki, T., Kikusui, T., Mori, K., Sakano, H.: Immobility responses are induced by photoactivation of a single glomerular species responsive to fox odor TMT. *Nature Commun.* **8**, 16011 (2017).

臨界期の母体ストレスが惹起する新奇のGABA-アセチルコリン神経回路



研究代表者

福田 敦夫

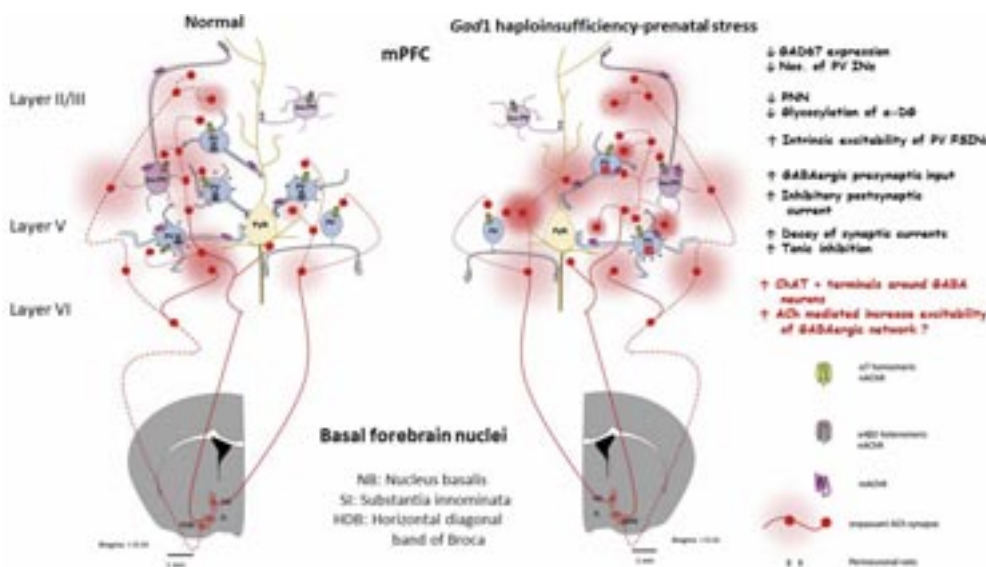
浜松医科大学・医学部

申請者は胎生期の GABA_A 受容体作用に着目し、神経発生・移動・シナプス形成に必須であると考え、胎児期の GABA 作用が障害されたことによる脳の発達異常に着目しています。統合失調症の遺伝子リスクとして、GABA 合成酵素 GAD67 をコードする *GADI* やバルブアルブミン (PV) 陽性 GABA 細胞の異常は、多くの遺伝疫学研究で証明されています。一方で、環境因子としての妊娠中のストレスにも多くの疫学研究のエビデンスがあります。興味深いことに、このストレス脆弱性の臨界期は、基底核原基で発生した GABA 細胞が脳表に

沿って移動して、脳室帯で発生して皮質板を放射状に移動してきた錐体細胞と大脳皮質で会合する時期と一致します。このことに着目し、*Gad1* ヘテロ欠損マウス胎仔の母体へ拘束ストレスを加えることで、内側基底核原基での GABA 細胞の発生を選択的に阻害し、成長後の内側前頭前野 (mPFC) の PV 陽性 GABA 細胞が減少し、統合失調症や自閉症に類似の脳波や行動の異常が誘導される **Two-hit モデル** を作りました。ところが電気生理学的解析では、微小抑制性シナプス後電流頻度の減少にもかかわらず、自発性と誘発性抑制性シナプス後電流では頻

度と振幅が増大するという、矛盾する結果に頭を悩ませていました。そこで、このモデルでは GABA 細胞に何らかの興奮性入力が誘導されていると仮説を立てました。そこで行った DNA メチル化と microarray 解析の結果、大脳基底核原基での細胞発生において GABA 細胞からアセチルコリン (ACh) 細胞への運命転化が起こった可能性を示唆する大変驚くべき結果を得ました。さらに、mPFC の GABA 細胞において ACh 神経終末が増加していました。統合失調症患者で喫煙率が高いことは以前からよく知られているが、ACh のニコチン性受容

体の遺伝子異常も統合失調症や自閉症スペクトラム障害で報告されています。以上の実験結果と先行研究の成果をもとに、ACh 細胞発生・分化の転写因子の発現時期を臨界期と捉え、臨界期にエビジェネティクに誘導された ACh 細胞によって GABA 神経回路形成が更新されたと考えました。本研究ではこの仮説を証明し、その詳細を明らかにしたいと思います。



1. Aoto, K., Kato, M., Akita, T., Nakashima, M., Mutoh, H., Akasaka, N., Tohyama, J., Nomura, Y., Hoshino, K., Ago, Y., Tanaka, R., Epstein, O., Ben-Haim, R., Heyman, E., Miyazaki, T., Belal, H., Takabayashi, S., Ohba, C., Takata, A., Mizuguchi, T., Miyatake, S., Miyake, N., Fukuda, A., Matsumoto, N., Saito, H., ATP6V0A1 encoding the $\alpha 1$ -subunit of the V0 domain of vacuolar H⁺-ATPases is essential for brain development in humans and mice. *Nature Communications*, 12: 2107, 2021.
2. Tochitani, S., Furukawa, T., Bando, R., Kondo, S., Ito, T., Matsushima, Y., Kojima, T., Matsuzaki, H. and Fukuda, A. GABA_A receptors and maternally derived taurine regulate the temporal specification of progenitors of excitatory glutamatergic neurons in the mouse developing cortex. *Cerebral Cortex*, x, bhab106, 2021.
3. Watanabe M, Zhang J, Mansuri MS, Duan J, Karimy JK, Delpire E, Alper SL, Lifton RP, Fukuda A, Kahle KT. Developmentally regulated KCC2 phosphorylation is essential for dynamic GABA-mediated inhibition and survival. *Science Signaling*, 12: eaaw9315, 2019.
4. Kakizawa, K, Watanabe, M, Mutoh, H, Okawa, Y, Yamashita, M, Yanagawa, Y, Itoi, K, Suda, T, Oki, Y, Fukuda, A. A novel GABA-mediated corticotropin-releasing hormone secretory mechanism in the median eminence. *Science Advances* 2, e1501723, 2016.
5. Egawa, K., Kitagawa, K., Inoue, K., Takayama, M., Takayama, C., Saitoh, S., Kishino, T., Kitagawa, M. and Fukuda, A. Decreased tonic inhibition in cerebellar granule cells causes motor dysfunction in a mouse model of Angelman syndrome. *Science Translational Medicine* 4: 163ra157, 2012.

ミクログリアによる異種感覚の可塑性構築機序



研究代表者

竹田 育子

名古屋大学・大学院分子細胞学

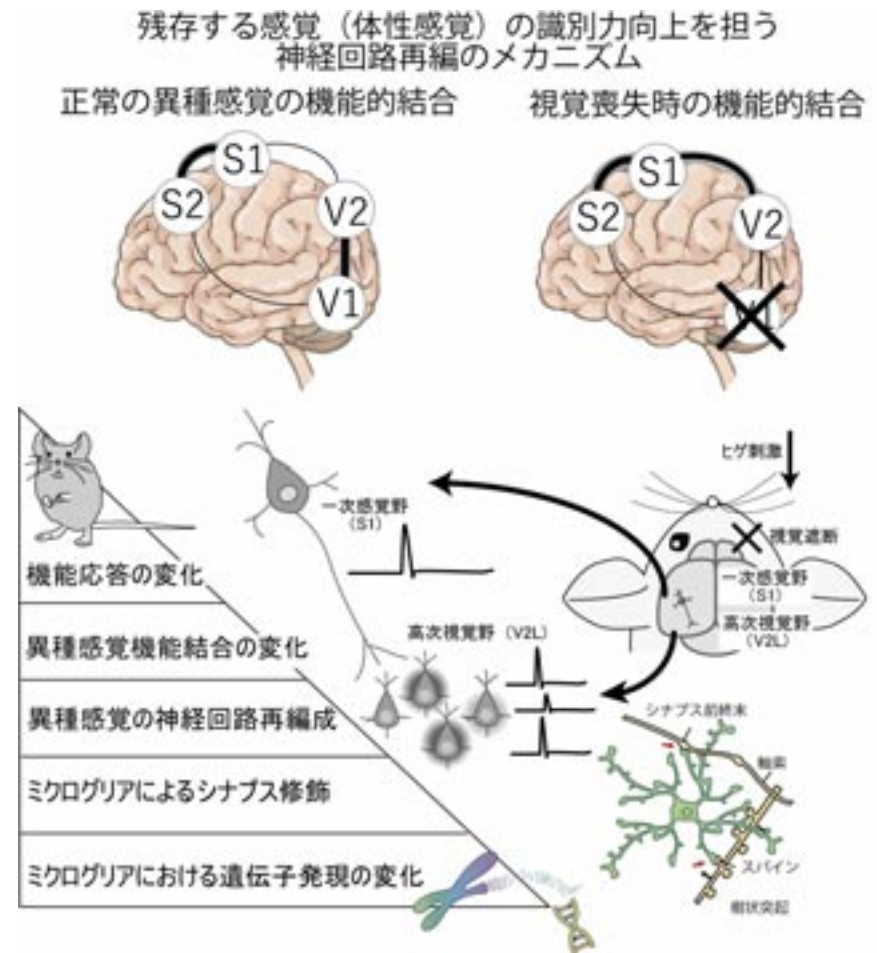
一つの感覚喪失・除去において異種感覚の可塑性が知られています。これは盲のヒトが点字を使用するときに視覚野を使うなど失われた感覚領野を残存する感覚が利用し、残存する感覚の識別力の向上に寄与すると言う概念です。感覚除去時には失われた感覚野においてシナプス除去が起こりますが、近年そのシナプス除去過程に脳内のグリア細胞の一種であるミクログリアが関与していることが明らかとなりました。

そこで本研究では異種感覚の可塑性に着目し、開眼前のマウスに単眼遮蔽を行い、先天性盲と同じ状態で実験に用いることとしました。この単眼遮蔽マウスにおいて高次視覚野でのひげ刺激に対する神経機能応答の変化を二光子顕微鏡下でカルシウムイメージングにより検討します。さらに単眼遮蔽による神経回路の機能的結合の変化を抽出します。そして結合変化を誘導するミクログリアの遺伝子発現変化を探索することにより神経回路編成におけるミクログリアの役割とその分子基盤までを階層的に検討します。

さらに臨床的な報告から先天性盲のヒトは統合失調症発症に抵抗性を有することが知られています。そのた

め Schnurri-2 遺伝子欠損を持つ統合失調症モデルマウス群およびこの統合失調症モデルマウスに先天的視覚遮断を行った群を比較し、統合失調モデルマウスに認められた作業記憶や

社会的行動の異常の変化を検証します。さらにこの変化と神経回路編成を結びつけ、その回路編成におけるミクログリアの関与を検証します。



1. Nakamura K, Moorhouse AJ, Cheung DL, Eto K, Takeda I, Rozenbroek PW, Nabekura J. Overexpression of neuronal $K_{v}1.1$ co-transporter enhances dendritic spine plasticity and motor learning. *The Journal of Physiological Sciences*. 69: 453-463, 2019.
2. Ishikawa T, Eto K, Kim SK, Wake H, Takeda I, Horiuchi H, Moorhouse AJ, Ishibashi H, Nabekura J. Cortical astrocytes prime the induction of spine plasticity and mirror image pain. *Pain*. 159: 1592-1606, 2018.
3. Eto K, Kim SK, Takeda I, Nabekura J. The roles of cortical astrocytes in chronic pain and other brain pathologies. *Neuroscience Research*. 126: 3-8, 2018.
4. Takeda I, Takahashi T, Ueno H, Morino H, Ochi K, Nakamura T, Hosomi N, Kawakami H, Hashimoto K, Matsumoto M. Autosomal recessive Andersen-Tawil syndrome with a novel mutation L94P in Kir2.1. *Neurology and Clinical Neuroscience*, 4: 131-137, 2013.

ハエ歌識別学習を用いた 臨界期可塑性の機構解明への挑戦



研究代表者

上川内 あづさ

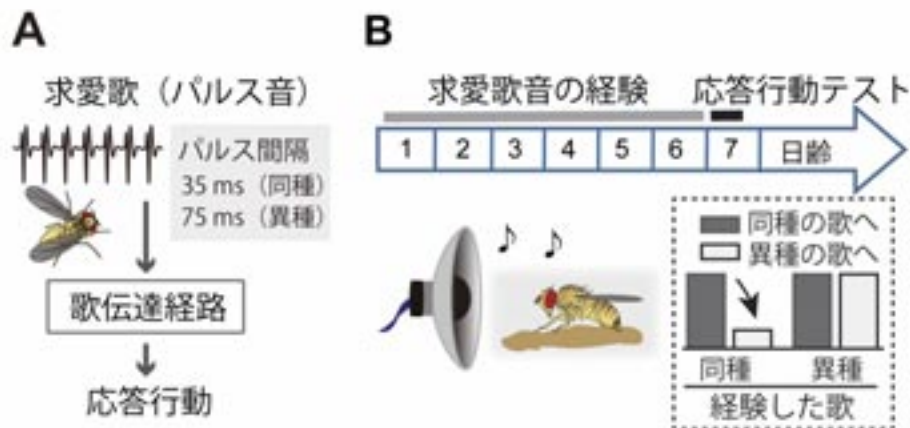
名古屋大学・大学院理学研究科

幼児は「臨界期」と呼ばれる特定の時期に周囲の会話を聞くことで、その言語固有の特徴音を識別する能力を発達させます。近年、成熟した動物でこの臨界期を再開できる可能性が示されてきました。これは、臨界期での可塑性を担う神経機構が、臨界期の人為的な再開誘導の標的になりうることを意味しています。一方で近年、私たちの研究グループは、音声認識学習機構の研究を進めるモデルとして、キイロショウジョウバエの歌識別学習パラダイムを確立しました。この現象は、歌を聞かずに育ったキイロ

ショウジョウバエは同種の歌と異種の歌を区別した行動は取らない一方で、同種の歌を聞きながら育ったハエは、同種の歌に選択的に応答行動できるようになる、という興味深いものです。この、ハエが示す学習現象は、ヒトの音声認識能力の発達とも似通った性質を持っています。そのため、ハエの歌識別学習機構を理解することで、脊椎動物とも共通するメカニズムに迫れる可能性があります。キイロショウジョウバエは、その豊富な分子遺伝学を駆使して、神経細胞の機能や活動、また遺伝子発現などを自在に操作

できるため、メカニズム解明にはとても有用なモデル動物です。そこで本提案では、この実験的な優位性を駆使して、ハエ歌識別学習を用いた臨界期可塑性の機構解明に挑戦します。ヒトと進化的にかけ離れたキイロショウジョウバエを用いた本研究を進めることで、脊椎動物とも共通する一般原理の抽出や、多様性の理解に貢献したいと考えています。

ハエの歌識別学習



- Kim H, Horigome M, Ishikawa Y, Li F, Lauritzen J S, Card G, Bock D D, [Kamikouchi A](#) (2020). Wiring patterns from auditory sensory neurons to the escape and song-relay pathways in fruit flies. *J Comp Neurol*. doi: 10.1002/cne.24877.
- Ishimoto H, [Kamikouchi A](#) (2020). A feedforward circuit regulates action selection of pre-mating courtship behavior in female *Drosophila*. *Curr Biol*. 30, 396-407.
- Yamada D, Ishimoto H, Li X, Kohashi T, Ishikawa Y, [Kamikouchi A](#) (2018). GABAergic local interneurons shape female fruit fly response to mating songs. *J Neurosci*. 38(18), 4329-4347.
- Li X, Ishimoto H, [Kamikouchi A](#) (2018). Auditory experience controls the maturation of song discrimination and sexual response in *Drosophila*. *eLife*. 7, e34348.
- [Kamikouchi A](#), Inagaki HK, Effertz T, Fiala A, Hendrich O, Göpfert MC, Ito K (2009). The neural basis of *Drosophila* gravity sensing and hearing. *Nature (Article)* 458, 165-171.

認知学習と精神疾患病態の臨界期におけるドーパミン神経伝達機構の解析



研究代表者

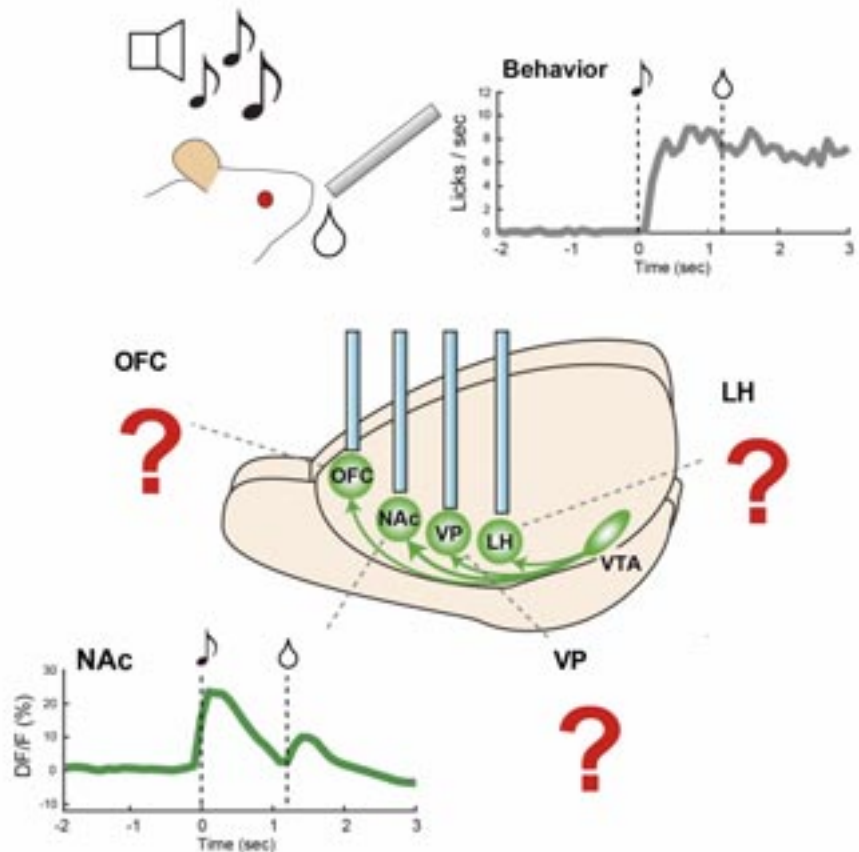
尼田 貴俊

大阪大学蛋白質研究所・高次脳機能学研究室

精神疾患は遺伝-環境相互作用により発症する複合疾患です。精神症状の発症には臨界期が存在し、思春期での社会相互作用などが環境要因として関与しています。私たちは臨界期での社会的孤立ストレスにより発症する精神疾患遺伝モデルマウスを解析し精神疾患病態を解析してきました(Sakurai et al., *PLoS ONE* 2021; Hikida et al., *Neurosci Res* 2020; Niwa et al., *Science* 2013)。精神疾患病態として神経回路の可塑性変化が想定されています(Macpherson & Hikida, *Psychiatry Clin Neurosci* 2019)。私たちはこれまでに大脳基底核神経回路において各神経回路の役割とドーパミン入力による神経回路の可塑性変化を明らかにしてきました(Hikida et al., *PNAS* 2013; Hikida et al., *Neuron* 2010)。しかしながら、遺伝-環境相互作用によりどのように神経回路動態が変化するかはわかっていません。そこで本研究では、臨界期での社会的孤立ストレスにより発症する精神疾患遺伝モデルマウスを用いて、神経回路病態を明らかにすることを目的とします。特に、ドーパミン動態と大脳基底核神経回路に着目し、認知行動中のドーパミンイメージングおよび大脳基

底核神経回路特異的なカルシウムイメージングを行うことで、認知行動における神経回路機構を明らかにします。さらにモデルマウスの神経回路病態を同定し、神経回路操作による認知行動の正常化を試みます。これらの実

験データから、認知行動の回路機構の理論化を行い、臨界期の操作・再開における標的を推定します。本研究により、精神疾患の発症における臨界期機構の解明へとつなげます。



1. Sakurai K, Itou T, Morita M, Kasahara E, Moriyama T, Macpherson T, Ozawa T, Miyamoto Y, Yoneda Y, Sekiyama A, Oka M, Hikida T*. (2021) Effects of Importin $\alpha 1$ /KPNA1 deletion and adolescent social isolation stress on psychiatric disorder-associated behaviors in mice. *PLoS ONE*, 16(11): e0258364.
2. Hikida T*, Morita M, Kuroiwa M, Macpherson T, Shuto T, Sotogaku N, Niwa M, Sawa A, Nishi A. (2020) Adolescent psychosocial stress enhances sensitization to cocaine exposure in genetically vulnerable mice. *Neurosci Res*, 151:38-45.
3. Macpherson T, Hikida T*. (2019) The role of basal ganglia neurocircuitry in the pathology of psychiatric disorders. *Psychiatry Clin Neurosci*, 73(6): 289-301.
4. Hikida T*, Yawata S, Yamaguchi T, Danjo T, Sasaoka T, Wang Y, Nakanishi S*. (2013) Pathway-specific modulation of nucleus accumbens in reward and aversive behavior via selective transmitter receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 110(1): 342-347.
5. Hikida T, Kimura K, Wada N, Funabiki K, Nakanishi S. (2010) Distinct roles of synaptic transmission in direct and indirect striatal pathways to reward and aversive behavior. *Neuron*, 66(6): 896-907.

臨界期における小脳への体性感覚経路変化を導く電気的活動の解明



研究代表者

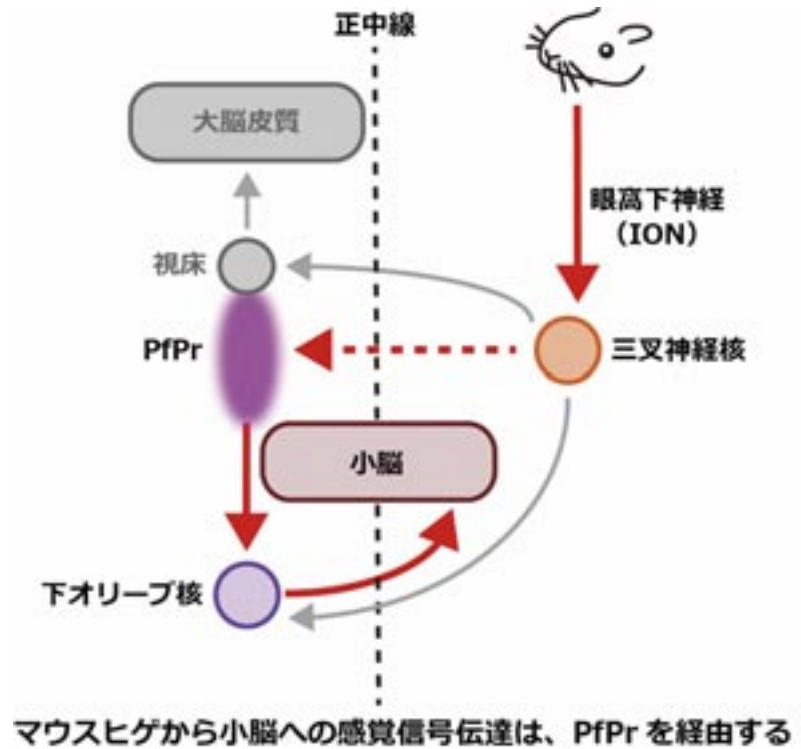
久保 怜香

広島大学・大学院医系科学研究科

体性感覚は生物が生存していく上で極めて重要ですが、生まれたばかりの動物の感覚機能は未成熟で、生後発達の過程で徐々に獲得されていきます。このプロセスと並行して、体性感覚に関わる神経回路についても、必要なシナプスの安定化・不必要なシナプスの刈り込みのプロセスを経ることにより、大規模な神経回路の再編成が起こります。これが正常に起こるためには、臨界期に適切な環境にさらされて物に触れる経験を積むことにより、体性感覚に関わる神経細胞が電気的に活動し神経回路に沿って信号が伝達されることが必須です。この過程が阻害されると、正常な神経回路形成が行われず、発達障害等の一因となると考えられています。本研究では、臨界期の体性感覚経路構築に必要な電気的活動及びその活動発生の分子メカニズムを明らかにすることを目的とします。マウスヒゲ領域から小脳への体性感覚経路をモデルとし、まずはその経路の生後発達変化過程の実態を解析します。この経路は成熟すると視床—中脳領域 area parafascicularis prerubralis (PfPr) を

中継することが私たちの研究 (Kubo, 2018) により明らかになっているため、これを足掛かりにオプトジェネティクスや薬理学的手法を用いて生後発達期における信号経路同定を行います。続いて、回路成熟に必要な電気的活動、感覚信号入力パターンや神経

細胞の自発活動を見つけ出し、その電気的活動が必要な時期、臨界期を探索していきます。更にはその電気的活動の分子機序について遺伝子組み換えマウス等により解明することを目指します。



1. Kubo R, Aiba A, Hashimoto K: The anatomical pathway from the mesodiencephalic junction to the inferior olive relays perioral sensory signals to the cerebellum in the mouse. *The Journal of Physiology*, 596: 3775-3791, 2018.

ニューロン内競合に基づく選択的な神経突起リモデリングの分子機構



研究代表者

今井 猛

九州大学・大学院医学研究院

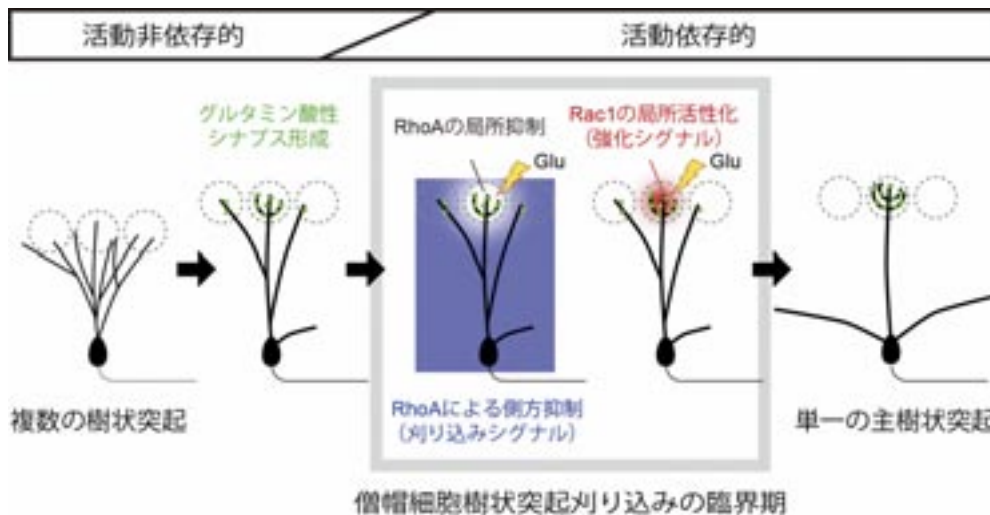
生後発達期の臨界期には神経回路のリモデリングが起こることで特異的な神経回路が作られます。しかしながら、リモデリングの過程において、どのようにして特定の神経突起のみが強化され、それ以外の突起が刈り込まれるのかはよく分かっていません。

神経突起リモデリングには、ニューロン間競合によって生じるものと、ニューロン内競合に基づくものがあると考えられていますが、いずれも競合の実体については不明です。我々は、ニューロン内競合によって特定の神経突起のみが強化され、他の突起が刈り込まれる機構について、嗅球僧帽細胞をモデルとして研究してきました。僧帽細胞は、生後初期には複数の樹状突起を複数の糸球体へと伸ばしていますが、生後1週間以内に単一の

主樹状突起のみを強化し、残りを刈り込みます。

我々は、僧帽細胞の神経突起リモデリングが神経活動に依存して生じることを明らかにしてきました。生後の嗅球においては、感覚入力によらない自発的な神経活動が生じており、これを阻害すると僧帽細胞の樹状突起リモデリングが阻害されます (Fujimoto et al., *bioRxiv* 625616)。これまでの研究により、リモデリング過程で、「勝者」となる樹状突起の強化が生じる仕組みを明らかにしてきました。具体的には、NMDA 受容体の下流で活性化される Rac1 シグナルと、BMPR2 の活性化によって脱抑制される LIMK の両方が存在することで、cofilin を介したアクチンの重合と、樹状突起の強化が生じます (文献1)。一方で、我々は

「勝者」となる樹状突起からの NMDA 受容体入力、「敗者」となる樹状突起の刈り込みをも促進していることを見出しました。更に、このような遠隔作用をもたらすシグナルの同定を進めたところ、RhoA の関与が明らかになりました。RhoA は、「勝者」となる樹状突起においては NMDA 受容体からの局所シグナルによって抑制される一方、遠方にある「敗者」樹状突起では活性化され、刈り込みを促進することが明らかになりつつあります (未発表)。本課題では、RhoA を介したニューロン内側方抑制がニューロン内競合の実体であるという我々の作業仮説を証明するとともに、詳細な分子機構の解明を通してその操作をめざします。



1. Aihara S, Fujimoto S, Sakaguchi R, Imai T. BMPR-2 gates activity-dependent stabilization of primary dendrites during mitral cell remodeling. *Cell Reports* 35, 109276 (2021)
2. Inagaki S, Iwata R, Iwamoto M, Imai T. Widespread inhibition, antagonism, and synergy in mouse olfactory sensory neurons in vivo. *Cell Reports* 31, 107814 (2020)
3. Sakaguchi R, Leiwe MN, Imai T. Tetbow: bright multicolor labeling of neuronal circuits with fluorescent proteins and chemical tags. *eLife* 7, e40350 (2018)
4. Iwata R, Kiyonari H, Imai T. Mechanosensory-based phase coding of odor identity in the olfactory bulb. *Neuron* 96, 1139-1152 (2017)
5. Ke, MT, Nakai Y, Fujimoto S, Takayama R, Yoshida S, Kitajima TS, Sato M, Imai T. Super-Resolution Mapping of Neuronal Circuitry With an Index-Optimized Clearing Agent. *Cell Reports* 14, 2718-2732 (2016)

乳頭体上核—歯状回新生ニューロン間シナプス形成における臨界期の解明



研究代表者

橋本谷 祐輝

同志社大学・大学院脳科学研究科

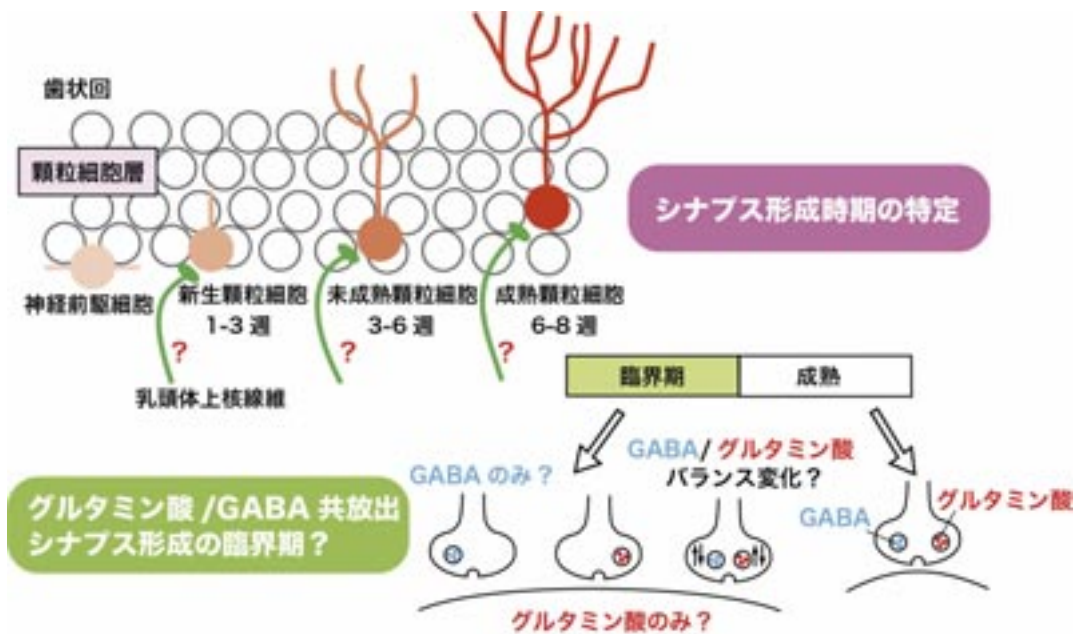
一般的に1つのニューロンは一種類の神経伝達物質を放出すると考えられています。例えば興奮性ニューロンはグルタミン酸を放出し、抑制性ニューロンはGABA、あるいはグリシンを放出します。しかし最近の研究から、成熟した大人の脳において、一部のニューロンがグルタミン酸とGABAの両方の神経伝達物質を同じ神経終末から放出するということがわかってきました。しかし興奮と抑制という相反する作用を持つグルタミン酸とGABAによる共放出の生理的意義はまだよくわかっていません。

最近、私たちは視床下部に位置する

乳頭体上核と呼ばれる脳領域から海馬歯状回の主要な興奮性ニューロンである顆粒細胞へと投射するシナプスにおいてグルタミン酸とGABAが共放出されることを明らかにしました(Hashimotodani et al, *Cell Reports*, 2018)。乳頭体上核と海馬を繋ぐ神経回路は記憶・学習や睡眠・覚醒といった様々な脳機能に重要な役割を果たしています。しかし、こういった脳機能を発揮するためにグルタミン酸とGABAによる共放出がどのように関わっているのかよくわかっていません。さらにこのような共放出シナプスが発達期にどのようにして形成さ

れるのかよくわかっていません。

本研究では、成熟した大人の脳でも新しくニューロンが誕生する歯状回の新生ニューロン(新生顆粒細胞)に焦点を当て、乳頭体上核—歯状回新生ニューロン間シナプスの発達分化のメカニズムを明らかにします。新生ニューロンの発達にともなう機能的なシナプス形成時期を特定するとともに、グルタミン酸とGABAによる共放出が成熟するまでの発達分化過程を調べ、臨界期における共放出シナプス形成のメカニズム解明を目指します。



1. Hashimotodani Y, Karube F, Yanagawa Y, Fujiyama F, Kano M. Supramammillary nucleus afferents to the dentate gyrus co-release glutamate and GABA and potentiate granule cell output. *Cell Reports.*, 25, 2704-2715, 2018.
2. Hashimotodani, Y., Nasrallah, K., Jensen, K.R., Chavez, A.E., Carrera, D., and Castillo, P.E.. LTP at Hilar Mossy Cell-Dentate Granule Cell Synapses Modulates Dentate Gyrus Output by Increasing Excitation/Inhibition Balance. *Neuron* 95, 928-943, 2017.

オルガネラ動態から紐解く 発達期の臨界期回路再編メカニズム



研究代表者

中川 直樹

国立遺伝学研究所・神経回路構築研究室

生後発達期の脳では、臨界期に大規模な神経回路再編が生じ、情報伝達の精确性が向上します。細胞レベルの変化の一つとして、神経細胞は適切な標的軸索とシナプス結合した一部の樹状突起を勝者として成長させ、それ以外の突起は退縮させます。この樹状突起精緻化のメカニズム、特に神経入力を起点とするシグナルが樹状突起選択的成長の駆動力へと変換される細胞内機構には不明な点が多く残されています。

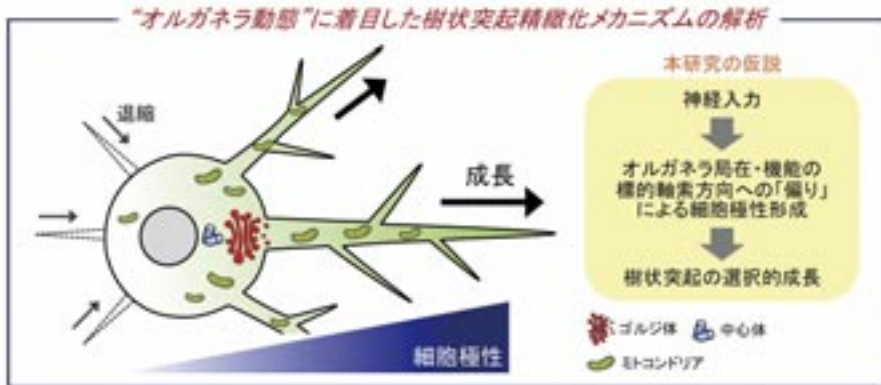
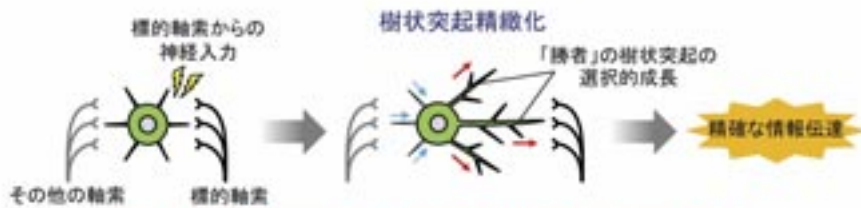
本研究では、発達期の神経細胞内で、オルガネラ局在・機能の標的軸索方向への「偏り」が神経入力依存的に形成され、その細胞極性が樹状突起の選択的成長を駆動するという可能性

を検証します。実験モデルとしては、マウスのヒゲ触覚情報処理を担う大脳皮質体性感覚野バレル回路を用います。発達期神経細胞のオルガネラを単一細胞レベルで可視化し、発達過程での時空間的な動態と、その制御における神経入力の役割を解析します。さらにオルガネラの局在や機能を臨界期特異的に操作し、その影響を樹状突起レベル・回路構造レベルで読み解くことによって、オルガネラ動態という視点から臨界期の樹状突起精緻化・神経回路再編メカニズムの解明を目指します。

これまでに、ゴルジ体による選択的な小胞輸送が樹状突起の選別に関する可能性について検証を進めてお

り、ゴルジ体が、樹状突起精緻化の臨界期に、標的軸索方向に偏った細胞内分布を示すことを見出しています。本研究ではまず、このゴルジ体分布の「偏り」に着目し、発達段階での詳細な局在動態、局在と神経入力との関連、および樹状突起精緻化との因果関係について明らかにしていきます。加えて、ミトコンドリアによる細胞内エネルギー供給や中心体による微小管ネットワーク制御など他のオルガネラ機能が果たす役割についても解析を進め、臨界期の樹状突起精緻化・回路再編におけるオルガネラの役割を包括的に理解したいと考えています。

生後発達期の臨界期における樹状突起精緻化と神経回路再編



1. Nakagawa N*, Plestant C, Yabuno-Nakagawa K, Li J, Lee J, Huang C, Lee A, Krupa O, Adhikari A, Thompson S, Rhynes T, Arevalo V, Stein JL, Molnár Z, Badache A, Anton ES*. Memo1-mediated tiling of radial glial cells facilitates cerebral cortical development. *Neuron* 103: 836-852, 2019 (*co-corresponding author)
2. Nakagawa N, Li J, Yabuno-Nakagawa K, Eom TY, Cowles M, Mapp T, Taylor R, Anton ES. APC sets the Wnt tone necessary for cerebral cortical progenitor development. *Genes and Development* 31: 1679-1692, 2017
3. Nakagawa N, Yagi H, Kato K, Takematsu H, Oka S. Ectopic clustering of Cajal-Retzius and subplate cells is an initial pathological feature in Pomgnt2-knockout mice, a model of dystroglycanopathy. *Scientific Reports* 5: 11163, 2015

光応答性CaMKIIによるiPlasticityの分子メカニズムの解明



研究代表者

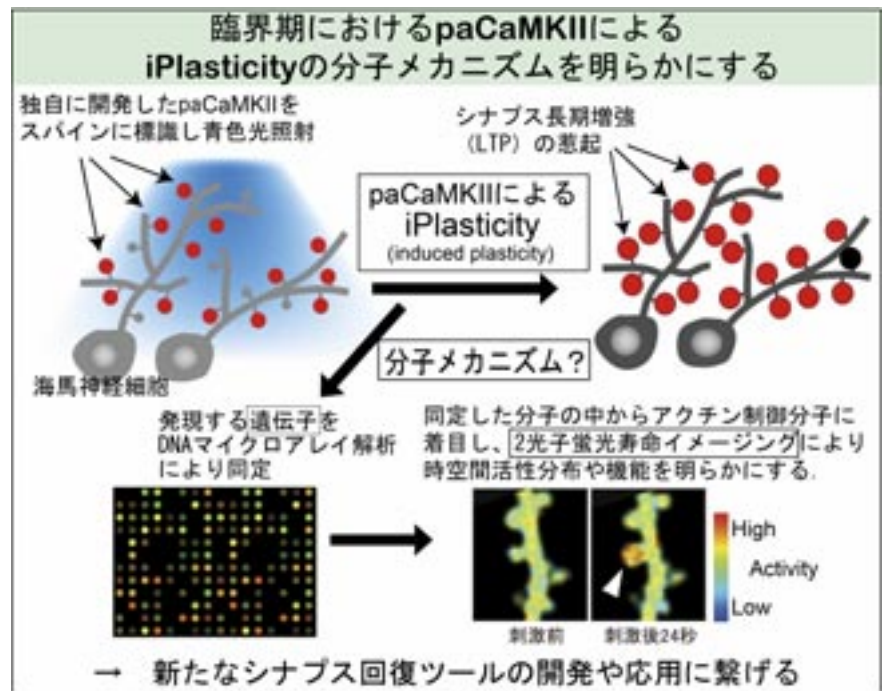
村越 秀治

生理学研究所・脳機能計測・支援センター

脳内では記憶や学習に応じてシナプス形成やシナプス後部を形成するスパインの体積の増大が見られることが分かってきています。このような可塑性が海馬で起こる時期を私達は海馬の臨界期と定義しています。我々は最近、光照射でシナプスの可塑的变化を誘起 (induced plasticity: iPlasticity) することが可能な遺伝子コード型の光応答性分子 Photoactivatable CaMKII (paCaMKII) の開発に成功しました。paCaMKII は植物タンパク質である Phototorpin1 の LOV2 ドメインと CaMKII の融合分子で、青色光、または 800-900 ナノメートルの波長による 2 光子励起で活性化することができます。現在までにこの分子を用いて、海馬神経細胞において、シナプス長期増強を単一シナプスレベルで惹起することに成功しています (Shibata et al. 2021)。さらに最近、paCaMKII によるシナプス長期増強には新規タンパク質合成が必要なことが分かってきました。そこで本研究では、光応答性 CaMKII による iPlasticity が起こる過程で発現する遺伝子をマイクロアレイで同定します。

また、同定した遺伝子の中からスパイン形態を制御する分子 (特にアクチン制御分子) に着目し、それらの分子の局在や活性を 2 光子蛍光寿命イメージング顕微鏡で明らかにします。私達が独自開発した新規光遺伝学的プロ

ープを応用し、スパイン形態変化をはじめとした iPlasticity に必要な分子同定とイメージングによる解析を高い精度で行うことにより、paCaMKII による iPlasticity の分子メカニズムを明らかにしたいと考えています。



1. Shibata AC, Ueda HH, Eto K, Onda M, Sato A, Ohba T, Nabekura J, and [Murakoshi H*](#) Photoactivatable CaMKII induces synaptic plasticity in single synapses. *Nature communications* 12, 751 (2021).
2. [Murakoshi H*](#), Shin M, Parra-Bueno P, Sztatmari EM, Shibata AC, and Yasuda R. Kinetics of endogenous CaMKII required for synaptic plasticity revealed by optogenetic kinase inhibitor. *Neuron* 94, 37-47 (2017).
3. Hedrick NG, Harward SC, Hall CE, [Murakoshi H](#), McNamara JO, and Yasuda R. Rho GTPase complementation underlies BDNF-dependent homo- and heterosynaptic plasticity. *Nature* 538, 104-108 (2016).
4. [Murakoshi H](#), Wang H, and Yasuda R. Local, persistent activation of Rho GTPases during plasticity of single dendritic spines. *Nature* 472, 100-104 (2011).

自閉スペクトラム症における安静時脳活動の制御法開発と臨界期の再開の可能性の検証



研究代表者

渡部 喬光

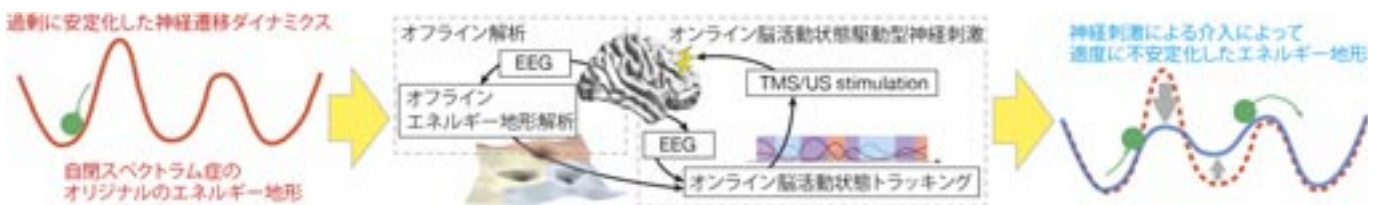
東京大学ニューロインテリジェンス国際研究機構

「目を開けながらぼーっとしていただきます。ただし、寝ないでくださいね。」そう言って被験者にはMRIの中で10分程度横になっていただきます。その間に計測される機能的MRI (fMRI) 信号を元に算出されるのが安静時脳活動です。この信号パターンは脳の機能的バックボーンを表象していると考えられており、実際、その信号特性はさまざまな感覚や運動、認知機能と相関していることが報告されています。高機能自閉スペクトラム症 (ASD) についても同様です。我々も以前の研究でfMRIで計測された安静時脳活動を解析することで、「成人高機能ASD当事者の症状およびIQは共に彼らの神経遷移ダイナミクスが非定型的に安定化していることと相関している」ということを明らかにしました (Watanabe and Rees, *Nat Commun*, 2017)。

この知見をもとに本研究では、「安静時脳活動の神経遷移ダイナミクスを適度に不安定化させれば、ASDの臨

界期を再開させ、中核症状を緩和させることができるのではないか」という仮説を検証します。

このために、我々は最近そのプロトタイプが完成した脳状態駆動型非侵襲的神経刺激法を (Watanabe, *eLife*, 2021) 用いる予定です。これはエネルギー地形解析というデータ駆動型解析 (Watanabe et al., *Nat Commun*, 2013; 2014) とリアルタイム脳波解析を組み合わせたもので、脳全体が特定の活動状態を示したとき時にだけ神経刺激を自動的に与える、ということを実現する装置です。このシステムと自発的課題切り替えテスト (Watanabe et al., *J Neurosci*, 2019) を使用することで、ASD当事者の安静時脳活動ダイナミクスを制御し、彼らの中核症状の一つ (認知の硬直性) を緩和する方法の確立を目指します。本研究が成功すれば、ASDの臨界期の再開を実現するための新たな視点と方法が得られると期待されます。



1. Watanabe, T. Causal roles of prefrontal cortex during spontaneous perceptual switching are determined by brain state dynamics. *Elife* **10**, e69079 (2021).
2. Watanabe, T. & Rees, G. Brain network dynamics in high-functioning individuals with autism. *Nat Commun* **8**, 16048 (2017).
3. Watanabe, T., Lawson, R. P., Walldén, Y. S. E. & Rees, G. A neuroanatomical substrate linking perceptual stability to cognitive rigidity in autism. *J Neurosci* **39**, 2831–18 (2019).
4. Watanabe, T., Masuda, N., Megumi, F., Kanai, R. & Rees, G. Energy landscape and dynamics of brain activity during human bistable perception. *Nat Commun* **5**, 4765 (2014).
5. Watanabe, T. et al. A pairwise maximum entropy model accurately describes resting-state human brain networks. *Nat Commun* **4**, 1370 (2013).

リハビリテーションが誘導する障害後の皮質脊髄路可塑性の分子基盤の解明



研究代表者

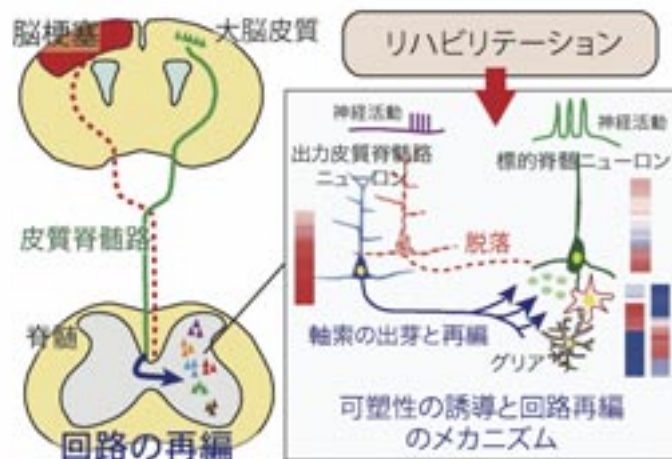
上野 将紀

新潟大学・脳研究所

外傷や脳血管障害などでおこる脳の障害は、神経回路を破綻させ、運動や感覚をはじめとする神経機能に重篤な障害を引き起こします。壊された神経回路は通常再生せず、回路網を元に戻すことは現状できません。一方近年の研究から、障害を逃れ残存した神経回路網における再編が、障害された機能の回復に寄与していることが示されています。私たちはこれまで、大脳皮質-脊髄をつなぎ随意運動を司る皮質脊髄路を対象にした研究を進め（文献2）、マウスの脳障害モデルにおいて、皮質脊髄路が脊髄内で新たな神経回路網を作り出して再編し、機能の回復に寄与することを見出してき

ました（文献1,4）。しかし成体の脳における回路再編の度合いは、幼若期に障害を受けた場合に比べ大きく低下することから（文献5）、回路の可塑性と再編を増加させ、臨界期の再開をもたらす方法論が求められているところです。リハビリテーションは、脳障害後の機能回復の促進に広く用いられますが、神経の可塑性や回路の再編を増大させることがその根幹にあることが示唆されています。実際私たちは、特定の運動をほどこすリハビリテーションが、皮質脊髄路の再編を増大させることを見出してきました（文献3）。しかし、リハビリテーションがどのように皮質脊髄路の可塑性を誘導

し、回路の再編と機能回復を促すのか、その神経・分子メカニズムの理解は進んでいないのが現状です。本研究では、マウスの脳障害モデルにおいて、運動によるリハビリテーションが、皮質脊髄路の可塑性を誘導し、回路の再編を促進するメカニズムを明らかにすることを目的とします。遺伝子改変マウスや神経トレーサー、運動解析を用い、皮質脊髄路の回路網に起こる変化とその機序、機能を探る解析を進めていきます。リハビリテーションが可塑性を誘導し、脳障害後に臨界期の再開をもたらす機序を理解することで、機能的な回路を再構築する治療法の創出へ貢献したいと考えています。



1. Sato T, Nakamura Y, Takeda A, Ueno M. Lesion area in the cerebral cortex determines the patterns of axon rewiring of motor and sensory corticospinal tracts after stroke. *Front Neurosci* 15: 737034, 2021
2. Ueno M, Nakamura Y, Li J, Gu Z, Niehaus J, Maezawa M, Crone SA, Bacceti ML, Yoshida Y. Corticospinal circuits from the sensory and motor cortices differentially regulate skilled movements through distinct spinal interneurons. *Cell Rep* 23: 1286-1300, 2018
3. Nakagawa H, Ueno M, Itokazu T, Yamashita T. Bilateral movement training promotes axonal remodeling of the corticospinal tract and recovery of motor function following traumatic brain injury in mice. *Cell Death Dis* 4: e534, 2013
4. Ueno M, Hayano Y, Nakagawa, H, Yamashita T. Intraspinally rewiring of the corticospinal tract requires target-derived BDNF and compensates lost function after brain injury. *Brain* 135(4): 1253-67, 2012
5. Omoto S, Ueno M, Mochio S, Takai T, Yamashita T. Genetic deletion of paired immunoglobulin-like receptor B does not promote axonal plasticity or functional recovery after traumatic brain injury. *J Neurosci* 30(39): 13045-52, 2010

X染色体再活性化による臨界期再開を利用したX連鎖性神経疾患の治療



研究代表者

森 琢磨

信州大学先端領域融合研究群バイオメディカル研究所/
 学術研究院医学系 分子細胞生理学教室

全ゲノム診断が一般的になり、精神神経疾患の原因となる遺伝子が数多く同定されてきました。X染色体上の遺伝子の変異によるX連鎖性神経疾患には、患者の大部分が女性である疾患が多く知られています。このようなX連鎖性神経疾患において、X染色体を2本持つ女性では、1本のX染色体だけで変異が見つかる症例が大部分です。ヘテロ接合型の女性患者は、発達初期のX染色体不活性化によって、変異遺伝子が発現する細胞と変異遺伝子が不活性化される細胞が確率的に生み出されます。X染色体不活性化という女性特有のイベントを通して変異細胞と正常細胞が作られる発達初期は、X連鎖性神経疾患の病態を決定する「臨界期」と考えることができます。

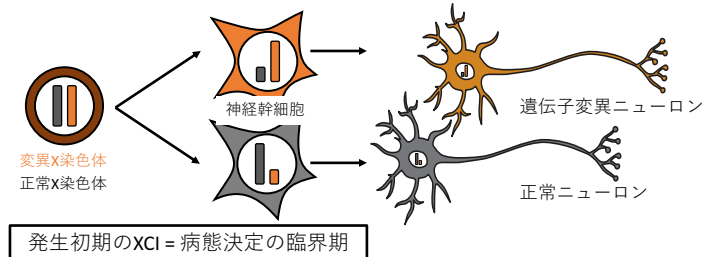
小脳および橋の低形成を引き起こすCASK 遺伝子の欠損症は、患者のほとんどが女性であり、知的障害やてんかんなどを併発します。研究課題では、X染色体不活性化がどのようにしてCASK 欠損症の病態を決めるのかという問いに答えることを第一の目的としています。そこで、X染色体不活性化を

全身で観察できるマウスを組み合わせ、小脳が萎縮するメカニズムを明らかにすることを目指します。

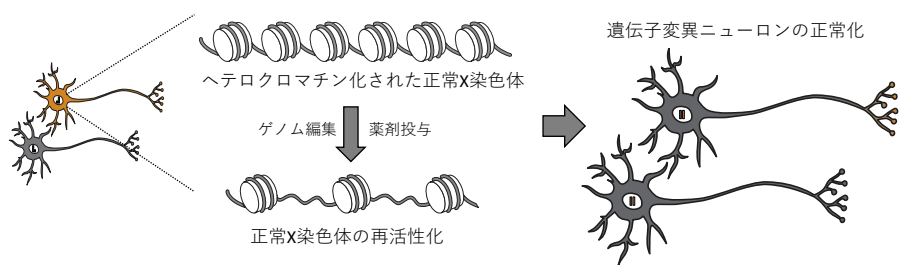
CASK 欠損症女性患者の多くは、CASK 遺伝子が正常に機能するX染色体も体内に持っています。変異細胞で不活性化されてしまっている正常なX染色体を活性化させることがで

きるならば、神経細胞の機能を回復できる可能性があるのではないかと考えています。不活性化されたX染色体に特徴的なヘテロクロマチン構造を解除できる薬理学手法やゲノム編集法を利用することによって正常なX染色体を再活性化させ、小脳の萎縮を緩和する手法の開発を目指します。

X連鎖性疾患の病態を決定するX染色体不活性化(XCI)



不活性化された正常X染色体の再活性化による治療



1. A. Mehta, Y. Shirai, E. Kouyama-Suzuki, Z. Mengyun, T. Yoshizawa, T. Yanagawa, T. Mori, and K. Tabuchi. IQSEC2 deficiency results in abnormal social behaviors relevant to autism by affecting functions of neural circuits in the medial prefrontal cortex. *Cells* 10(10), 2724. (2021)
2. S. Yamada, N. van Kooten, T. Mori, K. Taguchi, A. Tsujimura, and M. Tanaka. Efferent and afferent connections of neuropeptide Y neurons in the nucleus accumbens of mice. *Front. Neuroanat.* | doi: 10.3389/fnana.2021.741868.
3. Kim S, Park D, Kim J, Kim D, Kim H, Mori T, Jung H, Lee D, Hong S, Jeon J, Tabuchi K, Cheong E, Kim J, Um JW and Ko J. Npas4 Regulates IQSEC3 Expression in Hippocampal Somatostatin Interneurons to Mediate Anxiety-like Behavior. *Cell Reports*. 36, 109417. (2021)
4. M. Badawi[†], T. Mori^{‡*}, T. Kurihara, T. Yoshizawa, K. Nohara, E. Kouyama-Suzuki, T. Yanagawa, Y. Shirai and K. Tabuchi*. Risperidone mitigates enhanced excitatory neuronal function and repetitive behavior caused by an ASD-associated mutation of SIK1. *Front. Mol. Neurosci.* 14, 706494. (2021) ([†]Equally Contribution) (^{*}Co-Correspondance).
5. T. Mori^{*}, E. Kasem^{*}, E. Suzuki-Kouyama, X. Cao, X. Li, T. Kurihara, T. Uemura, T. Yanagawa and K. Tabuchi. Deficiency of calcium/calmodulin-dependent serine protein kinase (CASK) disrupts the excitatory-inhibitory balance of synapses by down-regulating GluN2B. *Molecular Psychiatry*. 24 (7):1079-1092. 2019 (^{*}共同筆頭著者)

neuroligin-3遺伝子操作による自閉症の臨界期ロールバックに関する研究



研究代表者

田渕 克彦

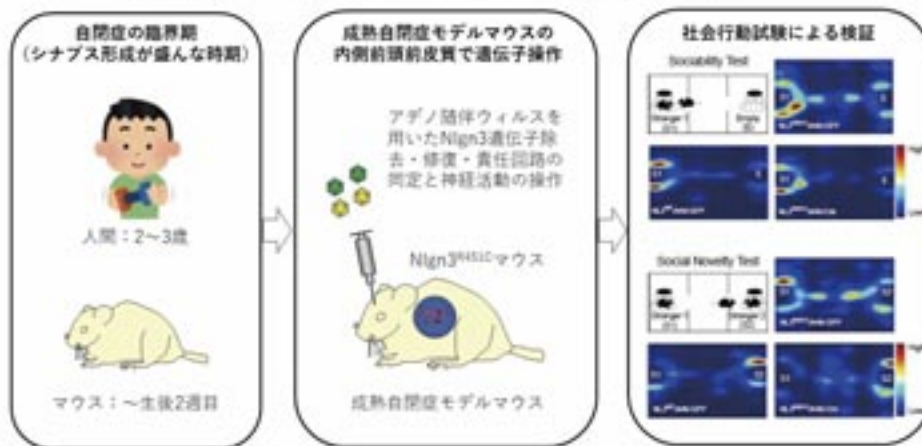
信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所/
 学術研究院医学系 分子細胞生理学教室

自閉症は、社会性の異常を特徴とする神経発達障害で、現在までのところ根本的な治療法は確立されていません。自閉症は2〜3歳ごろに発症し、この時期が自閉症の臨界期であると考えられますが、この時期は中枢神経系でシナプス形成が最も盛んな時期であることから、シナプス形成と自閉症の臨界期とは関係があるのではないかと考えられます。シナプス接着因子 Neuroligin は、シナプス後部に局在する細胞接着因子で、シナプス前終末に局在する Neurexin と結合してシナプスを架橋することにより、シナプスの形成および成熟に寄与していると考えられています。Neuroligin-

3 のアミノ酸置換変異 (NLGN3 R451C) は、自閉症患者から最初に同定された単一遺伝子の変異として知られています。私たちはこの変異をノックインしたマウス (Nlgn3 R451C マウス) を作成し、このマウスが社会性の低下など自閉症特有の行動異常を呈していることを見出しました。このマウスは現在自閉症動物モデルとして広く研究に用いられています。Nlgn3 R451C ノックインマウスで見られるような社会行動の異常は、Nlgn3 のノックアウトマウスでは見られないことから、Nlgn3 R451C 変異は機能獲得型変異だと考えられます。私たちは、アデノ随伴ウイルスを Nlgn3 R451C

の成熟マウスの内側前頭前皮質に注入して Cre 組み換え酵素を導入し、Nlgn3 遺伝子を除去したところ、シナプス異常及び社会行動異常が改善することを見出しました。このことから、臨界期を過ぎた後も、遺伝学的にシナプス機能を操作することで、自閉症を治療できる可能性があるとの考えに至りました。本研究は、シナプス形成の臨界期を過ぎた後に Nlgn3 遺伝子変異の除去・修復および責任神経回路を操作することで、自閉症症状を改善する方法を探索することを目指します。

臨界期を過ぎた後に自閉症を治療する戦略



1. Mehta, A., Shirai, Y., Kouyama-Suzuki, E., Zhou, M., Yoshizawa, T., Yanagawa, T., Mori, T. and Tabuchi, K. *IQSEC2 Deficiency Results in Abnormal Social Behaviors Relevant to Autism by Affecting Functions of Neural Circuits in the Medial Prefrontal Cortex.* **Cells** 10 (10): 2021
2. Badawi, M., Mori, T., Kurihara, T., Yoshizawa, T., Nohara, K., Kouyama-Suzuki, E., Yanagawa, T., Shirai, Y. and Tabuchi, K. *Risperidone Mitigates Enhanced Excitatory Neuronal Function and Repetitive Behavior Caused by an ASD-Associated Mutation of SIK1.* **Frontiers in Molecular Neuroscience** 14: 2021
3. Suzuki, T., Terada, N., Higashiyama, S., Kametani, K., Shirai, Y., Honda, M., Kai, T., Li, W. and Tabuchi, K. *Non-microtubule tubulin-based backbone and subordinate components of postsynaptic density lattices.* **Life Sci Alliance** 4 (7): 2021
4. Cao, X., Kouyama-Suzuki, E., Pang, B., Kurihara, T., Mori, T., Yanagawa, T., Shirai, Y. and Tabuchi, K. *Inhibition of DNA ligase IV enhances the CRISPR/Cas9-mediated knock-in efficiency in mouse brain neurons.* **Biochem Biophys Res Commun** 533 (3): 449-457. 2020
5. Mori, T., Kasem, E. A., Suzuki-Kouyama, E., Cao, X., Li, X., Kurihara, T., Uemura, T., Yanagawa, T. and Tabuchi, K. *Deficiency of calcium/calmodulin-dependent serine protein kinase disrupts the excitatory-inhibitory balance of synapses by down-regulating GluN2B.* **Mol Psychiatry** 24 (7): 1079-1092. 2019

シナプスタンパク質の生物学的相分離の操作による可塑性、臨界期誘導法の開発



研究代表者

実吉 岳郎

京都大学・大学院医学研究科

記憶の基盤であるシナプス可塑性の誘導・発現機構に比べ、刺激後のシナプス強度を維持する仕組みはほとんど明らかになっていません。記憶を保持するためにはシナプス内での“記憶分子”の活性化など記憶した状態を長期間維持する仕組みが必要です。この性質はシナプス可塑性とは異なり、堅牢な記憶保持メカニズムであると考えられます。このメカニズムについて、わたしたちは細胞内タンパク質の自発的な濃縮機構である液-液相分離 (LLPS) に注目しています。LLPS では、形成した濃縮相の中をタンパク質分子は自由に行き来できるけれど、濃縮相そのものは維持されるという性質があります。この性質は、

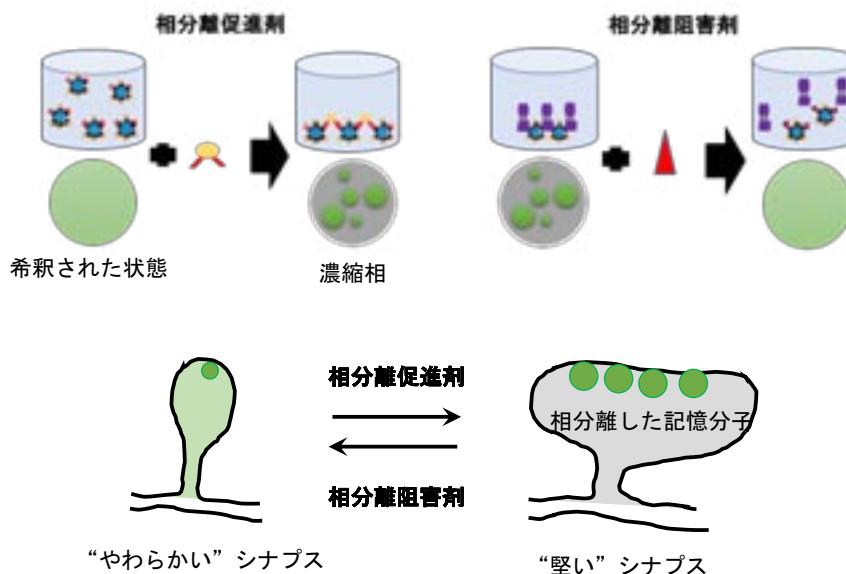
タンパク質分子の新陳代謝を乗り越えて存在する記憶分子の性質を合理的に説明できる有力なモデルであると考え、「記憶の分子実体は、シナプスで相分離されている」との仮説にたどり着きました。

この仮説に基づくと、シナプス可塑性の高まる時期である臨界期は、記憶の分子実体として存在する相分離を解除することで、シナプスレベルの臨界期を再誘導できるとの発想を得ました。しかしこの考えを直接検証するLLPS を特異的に操作する試薬、分子プローブなどは存在しません。そこで本研究は、LLPS を標的にした小分子化合物やペプチドをスクリーニングし、記憶維持における LLPS の役割の

解明のみならず臨界期の誘導を通じた「脳の若返り」を可能にする技術を開発します。

具体的には(1) CaMKII/グルタミン酸受容体 NR2B などによる LLPS を指標にした低分子化合物の大規模スクリーニング、(2) 同じく相互作用部位を用いたペプチドの検証、(3) CaMKII による LLPS の人為的な制御が長期増強現象 (LTP) を誘導あるいは解除するかを検討していきます。その成果は記憶学習のメカニズムの解明のみならず臨界期の誘導による神経機能改善や認知障害などの精神疾患治療に向けて大きく貢献することが期待されます。

シナプスタンパク質の生物学的相分離の操作による可塑性、臨界期誘導法の開発



1. **Saneyoshi T.**, Matsuno H., Suzuki A., Murakoshi H., Hedrick N.G., Agnello E., O'Connell R., Stratton M.M., Yasuda R., Hayashi Y. Reciprocal Activation within a Kinase-Effector Complex Underlying Persistence of Structural LTP. *Neuron* 102(6): 1199-1210. 2019.
2. Kojima H., Rosendale M., Sugiyama Y., Hayashi M., Horiguchi Y., Yoshihara T., Ikegaya Y., **Saneyoshi T.**, Hayashi Y. The Role of CaMKII-Tiam1 Complex on Learning and Memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* 166: 107070. 2019.
3. **Saneyoshi T.** Reciprocal activation within a kinase effector complex: A mechanism for the persistence of molecular memory. *Brain Res. Bull.* 170:58-64. 2021.

Nogo受容体アンタゴニストLOTUSによる老齢期における神経可塑性誘導



研究代表者

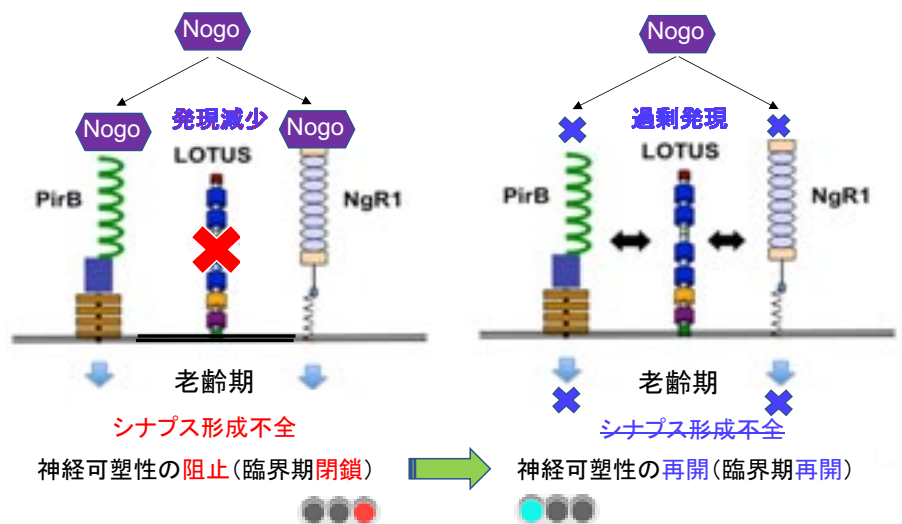
竹居 光太郎

横浜市立大学・大学院生命医科学研究科

神経可塑性は生後発達期の限られた臨界期と呼ばれる時期に現れます。臨界期の閉鎖に関わる分子としてNogo受容体-1 (Nogo receptor-1:NgR1)とPirB (paired immunoglobulin-like receptor-B)が挙げられ、これらの分子を介した作用は、成熟脳においてはシナプス形成や経験依存的なシナプス可塑性に対して負の作用を示すことが知られています。神経回路形成因子LOTUSはNgR1とPirBの双方に対する強力な内在性拮抗物質(アンタゴニスト)として機能します。シナプス部に高発現するLOTUSはNgR1やPirBの作用を抑制してシナプス形成を促進します。その一方、海馬のLOTUS発現量が加齢によって徐々に低下し、それに伴って海馬依存性の記憶・学習能力が加齢と共に低下します。そこで、本研究では、老齢マウスにおいてLOTUSを過剰発現させることによって臨界期を再開させて、加齢に伴う神経可塑性の減弱を防御することを試みます。老齢化した

LOTUSの過剰発現マウスにおけるシナプス形成能や記憶・学習能を解析し、LOTUSの過剰発現による神経可塑性の維持によって若年期の記憶・学習能を維持することを検証します。次に、老齢化した野生型マウスの脳にLOTUS遺伝子を導入して強制発現さ

せて、減弱した神経可塑性を回帰・誘導することを試みます。このような実験研究から、LOTUSの分子特性を利用した老齢期における臨界期再開のための具体的方法論の提案を目的とした研究を展開します。



1. Nishida, R., Kawaguchi, Y., Matsubayashi, J., Ishikawa, R., Kida, S., and Takei, K.* : LOTUS, an endogenous Nogo receptor antagonist, is involved in synapse and memory formation. *Scientific Reports*, 11 : 5085 (<https://doi.org/10.1038/s41598-021-84106-y>) (2021).
2. Kurihara, Y., Takai, T., and Takei, K.* : Nogo receptor antagonist LOTUS exerts suppression on axonal growth-inhibiting receptor PIR-B. *Journal of Neurochemistry*, 155: 285-299, DOI:10.1111/jnc.15013 (2020).
3. Kawakami, Y., Kurihara, Y., Saito, Y., Fujita, Y., Yamashita, T., and Takei, K.* : The soluble form of LOTUS inhibits Nogo receptor-mediated signaling by interfering with the interaction between Nogo receptor type 1 and p75 neurotrophin receptor. *The Journal of Neuroscience*, 38(10): 2589-2604 (2018).
4. Hirokawa, T., Zou, Y., Kurihara, Y., Jiang, Z., Sakakibara, Y., Ito, H., Funakoshi, K., Kawahara, N., Goshima, Y., Strittmatter, S.M., and Takei, K.* : Regulation of axonal regeneration by the level of function of endogenous Nogo receptor antagonist LOTUS. *Scientific Reports*, 7 : 12119/ DOI:10.1038/s41598-017-12449-6 (2017).
5. Sato, Y., Iketani, M., Kurihara, Y., Yamaguchi, M., Yamashita, N., Nakamura, F., Arie, Y., Kawasaki, T., Hirata, T., Abe, T., Kiyonari, H., Strittmatter, S.M., Goshima, Y., and Takei, K.* : Cartilage acidic protein-1B (LOTUS), an endogenous Nogo receptor antagonist for axon tract formation. *Science*, 333 : 769-773 (2011).

前頭前野局所回路の数理モデル構築によるニューロモデュレーション作用機序の解明



研究代表者

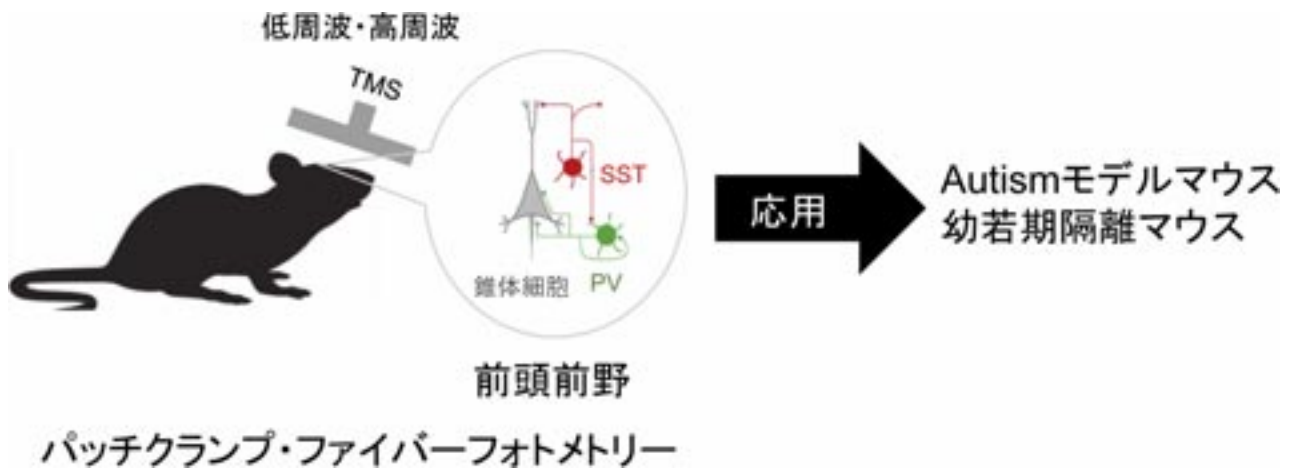
山室 和彦

奈良県立医科大学・精神医学講座

さまざまな精神疾患、特に自閉スペクトラム症において社会行動や恐怖記憶が問題となっていますが、最近我々は愛着障害モデルである幼若期隔離マウスにおいて、前頭前野-視床室傍核回路の機能異常を見出し、同回路を光遺伝学的手法によって操作することで社会行動が改善することを明らかにしました (Yamamuro et al. *Nat Neurosci*, 2020)。自閉スペクトラム症の治療法としては、さまざまな心理社会的介入に加え、易刺激性に対して保険適用のリスペリドンやアリピプラ

ゾールがありますが残念ながら効果は限定的です。つまり、現状として薬物治療の効果は限定的であります、ニューロモデュレーションが自閉スペクトラム症症状の一つである社会行動の異常を改善させる可能性が示されたといえます。そこで本研究では、さまざまな精神疾患においても治療への応用が注目されており、本邦においてうつ病に保険適応がある反復経頭蓋刺激療法 (rTMS) に着目しています。しかし、その作用機序は明らかになっておりません。マウスにおいて

は rTMS では脳全体に影響を与えるため、本研究では脳深部刺激療法 (DBS) による前頭前野局所回路への影響をホールセルパッチクランプ法および光遺伝学を用いて錐体細胞、PV および SST のダイナミックを検証します。これらのデータを基に、理論生物学を用いた解析を行い、前頭前野局所回路に潜在する神経活動パターンを抽出する機械学習法を開発し、ニューロモデュレーションによる前頭前野の影響を多面的に明らかにしたいと考えています。



1. Norman K, Riceberg J, Koike H, Bateh J, Lopez S, Caro K, Kato D, Liang A, **Yamamuro K**, Flanigan M, Kam K, Nabel E, Brady D, Cho C, Sadahiro M, Yoshitake K, Maccario P, Demars M, Waltrip L, Varga A, Russo S, Baxter M, Shapiro M, Rudebeck P, Morishita H*. Post-error Recruitment of Frontal-Sensory Cortical Projections Promotes Attention in Mice. *Neuron* 109.1202-1213. 2021
2. **Yamamuro K**, Bics LK, Leventhal M, Kato D, Im S, Flanigan M, Garkun Y, Norman K, Caro K, Sadahiro M, Kullander K, Akbarian S, Russo S, Morishita H*. Prefrontal circuitry in control of paraventricular thalamus requires juvenile social experience to establish adult sociability. *Nature neuroscience* 23. 1240-1252. 2020
3. Bics L, **Yamamuro K**, Flanigan M, Kim J, Kato D, Lucas E, Koike H, Peng M, Brady D, Chandrasekaran S, Norman K, Smith M, Clem R, Russo S, Akbarian S, Morishita H*. Prefrontal parvalbumin Interneurons require juvenile social experience to establish adult social behavior. *Nature communications* 11.1003. 2020
4. Schrodde N, Ho S, **Yamamuro K**, Dobbyn A, Huckins L, Rodriguez-Matos M, Cheng E, Deans M, Flaherty E, Barretto N, Topol A, Abadali S, Singh V, Girish D, Aronow B, Hoffman G, Stahl E, Morishita H, Sklar P, Brennand K*. Synergistic effects of common schizophrenia risk variants. *Nature genetics* 51.1475-1485. 2019
5. Kana V, Desland F, Casanove-Acebes M, Avata P, Badimon A, Nabe E, **Yamamuro K**, Sneeboer M, Tan I, Flanigan M, Rose S, Chang C, Leader A, Bouris H, Sweet E, Tung N, Wroblewska A, Lavin Y, See P, Baccarini A, Ginhoux F, Chitu V, Stanley E, Russo S, Yue Z, Brown B, Joyner A, Witte L, Morishita H, Schaefer A, Merad M*. Disruption of the CSF-1-CSF-1R axis alters cerebellar microglia and is associated with motor and social interaction defects. *Journal of experimental medicine* 216. 2265-2281. 2019

炎症病態により誘導される回路再編メカニズムと遺伝学的制御



研究代表者

下條 雅文

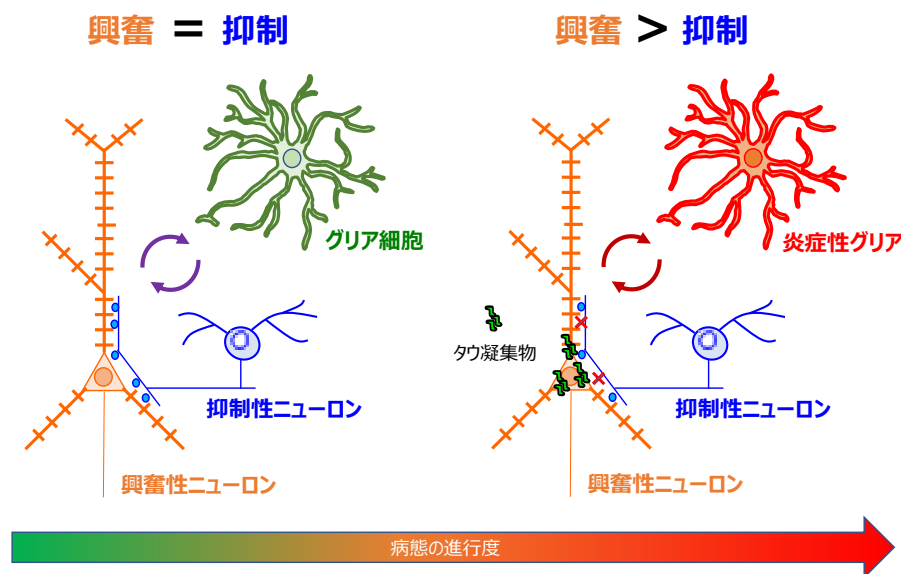
量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所

神経系の発達や脳機能回復の際に生じる回路再編には、抑制性ニューロンの活動に応じた情報伝達効率や興奮/抑制バランスの調節が重要な役割を果たすと考えられています。いくつかの神経疾患モデル動物脳において、回路の興奮/抑制バランス異常が早期から観察される病態として注目されており、抑制性ニューロン機能障害による病態への寄与が示唆されているものの、その詳細は十分に明らかとされていません。

我々は、アルツハイマー病の中核病変であるタウ蛋白質の凝集・沈着を呈する認知症モデルマウスを用いて、タウ病変が形成される早期段階から大脳皮質や海馬における抑制性ニューロン障害と回路 E/I バランス異常が生じている事を報告しました (Shimajo et al. (2020) *J Neurosci*)。また、興味深い事に、同モデルマウス脳では同時期に顕著な神経炎症が生じている事も見出ししており (Maeda et al (2021) *Brain Commun*)、タウ病変形成に伴う炎症性グリア細胞と抑制性ニ

ューロン障害の間には密接な関連性がある事を示唆する所見として着目してきました。本研究では、こうした臨界期メカニズムの理解にも通じる抑制性ニューロンとグリア細胞の活動相関に着目し、それぞれの細胞活動が回路病態とどのように関連しているのか生体イメージングを基軸とし

た手法により明らかとする事を試みます。また、これら細胞群に対して遺伝学的に介入する事を通じて活動制御した際に傷ついた回路機能を修復できるか検討し、病態制御や生涯可塑性誘導に繋がるメカニズム解明を目指します。



1. Shimajo M*, Ono M, Takuwa H, Mimura K, Nagai Y, Fujinaga M, Kikuchi T, Okada M, Seki C, Tokunaga M, Maeda J, Takado Y, Takahashi M, Minamihisamatsu T, Zhang MR, Tomita Y, Suzuki N, Maximov A, Suhara T, Minamimoto T, Sahara N, Higuchi M*. A genetically targeted reporter for PET imaging of deep neuronal circuits in mammalian brains. *EMBO J*. 2021 Nov 15;40(22):e107757.
2. Maeda J, Minamihisamatsu T, Shimajo M, Zhou X, Ono M, Matsuba Y, Ji B, Ishii H, Ogawa M, Akatsu H, Kaneda D, Hashizume Y, Robinson JL, Lee VM, Saito T, Saido TC, Trojanowski JQ, Zhang MR, Suhara T, Higuchi M, Sahara N*. Distinct microglial response against Alzheimer's amyloid and tau pathologies characterized by P2Y12 receptor. *Brain Commun*. 2021 Jan 29;3(1):fcab011.
3. Shimajo M, Takuwa H, Takado Y, Tokunaga M, Tsukamoto S, Minatohara K, Ono M, Seki C, Maeda J, Urushihata T, Minamihisamatsu T, Aoki I, Kawamura K, Zhang MR, Suhara T, Sahara N, Higuchi M*. Selective Disruption of Inhibitory Synapses Leading to Neuronal Hyperexcitability at an Early Stage of Tau Pathogenesis in a Mouse Model. *J Neurosci*. 2020 Apr 22;40(17):3491-3501.
4. Shimajo M, Madara J, Pankow S, Liu X, Yates J 3rd, Südhof TC, Maximov A*. Synaptotagmin-11 mediates a vesicle trafficking pathway that is essential for development and synaptic plasticity. *Genes Dev*. 2019 Mar 1;33(5-6):365-376.
5. Shimajo M, Courchet J, Pieraut S, Torabi-Rander N, Sando R 3rd, Polleux F, Maximov A*. SNAREs Controlling Vesicular Release of BDNF and Development of Callosal Axons. *Cell Rep*. 2015 May 19;11(7):1054-66.

免疫系の若返りによる脳可塑的変化の誘導



研究代表者

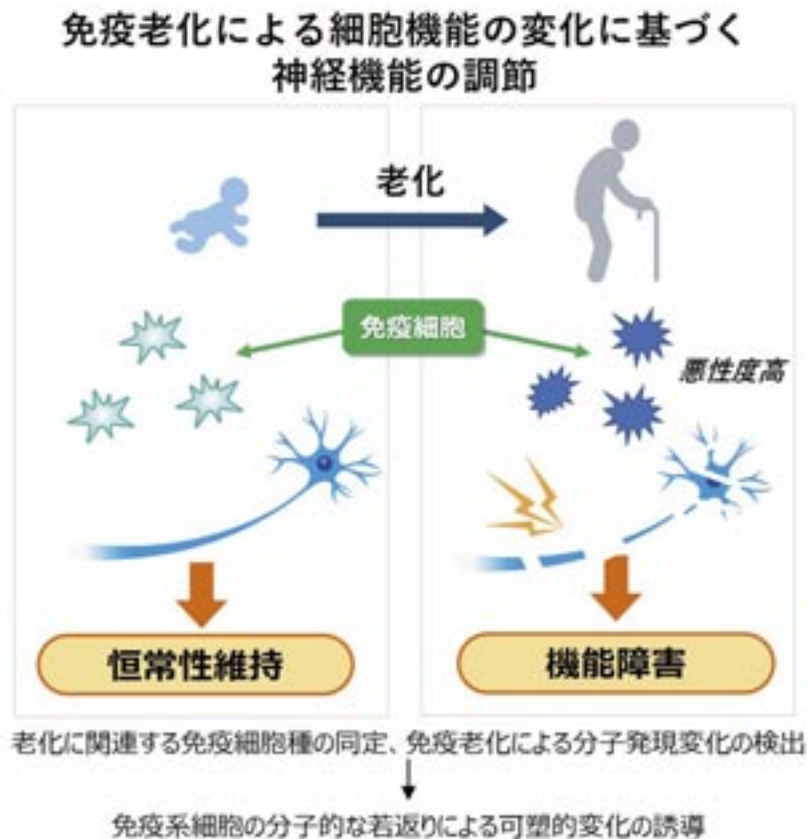
村松 里衣子

国立精神・神経医療研究センター神経研究所

種々の疾患に罹患し脳と脊髄からなる中枢神経系が損傷されると、損傷部ではしばしば血管系の傷害が観察されます。血管障害により、血液脳関門による強固なバリア機能が破綻すると、血中因子や免疫系細胞など循環する細胞が脳や脊髄の実質へ流入しやすくなります。流入する因子や細胞は脳内の細胞に直接作用することで、神経系の様々な機能を調節する働きがあると知られています。一方、血中因子の組成や循環系細胞の機能は、加齢に伴い変化します。特に循環系の免疫系細胞が老化すると、獲得免疫応答能の低下や免疫性素因・自己免疫リストが増大するなど細胞機能が顕著に変化すると知られています。さらに、老齢個体では、脳の血管のバリア機能も低下します。これらのことから、老齢では、脳機能が脳の外部環境の影響を受けやすい状態になっていると予想されます。本課題では特に免疫系細胞の老化による分子・機能変化に着目し、免疫老化が神経機能を調節するメカニズムを探求します。特にアルツハイマー型認知症モデルマウスを用いて、老齢免疫系細胞と若齢免疫細胞の移植実験を行い、神経

機能に与える作用の差を見出します。また、その差をもたらす免疫系細胞の種類および分子的な差を探索し、老化に伴う免疫細胞の機能を人為的に制御することで、アルツハイマー型認知症モデルマウスで認められる神経機

能へ介入できるか検討します。これらを通して、老化した免疫系を分子的に若返らせることで、病態における神経機能の可塑的変化が誘導される可能性を探求します。



1. Ito M, Muramatsu R, Kato Y, Sharma B, Uyeda A, Tanabe S, Fujimura H, Kidoya H, Takakura N, Kawahara Y, Takao M, Mochizuki H, Fukamizu A, Yamashita T. Age-dependent decline in remyelination capacity is mediated by apelin–APJ signaling. *Nature Aging* 1, 284–294 (2021).
2. Hamaguchi M, Muramatsu R, Fujimura H, Mochizuki H, Kataoka H, Yamashita T. Circulating transforming growth factor-beta1 facilitates remyelination in the adult central nervous system. *eLife*. 8:e41869 (2019).
3. Kuroda M, Muramatsu R, Maedera N, Koyama Y, Hamaguchi M, Fujimura H, Yoshida M, Konishi M, Itoh N, Mochizuki H, Yamashita T. Peripherally derived FGF21 promotes remyelination in the central nervous system. *The Journal of Clinical Investigation*. 127, 3496–3509 (2017).
4. Muramatsu R, Takahashi C, Miyake S, Fujimura H, Mochizuki H, Yamashita T. Angiogenesis induced by CNS inflammation promotes neuronal remodeling through vessel-derived prostacyclin. *Nature Medicine*. 18, 1658–1664 (2012).
5. Muramatsu R, Kubo T, Mori M, Nakamura Y, Fujita Y, Akutsu T, Okuno T, Taniguchi J, Kumanogoh A, Yoshida M, Mochizuki H, Kuwabara S, Yamashita T. RGMa modulates T cell responses and is involved in autoimmune encephalomyelitis. *Nature Medicine*. 17, 488–494 (2011).

A02計画研究班の牛場潤一班員が2021年11月4日にNHK BSにて放送された「ヒューマニエンス『"潜在能力" やわらかさという"脳力"』」に出演し、「念ずることで、モニター上の尻尾を動かす」という実験と、「ブレイン・マシン・インターフェイス (BMI) を用いたリハビリテーション」について解説しました。

A02 脳卒中後の機能回復臨界期における神経回路操作

慶應義塾大学・理工学部 牛場 潤一

ブレイン・マシン・インターフェイス (Brain-Machine Interface, 以後 BMI) は、脳と機械を機能的に連携連動させる実時間計算機構の総称です。脳活動に応答するロボットや、特定の神経線維や脳領域に電氣的、力学的刺激を送達する技術を組み合わせて「Brain in the Loop」(システムのなかに脳を組み込むこと) を形成すると、脳内回路を組み替えていくことが可能になります。このような「可塑性の外的操作技術」は、体内に BMI デバイスを埋植する侵襲系においても、ウェアラブル BMI デバイスを使った非侵襲系においても、科学的深化と臨床応用の両面で急速な発展を遂げています。たとえば、皆さんもよくご存知の神経科学の教科書「Principles of Neural Science」は、今年 2021 年に第 6 版が出版されましたが、この中で初めて BMI の章が登場しました。また、脳卒中に関する国内最大規模の学会である日本脳卒中学会から、5 年に 1 度の改訂として「日本脳卒中治療ガイドライン 2021」が刊行されましたが、この中の「亜急性期以降の上肢機能障害に対する治療」の章に、BMI 訓練の有効性が初掲載されました。

BMI はこのような学術的進展とともに、社会における認知度も高まっているようです。医療応用については、NHK「クローズアップ現代+ <麻痺(まひ)した手が動いた リハビリと脳科学 最前線>」(2021 年 5 月 25 日(火) 午後 10 時 00 分~10 時 25 分) で詳しく取り上げていただき、大きな反響をいただきました。また、脳の可塑性研究に BMI をツールとして用いるという観点からは、NHK BS4K「ヒューマニエンス 40 億年のたくらみ <"潜在能力" やわらかさという"脳力">」(2021 年 11 月 4 日(木) 午後 8 時 00 分~9 時 00 分) で詳しく取り上げていただきました。どちら

も NHK アーカイブスを通じて当時の映像が視聴できますし、クローズアップ現代+については、番組の内容を詳しくテキストに書き起こしたものが、NHK の公式ウェブサイトに掲載されていますので、ぜひご覧ください。

今回の放送では、学術論文ではなかなか表現できない、患者さんの気持ちや期待の声を取り上げていただいたほか、回復機転に関する CG 表現や平易な言語化など、アウトリーチに大切な工夫が散りばめられており、私自身、大変勉強になりました。スタジオで BMI に挑戦した織田裕二さんが、「科学の発展に私たち市民も適応していきながら、一緒に豊かな社会を作っていけたらいいんじゃないか」という趣旨の、とても建設的で前向きな意見を述べられたことが印象に残っています。ややもすると得体の知れない技術として怖がられがちな BMI を、どのように育て、社会実装していけばよいか、大切なヒントをいただいた気がします。

本学術変革領域では、可塑性誘導に関する骨太なサイエンスの創出とともに、社会への架け橋の構築を大切にしていきながら、一步一步、研究を進めていきたいと思えます。

参考リンク

NHK BS ヒューマニエンス (2021 年 11 月 4 日)

「"潜在能力" やわらかさという"脳力"」

<https://www.nhk.jp/p/ts/X4VK5R2LR1/episode/te/7WQ3L3YYL3/>

NHK クローズアップ現代+ (2021 年 5 月 25 日)

「麻痺(まひ)した手が動いた リハビリと脳科学 最前線」

<https://www.nhk.or.jp/gendai/articles/4548/index.html>



NHKクローズアップ現代+公式ウェブサイト
(<https://www.nhk.or.jp/gendai/articles/4548/index.html>) より引用



NHKクローズアップ現代+公式ウェブサイト
(<https://www.nhk.or.jp/gendai/articles/4548/index.html>) より引用

活動報告

2021年12月15日（水）から12月18日（土）にかけて、「次世代脳」プロジェクトが主催する「冬のシンポジウム2021」が開催されました。「次世代脳」プロジェクトは、新学術領域研究「包括型脳科学研究推進支援ネットワーク」から発出した脳科学関連のコミュニティです。そのなかで私たち臨界期生物学領域は、グリアデコード領域との合同シンポジウムを15日に開催いたしました。当日のプログラムと、班員による参加記を掲載します。

[グリアデコード] [臨界期生物学]

グリアとニューロン：機能調節とその可塑性

12月15日（水） 13:00 - 17:35

■岡部 繁男【東京大学】

■狩野 方伸【東京大学】

神経系は、生後発達期や傷害後回復期という特定の時期に受けた刺激の影響によって、その機能を大きく変容させることが知られている。また、神経系は神経細胞のネットワークと、それと密接に相互作用するグリア細胞群によって、多様な機能を発現することが知られている。神経細胞とグリア細胞が有する時間的・空間的なスケールの異なる情報とその相互作用を読み解き、脳の機構を生物学的に解明することは、柔軟で適応的なシステムとは何かを深く本質的に理解することであり、発達障害や精神神経系疾患の診断や治療の開発への貢献も期待されることである。本ワークショップは、令和2年度に新たに発足した学術変革領域「グリアデコード」と「臨界期生物学」から全8名の若手スピーカーを集め、機能調節と可塑性の機構理解に向けたそれぞれのアプローチや現状を報告し合い、学問領域の変革につながるビジョンのあり方について議論する。

<タイムテーブル>

| | |
|---------------|---|
| 13:00 ~ 13:05 | はじめに 岡部 繁男（東京大学 / グリアデコード） |
| 13:05 ~ 13:35 | 海馬新生ニューロン貪食におけるミクログリア突起のユニークな役割 亀井 亮佑（東京大学 / グリアデコード） |
| 13:35 ~ 14:05 | ミクログリアによるシナプス貪食機構の解明 安藤 めぐみ（東京大学 / グリアデコード） |
| 14:05 ~ 14:35 | グリア細胞のシグナル伝達分子活性の可視化 幸長 弘子（京都大学 / グリアデコード） |
| 14:35 ~ 15:05 | 局所脳血流の光操作技術の開発 阿部 欣史（慶應義塾大学 / グリアデコード） |
| 15:05 ~ 15:20 | 休憩 |
| 15:20 ~ 15:50 | 視床体性感覚野におけるシナプス前機構の発達過程 緑川 光春（東京女子医科大学 / 臨界期生物学） |
| 15:50 ~ 16:20 | The role of interpersonal synchrony in a dyadic interaction Jessica Tan（東京大学 / 臨界期生物学） |
| 16:20 ~ 16:50 | 中枢神経障害後のAMPA受容体発現変化と機能代償 阿部 弘基（横浜市立大学 / 臨界期生物学） |
| 16:50 ~ 17:20 | 臨界期のE-I balance 下ネットワークにおける情報処理 金丸 隆志（工学院大学 / 臨界期生物学） |
| 17:20 ~ 17:35 | 総合討論 |

「次世代脳」プロジェクト 冬のシンポジウム 2021 に参加して



名古屋大学大学院医学系研究科分子細胞学
竹田 育子

令和3年12月15日に開催された「次世代脳」プロジェクト冬のシンポジウム2021、グリアとニューロン：機能調節とその可塑性に参加いたしました。オンライン開催ではありましたが、尽きない質問と演者の方の回答に皆様の熱気を感じました。更にそれぞれの領域からの視点を変えた質問に刺激を受けた1日でした。

これまで私はグリア細胞の一種であるアストロサイトの活動制御による慢性疼痛関連回路再編成の研究を行ってまいりました。そして学術変革領域研究ではミクログリアと異種感覚の可塑性における神経回路編成について検討していきます。そのため今回のグリアデコードと臨界期生物学の共同開催で、臨界期生物学からの講演だけでなく、グ

リア細胞の神経回路への影響についても興味深く拝聴させていただきました。グリア細胞における特異的なプレシナプスへの修飾やグリア細胞の細部に及ぶ分子活動の可視化など、本シンポジウムで各先生方に紹介いただいた技術は自分の研究に応用できるか、そこから何が自分は明らかにできるのかと考えながら学ぶことができました。そしてこの受けた刺激から自分の実験方法や神経回路活動の特徴抽出法に磨きをかけ、自分のテーマである異種感覚の可塑性における神経回路編成の一端を明らかにできればと感じたシンポジウムでした。今後は演者の皆様のように聴講いただいている方に影響を与えられるよう頑張る所存です。よろしくお願ひ申し上げます。

次世代脳プロジェクト冬のシンポジウム 2021 参加記



国立遺伝学研究所 神経回路構築研究室
中川 直樹

令和3年12月15日、次世代脳プロジェクト冬のシンポジウム2021において、学術変革領域（A）「臨界期生物学」と「グリアデコード」の合同ワークショップが行われました。「グリアとニューロン：機能調節とその可塑性」と題したこの企画では、異なる着眼点で脳機能調節と可塑性の機構理解を目指す2領域から若手研究者8名が登壇し、最新の知見が紹介されました。発表後は活発な議論が行われ、オンライン開催にもかかわらずモニター越しに熱気が伝わってきました。

「グリアデコード」からは、ミクログリアによる貪食過程およびアストロサイト細胞内シグナル伝達過程の先端的なin vivo・in vitroイメージングや、脳血流の光操作と神経活動・行動に果たす役割について講演がありました。「臨界期生物学」からは、多重細胞標識と電気生理学を駆使したシナプス刈込み過程の解析、二者相互作用の神経機構に迫る実験系、脳損傷後に生じる機能代償の薬剤による促進機序とヒトへの応用、臨界期の脳

皮質情報処理の数値モデルが紹介されました。どの研究からも、工夫を凝らしたオリジナリティ溢れるアプローチに光るものが感じられました。新しいものを見るためには、既存とは異なる視点が必要だということを強く実感した午後でした。

私自身は、生後の臨界期に生じる神経回路再編の分子・細胞メカニズム解明を目指して、マウス体性感覚神経回路をモデルとして研究を行っています。特に、神経活動依存的な樹状突起リモデリングに着目しています。樹状突起リモデリングは神経回路の構造変化を促し回路再編の大きな駆動力となりますが、神経細胞が、受けた神経入力を樹状突起形態変化へと変換する細胞内メカニズムには不明な点が多く残っています。私はこの課題に、オルガネラの細胞内動態という視点からアプローチすることを計画しています。自分の研究のオリジナリティはどこにあるかを常に自問しながら、本領域の発展に貢献できるように努力したいと考えております。どうぞよろしくお願ひいたします。



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

2022年1月発行