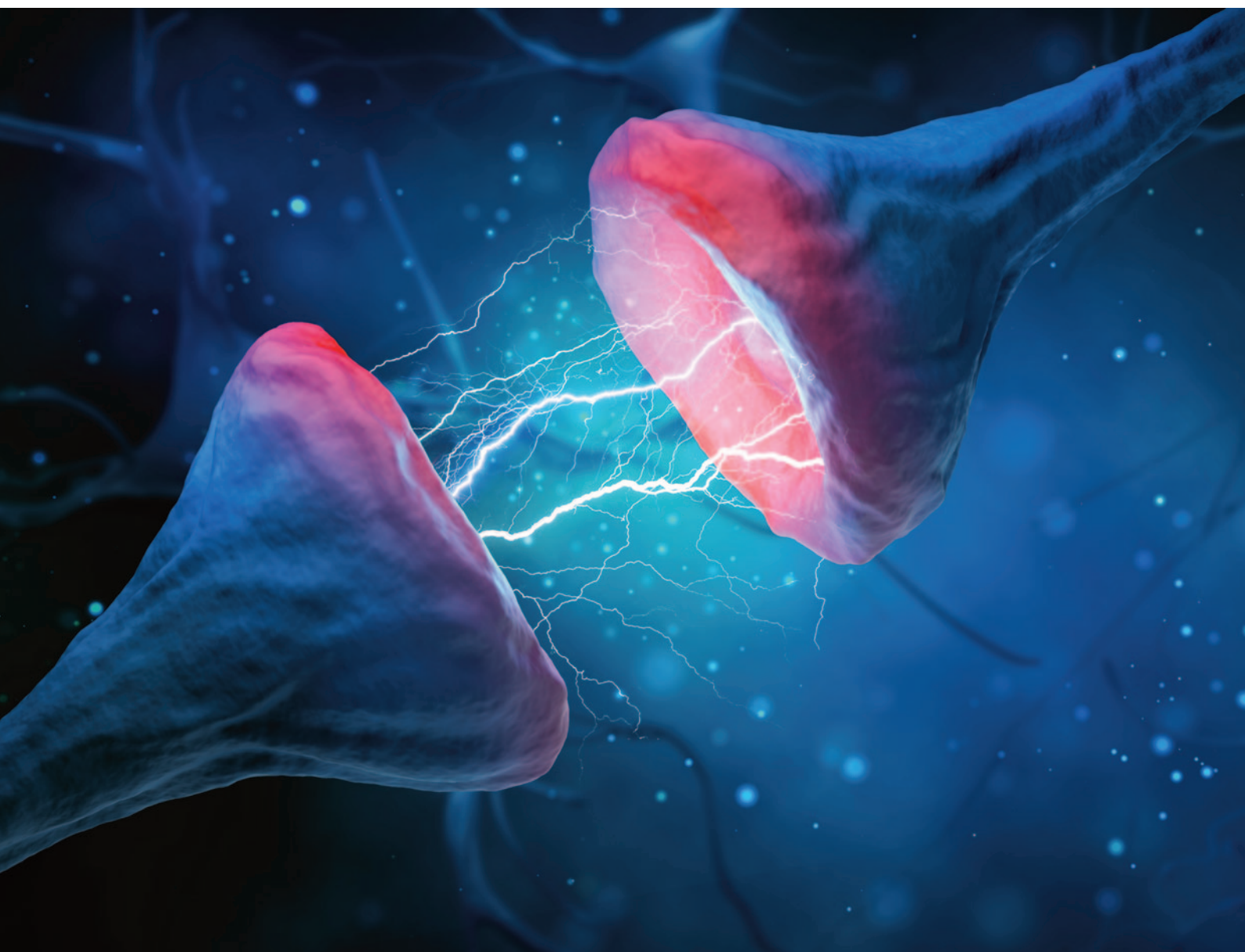


vol. 03  
2023年9月

# 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

|            |               |    |
|------------|---------------|----|
| <b>A01</b> | 林 悠 .....     | 5  |
|            | 能瀬 聡直 .....   | 6  |
|            | 川口 大地 .....   | 7  |
|            | 岸 雄介 .....    | 8  |
|            | 壺井 将史 .....   | 9  |
|            | 鈴木 崇之 .....   | 10 |
|            | 井上 敬一 .....   | 11 |
|            | 西住 裕文 .....   | 12 |
|            | 上川内 あづさ ..... | 13 |
|            | 内匠 透 .....    | 14 |
|            | 大橋 俊孝 .....   | 15 |
|            | 今井 猛 .....    | 16 |
|            | 橋本谷 祐輝 .....  | 17 |
|            | 中川 直樹 .....   | 18 |
|            | 米原 圭祐 .....   | 19 |
|            | 深田 正紀 .....   | 20 |
|            | 村越 秀治 .....   | 21 |
| <b>A02</b> | 三好 悟一 .....   | 22 |
|            | 渡部 喬光 .....   | 23 |
|            | 上野 将紀 .....   | 24 |
|            | 田淵 克彦 .....   | 25 |
|            | 桐生 寿美子 .....  | 26 |
|            | 古屋敷 智之 .....  | 27 |
|            | 竹居 光太郎 .....  | 28 |

|                   |    |
|-------------------|----|
| 計画研究班の新メンバー紹介 ..  | 29 |
| 活動報告 .....        | 30 |
| 国際シンポジウム参加記 ..... | 31 |
| 海外学会参加記 .....     | 33 |
| 研究室紹介 .....       | 34 |
| 最近の研究成果 .....     | 35 |

## 後半2年間の開始にあたって



領域代表

狩野 方伸

帝京大学先端総合研究機構  
特任教授

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

私たちの学術変革領域研究は2020年12月に立ち上がりましたが、既に2020年度から2022年度の研究は終了し、残り2年間となりました。この2年7か月は、COVID-19のパンデミックの制約を大きく受けざるを得ませんでした。それでも、オンラインでの会議や情報交換の手法を最大限活用し、また、特に若手研究者を対象にしたオンライン研究交流会を計11回開催するなど、班員間の交流と情報交換に努めてまいりました。2022年の後半には対面での会議や人の移動に関する制約が徐々に緩和され、領域班会議と国際シンポジウムを対面とリモートを併用したハイブリッド形式で開催いたしました。パンデミック下の様々な制約にもかかわらず、班員の先生方から、既に多くの論文発表が行われており、これらには*Nature*、*Nature communications*、*PNAS*などのHigh Impact Journalsへの発表が含まれています。領域全体としては、ほぼ順調に進展していると判断できる成果であり、領域代表として、先生方のたゆまぬ努力にお礼申し上げます。

さて、この4月に、2023-2024年度の公募研究の班員の先生方24名をお迎えいたしました。今回も100件近い応募の中から、厳正な審査を経て選ばれた先生方に敬意を表します。2021-2022年度の公募研究24件から継続のものは11件のみで、13件が新たな研究課題ということになりましたが、今回も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。継続研究課題11件は、基本的に前半2年間の研究を継続・発展する内容であると思いますので、これまでどおり、計画研究の先生方と連携しつつ、研究を発展させていただくことを期待します。新規研究課題13件の中には、計画研究でカバーしていない研究が含まれているだけでなく、計画研究の内容と深く関係する研究も含まれていて、バランスのよい強力な領域研究の体制が整ったと感じています。グループ研究のメリットを活かし、研究者の交流と共同研究を飛躍的に推進できるような環境を提供できればと思います。今年の夏の領域班会議は、領域発足後初めて、班員と関係研究者が一堂に会して、リトリート形式で行います。研究者の移動と対面による情報交換の機会を増し、若手研究者の成果発表や研究室訪問の支援を拡充します。一方、パンデミック下で築き上げたオンラインの方法を併用し、班員の一層の情報交換と研究交流を推進します。「臨界期生物学」の学術変革を目指して、先生方に存分に研究していただければと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

## 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  | 帝京大学・先端総合研究機構           | 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

|         |                     |                                            |  |
|---------|---------------------|--------------------------------------------|--|
| 林 悠     | 東京大学・大学院理学系研究科      | レム睡眠の操作が可能なマウスを用いた睡眠の質が臨界期を規定する機構の解明       |  |
| 能瀬 聡直   | 東京大学・大学院新領域創成科学研究科  | 自発的行動出力のフィードバックを介した臨界期運動回路の自己構築            |  |
| 川口 大地   | 東京大学・大学院薬学系研究科（薬学部） | 生後のストレス脆弱「臨界期」を担うクロマチン制御と神経回路の解明           |  |
| 岸 雄介    | 東京大学・定量生命科学研究科      | 核の柔らかさによって規定される臨界期ニューロンの遺伝子発現可塑性の解析        |  |
| 壺井 将史   | 東京大学・大学院工学系研究科（工学部） | 細胞小器官による大脳皮質ニューロンの投射先依存的な臨界期制御メカニズムの解明     |  |
| 鈴木 崇之   | 東京工業大学・生命理学院        | 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                  |  |
| 井上 敬一   | 新潟大学・医学部・医学部        | マイトファジーによる臨界期の調節とその再開                      |  |
| 西住 裕文   | 福井大学・学術研究院医学系部門     | マウス嗅覚系の臨界期と匂い刷り込み記憶の解明                     |  |
| 上川内 あづさ | 名古屋大学・理学研究科         | ハエ歌識別学習を用いた「興奮性：抑制性バランス」の制御機構の解明           |  |
| 内匠 透    | 神戸大学・医学研究科          | 後シナプスタンパク質の発達依存的かつ網羅的データによる臨界期の理解          |  |
| 大橋 俊孝   | 岡山大学・医歯薬学域          | ペリニューロナルネットが制御するマウス聴覚系シナプス刈り込み分子機構の解明      |  |
| 今井 猛    | 九州大学・医学研究院          | 思春期に発達する皮質神経回路の解明                          |  |
| 橋本谷 祐輝  | 同志社大学・研究開発推進機構      | 海馬新生ニューロンにおけるグルタミン酸と GABA 共放出シナプス形成と可塑性の解明 |  |
| 中川 直樹   | 国立遺伝学研究所・遺伝形質研究系    | ゴルジ体局在動態から紐解く発達期の臨界期回路再編メカニズム              |  |
| 米原 圭祐   | 国立遺伝学研究所・遺伝形質研究系    | 発達期網膜における非対称神経接続再編成の臨界期の解明                 |  |
| 深田 正紀   | 名古屋大学・大学院医学系研究科     | 臨界期におけるシナプス成熟の分子メカニズムの解明                   |  |
| 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

|             |                         |                                          |  |
|-------------|-------------------------|------------------------------------------|--|
| 三好 悟一       | 群馬大学・大学院医学系研究科          | ASD 研究に変革をもたらす臨界期再構築戦略                   |  |
| 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 | 脳活動駆動型神経刺激法の可能性の探究：複数の発達障害に対する統一的治療法の開発  |  |
| 上野 将紀       | 新潟大学・脳研究所               | 脳障害後の皮質脊髄路可塑性を誘導する分子群の同定                 |  |
| 田淵 克彦       | 信州大学・学術研究院医学系           | 臨界期後の遺伝学的操作による神経発達障害モデルの社会行動異常の改善        |  |
| 桐生 (瀬尾) 寿美子 | 名古屋大学・医学系研究科            | 損傷ニューロンのキューを感知した履歴を持つミクログリアによる神経再生能力の賦活化 |  |
| 古屋敷 智之      | 神戸大学・医学研究科              | レジリエンスの臨界期を担う神経・炎症・血管相互作用の解明             |  |
| 竹居 光太郎      | 横浜市立大学・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  |  |



# レム睡眠の操作が可能なマウスを用いた睡眠の質が臨界期を規定する機構の解明



研究代表者

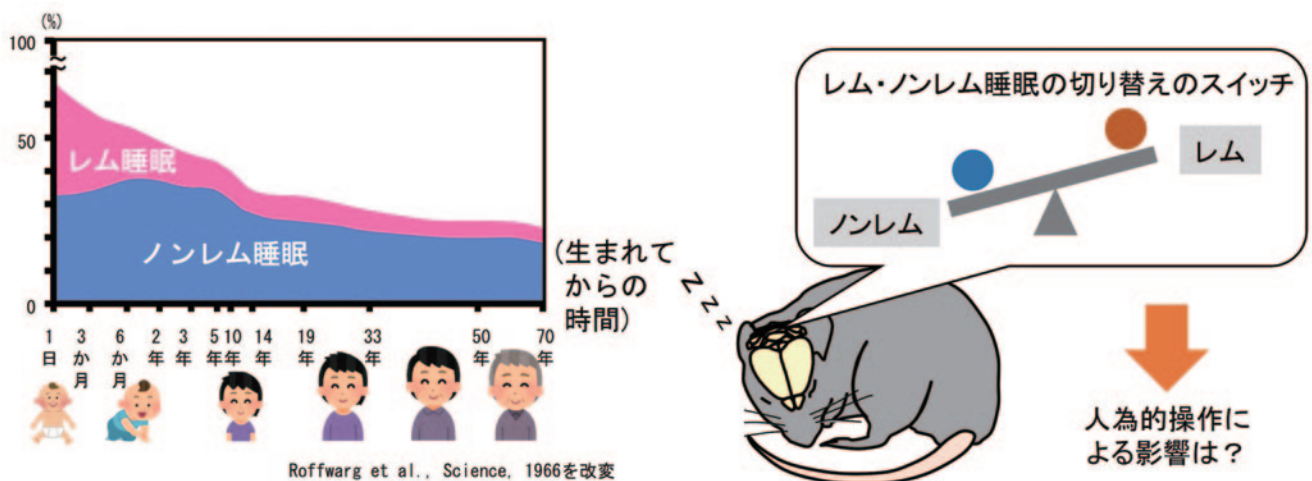
林 悠

東京大学・大学院理学系研究科

**哺乳類**の睡眠は、レム（急速眼球運動）睡眠とノンレム睡眠から構成されます。レム睡眠中は、注意や感覚入力低下するにも関わらず、大脳皮質が活性化し、鮮明な夢を生じます。レム睡眠の生理的意義はほとんど分かっていませんが、一生を通じた睡眠の変化に着目すると、レム睡眠は新生児期に多く、成長に伴い減少するという特徴があります。また、レム睡眠は、脳の広範な領域の同調的神経活動や毛細血管血流に作用することも、私たちや他のグループの研究から分かっています。こうした特徴を踏まえ、本研究では、レム睡眠が豊富であ

ることが、幼少期の臨界期可塑性を促進している可能性や、あるいは逆に、レム睡眠が過度の臨界期可塑性を抑制している可能性に注目しました。私たちは、レム睡眠の制御に重要な脳部位を見出したことで、レム睡眠を長期的に増加または減少させることに成功しました。そこで本研究では、この技術的なアドバンテージを活かして、マウスにおけるレム睡眠の操作が、臨界期を規定する脳内環境に対してどのように影響を及ぼすかを検討します。臨界期は、脳のグリア細胞の成熟の度合いや、細胞外マトリクスの状態によって規定されることが分かって

きており、本研究でもこうした指標に注目します。さらに、レム睡眠の操作が臨界期可塑性そのものに対してどのように影響を与えるかについての検証にも挑戦します。例えば、マウスでは、幼少期の育成環境が、その個体が成熟した空の社会性行動に影響を及ぼすことが知られており、こうした臨界期可塑性に注目して解析を行う予定です。本研究により、レム睡眠の脳発達における役割を解明することで、発達期の臨界期神経回路再編成のメカニズムの理解を深めることを目指します。



1. Kawano T, Kashiwagi M, Kanuka M, Chen CK, Yasugaki S, Hatori S, Miyazaki S, Tanaka K, Fujita H, Nakajima T, Yanagisawa M, Nakagawa Y, Hayashi Y: ER proteostasis regulators cell-non-autonomously control sleep. *Cell Reports* 42:112267 (2023).
2. Tsai CJ, Nagata T, Liu CY, Suganuma T, Kanda T, Miyazaki T, Liu K, Saitoh T, Nagase H, Lazarus M, Vogt K, Yanagisawa M, Hayashi Y: Cerebral capillary blood flow upsurge during REM sleep is mediated by A2A receptors. *Cell Reports* 17:109558 (2021).
3. Kashiwagi M, Kanuka M, Tatsuzawa C, Suzuki H, Morita M, Tanaka K, Kawano T, Shin JW, Suzuki H, Itohara S, Yanagisawa M, Hayashi Y: Widely distributed neurotensinergic neurons in the brainstem regulate NREM sleep in mice. *Current Biology* 30:1002-1010 (2020).
4. Hayashi Y, Kashiwagi M, Yasuda K, Ando R, Kanuka M, Sakai K, Itohara S: Cells of a common developmental origin regulate REM/non-REM sleep and wakefulness in mice. *Science* 350(6263):957-61 (2015).

# 自発的行動出力のフィードバックを介した臨界期運動回路の自己構築



研究代表者

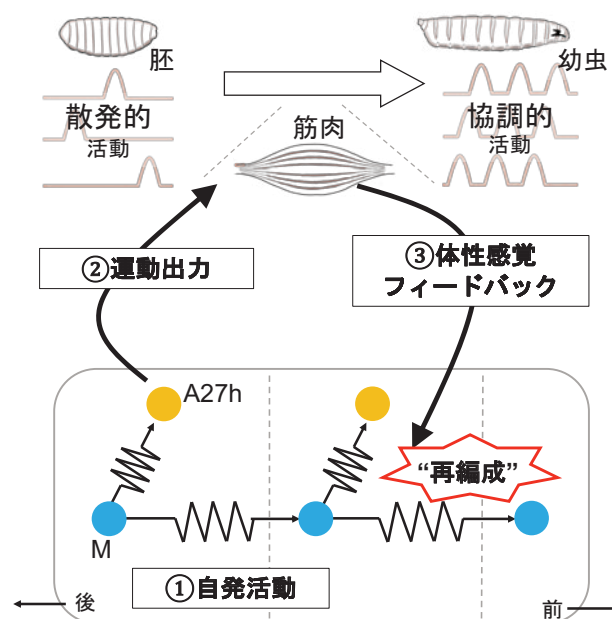
能瀬 聡直

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。本研究では代表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、運動経験が働きかける標的としてM/A27神経回路を同定しています。臨界期において、この回路は自発活動により自ら未熟な運動を生成し、そのフィードバックを介して自身を再編成することで運動回路の発達を牽引します。本申請研究ではこの回路再編成の基盤を追究することにより運動回路の自己構築の仕組みを解明することを目指します。

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則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。



1. Fukumasu K, Nose A, Kohsaka H. Extraction of bouton-like structures from neuropil calcium imaging data. *Neural Networks* 156: 218–238 (2022).
2. 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)
3. 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)
4. 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)
5. Takagi S, Cocanougher BT, Niki S, Miyamoto D, Kohsaka H, Kazama H, Fetter RD, Truman JW, Zlatić 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)

# 生後のストレス脆弱「臨界期」を担う クロマチン制御と神経回路の解明



研究代表者

川口 大地

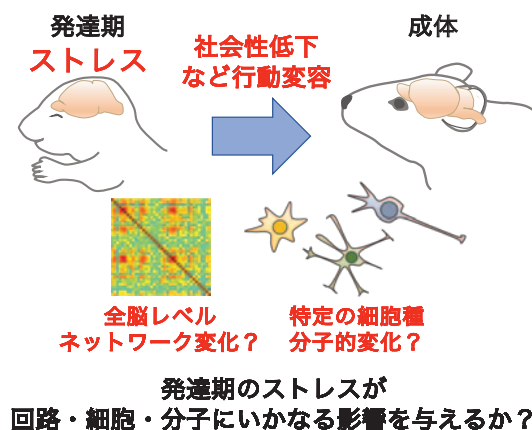
東京大学・大学院薬学系研究科（薬学部）

生 後発達期のストレスは長期的な影響をもたらし、その後の精神疾患の発症リスクを高めることが知られている。興味深いことに、成長後にストレスを受けても精神疾患にはつながりにくい場合があり、生後発達期はストレスに対する神経回路変化の可塑性が高い「臨界期」であることが示唆されている。しかし、生後発達期のストレスによりいかなる神経回路の変化が引き起こされ、成長後の行動変容と関連しているのかについては不明な点が多く残されている。また、ストレスの記憶を長期に維持する分子基盤についても殆どわかっていない。

そこで本研究では、生後発達期のストレスにより引き起こされる神経回路ネットワークの変化を最新の脳機能イメージング手法を用いて全脳レベルで包括的に調べる。また、成長後にストレスを受けた際のネットワーク変化との比較により、臨界期を特徴づける回路メカニズムの同定を目指す。

さらに、いかなる細胞種においてストレスが記憶されているのかについて、エピジェネティックなメカニズムに焦点を当てて解析を行う。エピジェネティックな遺伝子発現制御メカニズムは環境に応答して変化し、多数の遺伝子発現を一度に制御することで細胞の状態を大きく変化させる。ま

た、その変化は長期に維持されることも発生の系などで知られており、ストレス記憶との関連を明らかにすることができれば興味深い。近年ストレス応答には種々のニューロンのみならず、グリア細胞や免疫系の細胞が関与することが知られてきている。本研究では、シングルセル解析などの手法によりストレス記憶に関わる細胞種と分子の同定を目指す。これにより、行動変容の原因となる回路および分子メカニズムを明らかにしたい。



1. Harada Y, Yamada M, Imayoshi I, Kageyama R, Suzuki Y, Kuniya T, Furutachi S, Kawaguchi D and Gotoh Y. Cell cycle arrest determines adult neural stem cell ontogeny by an embryonic Notch-nonoscillatory Hey1 module. *Nature Communications* 12(1):6562. (2021)
2. Imaizumi Y, Furutachi S, Watanabe T, Miya H, Kawaguchi D and Gotoh Y. Role of the imprinted allele of the p57Kip2 gene in mouse neocortical development. *Scientific Reports* 10(1):1884. (2020)
3. Lanjakornsiripan D, Pior BJ, Kawaguchi D, Furutachi S, Tahara T, Katsuyama Y, Suzuki Y, Fukazawa Y and Gotoh Y. *Nature Communications* 9(1):1623. (2018)
4. Kawaguchi D, Sahara S, Zembrzycki A and O'Leary DDM. Generation and analysis of an improved Foxg1-IRES-Cre driver mouse line. *Developmental Biology* 412(1), 139-147. (2016)
5. Kawaguchi D, Furutachi S, Kawai H, Hozumi K and Gotoh Y. Dll1 maintains quiescence of adult neural stem cells and segregates asymmetrically during mitosis. *Nature Communications* 4:1880, doi: 10.1038/ncomms2895. (2013)

# 核の柔らかさによって規定される 臨界期ニューロンの遺伝子発現可塑性の解析



研究代表者

岸 雄介

東京大学・定量生命科学研究所

**私**たちは、マウスならおよそ2年間、ヒトなら数十年間にわたって新しいことを記憶し、習得し続けることができます。その根底にあるメカニズムはニューロン可塑性であり、短期的にはシナプス結合の再編成により神経回路の機能を制御し、長期的には遺伝子発現の変化を介してニューロンの性質を変化させます。このニューロン可塑性は多くの脳領域において発生後期に訪れる臨界期で最も高く、生涯を通じてその性質は徐々に失われていきます。

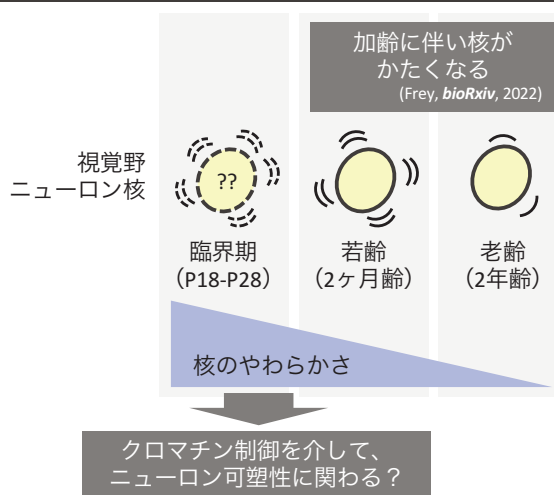
それでは、臨界期ニューロンにおける遺伝子発現の可塑性はどのように制御されているのでしょうか？ 遺伝子発現の可塑性が高い幹細胞、特に体内のほとんどの細胞を産生できるES細胞における先行研究によると、ゲノム全体のクロマチンのオープン具合や核のダイナミクスが重要であることがわかっています。ニューロンにおける遺伝子発現の可塑性においては、遺伝子座ごとのローカルなエピジェネティクス制御の重要性はこれまでに研究されてきているものの、細胞全体の性質を変化させようようなゲノム全体、核全体の制御機構はわかって

いません。そこで、臨界期においてゲノム全体、核全体の制御を介したニューロン可塑性の基盤を明らかにすることで、生涯にわたって維持されるニューロンの性質が決定されるメカニズムを明らかにできると考えました。

申請者はこれまでに、若齢マウスの視覚野の興奮性ニューロンの核は、老齢マウスよりもやわらかく、神経活動に応答してダイナミックに変形する

ことを見出しました。そこで、ニューロンの核のやわらかさが、核内のクロマチン構造を変換し、ニューロンの遺伝子発現の可塑性の「場」を提供していると仮説を立てました。本研究ではこの仮説を検証して、核の柔らかさがどのようにニューロン可塑性と臨界期に貢献するかを調べることで、臨界期の基盤となる遺伝子発現制御機構を明らかにすることを目指します。

## 臨界期ニューロンの遺伝子発現可塑性の基盤は？ ←核が柔らかいことが機能しているのでは？



1. Tanita Frey, Tomonari Murakami, Koichiro Maki, Takumi Kawaue, Ayaka Sugai, Naotaka Nakazawa, Taiji Adachi, Mineko Kengaku, Kenichi Ohki, Yukiko Gotoh, and Yusuke Kishi\* (\*Correspondence) Age-associated reduction of nuclear shape dynamics in excitatory neurons of the visual cortex. *Aging Cell*, e13925, 2023
2. Yusuke Kishi\* and Yukiko Gotoh (\*Correspondence) Isolation of genetically manipulated neural progenitors and immature neurons from embryonic mouse neocortex by FACS. *STAR protocol*, 2, 100540, 2021
3. Hikaru Eto#, Yusuke Kishi#, Nayuta Yakushiji-Kaminatsui, Hiroki Sugishita, Shun Utsunomiya, Haruhiko Koseki, and Yukiko Gotoh\* (#Equal contribution, \*Correspondence) The Polycomb group protein Ring1 regulates dorsoventral patterning of the mouse telencephalon. *Nature Communications*, 11, 5709, 2020
4. Masafumi Tsuboi#, Yusuke Kishi#, Wakana Kyoizuka, Haruhiko Koseki, Yusuke Hirabayashi, and Yukiko Gotoh\* (#Equal contribution, \*Correspondence) Ubiquitination-independent repression of PRC1 targets during neuronal fate restriction in the developing mouse neocortex. *Developmental cell*, 47, 758–772, 2018
5. Yusuke Kishi, Yuki Fujii, Yusuke Hirabayashi and Yukiko Gotoh\*. HMGA regulates the global chromatin state and neurogenic potential in neocortical precursor cells. *Nature Neuroscience*, 15, 1127–1133, 2012



# 細胞小器官による大脳皮質ニューロンの投射先依存的な臨界期制御メカニズムの解明



研究代表者

壺井 将史

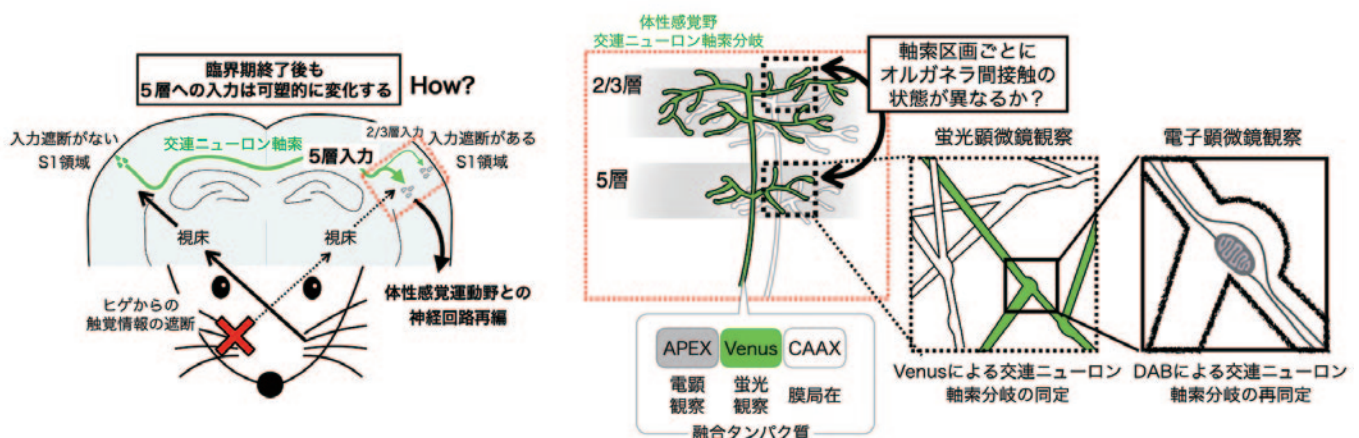
東京大学・大学院工学系研究科（工学部）

**細**胞小器官（オルガネラ）は細胞内の適切なコンパートメントに局在し、ニューロンの局所機能の発揮に貢献しています。興味深いことに、大脳皮質ニューロン軸索において、臨界期に高い運動性を示すミトコンドリアは、その後ニューロン成熟に伴い特定の位置に静止するようになります。このことから、大脳の臨界期とミトコンドリア動態間に何らかの関連がある可能性が考えられますが、その因果関係はよく分かっていません。

近年、ミトコンドリア、小胞体やリソソームなどオルガネラ同士が物理的に接触し、細胞の恒常性維持に必要な様々な生化学反応、物質輸送を行な

うことが明らかになってきました。オルガネラ接触は様々な組織・細胞種において観察され、外部からの環境要因に応じて動的に変化します。しかしながら、多細胞生物におけるこれらオルガネラ接触の働きは多くが不明なままです。私たちのグループは、小胞体局在タンパク質 PDZD8 がオルガネラ間接触を制御することを見出してきましたが、最近 PDZD8 タンパク質が、臨界期後のマウス大脳皮質ニューロンにおいて投射先特異的に軸索分岐モデリングを制御する可能性を見出しました。そこで本研究では、各オルガネラ接触場における PDZD8 タンパク質の相互作用因子を足掛かり

に特定のオルガネラ接触場を操作することで、軸索区画特異的な分岐リモデリング制御機構を明らかにします。また、私たちのグループでは特定のニューロンにおける軸索内の微細構造をハイスループットに解析するための光学顕微鏡観察と電子顕微鏡観察を組み合わせた手法の開発・発展に取り組んできました。この手法を駆使し、軸索区画ごとのオルガネラやオルガネラ接触の状態をナノメートルレベルの解像度で明らかにします。以上により、臨界期終了後も特定の軸索区画で可塑性を維持する分子基盤の解明を目指します。



1. Masafumi Tsuboi and Yusuke Hirabayashi. New insights into the regulation of synaptic transmission and plasticity by the endoplasmic reticulum and its membrane contacts. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2021;97(10):559-572.
2. Masafumi Tsuboi, Yusuke Kishi, Wakana Kyojuka, Haruhiko Koseki, Yusuke Hirabayashi, and Yukiko Gotoh. Ubiquitination-independent repression of PRC1 targets during neuronal fate restriction in the developing mouse neocortex. *Developmental Cell*, 2018, 47 (6), 758-772
3. Masafumi Tsuboi\*, Yusuke Hirabayashi, Yukiko Gotoh. Diverse gene regulatory mechanisms mediated by Polycomb group proteins during neural development. *Current Opinion in Neurobiology*, 2019, 59, 164-173 \*Correspondence.
4. Yusuke Hirabayashi, Nao Suzuki, Masafumi Tsuboi, Takaho A Endo, Tetsuro Toyoda, Jun Shinga, Haruhiko Koseki, Miguel Vidal and Yukiko Gotoh. Polycomb limits the neurogenic competence of neural precursor cells to promote astrocytic fate transition. *Neuron*, 2009, 63 (5), 600-613
5. Masafumi Tsuboi, Hiroyuki Morita, Yusuke Nozaki, Kenta Akama, Takuya Ueda, Koichi Ito, Knud H. Nierhaus, Nono Takeuchi. EF-G2mt Is an Exclusive Recycling Factor in Mammalian Mitochondrial Protein Synthesis. *Molecular Cell*, 2009, 35 (4), 502-510

# 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

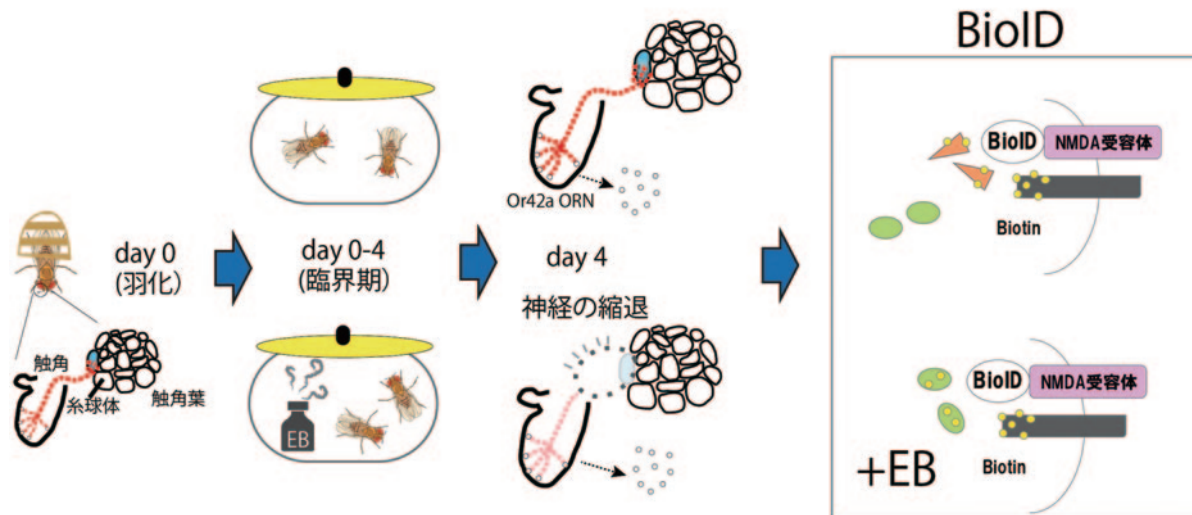
鈴木 崇之

東京工業大学・生命理工学院

ショウジョウバエは、変化しうる世界に適応するという課題に対し「多産」という戦略で対応し、素晴らしい成功を収めている昆虫界の雄である。ショウジョウバエは、生まれ落ちた瞬間から、「何」を食べ、同族の種はどのような「色形」で、オス・メスはどのような「匂い」で、という感覚世界を既に把握している。ということは、神経回路が精緻に、しかも完全に出来上がっているのである。しかしながら、その戦略を採用したことに伴い、個々のハエ個体の適応能力は、その比較的短い生涯に渡って「低い」。神経回路・シナプスの可塑性や、ましてや「臨界期」などというものはなかなか見出すことができない。そうではあ

っても、この簡便で、遺伝学的ツールのそろっているショウジョウバエで「臨界期」を見出したい、と思っていたところ、近年、羽化したて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発見された。また、嗅覚神経自体は Ach を放出するが、軸索末端に存在する NMDA 受容体がこの臨界期の神経活動依存的な軸索縮退に必要であることが分かっている。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う。方法としては、BioID という手法を用いて、臨界期の

前後で変化する神経軸索先端や NMDA 受容体近傍に存在するタンパク質の差に注目する。BioID 法をショウジョウバエで行う方法や、膜タンパク質を抽出する方法など、越えなければならない壁が幾多も存在する。しかし、これらの実験が成功すれば、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ない。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る。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る。



- Osaka J., Yasuda H., Watanuki Y., Kato Y., Nitta Y., Sugie A., \*Sato M and \*Suzuki T. (2023) Identification of genes regulating stimulus-dependent synaptic assembly in *Drosophila* using an automated synapse quantification system. *Genes Genet Syst.* 97(6):297-309.
- Bai Y., \*Suzuki T. (2022) Activity-dependent circuitry plasticity via the regulation of the histamine receptor level in the *Drosophila* visual system. *Mol Cell Neurosci.* 119:103703.
- 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.
- 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.
- 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

# マイトファジーによる臨界期の調節とその再開



研究代表者

井上 敬一

新潟大学・医学部・医学部

**幼**少期の脳には、個々の経験に応じて柔軟に神経回路を形成する一時期「臨界期」がある。母国語習得や絶対音感獲得の例に見られるように、臨界期は、神経細胞や神経回路の発達・成熟にともない、失われてしまう。臨界期における神経回路の形成不全は、弱視や自閉症の発症とも関係しており、臨界期を人為的に再開する方法の開発が期待される。

近年、神経細胞の発生や分化・成熟には、ミトコンドリアの形態変化（リモデリング）とそれにもなう ATP 産生系の変化（代謝シフト）の重要性が認識されている。

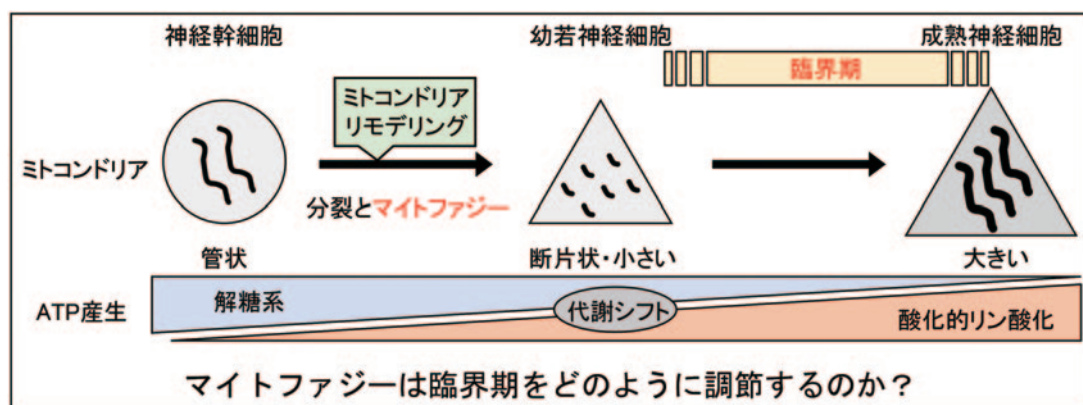
神経細胞は、自己増殖能の高い神経幹細胞から分化する。神経幹細胞は、管状のミトコンドリアを持ち、主に解

糖系による ATP 産生に依存している。しかしながら、そこから分化してできる幼若な神経細胞は、ミトコンドリアリモデリングによって小さく断片化したミトコンドリアを数多く持ち、ATP 産生を解糖系からミトコンドリアの酸化的リン酸化へと移行させていく（代謝シフト）。幼若神経細胞は、さらに成熟する過程で、徐々にミトコンドリアのサイズを増大させ、酸化的リン酸化による ATP 産生への依存度を増大させていく。

マイトファジーは、ミトコンドリアの分解機構である。マイトファジーは、不要となったミトコンドリアを脂質膜からなるオートファゴソーム内に隔離し、その後リソソームと融合することで分解する。このマイトファジ

ーによるミトコンドリア分解は、リモデリングの際に活発になる。この時、分裂し断片化したミトコンドリアのうち、不要なものがマイトファジーにより分解されると考えられる。その後の神経成熟過程では、マイトファジーは抑制され、ミトコンドリアは大きくなる。その結果、酸化的リン酸化への依存が高まる。

本研究では、リモデリング時のマイトファジーによるミトコンドリア分解が、その後の神経細胞の成熟や臨界期の成立を調節するのではないかと考え、独自に開発したマイトファジー不全マウスを用いて、この可能性を検証する。さらに、成体脳においてマイトファジーを再活性化することで、臨界期の再開に挑戦する。



1. Fukuda T, Furukawa K, Maruyama T, Yamashita SI, Noshiro D, Song C, Ogasawara Y, Okuyama K, Alam JM, Hayatsu M, Saigusa T, Inoue K, Ikeda K, Takai A, Chen L, Lahiri V, Okada Y, Shibata S, Murata K, Klionsky DJ, Kanki T. "The mitochondrial intermembrane space protein mitofissin drives mitochondrial fission required for mitophagy." *Molecular Cell*. 2023 S1097-s765(23)00316-7 (in press)
2. Yamashita SI\*, Kyuuma M\*, Inoue K\*#, Hata Y, Kawada R, Yamabi M, Fujii Y, Sakagami J, Fukuda T, Furukawa F, Tsukamoto S, Kanki T\*. (\*, co-first; #, corresponding) "Mitophagy reporter mouse analysis reveals increased mitophagy activity in disuse - induced muscle atrophy." *Journal of Cellular Physiology*. 236, 7612 - 7624, 2021.
3. Chernyshova K, Inoue K\*, Yamashita SI, Fukuchi T, Kanki T. (\*, co-first) "Glaucoma-associated mutations in the optineurin gene have limited impact on Parkin-dependent mitophagy." *Investigative Ophthalmology Visual Sciences*. 60(10) 3625-3635 2019.
4. Inoue K#, Oliveira LMA, Abeliovich A. (#, corresponding) "CRISPR transcriptional activation analysis unmasks an occult  $\gamma$ -secretase processivity defect in familial Alzheimer's disease skin fibroblasts." *Cell Reports*. 21(7), 1727-1736, 2017.
5. Inoue K, Rispoli J, Yang L, MacLeod D, Beal MF, Klann E, Abeliovich A. "Coordinate regulation of mature dopaminergic axon morphology by macroautophagy and the PTEN signaling pathway." *PLOS Genetics*. 9(10) e1003845 2013.



# マウス嗅覚系の臨界期と匂い刷り込み記憶の解明



研究代表者

西住 裕文

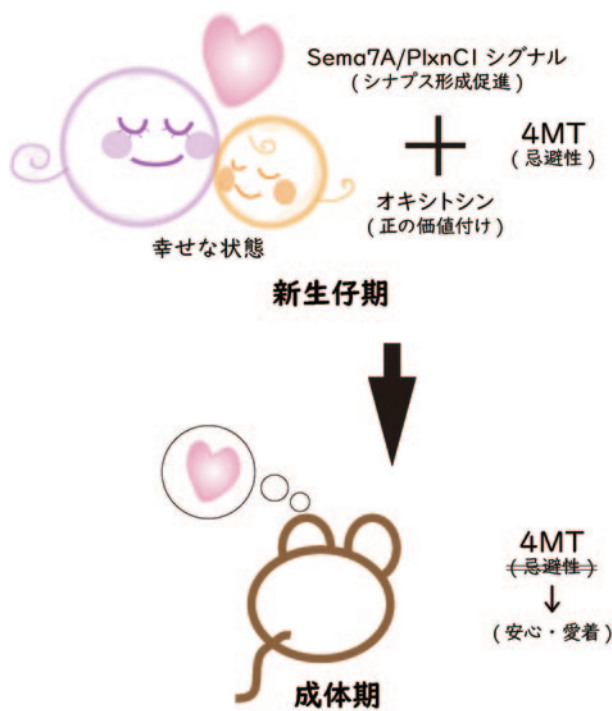
福井大学・学術研究院医学系部門

生物は、個体や種の存続に必須な基本的な外界情報に対して、遺伝的にプログラムされた先天的本能回路によって出力判断を下している。しかしこれら先天的な情動や行動の出力も、新生仔の臨界期に入力する外環境からの感覚情報によって、神経活動依ローレンツ博士らが報告した、孵化直後のカモが初めて見る動く物体を親と認識し、追従するようになる例が有名である。しかし現在もなお、どのような分子基盤に則って臨界期が定められ、刷り込み記憶が成立するのかについて、ほとんど未解明である。

我々は最近、マウス嗅覚系を用いて、臨界期における嗅覚刺激が、先天的神経回路の強化や神経地図の精緻化のみならず、その出力判断の抑制もしくは変更を引き起こすことを見出した。具体的には、嗅覚系の臨界期が、嗅神経細胞の軸索末端に神経活動依存的に発現する Semaphorin 7A (Sema7A)と、僧帽細胞の樹状突起に生後一週間限定で発現する Sema7A の受容体 Plexin C1 (PlxnC1)の相互作用で規定されていることを見出した。また、臨界期を跨いで鼻腔を閉塞し嗅覚刺激を遮断すると、その後マウスが成長して成体になった時、匂いを検知で

きるが、匂い情報を正しく読み取れず、自閉症様の症状が出現することを見出した。逆に、新生仔期に特定の匂いを刷り込んでおくと、オキシトシンの作用によって正の質感が付与され、成長後、その匂いに対して安心・愛着行動を示すようになることも発見した。これら予備実験に基づき本研究で

は、Sema7A/PlxnC1 の人為的発現によって臨界期を操作した場合、匂い刷り込み記憶にどのような影響が生じるかを、シナプスや神経回路レベルで明らかにする。更に、匂い刷り込み記憶の機序解明を糸口として、嗅覚情報に基づく意思決定機構の理解を目指す。



マウス新生仔の臨界期における匂い刷り込み記憶

1. 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).
2. Nishizumi, H., Miyashita, A., Inoue, N., Inokuchi, K., Aoki, M., and Sakano, H. Primary dendrites of mitral cells synapse unto neighboring glomeruli independent of their odorant receptor identity. *Commun Biol.* 2, 14 (2019).
3. Inoue, N., Nishizumi, H., Naritsuka, H., Kiyonari, H., and Sakano, H. Sema7A/PlxnC1 signaling triggers activity-dependent olfactory synapse formation. *Nat. Commun.*, 9, 1842 (2018).
4. 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., and Sakano, H. Immobility responses are induced by photoactivation of a single glomerular species responsive to fox odor TMT. *Nat. Commun.*, 8, 16011 (2017).
5. 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. *Nat. Commun.*, 8, 15977 (2017).



# ハエ歌識別学習を用いた「興奮性：抑制性バランス」の制御機構の解明



研究代表者

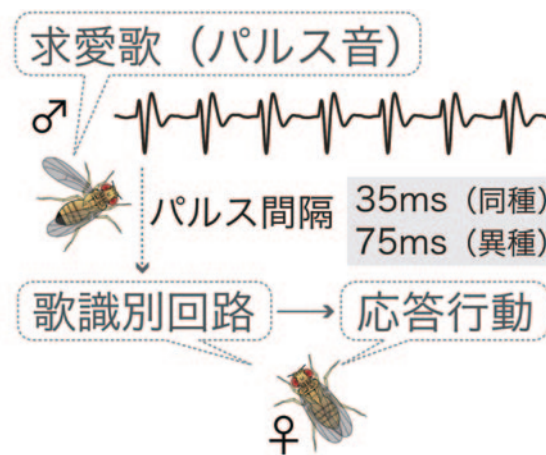
上川内 あづさ

名古屋大学・理学研究科

ヒトは幼児期に周囲の会話を聞いて、その言語固有の特徴音を識別する能力を発達させる。この発達を可能にする、「臨界期」と呼ばれる神経可塑性が一過的に高まる時期においては、受けた経験に依存して神経回路機能が調節される。この調節では、感覚情報を処理する神経回路への興奮性入力と抑制性入力のバランスが重要とされているが、調節機構の全体像は未だ不明である。

これまでに私たちは、臨界期可塑性研究の新規モデル系として「ショウジョウバエの歌識別学習パラダイム」を提案し、解析を進めてきた。ショウジョウバエの求愛歌（羽音）は近縁種間で異なるリズムを持ち、異種間交配を避ける一要因となる。私たちはこれまでに、(1) ショウジョウバエは生得的な「歌識別機構」と後天的な「同種の歌を聞いた音経験」との相互作用により歌識別能力を発達させ、(2) その発達には抑制性神経伝達物質 GABA が関与することを見出した (Li et al, 2018, eLife)。これは、ショウジョウバエの歌識別学習においても、興奮性入力と抑制性入力のバランス制御が重要であることを示唆する結果である。

そこで本公募研究では、この抑制性入力の制御因子を探るため、ショウジョウバエの神経修飾物質の関与を調べる。関与する物質の同定後は、それらを放出する神経細胞の同定などの神経回路レベルでの解析を進めることで、作用機序を理解する。さらにその成果から脊椎動物とも共通する分子・神経機構を抽出して、可塑性の人為的誘導の方法論の提案につなげることを目指す。



- Hayato M Yamanouchi, Ryoya Tanaka\*, Kamikouchi A\* (2023). \* Equal contributions. Piezo-mediated mechanosensation contributes to stabilizing copulation posture and reproductive success in *Drosophila* males. *iScience* 26, 5.
- Takuro S. Ohashi, Yuki Ishikawa\*, Takeshi Awasaki, Matthew P. Su, Yusuke Yoneyama, Nao Morimoto, Kamikouchi A\* (2023). \* Equal contributions. Evolutionary conservation and diversification of auditory neural circuits that process courtship songs in *Drosophila*. *Scientific Reports* 13, 383.
- 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.

# 後シナプスタンパク質の発達依存的かつ網羅的データによる臨界期の理解



研究代表者

内匠 透

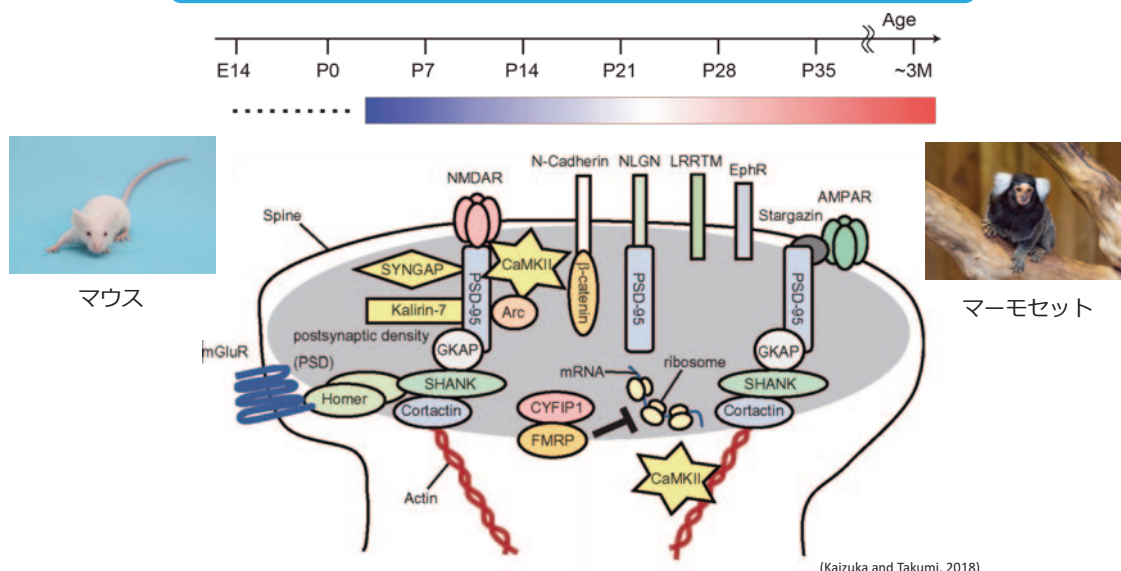
神戸大学・医学研究科

シナプスの生後発達において、樹状突起棘（スパイン）の数、構造、そして動態は大きく変化する。シナプス研究は神経科学の中心領域であり、様々な成果が得られ、臨床的にも精神神経疾患における重要性が理解されるようになった。またオミクス技術の進展により、分子的にも網羅的な解析が可能になってきた。しかしながら、臨界期に重要な発達（時間）依存的なシナプス分子、特にタンパク質レベルでの網羅的データを収集する体系的な仕事は未だ存在しない。本研究で

は、マウス及び霊長類（マーモセット）での後シナプスタンパク質の発達時期に沿った網羅的解析を行い、バイオインフォマティクス解析を駆使して、臨界期を考える上で重要なシナプスの生後発達をタンパク質のレベルで理解することを目的とする。具体的には、マウス（野生型及び自閉症モデル）及びマーモセットのPSDタンパク質の時期依存的かつ網羅的なラベルフリーで定量的なプロテオーム解析を行う。すなわち、PSDタンパク質の発達依存的な変動をアンバイアスかつ

体系的に調査する。これらのデータ及びそれらを利用したバイオインフォマティクス解析により、正常と自閉症などの精神疾患での違いや齧歯類と霊長類といった種間の違いなど、様々な観点から、シナプス発達の臨界期のメカニズムや操作・再開への新たな視点を生み出す可能性を秘めている。本成果は臨界期生物学の貴重なリソースとなるだけでなく、その動態解析から得られた標的タンパク質は臨界期の操作・再開の標的となり得る。

## PSDタンパク質の発達時期に沿った網羅的発現解析



1. Nakai, N., Sato, M., Yamashita, O., Sekine, Y., Fu, X., Nakai, J., Zalesky, A. and Takumi, T. Virtual reality-based real-time imaging reveals abnormal cortical dynamics during behavioral transitions in a mouse model of autism. *Cell Rep.*, 42, 112258, 2023.
2. Lin, C.W., Ellegood, J., Tamada, K., Miura, I., Konda, M., Takeshita, K., Atarashi, K., Lerch, J.P., Wakana, S., McHugh, T.J. and Takumi, T. An old model with new insights: endogenous retroviruses drive the evolution toward ASD susceptibility and hijack transcription machinery during development. *Mol Psychiatry*, in press.
3. Lin, C.W., Septyaningtrias, D.E., Chao, H.W., Konda, M., Atarashi, K., Takeshita, K., Tamada, K., Nomura, J., Sasagawa, Y., Tanaka, K., Nikaido, I., Honda, K., McHugh, T.J. and Takumi, T. A common epigenetic mechanism across different cellular origins underlies systemic immune dysregulation in an idiopathic autism mouse model. *Mol Psychiatry*, 27, 3343-3354, 2022.
4. Tamada, K., Fukumoto, K., Toya, T., Nakai, N., Awasthi, J.R., Tanaka, S., Okabe, S., Spitz, F., Saitow, F., Suzuki, H. and Takumi, T. Genetic dissection identifies Necdin as a driver gene in a mouse model of paternal 15q duplications. *Nature Commun.* 12, 4056, 2021.
5. Tsurugizawa, T., Tamada, K., Ono, N., Karakawa, S., Kodama, Y., Debacker, C., Hata, J., Okano, H., Kitamura, A., Zalesky, A. and Takumi, T. Awake functional MRI detects neural circuit dysfunction in a mouse model of autism. *Science Adv.* 6, eaav4520, 2020.

# ペリニューロナルネットが制御する マウス聴覚系シナプス刈込み分子機構の解明



研究代表者

大橋 俊孝

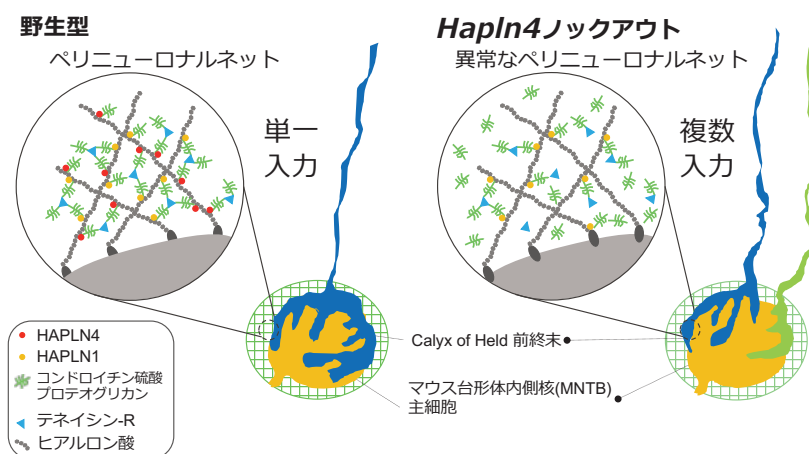
岡山大学 学術研究院医歯薬学域

ペリニューロナルネット (PNN) は、パルプアルブミン (PV) 陽性ニューロンなどに最も顕著に存在する特殊な細胞外マトリックス (ECM) 構造である。PNN は生後発達し、臨界期の終了と共に完成することから、経験依存的神経可塑性を制御すると考えられている。PNN の ECM 構造の中核はヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸プロテオグリカン (CSPG)、テネイシン-R、リンクプロテインなどからなるが、脳の部位によって PNN 成分は多様性を示す。PNN のコンドロイチン硫酸鎖を酵素消化することにより臨界期の可塑性が回復する重要な発見に加え、リンクプロテインの

*Hapln1* 遺伝子をノックアウトしても同様に眼優位可塑性が成体マウスで回復する発見はニューロン周囲へ凝縮される PNN の形成がいかに可塑性の制御に大切かを示している。PNN は構造的に重要だけでなく、そこに様々な分泌性タンパク質 (Sema3A など) が結合する場を提供する意味でも重要である。

我々は、PNN の形成に重要なオーガナイザー分子としてリンクプロテイン (HAPLN4) を報告し、そのノックアウトマウス (*Hapln4*KO) の台形体内側核 (MNTB) でシナプス刈込み異常を発見している。PNN の形成異常から生じるシナプス刈込み異常の報告

は初めてであり、シナプス刈込みプロセスの新たな視点からの研究となる。本課題では、*Hapln4*KO で異所的に発現するプレビカン分子を足がかりとして、また刈込みへのグリア細胞関与にも注目をしながら、Calyx-MNTB シナプスの単一入力を獲得する仕組みを解明する。シナプス刈込みへの造詣の深い班員と共同研究の可能性も探りながら議論したい。近年 HAPLN4 やその他の PNN を構成する分子の遺伝子が精神神経疾患のリスク候補遺伝子であることが知られてきており、精神疾患発症メカニズム理解への貢献も期待される。



***Hapln4*ノックアウトマウスではMNTB主細胞へのシナプス複数入力が観察される**

- Nojima K, Miyazaki H, Hori T, Vargova L, Ohashi T. Assessment of possible contributions of Hyaluronan and Proteoglycan Binding Link Protein 4 to differential perineuronal net formation at the calyx of Held. *Front. Cell. Dev. Biol.* 9, 730550 (2021)
- Fawcett JW, Ohashi T, Pizzorusso T. The roles of perineuronal nets and the perinodal extracellular matrix in neuronal function. *Nat. Rev. Neurosci.* 20, 451-465 (2019)
- Edamatsu M, Miyano R, Fujikawa A, Fujii F, Hori T, Sakaba T, Ohashi T. Hapln4/Bral2 is a selective regulator for formation and transmission of GABAergic synapses between Purkinje and deep cerebellar nuclei neurons. *J. Neurochem.* 147, 748-763 (2018)
- Cicanic M, Edamatsu M, Bekku Y, Vorisek I, Ohashi T, Vargova L. A deficiency of the link protein Bral2 affects the size of the extracellular space in the thalamus of aged mice. *J. Neurosci. Res.* 96, 313-327 (2018)
- Ohashi T, Edamatsu M, Bekku Y, Carulli D. The hyaluronan and proteoglycan link proteins: Organizers of the brain extracellular matrix and key molecules for neuronal function and plasticity. *Exp. Neurol.* 274, 134-144 (2015)



# 思春期に発達する皮質神経回路の解明



研究代表者

今井 猛

九州大学 大学院医学研究院 教授

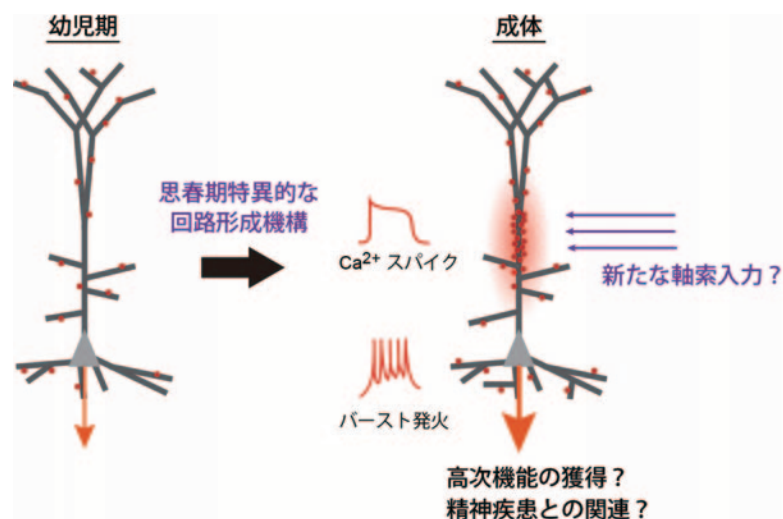
**哺**乳類の中樞神経系は、胎児期・幼児期のみならず、思春期にかけて発達が続くことが特徴的です。胎児期・幼児期の神経回路発達に関しては理解が進みましたが、思春期において中樞神経系の神経回路がどのように発達し、高次脳機能を獲得するのかはよく分かっていません。思春期の神経回路発達は臨界期可塑性に深く関わると考えられているほか、統合失調症など、思春期以降に発症する様々な精神疾患の発症機構とも関わっているものと考えられています。

我々は、大脳皮質の感覚野において入出力のハブとなっている5層ニューロンに着目し、スパイン分布の包括的な解析をおこなってきました。その結果、思春期には樹状突起の特定のコ

ンパートメントにおいて、スパイン密度が劇的に増えることが判明しました。一般的に、シナプス密度は思春期に減るとされていますが、我々の解析ではシナプスの総数はさほど減っておらず、むしろ局所的な増加の方が顕著な変化だと考えられます。更には、いくつかの統合失調症モデルマウスにおいて、思春期特異的なスパイン密度の増加が損なわれていることが判明しました。このことは、樹状突起コンパートメント特異的なシナプス形成が思春期以降の高次機能の獲得に関わっていることを示唆しています。

そこで本研究では、独自に開発した透明化脳の超解像イメージングや神経回路トレーシング技術を駆使し、思春期における大脳皮質神経回路の発

達過程をミクロからメゾスケールに亘って明らかにすることを目指します。局所回路については、これまで独自開発した透明化超解像イメージングを用いて解析しますが、新たに独自開発した多色回路トレーシングツールを用いて、全脳スケールで思春期における回路形成の全体像も明らかにすることを目指します。思春期の回路形成が皮質回路演算に果たす役割については、大脳皮質スライスのカルシウムイメージングによって解析する予定です。さらに、思春期特異的な皮質回路を遺伝学的もしくは薬理的に操作し、感覚・行動制御における役割を解明したいと考えています。



1. Fujimoto S, Leiwe MN, Aihara S, Sakaguchi R, Muroyama Y, Kobayakawa R, Kobayakawa K, Saito T, Imai T. Activity-dependent local protection and lateral inhibition control synaptic competition in developing mitral cells in mice. *Developmental Cell* (2023)
2. 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)
3. 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)
4. Sakaguchi R, Leiwe MN, Imai T. Tetbow: bright multicolor labeling of neuronal circuits with fluorescent proteins and chemical tags. *eLife* 7, e40350 (2018)
5. Iwata R, Kiyonari H, Imai T. Mechanosensory-based phase coding of odor identity in the olfactory bulb. *Neuron* 96, 1139-1152 (2017)

# 海馬新生ニューロンにおけるグルタミン酸とGABA共放出シナプス形成と可塑性の解明



研究代表者

橋本谷 祐輝

同志社大学大学院脳科学研究科

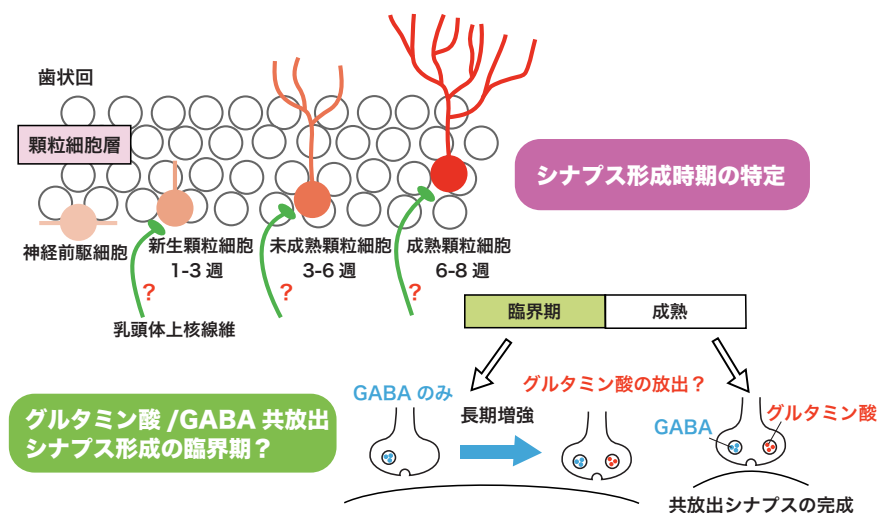
記憶の中核として知られる海馬は様々な脳領域から投射を受け活動が調節されています。その中でも、視床下部に位置する乳頭体上核は海馬のなかでもCA2野と歯状回に選択的に投射することが知られています。最近の研究から、この乳頭体上核—海馬間回路が睡眠、空間記憶の想起、文脈や社会性記憶、移動、神経新生など様々な脳機能に重要な役割を果たすことがわかってきました。

最近、私たちは乳頭体上核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)。さらに、このシナプスのグルタミン酸によるシナプス伝達において、シナプス伝達効率が長期に渡って増強する長期増強が引き起こされることを明らかにしました (Tabuchi et al, *PNAS*, 2022; Hirai et al, *Cell Reports*, 2022)。共放出されるGABAによるシナプス伝達には変化がなかったことから、この可塑性はもっぱら興奮性シナプス伝達で選択的に引き起こされることがわかりました。この可塑性により、乳頭体上核—顆粒細胞間シナプスの興奮と抑制のバランスがより興奮側にシフトすることで皮質下投射がダイナミックに海馬活動を調節することが示唆されました。しかし、発達期にこういった共放出シナプスが

いつ形成され、さらにシナプス可塑性が発揮されるのかよくわかっていません。

歯状回の顆粒細胞は成熟脳において絶えずニューロン新生されることが知られています。したがって、新生ニューロンの発達過程を追って乳頭体上核からの投射を調べることによって、乳頭体上核—顆粒細胞間共放出シナプスにおけるシナプス形成および可塑性のメカニズムを明らかにできると期待されます。本研究計画では、新生ニューロンの発達に伴う共放出シナプスの形成機構を調べ、さらに臨界期を伴ったシナプス可塑性が引き起こされるのか解明することを目指します。



1. Fukaya R, Hirai H, Sakamoto H, Hashimotodani Y\*, Hirose K\*, Sakaba T\*. Increased vesicle fusion competence underlies long-term potentiation at hippocampal mossy fiber synapses. *Science Advances*, 22;9(8):eadd3616, 2023. (\*co-corresponding authors)
2. Hirai H, Sakaba T, Hashimotodani Y. Subcortical glutamatergic inputs exhibit a Hebbian form of long-term potentiation in the dentate gyrus. *Cell Reports*, 41, 111871, 2022.
3. Tabuchi E, Sakaba T, Hashimotodani Y. Excitatory selective LTP of supramammillary glutamatergic/GABAergic cotransmission potentiates dentate granule cell firing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 119, e2119636119, 2022.
4. 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.
5. 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.

# ゴルジ体局在動態から紐解く 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・遺伝形質研究系

生 後発達期の脳では、臨界期に神経活動依存的な回路再編が生じ、成体での脳機能に適応した特異的な神経回路が構築されます。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。

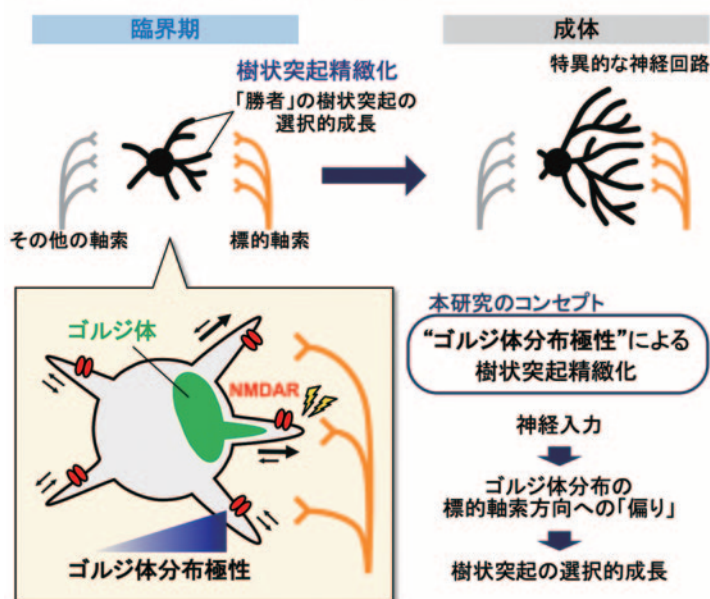
本公募研究では、マウスのヒゲ触覚情報処理を担う大脳皮質体性感覚野バレル回路をモデルとして、樹状突起

精緻化メカニズムの解明を目指します。具体的には、「臨界期の神経細胞内で、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」という独自の仮説を検証します。その端緒として細胞の形態形成に重要な役割を担うゴルジ体に焦点を当てて解析を進めており、現在までに、樹状突起精緻化の臨界期に特異的、かつ神経入力依存的に、ゴルジ体局在の標的軸索方向への“偏り”が生じることを見出しました。さらに、このゴルジ体分布極性が樹状突起の選択的成長に必要であることを明らかにしました。すなわち、臨界期の神経細胞において、神経

入力がゴルジ体局在変化という形で読み出され、樹状突起の選別が実行されると考えられます。

この結果を踏まえ、本研究では、「臨界期の神経入力がゴルジ体局在を変化させる機構」および「ゴルジ体が特定の樹状突起の成長を促進する機構」の責任分子を探索し、ゴルジ体が樹状突起精緻化を制御する分子メカニズムの全容を明らかにすることを目標とします。これによって、神経入力に始まり、分子からオルガネラ、そして回路の変化へとつながる臨界期神経回路再編の階層的メカニズムの理解に貢献したいと考えています。

## 生後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



# 発達期網膜における 非対称神経接続再編成の臨界期の解明



研究代表者

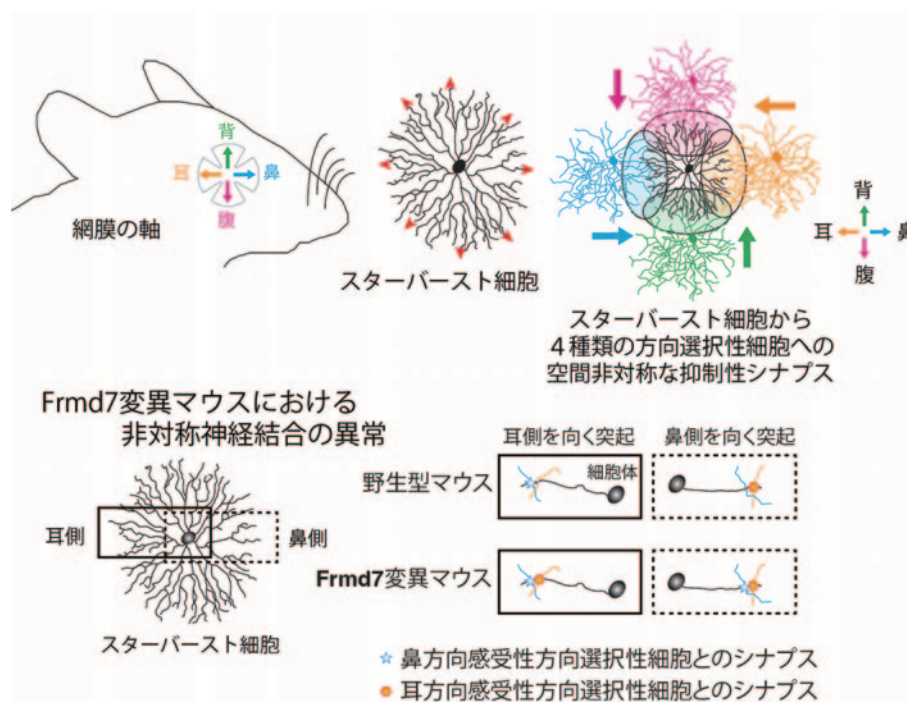
米原 圭祐

国立遺伝学研究所・遺伝形質研究系

空間的に非対称な神経接続は感覚情報処理を支える重要な回路構造である。網膜において視覚的な動きの方向を検知する方向選択性細胞の重要な回路基盤は、スターバースト細胞からの空間的非対称な抑制性入力である。申請者は以前、生後2週のマウス網膜においてスターバースト細胞から方向選択性細胞への接続が対称から非対称へと再編成されることで方向選択性回路が完成すること(Yonehara et al., Nature, 2011)、先天性眼振の原因遺伝子である Frmd7 の

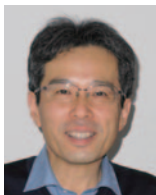
変異マウスではこの再編成が起らず水平方向の方向選択性が発達しないこと(Yonehara et al., Neuron 2016)、を明らかにした。また、最近になって新生仔期網膜においてアセチルコリン依存性の自発発火の波を仲介する  $\beta 2$ -nAChR の変異マウスにおいても水平方向の方向選択性が発達しないことが示された。本研究では、Frmd7 の分子機能とアセチルコリン依存性自発発火の機能協調が非対称回路再編成に重要であるとの仮説を検証する。この目的のために、摘出網

膜からのカルシウムイメージングや電気生理記録、時期特異的タンパク質分解法、ウイルスベクターによる遺伝子導入、マウス遺伝学などの多分野にまたがる手法を組み合わせる。これらの研究により、接続の非対称性が中枢神経系に創出される臨界期の特定及びその基盤となる分子細胞機構の基本原理を明らかにすることを狙う。また、本研究で得られた知見は先天性眼振の発症機構のより深い理解に貢献することが期待される。



1. Matsumoto A, Agbariah W, Nolte SS, Andrawos R, Levi H, Sabba S, Yonehara K. Direction selectivity in retinal bipolar cell axon terminals. *Neuron* 109: 2928-2942. (2021)
2. Rasmussen R, Matsumoto A, Sietam MD, Yonehara K. A segregated cortical stream for retinal direction selectivity. *Nat Commun* 11: 831. (2020)
3. Matsumoto A, Briggman KL, Yonehara K. Spatiotemporally asymmetric excitation supports mammalian retinal motion sensitivity. *Current Biology* 29: 3277-3288. (2019)
4. Yonehara K\*, Fiscella M\*, Drinnenberg A\*, 15名略, Roska B. Congenital nystagmus gene FRMD7 is necessary for establishing a neuronal circuit asymmetry for direction selectivity. *Neuron* 89: 177-193. (2016)
5. Yonehara K, Balint K, Noda M, Nagel G, Bamberg E, Roska B. Spatially asymmetric reorganization of inhibition establishes a motion-sensitive circuit. *Nature* 469: 407-410. (2011)

# 臨界期におけるシナプス成熟の分子メカニズムの解明



研究代表者

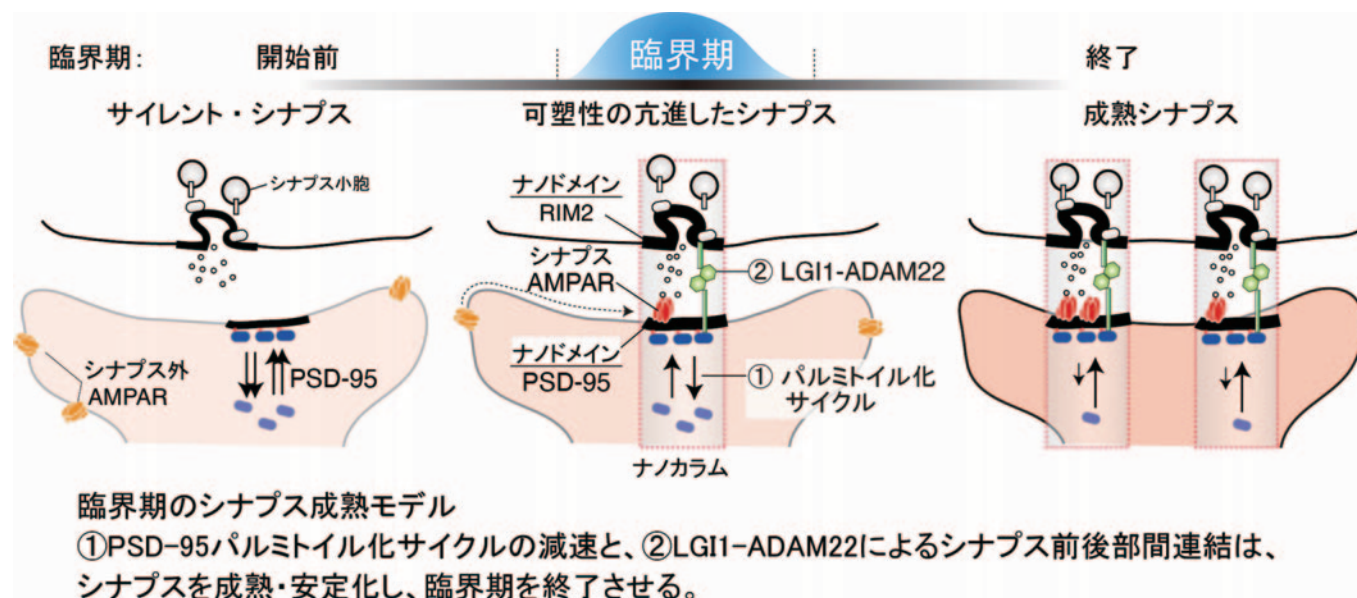
深田 正紀

名古屋大学・大学院医学系研究科

**臨**界期のメカニズムの解明は、脳の発達や損傷後の機能回復過程を理解する上で極めて重要です。臨界期のメカニズムとしては、神経回路の再編成や興奮・抑制バランスが重要視されてきましたが、発達期のシナプス成熟も重要な役割を担うと考えられます。発達期の脳では、機能的なAMPA型グルタミン酸受容体が存在せずNMDA受容体のみが存在するサイレント・シナプスが多く存在し、外界刺激に応答してAMPA受容体を含む機能的なシナプスに成熟していきます。つまり、神経活動依存的な

AMPA受容体のシナプス後膜への移行は、シナプスの機能成熟や可塑性の根幹をなし、臨界期形成に大きく寄与すると考えられます。一方、我々を含む最近の研究から、シナプス後部膜に局在する足場蛋白質PSD-95がシナプスのAMPA受容体の数を決定し、シナプスの機能成熟に必須であることが分かってきました。興味深いことに、PSD-95ノックアウトマウスの視覚野では、成体でも眼優位性可塑性が維持されることが報告されました(Huang et al. PNAS 2015)。つまり、PSD-95によるシナプス成熟は少なく

とも臨界期の終了時期を規定することが示唆されます。しかし、発達期におけるPSD-95を介したシナプス成熟機構、また、この機構がどのように臨界期終了時期を規定するのかは十分に理解されていません。本研究では、PSD-95の制御因子として我々が独自に見出した(1)パルミトイル化脂質修飾関連酵素と、(2)てんかん関連リガンド受容体LGI1-ADAM22を起点として、臨界期シナプスの成熟機構を明らかにすることを目指します。



1. #Fukata Y, #Chen X, Chiken S, Hirano Y, Yamagata A, Inahashi H, Sanbo M, Sano H, Goto T, Hirabayashi M, Kornau HC, Prüss H, Nambu A, Fukai S, \*Nicoll RA, \*Fukata M. LGI1-ADAM22-MAGUK configures trans-synaptic nanoalignment for synaptic transmission and epilepsy prevention. *Proc Natl Acad Sci USA* 118: e2022580118, 2021
2. Yokoi N, \*Fukata Y, Okatsu K, Yamagata A, Liu Y, Sanbo M, Miyazaki Y, Goto T, Abe M, Kassai H, Sakimura K, Meijer D, Hirabayashi M, Fukai S, \*Fukata M. 14-3-3 proteins stabilize LGI1-ADAM22 levels to regulate seizure thresholds in mice. *Cell Rep* 37:110107, 2021
3. Chen X, Fukata Y, Fukata M, \*Nicoll R. MAGUKs are essential, but redundant, in long-term potentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 118:e2107585118, 2021
4. #Yamagata A, #Miyazaki Y, Yokoi N, Shigematsu H, Sato Y, Goto-Ito S, Maeda A, Goto T, Sanbo M, Hirabayashi M, Shirouzu M, Fukata Y, \*Fukata M, \*Fukai S. Structural basis of epilepsy-related ligand-receptor complex LGI1-ADAM22. *Nat Commun* 9:1546, 2018
5. #Yokoi N, #\*Fukata Y, Sekiya A, Murakami T, Kobayashi K, \*Fukata M. Identification of PSD-95 depalmitoylating enzymes. *J Neurosci* 36:6431-6444, 2016

# 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

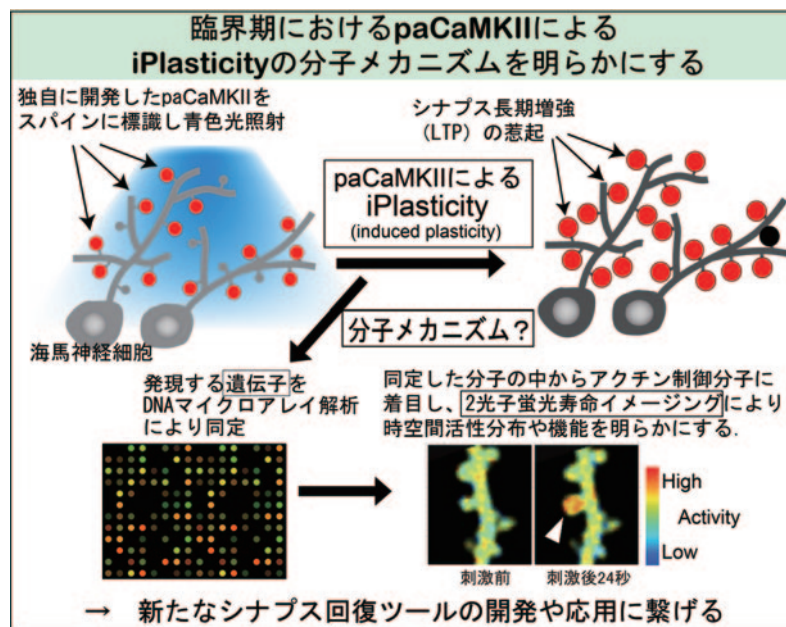
村越 秀治

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CaMKIIを介して起こることが分かってきています。私達は最近、高速原子間力顕微鏡でCaMKIIの動的变化を詳細に明らかにしました (Tsujioka et al. Science Advances 2023)。また、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

Phototropin1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. Nature communications 2021, Ueda et al. Cell Reports 2022)。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ブを応用し、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. Tsujioka S, Sumino A, Nagasawa Y, Sumikama T, Flechsig H, Puppulin L, Tomita T, Baba Y, Kakuta T, Ogoshi T, Umeda K, Kodera N, Murakoshi H\*, Shibata M\*. Imaging single CaMKII holoenzymes at work by high-speed atomic force microscopy. **Scientific Advances**, in press
2. Ueda HH, Nagasawa Y, Sato A, Onda M, and Murakoshi H\*. Chronic neuronal excitation leads to dual metaplasticity in the signaling for structural long-term potentiation. **Cell Reports**, 38, 110153 (2022). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.110153>
3. 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).
4. Murakoshi H\*, Shin M, Parra-Bueno P, Szatmari EM, Shibata AC, and Yasuda R. Kinetics of endogenous CaMKII required for synaptic plasticity revealed by optogenetic kinase inhibitor. **Neuron** 94, 37-47 (2017).
5. Murakoshi H, Wang H, and Yasuda R. Local, persistent activation of Rho GTPases during plasticity of single dendritic spines. **Nature** 472, 100-104 (2011).



# ASD研究に変革をもたらす臨界期再構築戦略



研究代表者

三好 悟一

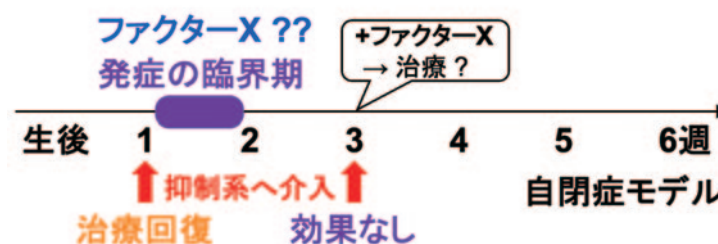
群馬大学・大学院医学系研究科

近年、新たに自閉スペクトラム症（自閉症、ASD）モデル群を確立し、生後2週目の1週間を発症の臨界期として提案した。疾患の中間表現型として異常が報告されているFOXG1因子を臨界期の期間に操作するだけで自閉症特性が現れ、それ以降の時期での操作では効果がみられない。また自閉症モデル動物の大脳皮質への未分化抑制細胞移植では、臨界期における操作では治療回復が認められる一方、臨界期を過ぎると効果が現れない。本研究では、本来の臨界期を過ぎた時期に臨界期を再構築することで、発症や治療をモデル動物に再現することを目標とする。そのため、臨界期

に特異的なファクターX（回路や分子機構）の再活性化に挑戦する。自閉スペクトラム症臨界期メカニズムの理解を促進し、脳と心の発達機構の学術概念に新たな変革を起こすことを目標とする。

現在では、発症の臨界期に特異的なファクターXを同定することを目標に、生後発達期の分子および回路機構の解明に取り組んでいる。具体的には、発症の臨界期の前後における遺伝子発現を単一細胞レベルで網羅的に解析し、正常、自閉症および治療モデルでの相互比較解析を実施した。また、発症に中心的な役割を果たす回路機構を同定するような試みも進めている。

臨界期生物学の皆様の最新の研究成果に触れさせていただき、活発に議論させていただくことを楽しみにさせていただいております。共同研究を実施させていただくことにより、臨界期理解につながる新たな生物学的概念を打ち立てられるよう尽力したい所存です、どうぞよろしくお願い申し上げます。



1. **Miyoshi, G.\***, Ueta, Y., Natubori, A., Hiraga, K., Osaki, H., Yagasaki, Y., Kishi, Y., Yanagawa, Y., Fishell, G., Machold, R., and Miyata, M. (2021). FoxG1 regulates the formation of cortical GABAergic circuit during an early postnatal critical period for autism spectrum disorder-like phenotypes. *Nature communications* 12, 3773.
2. Hou, P.S., **Miyoshi, G.**, and Hanashima, C. (2019). Sensory cortex wiring requires preselection of short- and long-range projection neurons through an Egr-Foxg1-COUP-TFI network. *Nature communications* 10, 3581.
3. **Miyoshi, G.\***, (2019). Elucidating the developmental trajectories of GABAergic cortical interneuron subtypes. *Neurosci Res* 138, 26-32.
4. **Miyoshi, G.\***, Young, A., Petros, T., Karayannis, T., McKenzie Chang, M., Lavado, A., Iwano, T., Nakajima, M., Taniguchi, H., Huang, J., Heintz, N., Oliver, G., Matsuzaki, F., Machold, R.P., and Fishell, G. (2015). *Prox1* regulates the subtype-specific development of caudal ganglionic eminence-derived GABAergic cortical interneurons. *The Journal of Neuroscience* 35, 12869-12889.
5. **Miyoshi, G.**, and Fishell, G. (2012). Dynamic FoxG1 Expression Coordinates the Integration of Multipolar Pyramidal Neuron Precursors into the Cortical Plate. *Neuron* 74, 1045-1058.

# 脳活動駆動型神経刺激法の可能性の探究： 複数の発達障害に対する統一的治療法の開発



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

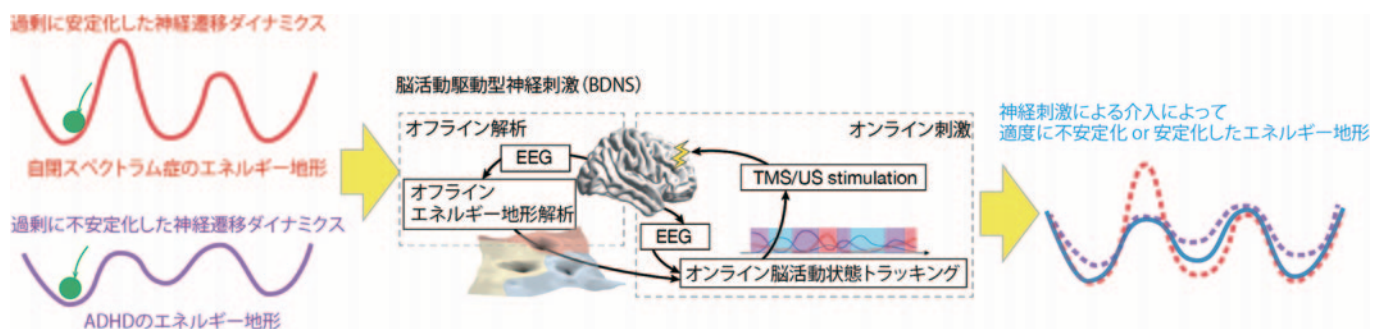
**本**研究の目的は、複数の発達障害を統一的に理解できる生物学基軸の発見と、それに基づく脳活動状態駆動型神経刺激法(BDNS)を用いた治療法の開発にある。

大脳神経活動の遷移ダイナミクス(brain state dynamics)は複数の大脳神経活動状態への滞留時間や状態間の遷移頻度として測られる。我々のヒト画像研究においても、認知や感覚の柔軟性には大脳全体の神経活動の柔軟性が必要であること(*Nature Commun*, 2014; *eLife*, 2021)、ヒトのIQはある特定の神経状態遷移の頻度と相関していること(*Nature Commun*, 2017)、加齢による認知機能の変化は

brain state dynamics を構成するネットワークの交替に関連していること(*Commun Biol*, 2020)などが明らかになっている。

この大域神経繊維ダイナミクス(brain state dynamics)の異常はある種の精神疾患を惹起する。我々も自閉スペクトラム症(ASD)当事者では大域神経活動揺らぎが低下していることを見出した(*Nature Commun*, 2017)。さらに脳活動状態駆動型神経刺激法(BDNS, *eLife*, 2021)を用いた直近の研究では、ASD 特異的に低下していた brain state dynamics を活性化させると彼らの認知の硬直性が改善することも確認した。

では他の精神疾患ではどうか？本研究では ASD と同様に罹患率の高い発達障害である ADHD と、やはり罹患率の高い ASD と ADHD との合併症例に注目することで、このアプローチの汎用性を検証する。この研究が成功し、brain state dynamics に着目した手法の feasibility が実証されれば、大域神経活動の遷移ダイナミクスの解析という視点は、発達障害全体を統合的に捉える神経学的基軸の一つとなれるかもしれない、という可能性を高めることになるだろう。さらに複数の精神疾患の症状を BDNS という共通の動的神経刺激法を用いて制御するという将来につながりうる。



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., Lawson, R. P., Walldén, Y. S. E. & Rees, G. A Neuroanatomical Substrate Linking Perceptual Stability to Cognitive Rigidity in Autism. *J Neurosci* **39**, 6540–6554 (2019).
3. Watanabe, T. & Rees, G. Brain network dynamics in high-functioning individuals with autism. *Nat Commun* **8**, 16048 (2017).
4. Ezaki, T., Reis, E. F. dos, Watanabe, T., Sakaki, M. & Masuda, N. Closer to critical resting-state neural dynamics in individuals with higher fluid intelligence. *Commun Biology* **3**, 52 (2020).
5. Ezaki, T., Sakaki, M., Watanabe, T. & Masuda, N. Age - related changes in the ease of dynamical transitions in human brain activity. *Hum. Brain Mapp.* **39**, 2673–2688 (2018).

# 脳障害後の皮質脊髄路可塑性を誘導する分子群の同定



研究代表者

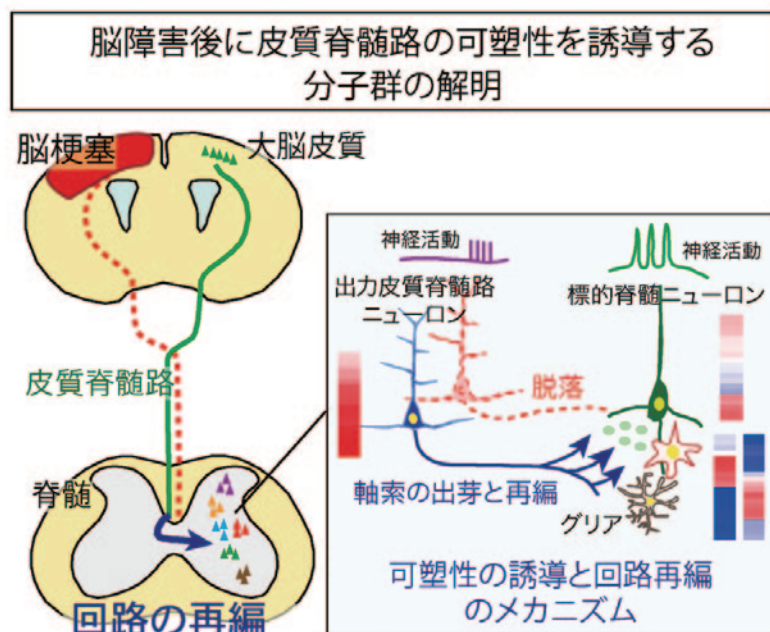
上野 将紀

新潟大学・脳研究所

**脳**卒中や外傷などで脳が障害を被ると、神経回路網が破綻し、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。成体脳においては、脱落した神経回路は通常再生できず、回路網が元に戻ることは現状困難のままです。一方、近年の研究では、障害をのがれ残存した神経回路網で再編が起こり、失わ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、大脳皮質と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3）、マウスの脳障害モデルでは、残存した皮質脊髄路が脊髄内で新たな神経回路網をつくって再編し、機能回復に寄与することを見出してきました（文献1,2,4）。この結果から、障害後に、回路の再編を適切に誘導することができれば、有効な機能回復法になることが考えられます。一方で、成体脳で起こる回路の再編は、幼若期に比べ、度合いが顕著に低いことがわかっています（文献5）。そこで、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機序の理解や方法論が求められているところです。しかし、皮質脊髄路の可塑性と再編は、どのような

分子群により誘導され、機能回復をもたらすのか、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、これまで独自に見出してきた再編回路網をモデルとして、マウスの脳障害後において、皮質脊髄路の可塑性を誘導し、回路の再編を誘導する分子群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、網羅的な遺伝子発現解析を用い、皮質脊髄路の回路網に起こる各細胞種と発現分子群の変化、その機能を探る解析を進めていきます。成体脳において可塑性と再編を誘導する機序を明らかにすることで、脳障害後に臨界期の再開をもたらす、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. Nakamura Y, Ueno M, Niehaus JK, Lang RA, Zheng Y, Yoshida Y. Modulation of both intrinsic and extrinsic factors additively promotes rewiring of corticospinal circuits after spinal cord injury. *J Neurosci* 41(50): 10247-60, 2021
3. Ueno M, Nakamura Y, Li J, Gu Z, Niehaus J, Maezawa M, Crone SA, Goulding M, Baccei 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
4. Ueno M, Hayano Y, Nakagawa, H, Yamashita T. Intraspinal 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



# 臨界期後の遺伝学的操作による 神経発達障害モデルの社会行動異常の改善



研究代表者

田渕 克彦

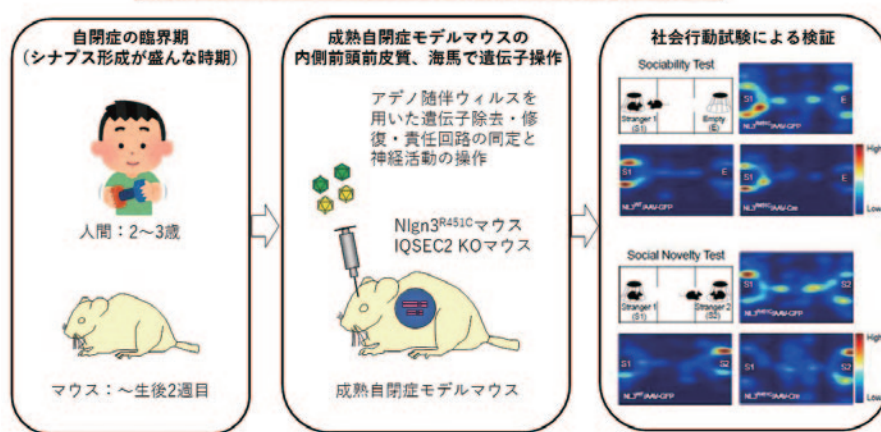
信州大学先端領域融合研究群バイオメディカル研究所/  
学術研究院医学系 分子細胞生理学教室

自閉症等の神経発達障害は、遺伝子異常に基づく先天性脳機能障害だと考えられています。社会行動の異常はこれら神経発達障害の主要な症状であり、病態形成の臨界期を過ぎると改善は難しいと考えられてきました。しかし、私どもの研究を含む神経発達障害モデル動物を用いた研究で、成熟後も遺伝子操作により社会行動などの異常が改善される結果が出始めています。自閉症患者からが見つかった neuroligin-3 に関する研究は、社会行動異常を改善する一つの手がかりになると考えています。私たちはこの遺伝子変異 (NLGN3 R451C 変異) を有するマウスモデルを作成し、

この変異が自閉症の症状を引き起こしていることを示しました。さらに、臨界期を過ぎたマウスの特定の脳領域で遺伝子操作を行うことで、シナプス機能および社会行動異常が改善されるという結果を得ました。同様に、IQSEC2 遺伝子の異常も自閉症や知的障害の原因となることが知られています。この遺伝子の欠損マウスモデルを作成し、成熟マウスの特定脳領域に IQSEC2 遺伝子を導入することでシナプス機能と社会行動の異常が改善されることを見出ししました。大脳辺縁系の腹側海馬歯状回における成熟後ニューロン新生と社会行動異常との関連性も近年注目されるようになって

てきました。未発表研究で、neuroligin-3 の遺伝子変異マウスでは成熟後ニューロン新生が低下していたのが、特定の薬物投与で改善し、社会行動異常も改善したという知見も得ています。これらの研究結果を基に、私たちは社会行動の異常を、自閉症発症の臨界期を過ぎた後でも改善可能にするための研究開発を目指します。具体的には、特定の脳領域に焦点を当て、遺伝子操作やニューロン新生が社会行動に与える影響とその改善方法を探索する予定です。本研究により、神経発達障害の根本的な治療法開発に寄与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



- Guo, Q., Kouyama-Suzuki, E., Shirai, Y., Cao, X., Yanagawa, T., Mori, T., Tabuchi, K. Structural Analysis Implicates CASK-Liprin- $\alpha$  2 Interaction in Cerebellar Granular Cell Death in MICPCH Syndrome. *Cells* 12 (8): 1177. 2023.
- Kim, D., Jung, H., Shirai, Y., Kim, H., Kim, J., Lim, D., Mori, T., Lee, H., Park, D., Kim, H. Y., Guo, Q., Pang, B., Qiu, W., Cao, X., Kouyama-Suzuki, E., Uemura, T., Kasem, E., Fu, Y., Kim, S., Tokunaga, A., Yoshizawa, T., Suzuki, T., Sakagami, H., Lee, K. J., Ko, J., Tabuchi, K., Um, J. W. IQSEC3 Deletion Impairs Fear Memory Through Upregulation of Ribosomal S6K1 Signaling in the Hippocampus. *Biological Psychiatry* 91 (9): 821-831. 2022.
- Uemura, T., Suzuki-Kouyama, E., Kawase, S., Kurihara, T., Yasumura, M., Yoshida, T., Fukai, S., Yamazaki, M., Fei, P., Abe, M., Watanabe, M., Sakimura, K., Mishina, M., Tabuchi, K. Neurexins Play a Crucial Role in Cerebellar Granule Cell Survival by Organizing Autocrine Machinery for Neurotrophins. *Cell Reports* 39 (1): 110624. 2022.
- Mehta, A., Shirai, Y., Kouyama-Suzuki, E., Zhou, M., Yoshizawa, T., Yanagawa, T., Mori, T., 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): 2724. 2021.
- Mori, T., Kasem, E. A., Suzuki-Kouyama, E., Cao, X., Li, X., Kurihara, T., Uemura, T., Yanagawa, T., Tabuchi, K. Correction: Deficiency of Calcium/Calmodulin-dependent Serine Protein Kinase Disrupts the Excitatory-Inhibitory Balance of Synapses by Downregulating GluN2B. *Molecular Psychiatry* 24 (7): 1093. 2019.

# 損傷ニューロンのキューを感知した履歴を持つミクログリアによる神経再生能力の賦活化



研究代表者

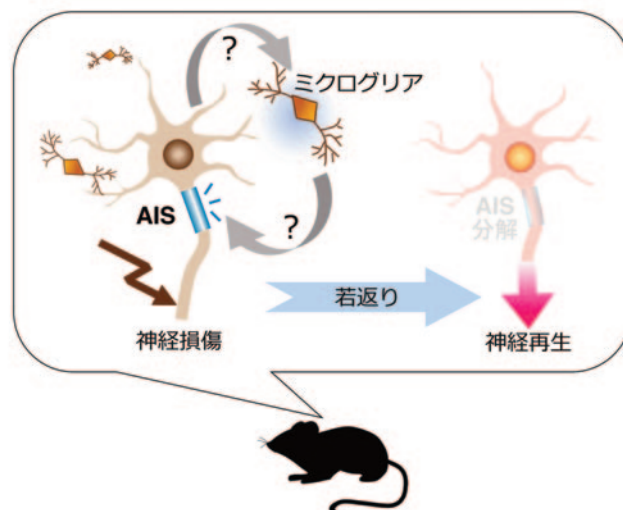
桐生 寿美子

名古屋大学大学院医学系研究科

**成** 熟神経細胞は損傷に対して脆弱で神経損傷を受けると変性・脱落します。ところが神経系の中では例外的に、成熟運動ニューロンは神経損傷を受けても再生・修復することが可能です。近年、損傷ニューロンが神経再生能力を賦活化させるためには一旦未分化な状態に若返る、つまり臨界期再開のスイッチをONにする重要性が明らかになってきています。私たちは、神経損傷に対する成熟運動ニューロンの応答メカニズムに光を当てそれを解明することで、神経再生の基本原理解明につなげたいと考えています。私たちが作製した *Atf3BAC Tg* マウスは、こうした神経再生・変性研究を *in vivo* で進めるための極めて有用なツールです。このマウスは神

経損傷や疾患によりダメージを受けたニューロン特異的にミトコンドリアをGFP標識し *cre* リコンビナーゼを発現誘導します。この特性により、これまで埋もれていたメカニズムを浮かび上がらせることができます。このマウスを用いることにより、神経損傷に直面した運動ニューロンが細胞体と軸索のつなぎ目に存在する軸索初節(AIS)をプロテアソームにより積極的に蛋白質分解することを私たちは見出しました。AISは成熟ニューロン特有の構造で、活動電位発生のあるだけではなく軸索輸送のための物流選別ゲートとしての役割を担っています。AISを分解することで、損傷運動ニューロンは健康なミトコンドリアを細胞体から軸索へ迅速かつ

大量に届け、軸索に十分なエネルギーを供給できることが明らかになってきました。これは損傷運動ニューロンを未熟な状態に逆戻りさせ再生能力を賦活化させる蛋白質レベルでの巧妙な再生戦略であると考えられました。神経損傷後なぜAISが特異的に分解されるのかは不明です。損傷初期に運動ニューロンから発信されるキューを感知したミクログリアがAIS分解を促す仕組みがあるのではないかと私たちは考えています。本研究課題では、*Atf3BAC Tg* マウスの利点を生かし損傷運動ニューロンとコンタクトをとった履歴のあるミクログリアを同定しこのメカニズムの解明を目指します。



1. \*Kiryu-Seo S, Matsushita R, Tashiro R, Yoshimura T, Iguchi Y, Katsuno M, Ryosuke Takahashi R, \*Kiyama H. Impaired disassembly of the axon initial segment restricts mitochondrial entry into damaged axons. *EMBO J*, 41, e110486, 2022.
2. \*Kiryu-Seo S and Kiyama H. Mitochondrial behavior during axon regeneration/degeneration *in vivo*. *Neurosci Res*, 139, 42-47, 2018.
3. Kaneko A, \*Kiryu-Seo S, Matsumoto S, \*Kiyama H. Damage-induced neuronal endopeptidase (DINE) enhances axonal regeneration potential of retinal ganglion cells after optic nerve injury. *Cell Death Dis*, 8, e2847, 2017.
4. \*Kiryu-Seo S, Tamada H, Kato Y, Yasuda K, Ishihara N, Nomura M, Mihara K, \*Kiyama H. Mitochondrial fission is an acute and adaptive response in injured motor neurons. *Sci Rep*, 6, 28331, 2016.
5. Kiryu-Seo S, Ohno N, Kidd GJ, Komuro H, Trapp BD. Demyelination increases axonal stationary mitochondrial size and the speed of axonal mitochondrial transport. *J Neurosci*, 30, 6658-6666, 2010.

# レジリエンスの臨界期を担う 神経・炎症・血管相互作用の解明



研究代表者

古屋敷 智之

神戸大学・医学研究科

**過**酷な環境や侵襲によるストレスは様々な心身の機能を変容します。短期的な急性ストレスは適応的な生体応答を惹起し、ストレスへの抵抗性（レジリエンス）を高めますが、長期的な慢性ストレスは抑うつ、不安亢進、認知機能障害といった認知情動変容を誘導し、うつ病や認知症など多様な精神・神経症状のリスクを高めます。すなわち、ストレスが誘導するレジリエンス増強にはストレス暴露から一定期間に限られた「臨界期」が存在しています。しかし、ストレスによるレジリエンス増強の臨界期に脳で何が起こるのか、また、この臨界期がどのように終焉するのかは不明でした。

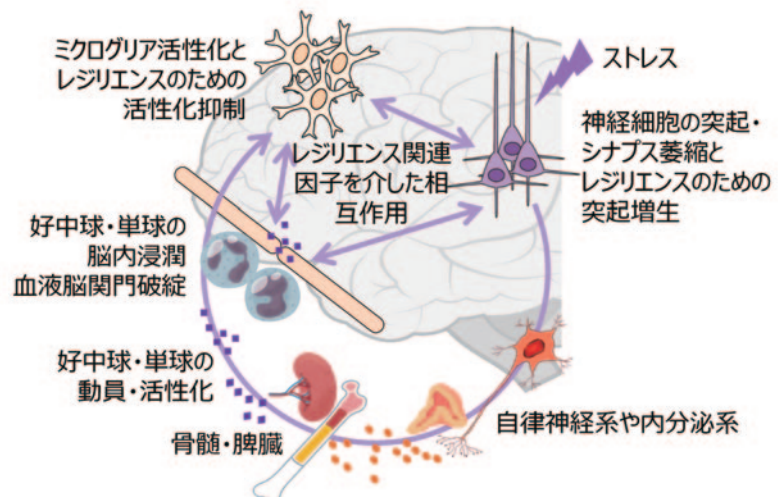
この問題に迫るため、我々はマウスの社会ストレスモデルを用いて研究し、急性ストレスが内側前頭前皮質のドーパミン系を介して樹状突起増生とともにレジリエンスを増強する一方、慢性ストレスがミクログリアを活性化して内側前頭前皮質のドーパミン系抑制や樹状突起退縮、認知情動変容を促すことを示してきました。さらに、慢性ストレスが骨髄から好中球・単

球を動員し、血液脳関門を破綻し、認知情動変容を促すことを見出しました。一方、レジリエンスの個体差と相関して脳内の生理活性脂質の産生が増加することを示し、この脂質が血管内皮に由来することを示唆する結果も得ています。

そこで本研究では、マウスの社会ストレスモデルに一細胞・細胞種選択的なオミクス解析、薬理・分子遺伝学的操作、神経回路の組織学的解析など

を導入し、レジリエンス増強に伴う内側前頭前皮質を起点とした神経回路変容の実態、多様な脳細胞での遺伝子発現応答、ミクログリアの転写・エピゲノム制御、脳血管の機能変容の実態と役割を解明いたします。この戦略により、ストレスによるレジリエンス増強の臨界期を決定する神経・炎症・血管相互作用の実態と機序に迫ることを目指します（図）。

## 本研究で検証するレジリエンス増強を司る 神経細胞・ミクログリア・血管の相互作用に関する仮説



1. Akiyama S, Nagai H, Oike S, Horikawa I, Shinohara M, Lu Y, Futamura T, Shinohara R, Kitaoka S, Furuyashiki T. Chronic social defeat stress increases the amounts of 12-lipoxygenase lipid metabolites in the nucleus accumbens of stress-resilient mice. *Sci Rep* 12, 11385 (2022). doi: 10.1038/s41598-022-15461-7
2. Ishikawa Y, Kitaoka S, Kawano Y, Ishii S, Suzuki T, Wakahashi K, Kato T, Katayama Y, Furuyashiki T. Repeated social defeat stress induces neutrophil mobilization in mice: maintenance after cessation of stress and strain-dependent difference in response. *Br J Pharmacol* 178, 827-844 (2021). doi: 10.1111/bph.15203
3. Nie X, Kitaoka S, Tanaka K, Segi-Nishida E, Imoto Y, Ogawa A, Nakano F, Tomohiro A, Nakayama K, Taniguchi M, Mimori-Kiyosue Y, Kakizuka A, Narumiya S, Furuyashiki T. The innate immune receptors TLR2/4 mediate repeated social defeat stress-induced social avoidance through prefrontal microglial activation. *Neuron* 99, 464-479 (2018). doi: 10.1016/j.neuron.2018.06.035
4. Shinohara R, Taniguchi M, Ehrlich AT, Yokogawa K, Deguchi Y, Cherasse Y, Lazarus M, Urade Y, Ogawa A, Kitaoka S, Sawa A, Narumiya S, Furuyashiki T. Dopamine D1 receptor subtype mediates acute stress-induced dendritic growth in excitatory neurons of the medial prefrontal cortex and contributes to suppression of stress susceptibility in mice. *Mol Psychiatry* 23, 1717-1730 (2018). doi: 10.1038/mp.2017.177
5. Furuyashiki T, Kitaoka S. Neural mechanisms underlying adaptive and maladaptive consequences of stress: Roles of dopaminergic and inflammatory responses. *Psychiatry Clin Neurosci* 73, 669-675 (2019). doi: 10.1111/pcn.12901



# 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

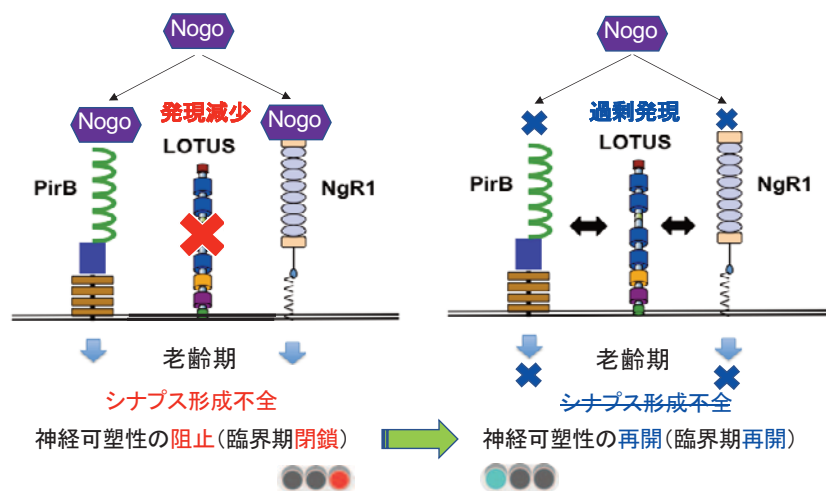
竹居 光太郎

横浜市立大学医学部神経再生医学講座

神経可塑性を顕著に示す臨界期は、生後の発達期の或る限られた時期に現れ、シナプス成熟過程に深く関係します。この臨界期を終える閉鎖期には過剰に形成されたシナプスを除去する刈り取りが行われ、この刈り取りに関わる作用としてNogo受容体-1 (Nogo receptor-1:NgR1) を介した作用が挙げられます。NgR1を介する作用は、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。我々が発見した神経回路形成因子 Lateral olfactory tract usher substance (LOTUS)は内在性の NgR1

拮抗物質 (アンタゴニスト) として機能します。前回の「2021-2022 年度の学術変革 A」の研究で、LOTUS はシナプス部に発現し、NgR1 作用を抑制してシナプス形成を促進することが、培養海馬神経細胞と生体海馬の双方で明らかになりました。更には、海馬における LOTUS の発現量は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・学習能力が低下することも明らかになりました。興味深いことに、LOTUS 過剰発現マウスは老齢化しても海馬の LOTUS 発現量は若年マウスのレベルを維持しており、野生型マウスでは減衰する海馬依存性

の記憶・学習能力も若年マウスのレベルに維持されていることが明らかになりました。そこで、それらの成果を基に、本研究では、遺伝子導入法などによって老齢マウスの海馬で人為的に LOTUS を過剰発現させ、老齢マウス脳において臨界期を再開させることを試みます。この処置によって加齢に伴う神経可塑性の減弱を防御したり、若年期の記憶・学習能を維持したりすることを検証し、LOTUS の分子特性を利用した老齢期における神経可塑性誘導法を確立したいと思います。



1. Matsubayashi, J., Kawaguchi, Y., Kawakami, Y., and Takei, K. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) induces antagonistic action to Nogo signaling by the upregulation of lateral olfactory tract usher substance (LOTUS) expression. *Journal of Neurochemistry*, 164, 29-43 DOI:10.1111/jns.15732 (2023).
2. Kawaguchi, Y., Matsubayashi, J., Kawakami, Y., Nishida, R., Kurihara, Y., and Takei, K. LOTUS suppresses amyloid beta-induced dendritic spine elimination through the blockade of amyloid  $\beta$  binding to PirB. *Molecular Medicine*, 28: 154-167 (<https://doi.org/10.1186/s10020-022-00581-7>) (2022).
3. Ito, S., Nagoshi, N., Kamata, Y., Kojima, K., Nori, S., Matsumoto, M., Takei, K., Nakamura, M., and Okano, H. LOTUS overexpression via ex vivo gene transduction further promotes recovery of motor function following human iPSC-NS/PC transplantation for contusive spinal cord injury. *Stem Cell Reports*, 16: 1-15 (<https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2021.09.006>) (2021).
4. 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).
5. Sato, Y., Iketani, M., Kurihara, Y., Yamaguchi, M., Yamashita, N., Nakamura, F., Aric, 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).



信川 創博士

スヴィリドヴァ ニーナ博士

2022年4月、計画研究「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（金丸・合原）」に信川 創博士、スヴィリドヴァ ニーナ博士が研究分担者として加わりました。お二人の研究を紹介します。

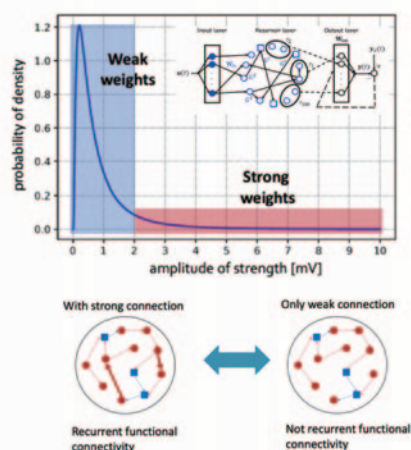
我々の研究グループでは、生理学的に観測されるロングテールな興奮性シナプス荷重を伴った神経ネットワークが生成する自発的発火活動は、準安定的な状態間を間欠的に生起・往来するダイナミクスを示すことを神経回路モデルにより明らかにしてきました<sup>1</sup>。さらに、この発火活動は、適切な E-I balance 下において、gamma 波帯域の入力刺激に対して周波数選択的に高い応答特性を示します<sup>2</sup>。この特性は、デフォルト状態では神経ネットワークの活動状態が複数の記憶状態を遷移する一方、注意入力によってアトラクターの景観が変化することで、特定の記憶が想起されるという研究代表者らの提案する「擬アトラクター理論」を彷彿とする特性といえます。

最近我々は、入力刺激に対する応答パターンの学習により実現されるリザーブコンピューティングの枠組みを用いて、このロングテールなシナプス荷重により誘起された自発的発火活動の機能性の評価を行いました（図左部）<sup>3</sup>。その結果、少数の強い興奮性シナプス結合が、gamma 波帯域の機能的にリカレントな神経経路を生み、その時間的な履歴効果がリ

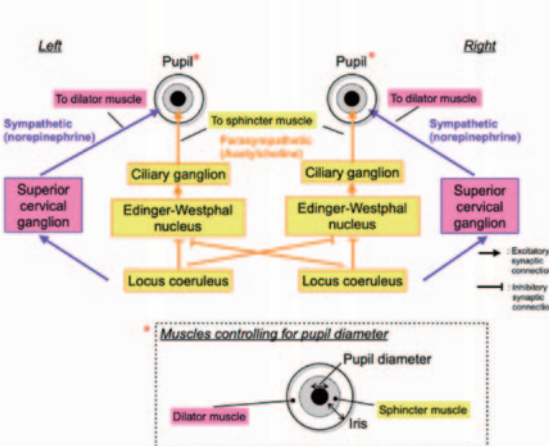
ザーブコンピューティングの性能向上に寄与することを確かめました。今後、gamma 波帯域の神経活動と臨界期との関係をこの神経回路モデルによるアプローチにより進めていく予定です。

さらに、神経回路モデルによるアプローチに加え、実際の瞳孔径の解析によるアプローチによっても注意機能を担う神経活動の解析を進めています。瞳孔径は、交感神経経路（ノルアドレナリン神経系）と副交感神経経路（アセチルコリン神経系）によって、それぞれ散大筋と括約筋による制御を受けます（図右部）。またこれらの神経系経路の共通の起点として注意・覚醒機能を担う青斑核が存在します。このような瞳孔径時系列に対して我々は、非線形時系列解析を実施し、強い決定論性と、特に注意欠陥多動性障害においてその複雑性が低下することを明らかにしました<sup>4,5</sup>。つまり瞳孔径の複雑性は、注意機能を反映した神経活動のダイナミクスを反映することを示唆しており、今後、瞳孔径のパターンを利用して注意と臨界期に関わるアトラクター特性を明らかにしていきたいと考えております。

ロングテールな興奮性シナプス結合荷重を伴う  
リザーブコンピューティングモデル



瞳孔径制御の神経経路



1. Nobukawa, S., Nishimura, H., Wagatsuma, N., Ando, S., & Yamanishi, T. (2020). Long-tailed characteristic of spiking pattern alternation induced by log-normal excitatory synaptic distribution. *IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems*, 32(8), 3525-3537.
2. Nobukawa, S., Wagatsuma, N., Ikeda, T., Hasegawa, C., Kikuchi, M., & Takahashi, T. (2021). Effect of steady-state response versus excitatory/inhibitory balance on spiking synchronization in neural networks with log-normal synaptic weight distribution. *Cognitive Neurodynamics*, 1-15.
3. Matsumoto, I., Nobukawa, S., Wagatsuma, N., & Kurikawa, T. (2023, to be published). Functionality of neural dynamics induced by long-tailed synaptic distribution in reservoir computing. *Nonlinear Theory and Its Applications*, E14(2).
4. Sviridova, N., Artoni, P., Fagioli, M., Hensch, T. K., & Aihara, K. (2021). Dynamical characteristics of wild-type mouse spontaneous pupillary fluctuations. *In 2021 43rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)*, pp. 853-856.
5. Nobukawa, S., Shirama, A., Takahashi, T., Takeda, T., Ohta, H., Kikuchi, M., Iwanami, A., Kato, N., & Toda, S. (2021). Identification of attention-deficit hyperactivity disorder based on the complexity and symmetry of pupil diameter. *Scientific Reports*, 11(1), 8439.

# 次世代脳シンポジウム実施報告

## 次世代脳冬のシンポジウムにて学術変革研究領域A 「グリアデコード」との合同シンポジウムを開催

内ヶ島 基政(新潟大)

2022年12月18日にオンライン開催された次世代脳冬のシンポジウムにて、学術変革研究領域A「グリアデコード」との合同シンポジウムが行われました。臨界期生物学とグリアデコードの2つの研究領域は、発足年度が同じという縁があるだけでなく、研究内容にオーバーラップしている部分が多いため、両領域間の一層の交流の推進を図る目的で本年度同様、昨年度も合同シンポジウムが開催されています。本年度は、「新たな技術が拓くグリア機能と神経可塑性」と題して、臨界期およびグリアの神経生物学的研究にブレイクスルーを引き起こすような技術開発にフォーカスしたシンポジウムを企画しました。グリアデコードから長井淳先生（理研）、服部祐季先生（名古屋大）、谷隅勇太先生（名古屋大）、飯野祐介先生（筑波大）の4名、臨界期生物学から竹田育子先生（名古屋大）、實吉岳郎先生（京都大）、今井猛先生（九州大）、私の4名の若手を中心とした班員が、複雑な脳の構造及び機能を読み出すための革新的な技術開発に関する各自の研究紹介を行いました。最大で117名の参加があったように、いずれの発表もこれからの発展が十分期待できるもので、聴衆としてご参加いただいた方々には大変好評でした。両領域の交流促進のみならず、本研究領域の成果を外部へ発信する上でも意義深いものになったと考えております。最後に、ご多忙中にも関わらずスピーカーを引き受けていただいた班員の先生方をはじめ、企画に関わっていただいた狩野方伸先生（東京大）、グリアデコードの岡部繁男先生（東京大）と増田隆博先生（九州大）、そして、ご参加、ご協力いただいた方々にこの場を借りて御礼申し上げます。

「新たな技術が拓くグリア機能と神経可塑性」 2022年12月18日 13:00-17:35

### プログラム

- |             |                                                                    |
|-------------|--------------------------------------------------------------------|
| 13:00-13:05 | はじめに<br>狩野 方伸（東京大 / 臨界期生物学）                                        |
| 13:05-13:35 | アストロサイト活動の全脳デコーディング<br>長井 淳（理化学研究所 / グリアデコード）                      |
| 13:35-14:05 | アストロサイトが誘導する神経回路再編成<br>竹田 育子（名古屋大 / 臨界期生物学）                        |
| 14:05-14:35 | 細胞動態解析から読み解くミクログリア多様性獲得メカニズム<br>服部 祐季（名古屋大 / グリアデコード）              |
| 14:35-15:05 | 感覚皮質の多彩なニューロン表象と、ホログラフィック顕微鏡システムで照らす機能的意義<br>谷隅 勇太（名古屋大 / グリアデコード） |
| 15:05-15:20 | 休憩                                                                 |
| 15:20-15:50 | 脳組織における内在シナプスタンパク質の時空間定量的ラベリング<br>内ヶ島 基政（新潟大 / 臨界期生物学）             |
| 15:50-16:20 | CaMKII の液-液相分離した集合体は記憶の分子実体か<br>実吉 岳郎（京都大 / 臨界期生物学）                |
| 16:20-16:50 | シナプスによる睡眠制御機構の探索<br>飯野 祐介（筑波大 / グリアデコード）                           |
| 16:50-17:20 | シナプス競合に基づく神経回路リモデリング<br>今井 猛（九州大 / 臨界期生物学）                         |
| 17:20-17:35 | 総合討論                                                               |



# 国際シンポジウム参加記

## IRCN-iPlasticity International Symposium に参加して

宮田 真路（東京農工大学農学部）

2023年1月10日から11日にかけて東京大学医学部鉄門記念講堂にて開催されたIRCN-iPlasticity International Symposiumに参加しました。最先端の研究を行っている世界トップレベルの研究者達の講演を間近で聞くことができ、2023年の年明けを飾るにふさわしい学会でした。演題は神経発生から高次脳機能まで多岐に渡り、神経可塑性領域における到達点と問題点を俯瞰的に捉えることができました。個人的には、河西春郎先生の機械的刺激によるシナプス伝達に関するパワフルな講演に圧倒されました。また、神経可塑性研究で世界を牽引されているTakao Hensch先生と直接研究のお話ができ、筆者にとっては大きな収穫でした。パンデミック以降の3年間で多くの研究者が、オンライン学会の利便性と物足りなさの両方を経験しているかと思います。本学会もそのような点を踏まえてか、ハイブリッドで開催され、両者のメリットが充分に発揮された運営となっていることに感銘を受けました。筆者自身も、やはり現地開催の方が、研究者同士の雑談をきっかけ

とした共同研究の種などが生まれやすいことを再認識しました。特に、若手研究者や大学院生にとっては研究仲間を広げていくために対面でのコミュニケーションは不可欠であり、その点においても若手研究者によるポスター発表は大変意義深いものでした。筆者の研究室からも、2名の大学院生がポスター発表の機会をいただきました。両名とも、普段とは違った視点からのコメントに多くの刺激を受けており、今後の研究を発展させていく上で貴重な体験となりました。



宮田（中央）と大学院生のEgorovaさん（左）、武渕さん（右）が参加しました。

## IRCN-iPlasticity International Symposium 参加記

金 叢芸（生理学研究所 生体恒常性発達研究部門）

令和5年1月10日と11日に東京にて開催されたIRCN-iPlasticity International Symposiumに現地参加させていただきました。シンポジウムはニューロインテリジェンス国際研究機構（IRCN）と合同で開催され、臨界期生物学の研究班の先生方だけでなく海外からの研究者も多く参加され、多様な視点から神経回路の可塑性や臨界期に関する新たな知見が紹介されました。私は2021年から生理学研究所に着任し、鳴島円准教授の研究グループに参加していますが、コロナ禍であったこともあり、所外でのシンポジウムに現地参加するのは着任後初めての経験でした。講演後およびポスターセッションでは、活発な議論が行われ、大変有意義な経験でした。私自身は、マウス視床における経験依存的シナプス可塑性の分子メカニズムについて研究を行って

います。生後20日齢のマウスを約1週間、暗室飼育することで、網膜-外側膝状体シナプス結合強度の低下および投射線維数の増加が報告されています。生後20-28日齢の間に視覚経験依存的シナプス可塑性の臨界期が存在することが分かっていますが、臨界期を制御するメカニズムが不明です。私はこのシナプス可塑性および臨界期制御に対するアストロサイトの役割に着目しています。本シンポジウムで、臨界期制御に関わるいくつかのアストロサイト-ニューロンシグナル伝達経路が紹介され、自分の研究課題のヒントを得ることができました。また、今回のシンポジウムで最先端の研究成果を拝聴することができ、大変刺激を受けました。これらの経験を生かして、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いいたします。

## IRCN-iPlasticity International Symposium Participant report

---

Chisato Suematsu (PhD student, Systems Neuropharmacology Lab, Kyoto University)

I had the utmost pleasure to participate and present my poster at the IRCN-iPlasticity International Symposium held at the University of Tokyo from January 10-11, 2023. This two-day event took on a hybrid format amidst the Covid crisis, creating the perfect platform for attendees all over the globe to take part in rich exchanges and spontaneous discussions. While I was aware that this meeting would be attended by multidisciplinary experts, the diversity was still astounding. With each presentation that was given during this symposium, we were taken on a different journey across the domains of plasticity and development, featuring approaches ranging from genetics to clinical to computational. By the end of day 2, I finally began to see how the study of plasticity really necessitates such synergy and collaboration amongst different areas of expertise.

In between talks were the poster sessions, where I had the chance to discuss my project with professors, young researchers and fellow students. They approached me with insightful questions and helpful pieces of advice which

I hope was able to give back too in return. This was my first poster presentation that I had done in person (as to online), and I found myself thoroughly enjoying the atmosphere and spontaneous exchanges between participants. I was also extremely fortunate to have had my poster visited by a renowned expert in the field I study. Much to my delight, he gave me excellent advice on the technical aspects of my research that he was able to base off his own experiences. I was also challenged with incisive, conceptual questions about my work that made me realize how much more I could do. Overall, it was an exhilarating experience to engage in scientific discussion with world-class researchers, over a beautiful two days at this venue overlooking the city of Tokyo.

I am truly grateful for the organizers who made this amazing symposium possible. I am also thankful to have had this opportunity to delve deep into the world of plasticity, and to learn that I am a part of an integrative effort shared across an incredible line of researchers in the neuroscience community.

# 海外学会参加記

## SFN 参加記

櫻井 航輝（大阪大学蛋白質研究所 助教）

2023年11月、「臨界期生物学」分野からご支援いただき、アメリカ・カリフォルニア州に渡航し、サンディエゴにて開催された北米神経科学会(SfN)の年会に参加いたしました。またその後、同州内のスタンフォード大学精神科篠崎研究室、およびカリフォルニア大学サンディエゴ校 (UCSD) 精神科 Sanchez Roige研究室を訪問・見学させていただきました。

SfNはその名の通り北米神経科学研究者の学会ですが、ご存知の通り、現在では世界中の研究者が参加する非常に規模の大きい年会となっています。その規模の大きさは出発前の段階から実感することができ、伊丹空港にて成田行きの便を待つ方々はお見かけしたことのある関西圏の神経科学分野の研究者ばかりでした。また、成田発サンディエゴ行きの便はSfN専用便なのかと思えるほど研究者の方々に埋まっており、この年会に参加する日本の研究者の方々の多さが伺えました。

昨年のSFN年会の会場はアメリカでも有数の広さを誇るSan Diego Convention Centerで、ポスター会場は一度に見渡せないほど広く、またその会場に並ぶ発表の多さ（これだけの広さにも関わらず各日午前と午後でポスターが入れ替えになるのも驚きでした）、企業展示ブースの規模、発表内容の幅広さ、参加者の（国籍、民族の）多様さ、どれをとっても国際学会ならではの規模感を実感いたしました。（写真1）

自分のポスター発表の際も、シニア、若手、学生（学部・大学院生）と幅広いステージの研究者の方々にポスターを聴きにきていただき、数時間にわたって

自分の研究について討論させていただいたことは非常に良い経験でした。また数万人規模の参加者がいる学会だけあって、

（神経科学分野ではまだまだあまり知られていない）自分の対象としている遺伝子を以前研究対象としていたというシニア研究者の方が、たまたま自分のポスターを見て立ち止まり、ご質問いただくといった偶然もあり、思わぬところで異なる分野が混じり合う研究の世界の広さを改めて実感いたしました。何よりも、アメリカの若手研究者のディスカッションする際のポジティブな姿勢がとても印象的で、自分もそのようなメンタリティを取り入れようという気持ちになりました。

SfN年会終了後は、サンフランシスコ近郊、カリフォルニア州北部ベイエリアにあるスタンフォード大学精神科の篠崎先生のラボを訪問させていただきました。普段自分が所属している大阪大学蛋白質研究所のラボと違い、ラボメンバーのほとんどが臨床医や製薬企業に所属する研究者ということで、臨床研究や臨床応用に近いトランスレーショナルな研究に多く取り組まれておられました。スタンフォード大学は産学連携や研究発表ベンチャーなどが有名な大学ですが、キャンパス内外に数々の有名企業の研究所があるなど、このような風通しの良い環境がその様な取り組みを育んでいるのかと想像しておりました。（写真2）

スタンフォード大学にお邪魔させていただいた後、帰国便に乗るためにサンディエゴに戻った際にUCSD精神科のSanchez Roige研究室を訪問にいたしました。UCSDはサンディエゴ中心部から北側の高級住宅街の付近にあり、中心部とは違った静か

な環境で学生や研究者には理想的な環境であるように思えました。Sanchez Roige先生には（今アメリカで流行りの）個人ゲノム解析を提供する企業と共同で行っている、精神疾患の症状と関連する遺伝領域の探索についてお話しいただき、ここでも企業との共同研究が生み出す新たな可能性に気付かされました。（写真3）

改めて貴重な機会をいただきました「臨界期生物学」分野に感謝するとともに、この渡航で得られた経験を自分の研究や今後のキャリアに活かして行きたいと思います。



写真1：San Diego Convention Center。  
会場の端まで見渡せないほど広がったです。



写真2：スタンフォード大学にて。  
日本人を含む多様な背景の学生さんたちが  
過ごされていました。



写真3：独特な形が特徴的なUCSDの総合  
図書館。内部ではたくさんの学生さんが自  
習やグループワークに励まれていました。



## 内ヶ島 基政 新潟大学 脳研究所 細胞病態学分野

新潟大学脳研究所・細胞病態学分野の内ヶ島基政と申します。この度は領域ニュースレターにて私達の研究室を皆様に紹介する機会をいただき大変うれしく思っております。私達の研究室は2018年9月の三國貴康教授着任に伴って新たに開設された研究室です。構成員は、2023年4月現在、三國教授と私を含むスタッフ4名、特任助手2名、大学院生1名の合計7名と規模は大きくないものの、少数精鋭で日夜研究に取り組んでおります。

私達の研究室は、シナプスを分子レベルで理解することを目標にしています。シナプスというと、我が国の人口減少と比例するかのように以前と比べて研究者人口の減少がささやかれている領域ではありますが、私達の正常及び病態脳におけるシナプスの重要性は疑いようもなく、直径1ミクロンにも満たない小さな細胞内区画には無数の知らない世界がまだ残されています。私達はそのような未知のシナプスの世界を“見える”ようにするため、三國教授らが開発した生体脳内におけるゲノム編集を用いた1細胞分子標識技術SLENDR/vSLENDR法(Mikuni et al., *Cell* 2016; Nishiyama et al., *Neuron* 2017)をはじめとする新たな技術を用いて、シナプス研究に新たな風を吹き込みたいと考えています。

私は2019年3月に、前任地の北海道大学大学院医学研究院・渡辺雅彦研究室から当研究室に赴任して来ました。私は脳がどのようなシナプスによって構成されているのかという基本的な問いに答えるべく、それまでは独自の内在シナプス分子の脳内局在解析に立脚しながら、入力ニューロンの種類に依存したシナプスの多様性とその仕組みに関する研究を行ってきました(Uchigashima et al., *PNAS* 2016; Uchigashima et al., *Elife* 2021)。しかしながら、同一の入力ニューロンによって作られるシナプスであっても、1つ1つのシナプスはやはり千差万別です。このような個々のシナプスの性質を調べるためには、シナプスの分子発現を1シナプスレベルで定量的に解析することを可能とする技術革新が必要でした。そこで、SLENDR/vSLENDR法による1細胞内在分子標識技術とこれまでに私が得てきた分子イメージング解析技術を組み合わせることを着想し、脳組織中の単一ニューロンにおける内在シナプス分子の発現プロファイルを高い定量性と解像度で大規模に計測することに取り組んでいます。このために特任助手・磯貝さんと、密接に共同研究を



イメージング風景、劉さん(右)と筆者(左)

行っている隣の田井中研究室内の助教・劉さんが尽力してくれており、磯貝さんは分子標識や固定組織を用いた実験を担当し、劉さんはin vivo ライブセルイメージングを行っています。これまでに、単一ニューロン上に形成された3000個以上のシナプスから内在シナプス分子発現情報を得ることに成功しました。このいわゆる1細胞“シナプトーム”解析を用いて、臨界期を特徴づけるようなシナプス分子の発現動態の解明を目指しています。

このように、新しい技術を開発し、私達と一緒に世界で誰も見たことのないシナプスの姿を見てみませんか？ここで紹介した技術以外にも、シナプスの活動を大規模に検出するための技術や、細胞種選択的な標識および遺伝学的操作を迅速に行うための技術、非侵襲的脳内イメージング技術の開発などにも取り組んでいます。脳研究所のある新潟市では、日本海をはじめとする豊かな自然に加え、四季を通じて美味しい食材が手に入ります。良い研究アイデアは豊かな生活環境なくして生まれません。また、新潟市は新幹線で東京と最短1時間半程度で結ばれているだけでなく、全国各地への航空便がある新潟空港へのアクセスも良い利便性の高い都市です。もし私達の研究室にご興味のある方がいらっしゃいましたら、三國 (tmikuni@bri.niigata-u.ac.jp) または内ヶ島 (uchigashima@bri.niigata-u.ac.jp) までご一報下さい。

## 大脳神経回路形成の新戦略

### —大脳皮質の多数の領野を結ぶ結合を効率よく作るための並列モジュール戦略を解明

大木 研一、村上 知成

Tomonari Murakami\*, Teppei Matsui\*, Masato Uemura, Kenichi Ohki\*

Modular strategy for development of the hierarchical visual network in mice

*Nature* 608(7923):578-585 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05045-w>

ヒトの大脳皮質には180にも及ぶ多数の領野が存在し、これらの領野間を結ぶ数千にも及ぶ精密な神経回路による階層的かつ並列的な情報処理は、私たちの脳が複雑かつ汎用的な知性を獲得するための基盤となっている。従来の神経回路発達の研究では、感覚器から大脳皮質の入り口まで（視覚の場合、網膜から一次視覚野まで）の神経回路形成については詳細に調べられてきたが、大脳皮質の領野間をつなぐ無数の結合がどのようなメカニズムで3次元の脳内で精密に混線なく配線されるのかについてはほとんど分かっていなかった。そのメカニズムの一つとして領野の階層性に従ってより低次の領野からより高次の領野へと順に形成していけば混線なく配線できると考えられるが、マウスでは生後から開眼までの2週間の間に多数の領野間の結合を全て作る必要があり、このメカニズムでは時間がかかり過ぎる。それでは、このような複雑な無数の領野間結合を短時間に混線なく形成するためのメカニズムは何だろうか。

まず我々は開眼前の未成熟な状態の

マウスを用いて、大脳皮質視覚野全体の自発的神経活動を広視野カルシウムイメージングにより観察した。自発活動の時空間的なパターンを解析したところ、生後5日というまだ領野間結合が形成される前から、各高次視覚野がレチノトピー構造を持つことを発見した。このレチノトピー構造からV1と複数の高次視覚野の正確な位置を同定することができ、領野間結合の発達を追跡することが可能となった。

我々は同定した領野間結合の発達を解剖学的に調べるために、自発活動の解析から同定した一つの視覚野にニューロトレーサーを注入し、他の領野で逆行性に染まる細胞を観察した。その結果、視床核から大脳皮質視覚野への投射〔低次視床核→V1、高次視床核→高次視覚野〕が、大脳皮質の領野間結合よりも先に形成されることを発見した。さらに低次・高次視床核はそれぞれ独立の経路で網膜から入力を受けており、網膜からV1と高次視覚野まで並列な経路（モジュール）として形成されていることを明らかにした（図1）。また、我々は解剖学

的手法だけでなく、薬理的な抑制実験を用いて、これらの並列モジュールは網膜からの自発活動を大脳皮質まで伝播していることも明らかにした。これによりV1だけでなく高次視覚野がレチノトピー構造を早期から持ち、大脳皮質の領野間結合はこのレチノトピー構造を元にして効率的に形成していることが示唆された。最後に我々は並列モジュールを伝播する網膜自発活動の、大脳皮質の領野間結合の形成に対する役割を調べるために、産まれた直後から網膜自発活動を除去し、V1から高次視覚野への投射形成における影響を調べた。その結果、網膜自発活動を除去したマウスではV1から高次視覚野への投射が乱れており、このことは網膜自発活動が大脳皮質の領野間結合の形成に重要であることを示している。今回の研究は脳神経ネットワークが形成される発達過程を示しただけでなく、神経活動、遺伝子発現パターンに因る形成メカニズム解明のための基盤となることが期待される。

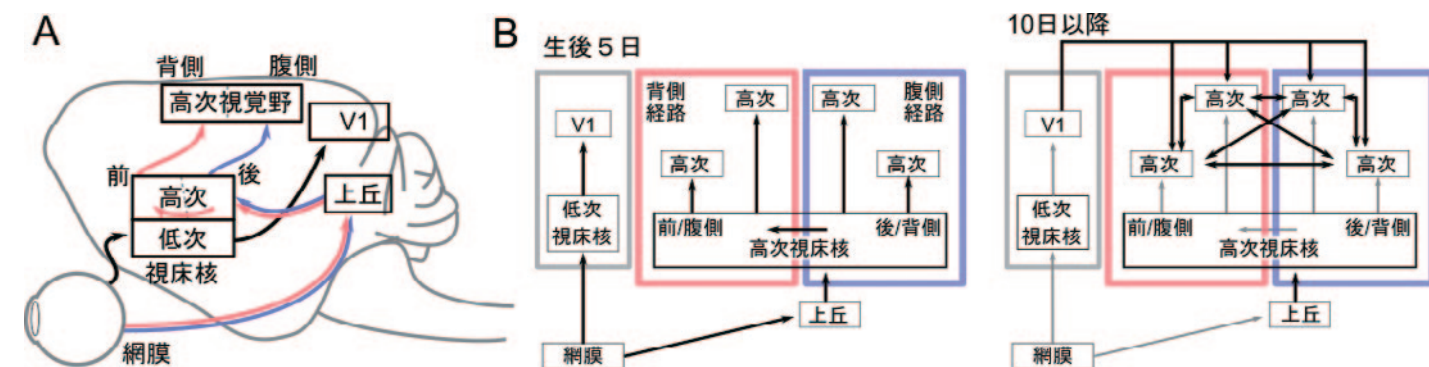


図1：本研究で明らかとなった並列モジュール式の発達戦略

A、生後5日で観察された視覚に関する領野間の結合  
異なる視床核を経由して、網膜からV1と高次視覚野への経路が並列に形成されている（並列モジュール経路）。

B、視覚経路の発達過程

生後5日では大脳皮質領野間の結合よりも前に、網膜からV1と高次視覚野への並列モジュール経路が形成される。その後10開港に並列モジュールを統合するために大



## 大脳皮質体性感覚野における痛覚情報処理のメカニズム

Distinct nociception processing in the dysgranular and barrel regions of the mouse somatosensory cortex

尾崎 弘展、宮田 麻理子

Hironobu Osaki\*, Moeko Kanaya, Yoshifumi Ueta, Mariko Miyata\*

Distinct nociception processing in the dysgranular and barrel regions of the mouse somatosensory cortex

*Nat Commun* 13(1):3622 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31272-w>

A01 班の東京女子医科大学の尾崎助教、宮田教授らは、マウス大脳皮質体性感覚野において、痛覚が主にDysgranular 領域（体性感覚野のバレル領域以外の部分）において処理されていることを発見しました (Osaki et al., *Nat. Commun.*, 2022)。

侵害刺激が大脳皮質体性感覚野に入ってから痛覚がどのように処理されているのかは未だ十分に解明されませんでした。そこで、げっ歯類マウスの大脳皮質体性感覚野を構成する、バレル野と寡顆粒皮質領域 (Dysgranular region) の両領域から同時に神経活動を記録しました。その結果、寡顆粒皮質領域は、バレル野に比べて侵害刺激に対する選択性が高く、触刺激に対する選択性は低い細胞が多いことが分かりました (図 A)。さらに、寡顆粒皮質領域の活動と痛み行動の因果関係を光遺伝学的手法を用いて示すことにも成功しました。

次に、神経因性疼痛などの慢性疼痛への寡顆粒皮質領域の関与を調べるために、マウスのヒゲの感覚神経である三叉神経第二枝 (眼窩下神経) を手術糸で結紮し、三叉神経痛の病態モデルを作成しました。その結果、三叉神経痛と同様の症状を示す状態になった際に寡顆粒皮質領域が活性化することが分かりました。この手術糸には可溶性の糸を用いられており、2 週間から 3 週間で糸が溶け、神経損傷の状態から回復すると、バレル野の活動が再び回復する様子も観察されました (図 B)。ヒトにおいても、三叉神経の圧迫により三叉神経痛が引き起こされ、手術により圧迫を解除することで三叉神経痛が治ることが知られていますが、その際に大脳皮質内でダイナミックな受容野の変化が起きていることを示唆しています。

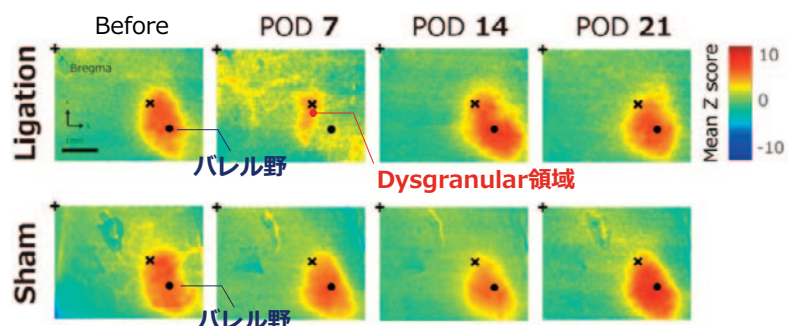
以上の研究成果は、大脳皮質体性感覚野内で痛覚情報が主に寡顆粒皮質領域で処理されていること、慢性疼痛の際にもその領域の活性化が起これ、さらに寡顆粒皮質領域の活動が痛み行動そのものに結びついていることを示しています。本研究で示したげっ歯類の寡顆粒皮質領域は、ヒトの 3a 野に相当し、将来的に難治性疼痛治療における有望なターゲットとなると考えています。

A



B

神経損傷により **Dysgranular 領域** の活動が上昇し、損傷の回復とともに正常の活動に戻った





# 一次体性感覚野アストロサイトの活動制御による慢性疼痛の除去：臨床応用を目指して

竹田 育子

Ikuko Takeda, Kohei Yoshihara, Dennis L. Cheung, Tomoko Kobayashi, Masakazu Agetsuma, Makoto Tsuda, Kei Eto, Schuichi Koizumi, Hiroaki Wake, Andrew J. Moorhouse, Junichi Nabekura\*

Controlled activation of cortical astrocytes modulates neuropathic pain-like behaviour

Nat Commun 13(1):4100 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31773-8>

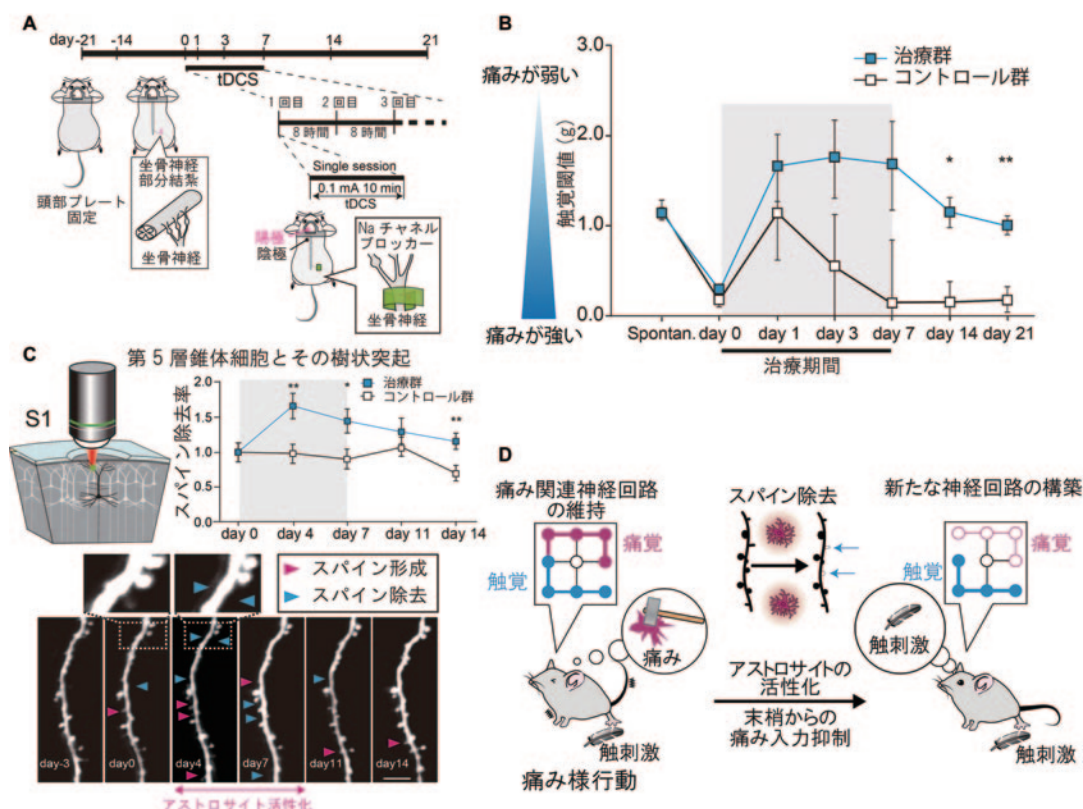
神経障害性疼痛（慢性疼痛）は急性疾患後に耐えがたい痛みが続く難治性疾患です。我々は神経障害性疼痛モデルマウスにおいて末梢神経傷害急性期に末梢からの過剰入力により両側の一次体性感覚野（S1）アストロサイトの活動が誘導され、そのアストロサイトより分泌されたシナプス再編因子によりシナプスの可塑性が亢進し、S1 アストロサイトによる神経回路の再編成を見いだしていました（Kim *et al.*, 2016, Ishikawa *et al.*, 2018）。しかしアストロサイトの活動亢進は一時的であったため、慢性期には回路編成が起らず再編成された痛み関連回路が保持されてしまいます。そのためアストロサイトの活動を再度亢

進させることでシナプスの可塑性を再び呼び起こし、痛み関連回路を異なる回路に組替え、痛みを治癒することに挑戦しました。

本研究では、神経障害性疼痛モデルマウスにおいて末梢神経からの疼痛入力を坐骨神経部分結紮部位に Na チャネルブロッカーを局所投与し一過性に抑制しました。それに加えてアストロサイトを経頭蓋直流電気刺激（tDCS）や化学遺伝的手法により人為的に活動を亢進させました（図 A）。その結果治療中のみならず治療後も疼痛改善効果の持続が確認されました（図 B）。この作用機序を探るため一次体性感覚野のスパインイメージングを行ったところ、一次体性感

野（S1）の神経回路のつなぎ目であるスパインが除去されていること、特に末梢神経結紮後の痛覚過敏発症期に形成されたスパインが高率に除去されることが明らかにになりました（図 C）。この結果から疼痛入力を抑制した状態でアストロサイトを活性化させると痛み関連スパインが除去され、痛み関連回路の組換えが起こっていることが示唆されました。

今回の研究で痛みに関連した神経回路が人為的操作により組みかわり、痛みが治癒することがわかりました（図 D）。既存の治療法を組み合わせることでより効率的に痛覚過敏を除去できる可能性を示しており、ヒトに応用可能な治療開発につながる成果であると考えられます。



図A tDCSを持ちいた治療プロトコル。坐骨神経を部分結紮し、痛みが慢性化した2週間後より1日3回、1週間のtDCSを行った。

図B tDCSにより痛み様反応の変化。一時的な末梢入力抑制により痛み様反応が緩和され、tDCSにより治療後も痛み反応の改善が維持されている。

図C S1の第5層の錐体細胞のスパインイメージング。治療中にスパインが除去されている。

図D 結果のまとめ。痛み関連神経回路がアストロサイトの活性化と末梢からの痛み入力抑制により痛み関連のスパインが除去され、痛み様行動が改善した。

### 「好き」の進化を生み出す脳のしくみ～求愛歌のリズムに対する好みの種差を支える神経基盤を発見～ 上川内 あづさ

Takuro S. Ohashi, Yuki Ishikawa\*, Takeshi Awasaki, Matthew P. Su, Yusuke Yoneyama, Nao Morimoto, Azusa Kamikouchi\*

Evolutionary conservation and diversification of auditory neural circuits that process courtship songs in *Drosophila*. *Sci Rep* 13:383 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-27349-7>

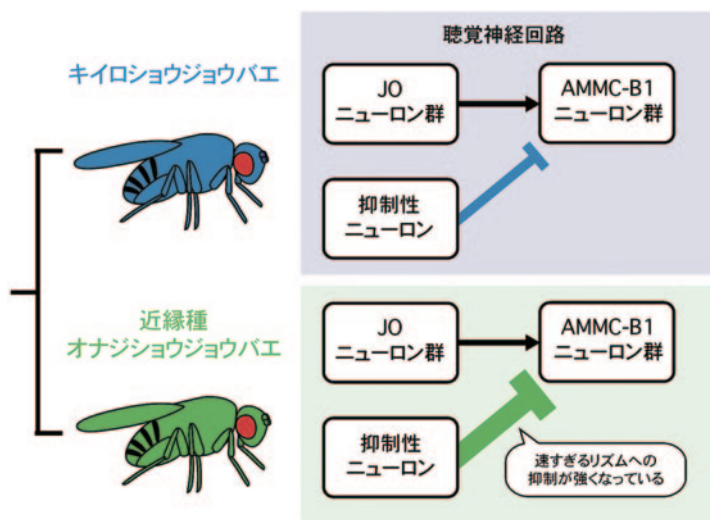
**国**立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学大学院理学研究科の上川内あづさらの研究グループは、ショウジョウバエの求愛歌のリズムに対する好みの進化が、どのような脳内メカニズムによって起こるのかを新たに解明しました。

求愛歌は、さまざまな動物で同種のパートナーを識別するために利用され、同種と正しく交配するためには、歌の好みが生種間で分化していることが重要です。

本研究では、ハエのリズムへの好みが生種間で異なることを見出しました。また、脳内の特定の神経細胞のリズムに対する応答の強さも種間で異なっていました。

さらに、数理モデリングを組み合わせることで、神経応答の種間差を説明する情報処理機構を新たに提案しました。

また、このツールを近縁種に導入することで、聴覚神経回路の詳細な種間比較を世界で初めて行いました。今回確立した手法により、動物の聴覚の脳内メカニズムがどのように進化してきたのか、全貌の解明に大きく貢献することが期待されます。



ショウジョウバエの同種の求愛歌を認識する神経回路。  
近縁種では抑制性ニューロンからの速すぎるリズムへの抑制が強くなっている。

## 視床下部と海馬歯状回間シナプスにおいてヘブ型長期増強が引き起こされる

### 橋本谷 祐輝

Himawari Hirai, Takeshi Sakaba, Yuki Hashimoto-dani\*

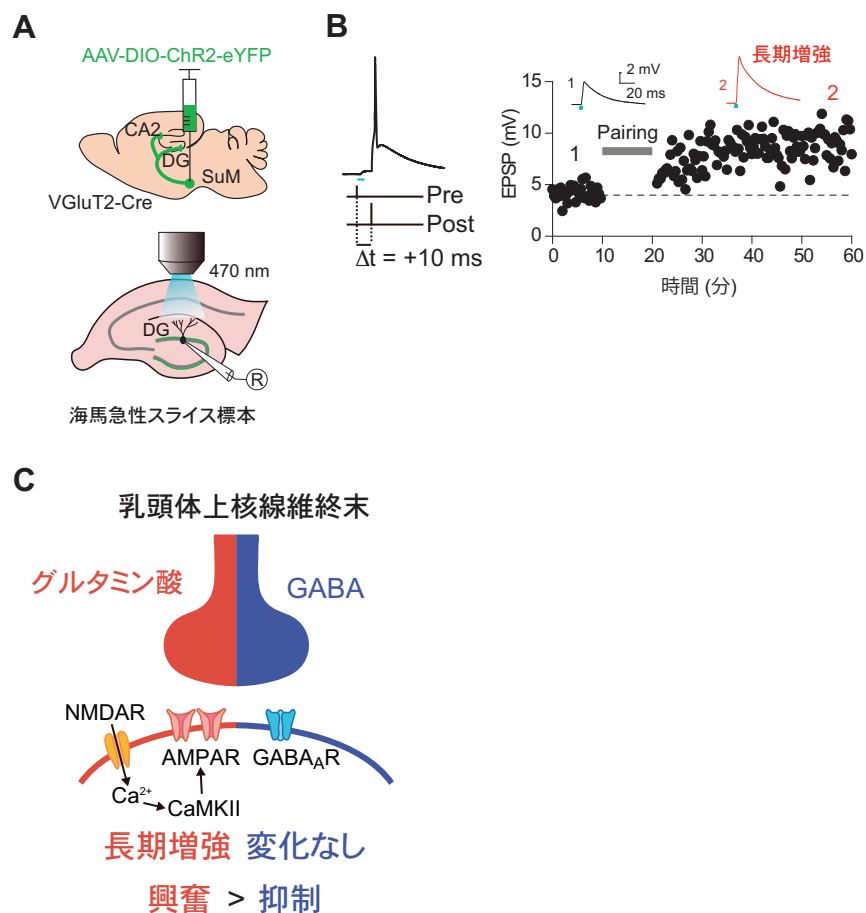
Subcortical glutamatergic inputs exhibit a Hebbian form of long-term potentiation in the dentate gyrus.

*Cell Rep* 41(13):111871 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111871>

記憶や学習に重要な脳領域として知られる海馬は皮質下から様々な入力を受け、その活動が調節されています。皮質下からの投射のなかでも視床下部に位置する乳頭体上核は歯状回の主要出力細胞である顆粒細胞とシナプスを形成し、グルタミン酸とGABAを共放出することが知られています。最近の研究から、この乳頭体上核と歯状回間の神経回路が記憶、睡眠・覚醒、移動、神経新生などに重要な役割を果たすことがわかってきました。しかし、シナプスレベルでどのようなシナプス伝達調節や可塑性が発揮されるのかよくわかっていませんでした。

本研究では光遺伝学と電気生理学的手法を用い、マウスの乳頭体上核-顆粒細胞間回路でのシナプス可塑性を調べました。その結果、乳頭体上核からの入力と顆粒細胞の同期した神経活動によって、乳頭体上核-顆粒細胞シナプスでシナプス伝達効率が長期に渡って増強する長期増強が引き起こされることを見出しました。具体的にはチャンネルロドプシン-2を発現させた乳頭体上核線維を光刺激することによって顆粒細胞で興奮性シナプス後電位を発生させ、さらに顆粒細胞は電流注入で発火させる操作を行いました。この2つの刺激を10~20ミリ秒の時間差で繰り返し与えることによって長期増強が誘導されました。この長期増強はグルタミン酸によるシナプス伝達でのみ起こり、共放出されるGABAによるシナプス伝達では起こらないことがわかりました。さらに長期増強の誘導にはNMDA受容体の活性化が必須であり、典型的なヘブ則に従うシナプス可塑性であることを明らかにしました。

本研究により、グルタミン酸とGABAを共放出する乳頭体上核からの入力において、グルタミン酸伝達選択的に長期増強が誘導されることによって興奮と抑制のバランスが興奮性側にシフトし、海馬神経活動をダイナミックに調節することが示唆されました。



- A. アデノ随伴ウィルスを使って乳頭体上核ニューロンにチャンネルロドプシン-2を発現させた（上）。海馬急性スライス標本を作成し、歯状回の顆粒細胞からホールセルパッチクランプ記録を行った。青色LED光を照射し、乳頭体上核-顆粒細胞シナプス応答を記録した（下）。
- B. (左) 長期増強誘導プロトコール。光照射（Pre）と活動電位誘発（Post）を10ミリ秒差で繰り返し与えた。（右）長期増強の代表例。10分間のベースライン記録後、長期増強誘導プロトコールを与えると長期増強が誘導された。
- C. グルタミン酸とGABAを共放出する乳頭体上核-顆粒細胞シナプスにおいてグルタミン酸によるシナプス伝達でのみ長期増強が引き起こされ興奮と抑制のバランスが変化する。この長期増強にはNMDA受容体とCaMKIIの活性化が必須である。





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、内ヶ島 基政

発行人 狩野 方伸

2023年9月発行