

文部科学省科学研究費補助金 令和3年度～令和7年度学術変革領域研究 (A)

神経回路センサスに基づく適応機能の構築と遷移バイオメカニズム

# 適応回路センサス NEWSLETTER



Vol. **02**



A01

適応機能の回路構築センサス

## 光学・機械学習と網羅的分子情報解析の融合による恐怖記憶特異的ハブ因子の同定



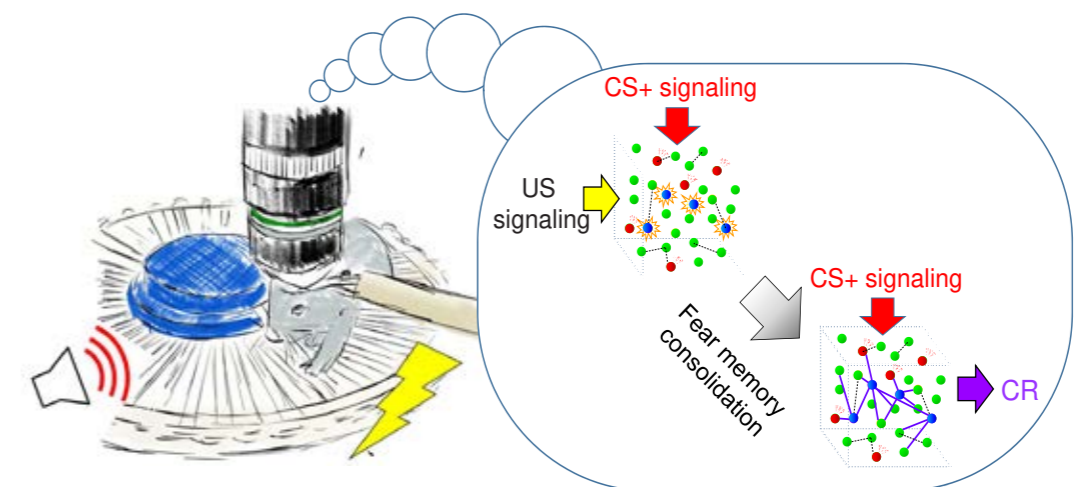
研究代表者  
生理学研究所  
生体恒常性発達研究部門  
揚妻 正和 特任准教授

情動異常を伴う精神疾患に対し、これまでの研究で関連する脳領域や遺伝子が示されたものの、多くの疾患で決定的治療法の確立に至っていない。それは、1) 脳神経細胞が集団で行う高次元演算が正常な脳機能実現に重要、2) その演算を実行する脳回路は過疎的で、個体内外の様々な因子により更新され続ける、3) 脳情報処理には遺伝子多型や分子の発現様式の違いも影響する、など情動制御の背景にある多様で複雑な要因が互いに影響していることが一因である。つまり、これらが連動して作用する情動システムを理解する上で、従来型のそれぞれ個別に捉える研究では不十分であると考えられる。

そこで本課題では、揚妻らがこれまで研究を進めてきた恐怖記憶

を支える脳基盤に焦点を当て、独自に開発してきた光学・機械学習の融合による「神経細胞集団としての情報処理動態」の解析技術(図参照)を基軸に、網羅的分子プロファイル解析を通じた責任因子の同定、多領域連関解析、光遺伝学による因果性の証明を融合したマルチスケール探索を実現することで、恐怖情動記憶の背景にあるハブ因子の同定を推進する。

また、領域内での連携を通じて、揚妻らの技術と領域内における各専門家らの技術の融合を進め、上記マルチスケール脳動態データの統合的解釈を可能にするような新たな研究パイプラインの構築と提案を目指す。



「in vivo2光子脳神経活動イメージング + 条件付け課題」と  
「スパースモデリング + グラフィカルモデル」を組み合わせ  
恐怖連合記憶の形成過程に関わる脳回路動態と情報処理を視覚化

### 主要な関連論文

- Agetsuma M\* et al. (2021) Activity-dependent organization of prefrontal hub-networks for associative learning and signal transformation. bioRxiv. (\*: Corresponding author)
- Horiuchi H.†, Agetsuma M.† et al. (2021) A novel CMOS-based bio-image sensor to spatially resolve neural activity dependent proton dynamics in the awake brain. Nat Commun, (2020) 11, Article number 712 (†: equal contribution)
- Agetsuma M.\* et al. (2018) Parvalbumin-Positive Interneurons Regulate Neuronal Ensembles in Visual Cortex. Cerebral Cortex 28, 1831-1845 (\*: Corresponding author)
- Agetsuma M et al. (2010) The habenula is crucial for experience-dependent modification of fear responses in zebrafish. Nature Neuroscience 13, 1354-1356

A01

適応機能の回路構築センサス

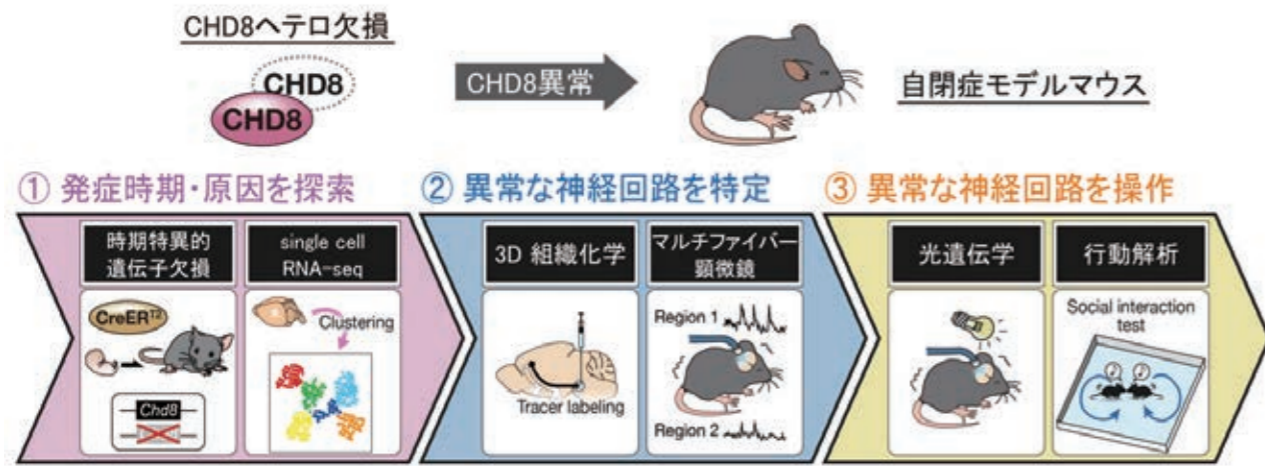
モデルマウスによる自閉症の神経回路形成メカニズムの解明と治療応用



研究代表者  
金沢大学医薬保健研究域医学系  
組織細胞学  
川村 敦生 助教

神経発生は時空間的に精密に制御されていますが、その破綻は不完全な神経回路形成を引き起こし、自閉スペクトラム症などの発達障害の発症に寄与することが示唆されています。自閉症は、コミュニケーション能力の質的障害および常同・反復的な興味・行動で特徴付けられる非常に発症頻度の高い発達障害です。自閉症を含む発達障害の患者の多くは社会生活に支障をきたしており、社会的に大きな問題となっているため、病態の解明と科学的根拠に基づいた治療法の確立が急務となっています。自閉症の病態を理解するためには神経発生異常とその後の神経回路形成の関連性を明らかにすることが重要だと考えられます。近年、自閉症患者における大規模な原因遺伝子探索によってクロマチンリモデリング因子CHD8が最も有

力な自閉症原因候補遺伝子として同定されました。私たちのグループは、自閉症患者で報告されたCHD8変異を模倣した全身CHD8ヘテロ欠損マウスを作製し行動解析を行ったところ、自閉症を特徴付ける行動異常が再現されることを確認しました。さらに、このマウスにおいて神経発生や神経回路に異常が生じていることを明らかにしました。そこで本研究では、自閉症モデルマウスを用いて脳発達過程におけるどのような異常が後の神経回路構築に影響を与えているかを明らかにすると共に、その神経回路の変化と自閉症様行動との関連性を検証することによって、自閉症の病態解明と治療応用を目指します。



主要な関連論文

Kawamura A et al. (2021) The autism-associated protein CHD8 is required for cerebellar development and motor function. *Cell Rep.*, 35:108932.  
 Kawamura A et al. (2020) Chd8 mutation in oligodendrocytes alters microstructure and functional connectivity in the mouse brain. *Mol. Brain*, 13:160.  
 Kawamura A et al. (2020) Oligodendrocyte dysfunction due to Chd8 mutation gives rise to behavioral deficits in mice. *Hum. Mol. Genet.*, 29:1274-1291.  
 Katayama A et al. (2016) CHD8 haploinsufficiency results in autistic-like phenotypes in mice. *Nature*, 537: 675-679

A01

適応機能の回路構築センサス

動物の温度適応における回路選択・機能構築センサス

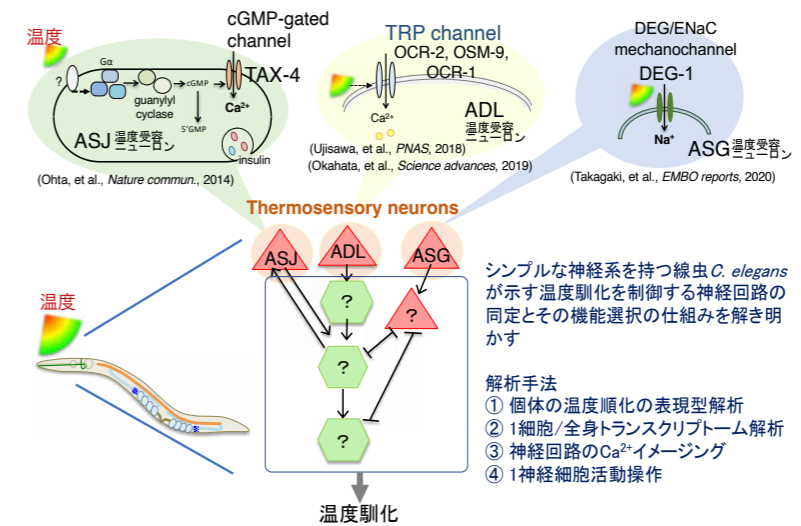


研究代表者  
甲南大学 理工学部  
統合ニューロバイオロジー研究所  
久原 篤 教授

温度は地球上において必ず存在する環境情報であり、常に変動する温度環境下において、生物は暴露された温度環境に一定の時間をかけて適応する馴化の機構を持っている。動物の個体の温度応答に関する温度受容体として、皮膚や神経系で発現するサーモTRPチャンネルが知られており、末梢神経系から中枢までの温度感知の神経回路が同定されてきている。一方で、生体が環境温度に徐々に慣れていく温度馴化に関わる神経変遷機構には未知の点が残されている。本研究では、温度応答に関わる多様なニューロンが、どのように下流の神経回路を機能選択し、体の低温への馴化を引き起こすのかを解析する。

本研究では、シンプルな神経系を持つ線虫 *C. elegans* を使い、オリジナルの温度馴化の解析系を用いて、温度馴化の過程で機能選択される神経回路と、その作動原理を解き明かす。まず、温度

馴化に関わる温度受容ニューロンの下流の神経回路を同定する。そのための手法として、神経活動イメージング技術と、光駆動性チャンネルを用いる。同時に、遺伝学解析から神経系が原因で温度馴化異常をもつ変異体を単離し、次世代DNAシーケンサーを用いて原因遺伝子を同定する。変異体の様々なニューロン群に野生型遺伝子を発現させ、温度馴化異常が回復した系統と、回復しなかった系統に分けてトランスクリプトーム解析を行い、温度馴化に関わる新規の神経細胞候補を絞り込む。その細胞に関して神経活動イメージング技術と、光駆動性チャンネルを使い、温度馴化に伴い機能選択される新規の神経回路を同定する。本研究は、動物の温度馴化に関わる新規の神経回路を同定するための新しいストラテジーを示すことになると考えられる。



主要な関連論文

Takagaki N et al. (2020) The mechanoreceptor DEG-1 regulates cold tolerance in Caenorhabditis elegans. *EMBO rep* 21: e48671.  
 Okahata M et al. (2019) Cold acclimation via the KQT-2 potassium channel is modulated by oxygen in Caenorhabditis elegans. *Science Advances* 5: eaav3631.  
 Ujisawa T et al. (2018) Endoribonuclease ENDU-2 regulates multiple traits including cold tolerance via cell autonomous and nonautonomous controls in C. elegans. *PNAS* 115: 8823-8828.  
 Ohta A et al. (2014) Light and pheromone-sensing neurons regulate cold habituation through insulin signaling in C. elegans. *Nature commun* 5: 4412, 1-12

A01

適応機能の回路構築センサス

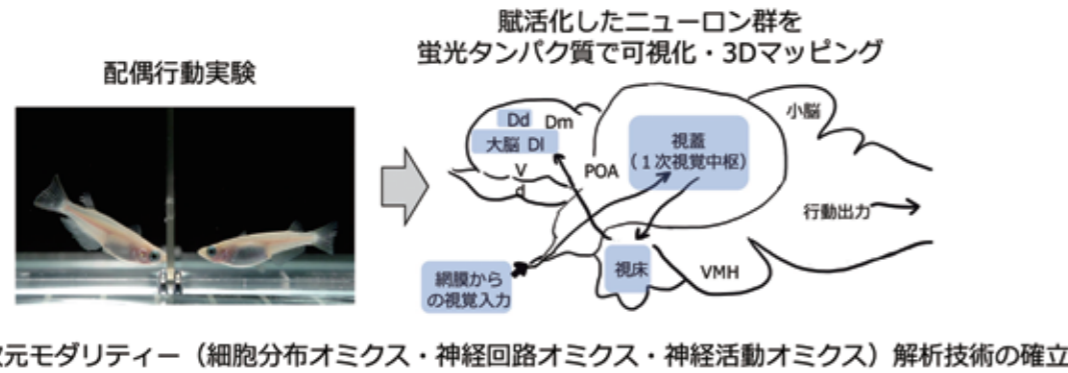
## 3次元モダリティ解析法による 配偶戦略の性差を生み出す分子神経基盤の解明



研究代表者  
東北大学大学院  
生命科学研究所  
竹内 秀明 教授

性を持つ動物は自分自身の子孫を残すために異性をパートナーとして選択するが、その配偶戦略は性によって異なっている。例えば、多くの動物において、メスは慎重にパートナーを選択する傾向があるが、オスはできるだけ多くのメスと子孫を残そうとする傾向がある。これまでに研究代表者らはメダカを用いた行動実験から、オキシトシンシステムが配偶戦略の性差発現に必須なシステムであることを世界に先駆けて発見した。メダカはオスとメスで配偶戦略が異なっており、メスには異性の好みがあり、「見つけたパートナー」を積極的にパートナーとして選択する傾向があるが、オスは特に異性の好みを持たない (Science 2014)。これまでにオキシトシン (OT) とオキシトシン受容体 (OTRa, OTRb) をコードする遺伝子の変異体を作成して

行動解析を行った結果、*ot*または*otra*のどちらかの遺伝子を欠損すると、メスは異性の好みを失うことがわかった。一方でオスは同じ水槽で育った「親密なメス」に対する異常な好みを持つことを見出した。よってメダカにおいてオキシトシンはメスとオスで逆の効果を持つことを発見した (PNAS 2020)。よってオキシトシンの性差発現機序を解明することによって、動物の配偶戦略の性差を生み出す神経基盤の理解につながる事が期待できる。本研究ではメダカ脳において 3次元モダリティ (細胞分布オミクス・神経回路オミクス・神経活動オミクス) 情報を可視化する遺伝子改変メダカと一細胞賦活化ニューロンの遺伝子発現プロファイル作成手法を開発することで、オキシトシンの性差発現機序の解明を目指す。



主要な関連論文

(1) Yokoi et al. (2020) Sexually dimorphic role of oxytocin in medaka mate choice. Proc Natl Acad Sci USA: 117, 4802-4808.  
 (2) Okuyama et al. (2014) A neural mechanism underlying mating preferences for familiar individuals in medaka fish. Science 343: 91-94.  
 (3) Wang & Takeuchi (2017) Individual recognition and the 'face inversion effect' in medaka fish (*Oryzias latipes*) eLife 6, e24728.

A01

適応機能の回路構築センサス

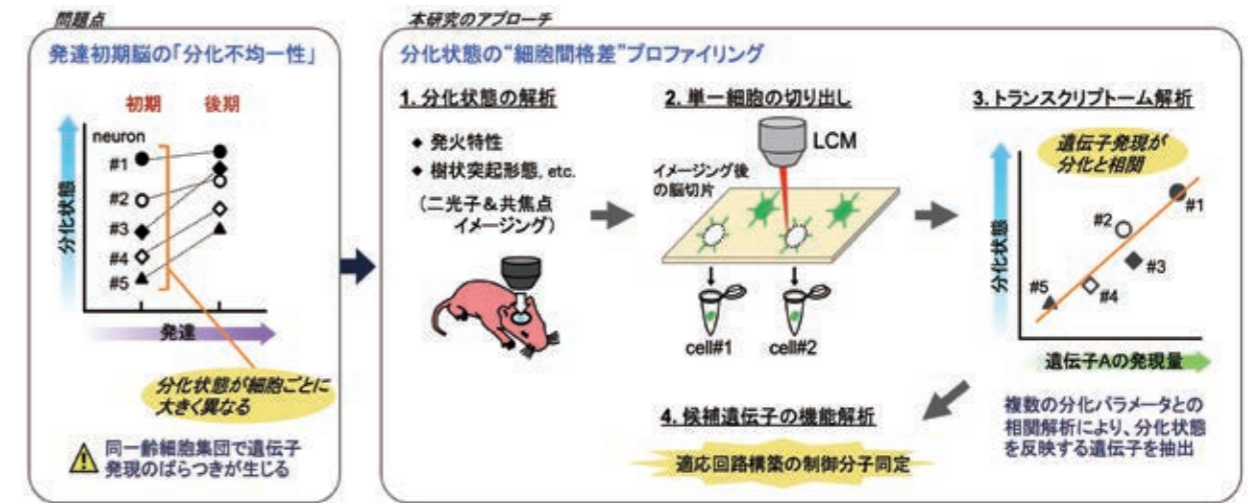
## 分化状態の細胞間格差プロファイリングによる 適応回路構築機構の解読



研究代表者  
国立遺伝学研究所  
神経回路構築研究室  
中川 直樹 助教

哺乳類の大脳皮質では、胎児期に形成された大まかな神経接続が生後発達期に再編され、高次脳機能に適応した機能的回路が構築されます。発達期の神経回路再編には、遺伝子発現変化を伴う神経細胞の形態・機能分化が重要な役割を担っており、分子機構の理解にはRNA-seq等による発現変動遺伝子の網羅的探索が有効だと考えられます。しかしその一方で、発達初期の脳では、個々の神経細胞間で分化状態の格差が大きいために、ヘテロな神経細胞集団を全て「同一齢の細胞」として扱う解析方法ではスクリーニング精度の低下が避けられず、回路再編の制御遺伝子を同定することが難しくなります。本研究ではこの課題を解決するために、「分化状態の不均一性」という発達初期脳の特徴を逆手にとったアプローチを導入します。具体的には、マウスのヒ

ゲ触覚処理を担うパレル回路をモデルとして、大脳皮質パレル野L4神経細胞から複数の分化パラメータ (発火のヒゲ特異性、樹状突起形態の成熟度など) を抽出した後、レーザーキャプチャーマイクロダイセクション (LCM) を用いて細胞のアイデンティティを維持したまま当該細胞のRNAを取得しトランスクリプトーム解析を行います。各細胞について分化状態と遺伝子発現とを照合する「個別調査」を行い、パレル回路再編に関与する遺伝子を高精度で絞り込みます。さらに、生体内遺伝子操作と形態解析・カルシウムイメージングを組み合わせて、神経細胞の形態・機能分化における候補遺伝子の寄与を明らかにします。この「分化状態の細胞間格差プロファイリング」によって、発達期大脳皮質において適応回路構築を制御する分子機構の解明を目指します。



主要な関連論文

Nakagawa N et al. (2019) Memo1-mediated tiling of radial glial cells facilitates cerebral cortical development. Neuron 103: 836-852.  
 Nakagawa N et al. (2017) APC sets the Wnt tone necessary for cerebral cortical progenitor development. Genes Dev 31: 1679-1692.  
 Nakagawa N et al. (2015) Ectopic clustering of Cajal-Retzius and subplate cells is an initial pathological feature in Pomgnt2-knockout mice, a model of dystroglycanopathy. Sci Rep 5: 11163.

A01

適応機能の回路構築センサス

## 多様な環境に生息する固着性刺胞動物サンゴの適応責任回路の解明



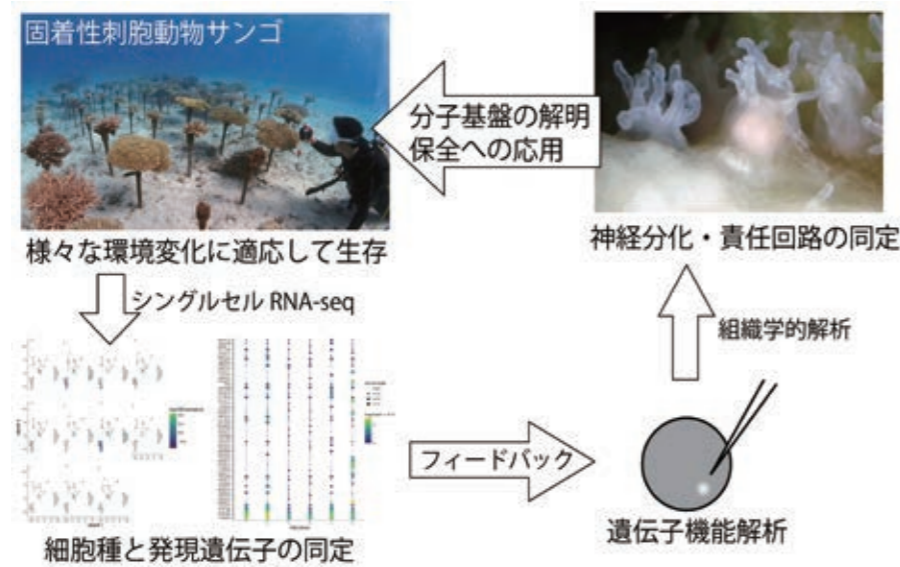
研究代表者

沖縄科学技術大学院大学  
マリンゲノミクスユニット  
西辻 光希 スタッフサイエンティスト

サンゴ礁は地球の海の約0.2%を占めるに過ぎないですが、記載されている生物の約30%が生息し、漁業や観光業などでサンゴ礁域に住む人々の生活を支えています。しかし近年の人間活動による環境悪化、特に海水温の上昇、海水の酸性化、オニヒトデの爆発的放散などにより世界のサンゴ礁が危機的状況にあります。サンゴは固着性の刺胞動物であり、潮間帯から水深50m以深にまで生息しています。つまり日光や乾燥、pHや高低水温など様々な環境の変化に適応し生存しています。けれどもその環境変化にサンゴ自体がどのように適応しているのかという研究は、サンゴを自由に使えない、産卵は年に1度だけ、実験手法に限られることが原因となり、進んでいないのが現状です。

本研究計画では、環境適応の中でもサンゴの高低水温への適応神経回路を理解することを目的とします。完全長ゲノムが解

読されているウスエダミドリイシ *Acropora tenuis* をモデルのサンゴとして用いて、時には海水温に10度以上の差がある沖縄の夏と冬に同一個体のシングルセル RNA-seq を行い、適応回路の構築に関与する遺伝子群の特定を目指します。さらに初夏の満月の夜に行われる年1回のサンゴの産卵の際に、サンゴ受精卵へのマイクロインジェクション法による候補遺伝子の機能解析を行って、刺胞動物サンゴの温度変化に対する適応責任回路の理解に迫ります。その過程において計画班の皆さまとも積極的に連携をとり、恒常性を維持するために神経回路の構築又は再編成されて適応脳機能を獲得する機構の解明という領域の目的の推進に貢献していきます。さらに、この適応機構の理解は進化的な知見を得るに加えて、危機に瀕している造礁サンゴの保全などに役立つことが期待できます。



### 主要な関連論文

Kawamura K, Nishitsuji K et al. (2021) Establishing stable cell lines of a coral, *Acropora tenuis*. *Mar Biotechnol* <https://doi.org/10.1007/s10126-021-10031-w>.  
 Kawamura K, Sekida S, Nishitsuji K et al. (2021) In vitro symbiosis of reef-building coral cells with photosynthetic dinoflagellates. *Front Marine Sci* 8, 706308  
 Shinzato C, Narisoko H, Nishitsuji K et al. (2021) Novel Mitochondrial DNA Markers for Scleractinian Corals and Generic-Level Environmental DNA Metabarcoding. *Front Mar Sci* 8: 758207

A01

適応機能の回路構築センサス

## 神経細胞の個性センサスによるセルアセンブリの構築と遷移

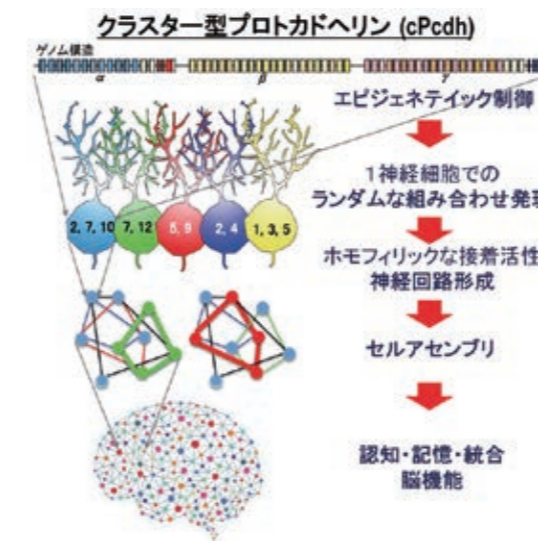


研究代表者

大阪大学  
大学院生命機能研究科  
八木 健 教授

動物の適応行動を制御する脳神経系では、神経細胞は個性的な活動を行いながら多様な神経細胞の集団的活動（セルアセンブリ）により、記憶や情報がコードされていることが明らかになってきている。脳には複雑な回路ネットワークがあり、個々の神経細胞が個性をもちながら集団的活動による機能を生みだしている。では、単一神経細胞の個性や回路形成はどのようなメカニズムによりもたらされているのであろうか？これまでのホールセルパッチクランプ法を用いた解析により、大脳皮質には単一神経細胞レベルで集団性の高い特異的回路があること、細胞系譜依存的な回路形成があることが明らかとなっている。また、大脳皮質視覚野では細胞系譜依存的に同一特徴抽出となるセルアセンブリが形成されていることも明らかになっている。さらに近年、記憶におけるセルアセンブリが経験以前にプレブ

レイとして形成・準備されていることが明らかになっている。しかし、単一神経細胞の個性獲得と特異的回路形成の分子メカニズムは未だに明らかにされていない。我々が発見した多様化細胞接着分子群であるクラスター型プロトカドヘリン（cPcdh）遺伝子群は、個々の神経細胞レベルで異なったランダムな組み合わせ発現をしており、特異的接着活性を持ち、シナプス形成に関与することが示唆されており、神経細胞の個性化やセルアセンブリ形成メカニズムに関与する分子群である可能性が示唆されている。そこで本研究では、細胞系譜依存的・回路依存的な神経細胞の個性センサスを単一神経細胞における cPcdh 遺伝子の発現と機能を中心に解析することにより、セルアセンブリの構築と遷移に関与する分子メカニズムを明らかにする。



クラスター型プロトカドヘリン（cPcdh）遺伝子群と適応脳機能  
 58種類の cPcdh 遺伝子は、免疫グロブリンと類似した可変領域と定常領域からなる遺伝子クラスターを形成しており、個々の神経細胞で異なるランダムな組み合わせ発現をしている。各 cPcdh タンパク質はホモフィリックな接着活性を持ち、シナプス形成や回路形成に関与する。

### 主要な関連論文

Uchimura A et al. (2022) Early embryonic mutations reveal dynamics of somatic and germ cell lineages in mice. *Genome Res* 32: 945-955  
 Kanadome T et al (2021) Development of FRET-based indicators for visualizing homophilic trans interaction of a clustered protocadherin. *Sci Rep* 11: 22237.  
 Hirayama T and Yagi T (2017) Regulation of clustered protocadherin genes in individual neurons. *Semin Cell Dev Biol* 69: 122-130.  
 Tarusawa E et al. (2016) Establishment of high reciprocal connectivity between clonal cortical neurons is regulated by the Dnmt3b DNA methyltransferase and clustered protocadherins. *BMC Biol* 14:103.

B01

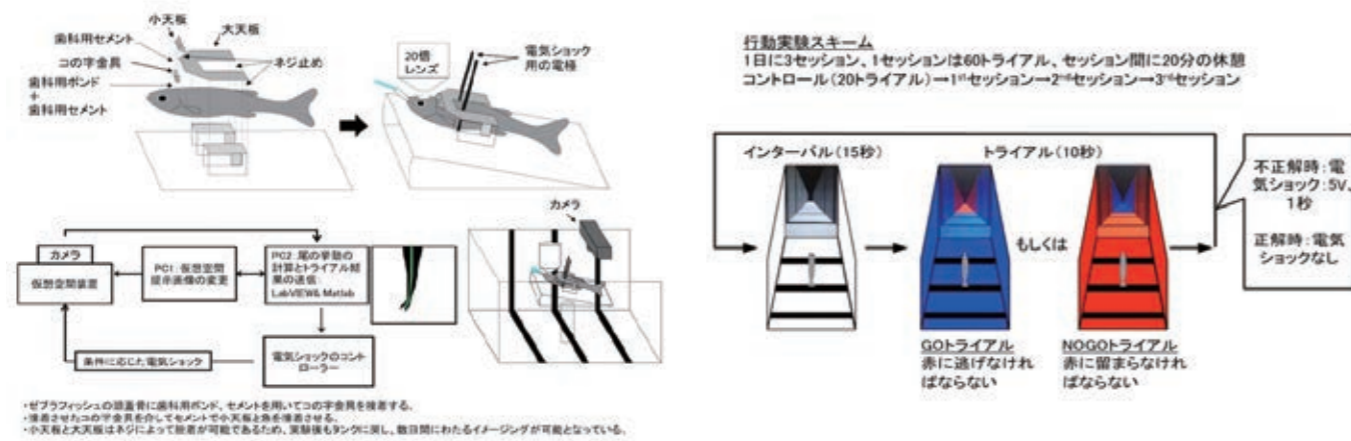
適応機能の回路遷移センサス  
能動的推論に基づく意思決定の神経回路機構の解明



研究代表者  
国立研究開発法人  
理化学研究所脳神経科学研究センター  
岡本 仁 チームリーダー

ゼブラフィッシュの終脳はその小ささにもかかわらず、基本的な構造が哺乳類の終脳と共有している。私たちは、ゼブラフィッシュ成魚専用の新しい「閉ループ仮想現実空間実験システム」を考案し（下図左）、その中で危険回避行動（下図右）を学ぶ過程において、哺乳類の大脳皮質に相当する終脳の表層部の神経細胞集団の活動がどのように変化するかを調べた結果、終脳のこの部分で、周囲の景色に付与された規則を表現する神経細胞集団と、外界の望ましい状態と現実との予測誤差を表現する神経細胞集団とが活動することを見いだしました。更に、

ゼブラフィッシュが予測誤差を最小にするように行動することを明らかにし、その行動選択が、能動的推論と呼ばれる原理に従っていることを示しました。本研究では、哺乳類の大脳基底核に相当する終脳の深部の神経細胞群の遺伝子発現プロファイルや神経結合パターンの解析を行ったうえで、各種の神経細胞ごとに神経活動のイメージングや操作を行うためのトランスジェニック系統を作成し、これらを利用して、終脳の表層と深層の神経細胞群の相互作用を解析し、能動的推論もとづく制御機構の実態をあきらかにすることを目指します。



・ゼブラフィッシュの頭蓋骨に歯科用セメント、セメントを用いてコの字金具を接着する。  
・接着させたコ字金具を介してセメントで小基板と大基板を固定させる。  
・小基板と大基板はネジによって固定が可能であるため、実験後も簡単に取り外し、数日間おけるイメージングが可能となっている。

主要な関連論文

1. Torigoe M, Islam T, Kakinuma H, Fung CCA, Isomura T, Shimazaki H, Aoki T, Fukai T, **Okamoto H.** (2022) Zebrafish capable of generating future state prediction error show improved active avoidance behavior in virtual reality. *Nat Commun.* 12(1):5712. doi: 10.1038/s41467-021-26010-7. PMID: 34588436
2. Cherng BW, Islam T, Torigoe M, Tsuboi T, **Okamoto H.** (2020) The Dorsal Lateral Habenula-Interpeduncular Nucleus Pathway Is Essential for Left-Right-Dependent Decision Making in Zebrafish. *Cell Rep.* 32(11):108143. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108143. PMID: 32937118
3. Chou M, Amo R, Kinoshita M, Cherng B, Shimazaki H, Agetsuma M, Shiraki T, Aoki T, Takahoko M, Yamazaki M, Higashijima S, **Okamoto H.** (2016) Social conflict resolution regulated by two dorsal habenular subregions in zebrafish. *Science* 352:87-90
4. Amo R., Fredes, F., Kinoshita, M., Aoki, R., Aizawa, H., Agetsuma, M., Aoki, T., Shiraki, T., Kakinuma, H., Matsuda, M., Yamazaki, M., Takahoko, M., Tsuboi, T., Higashijima, S., Miyasaka, N., Koide, T., Yabuki, Y., Yoshihara, Y., Fukai, T., **Okamoto, H.** (2014) The habenulo-raphe serotonergic circuit encodes an aversive expectation value essential for adaptive active avoidance of danger. *Neuron*, 84:1034-1048.

B01

適応機能の回路遷移センサス  
先読みと試行錯誤の行動戦略にかかわる、  
適応回路遷移の神経基盤センサス

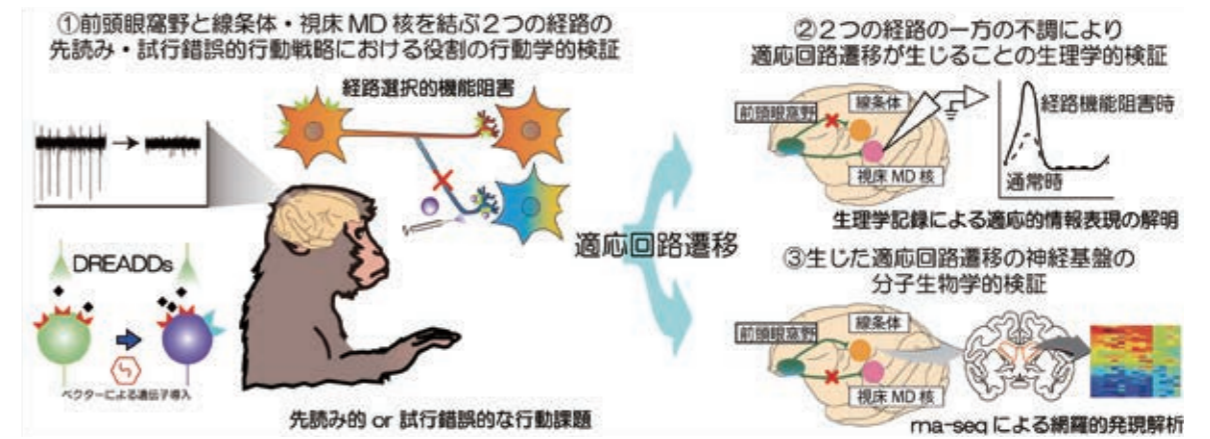


研究代表者  
量子科学技術研究開発機構  
脳機能イメージング研究部  
小山 佳 主任研究員

我々は普段、過去の経験を基にして試行錯誤的に物事を判断したり、次の状況を先読みしたりしながら最適な行動を模索している。このような行動戦略は拮抗的な関係にあり、それぞれの行動戦略にかかわる神経回路網機能の破綻により適応回路遷移が生じていることが推察されるが、その生物学的背景についてはほとんど明らかになっていない。本研究では、柔軟な行動決定に実現する神経回路網のはたらきと、精神疾患におけるその破綻の生物学的背景を明らかにするために、先読み・試行錯誤的という異なる行動戦略の選択にはどのような神経回路網がはたしているのか、そしてその破綻により生じるであろう適応回路遷移には、どのような生理学的・分子生物学的な背景があるのか？を問う。

本研究課題では、サル前頭眼窩野と線条体・視床背内側 (MD)

核を結ぶ2つの神経経路間の拮抗的な作用が、先読みと試行錯誤のいずれの戦略を用いるかの選択にかかわっているという仮説のもと、その拮抗の破綻が引き起こす適応回路遷移の生物学的基盤を、①申請者が確立した化学遺伝学的手法を用いた霊長類脳における経路選択的機能阻害法、②生理学的記録法、③rna-seqによる遺伝子の網羅的発現解析法を活用することにより検証する。それにより、前頭前野を中心とした霊長類の意思決定機構の理解を、神経回路網の相互作用とその生理・分子生物学的背景という単位での理解へと拡大・発展させることを目指す。本申請課題ではヒトに近い霊長類モデル動物による検証を行うため、得られた結果は基礎脳科学的知見にとどまらず、ヒト高次脳機能や精神・神経疾患の病態の理解に向けて大きく貢献できることが期待される。



主要な関連論文

1. Oyama K et al. (2021) Chemogenetic dissection of the primate prefronto-subcortical pathways for working memory and decision-making. *Sci Adv* 7:eabg4246.
2. Oyama K et al. (2022a) Chronic behavioral manipulation via orally delivered chemogenetic actuator in macaques. *J Neurosci* 42(12): 2552–2567.
3. Oyama K et al. (2022b) Chemogenetic disconnection of the primate orbitofrontal cortex and rostromedial caudate disrupts motivational control of goal-directed action. *J Neurosci, in press.*

B01

適応機能の回路遷移センサス  
「記憶エンGRAMセンサスによる再固定化から消去への動的な回路遷移の分子基盤の解明」



研究代表者  
東京大学大学院  
農学生命科学研究科  
喜田 聡 教授

恐怖記憶は想起後に再固定化により維持・増強されるが、再び恐怖イベントが起こらなければ安全学習である消去が誘導される。従って、この過程で「恐怖(再固定化)」から「安全(消去)」へと行動適応を導くための「恐怖記憶回路遷移」が起こる。現在、扁桃体における恐怖と消去の二種のニューロン集団の競合により恐怖記憶消去が誘導されると提唱されて世界的に研究が進んでいる。これに対して、研究代表者はこれまでの研究結果から、想起後の再固定化から消去への回路遷移が前頭前野における単一の記憶エンGRAMニューロンの機能的変化、すなわち、前頭前野の「恐怖記憶エンGRAM」が「消去記憶エンGRAM」に変化することで実行されるとの仮説を立てている。そこで、本研究

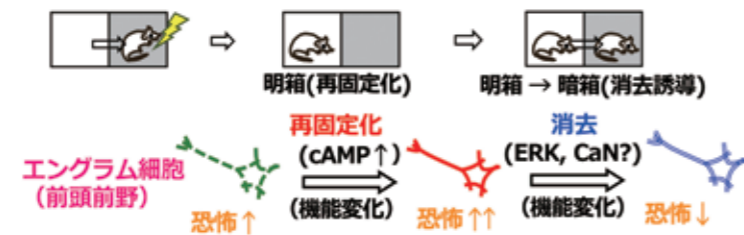
課題では、RNA-seqを中心とするオミクス解析と最新の記憶エンGRAMの細胞・シナプスレベルの同定・介入手法を基軸とした恐怖記憶エンGRAMセンサスにより、前頭前野と扁桃体を比較しつつ、この仮説を回路・細胞・分子レベルで実証することを目的とする。この解明を通して、恐怖と消去の二種のニューロン集団の競合により恐怖反応が制御されるといった既存の概念とは異なる、新たな記憶消去に至る回路遷移の制御基盤を明らかにすることを試みる。恐怖記憶制御基盤はヒトと高等動物で共通することが強く示唆されているため、本研究課題の進展は心的外傷後ストレス障害(Post Traumatic Stress Disorder; PTSD)の病態理解と治療法開発に貢献できると考えている。

本研究課題における想起後の恐怖記憶回路遷移モデル

(A) 既存モデル; 「消去エンGRAM細胞出現による恐怖抑制モデル」



(B) 新たなモデル「エンGRAM細胞の機能的変化による記憶消去モデル」



主要な関連論文

Takahashi S et al. (2021) Tumor necrosis factor  $\alpha$  negatively regulates the retrieval and reconsolidation of hippocampus-dependent memory. *Brain Behav Immun* 94: 79-88.  
Fukushima H et al. (2021) Active transition of fear memory phase from reconsolidation to extinction through ERK-mediated prevention of reconsolidation. *J. Neurosci* 41:1288-1300.  
Kida S (2020) Function and mechanisms of memory destabilization and reconsolidation after retrieval. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 96:95-106.  
Hasegawa S et al. Hippocampal clock regulates memory retrieval via Dopamine and PKA-induced GluA1 phosphorylation. *Nat Commun* 10:5766.

B01

適応機能の回路遷移センサス  
シナプス可塑性による記憶回路のダイナミクス



研究代表者  
京都大学 大学院医学研究科  
システム神経薬理  
後藤 明弘 助教

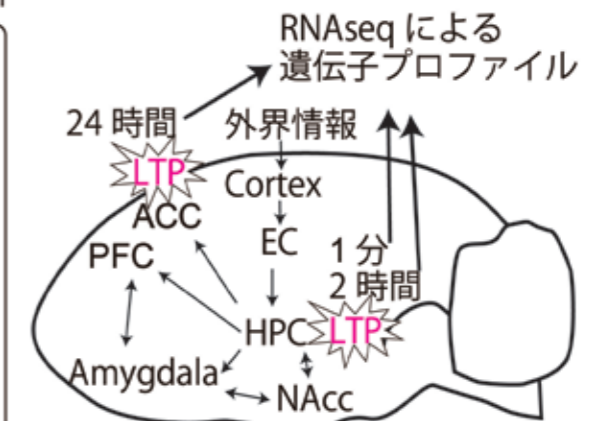
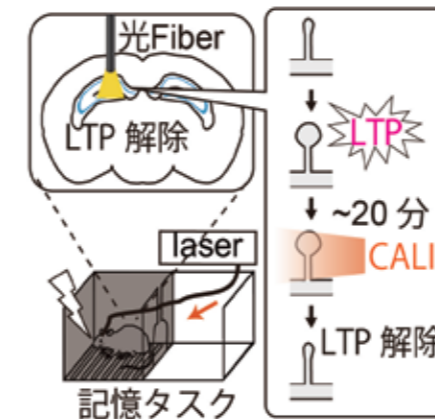
動物は外界環境の情報を学習し、その記憶に基づいて適応行動をとります。学習の際、シナプス長期増強(LTP)という現象により特定の細胞間のシナプスが強化されることで、新たな神経回路が形成され、適応行動を獲得します。このような記憶に伴う神経回路の再構築と遷移には、脳の広い領域でLTPとそれに伴う遺伝子発現の変化が重要です。しかしその詳細なメカニズムはいまだに不明な点があります。

外界からの情報はまず海馬で短期的に記憶されますが、時間が経つにつれ、大脳皮質など海馬以外の領域に移行していきます。この現象は記憶の固定化として知られています。記憶の固定化では海馬と皮質以外にも様々な脳領域が必要で、それらの領域でも同様に新たな神経回路が形成されると考えられます。

したがって本研究では、記憶の固定化に関与する様々な脳領域で、記憶回路形成に必要なLTPの詳細な時空間情報の解明とそれに伴う遺伝子発現を網羅的に解析します。

この目的のために、近年開発した独自の光遺伝学的手法(Goto et al. *Science* 2021)を用います。この手法では脳内で誘導されるLTPの時間枠と場所を詳細に解析することが可能です。本手法を用いることで、記憶の固定化に伴ってLTPが誘導される脳領域と時間枠を詳細に明らかにします。さらに、明らかにしたLTP時間枠の前後にける遺伝子発現の変化をRNAシーケンスによって検出し、学習回路の形成に必要な遺伝子発現を網羅的に解析します。以上により、記憶回路形成に重要なシナプス可塑性と遺伝子発現の詳細かつ網羅的な情報を明らかにします。

学習後のLTPの時空間解析



主要な関連論文

Horie T et al. (2018) Regulatory cocktail for dopaminergic neurons in a proto-vertebrate identified by whole embryo single cell transcriptomics. *Gene Dev* 32: 1297-1302.  
Goto A. (2022) Synaptic plasticity during systems memory consolidation. *Neurosci. Res.* in press (available online)  
Goto A et al. (2021) Stepwise synaptic plasticity events drive memory consolidation. *Science* 374(6569) 857-863.  
Goto A et al. (2015) Circuit-dependent striatal PKA and ERK signalings underlie behavioral shift in Male Mating Reaction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 112 (21):6718-23.

B01

適応機能の回路遷移センサス  
歌学習発達に伴う聴覚記憶神経回路の高次機能適応センサス

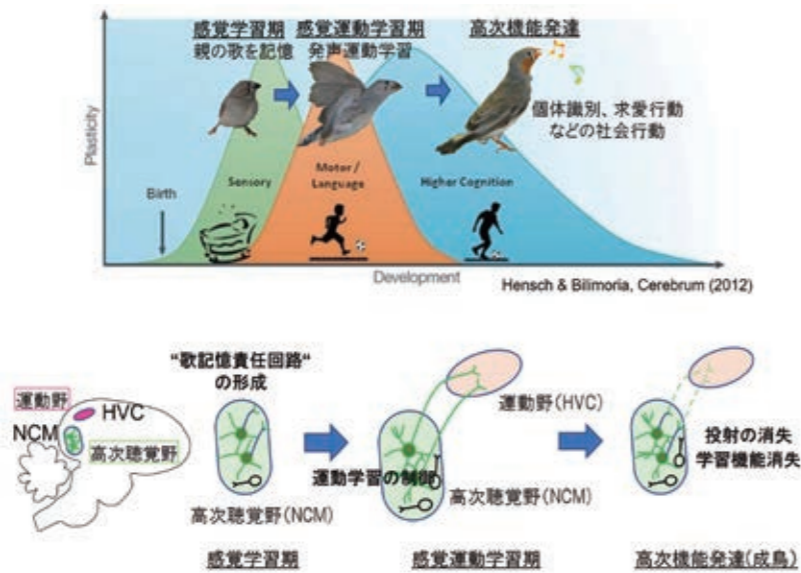


研究代表者  
沖縄科学技術大学院大学  
臨界期の神経メカニズム研究ユニット  
杉山(矢崎) 陽子 准教授

生後の発達期、「臨界期」には生得的に（遺伝的にプログラムされて）形成される神経回路に加え、外界から受ける刺激に対応し、神経回路が形成・修飾され、これに対応する様々な機能が発達する。臨界期は感覚（Sensory）、運動（Motor）、高次機能（Cognitive function）と、それぞれの機能が順に系統立って発達するように形成されており、初期の感覚神経の発達は、その後の運動、高次機能の発達を左右する。

歌を学習するトリ、ソングバードは、幼少期に親の歌を聴いて覚え（感覚学習期）、続いてこれを模倣することで歌を学習する（感覚運動学習期）。本研究ではソングバードの一種であるキンカチョウの歌学習をモデルとして用い、発達初期の聴覚経験により形成される親の歌の記憶に関わる高次聴覚野の神経回

路（“歌記憶責任回路”）が、どの様にその後発達する運動機能、高次機能を司る神経回路と繋がり、様々な機能を獲得・司るための神経回路と適応していくのか明らかにする。「歌記憶責任回路」を構成する神経細胞群と、その投射先の領域の神経細胞群を単一核 RNA-seq により遺伝子発現プロファイリングを行い、この神経回路が発達を追って歌学習、求愛行動といった高次機能に関わる他の神経回路との接続に関わる遺伝子群を同定することで、歌記憶責任回路がどのように変化・適応し、他の運動回路や高次機能回路と連携しながら様々な機能を獲得するのか、その分子基盤を明らかにする研究を行う。本研究の成果は高次機能障害といった疾患の病態生理学の理解へも貢献が期待できる。



主要な関連論文

Katic K et al. (2022) Neural Circuit for Social Authentication in Song Learning. Nat Commun: in press  
 Kudo T et al (2020) Early Auditory Experience Modifies Neuronal Firing Properties in the Zebra Finch Auditory Cortex. Frontiers in Neural Circuits 14: 63, doi: 10.3389/fncir.2020.570174  
 Araki M et al. (2016) Mind the Gap: Neural Coding of Species Identity in Birdsong Prosody. Science 354: 1282-1287  
 Yanagihara S and Yazaki-Sugiyama Y (2016) Auditory experience dependent cortical circuit shaping for memory formation in bird song learning. Nat Commun doi: 10.1038/NCOMMS11946

B01

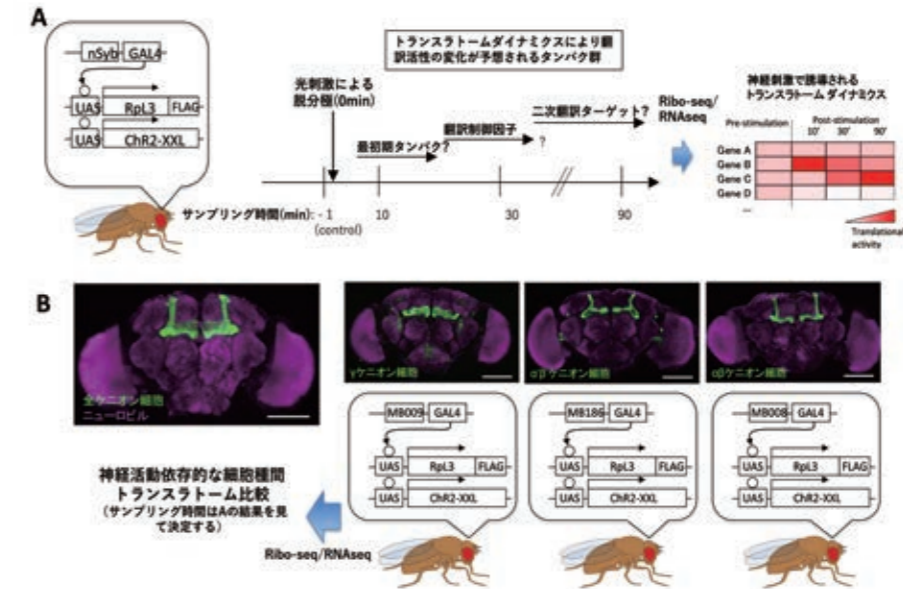
適応機能の回路遷移センサス  
トランスラトームダイナミクスから探る適応の多様性



研究代表者  
東北大学  
大学院生命科学研究所  
谷本 拓 教授

神経回路の可塑的な機能変化は動物の行動適応の根幹であり、個別シナプスから細胞集団まで異なる階層にわたり研究されてきました。経験や状態変化に応じて獲得した可塑的变化の維持には、特定細胞での新規タンパク質合成が重要であることが分かっています。しかし、可塑的变化に応じて特定の適応回路で翻訳されるべきタンパクが何であり、そのタンパクがどのように機能することで安定化するかに関する知見は未だ断片的です。さらに、長期的な可塑的变化が生じる際には転写非依存的な mRNA 翻訳が必要であることが示唆されています。このことから、適応における特定回路の分子変化を理解するためには、神経活動に応じた変化を転写だけでなく翻訳に関してもプロファイリングする系が必要となります。

本研究では、ショウジョウバエの細胞種特異的な遺伝子発現系と比較トランスラトーム・トランスクリプトーム解析を組み合わせて、神経活動依存的な転写・翻訳の経時変化を明らかにすることを目指します。特に「刺激後の時間」と「細胞種」という2変数に焦点を当て、適応回路で起こる可塑的变化をトランスラトームから解明します。具体的には、光遺伝学を用いて標的細胞を脱分極させ、活動依存的な翻訳応答の経時変化をプロファイルします。この「比較オミクス解析」により、刺激直後に翻訳活性が上昇する「最初期タンパク」や、二次的に翻訳効率が変化する標的遺伝子を網羅的に同定します。さらに神経活動前後のトランスクリプトーム・トランスラトーム応答を、複数の細胞種間で比較することにより、回路適応の細胞多様性の理解を試みます。



主要な関連論文

Menzel R. (2012) The honeybee as a model for understanding the basis of cognition. Nature Rev Neurosci 13: 758-768.  
 Modi MN et al. (2020) The Drosophila Mushroom Body: From Architecture to Algorithm in a Learning Circuit. Annu Rev Neurosci 43: 465-484.  
 Ingolia NT et al. (2009) Genome-wide analysis in vivo of translation with nucleotide resolution using ribosome profiling. Science 324(5924): 218-23.  
 Scheffer LK et al. (2020) A connectome and analysis of the adult Drosophila central brain. eLife 9: e57443.



B01

適応機能の回路遷移センサス

## 記憶遷移を担う神経回路ダイナミクスの神経ペプチドによる修飾メカニズム

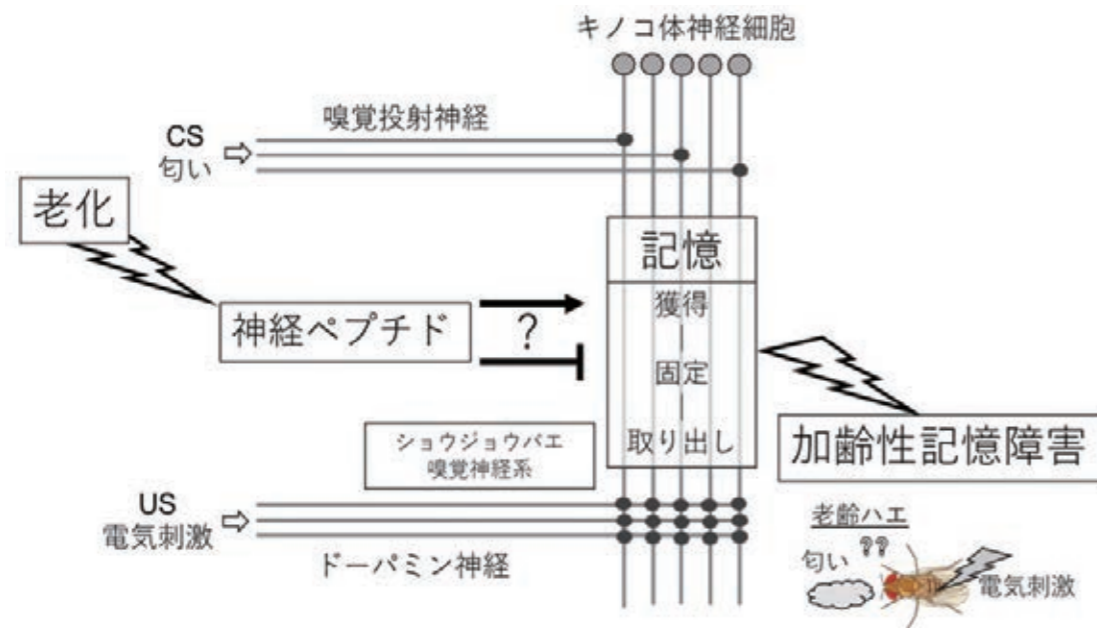


研究代表者  
千葉大学  
大学院薬学研究院  
殿城 亜矢子 講師

動物は、危険な状況を学習・記憶し、生き抜く能力をもちます。この様な動物の適応行動に必要な学習・記憶能は、加齢に伴い低下します。その原因として、神経細胞の変性・細胞死が加齢により増加することや、神経伝達物質を介したシナプス伝達が加齢により低下することに着目した研究が進展し、アルツハイマー病を含む加齢性記憶障害の創薬ターゲットとなってきました。近年、神経ペプチドもまた加齢に伴い変化し、記憶低下の原因となることが示唆されてきました。しかし、記憶形成に関与する神経ペプチドが学習・記憶能を支える神経回路にどの様に組み込まれているか、また神経ペプチドと加齢性記憶障害との関与については不明な点が多く残されています。

本研究は学習・記憶能を支える適応回路が明らかになりつつあるショウジョウバエの嗅覚記憶系を用いて、行動遺伝学や生体カルシウムイメージング手法、単一細胞群トランスクリプトーム解析を組み合わせることで、神経ペプチドが学習・記憶能を制御する神経基盤・分子機構を明らかにします。さらに、神経ペプチドの加齢性変化が記憶に与える影響を明らかにすることで、加齢性記憶障害の新たな機構の解明を目指します。

神経ペプチドによる記憶制御機構やその破綻機構を解明することは、記憶遷移を担う神経回路ダイナミクスの神経ペプチドによる修飾メカニズムの解明に繋がり、根本治療薬が存在しない認知症発症の新たな治療ターゲットを提示する重要な科学的知見となります。



### 主要な関連論文

Tonoki A et al. (2020) Appetitive Memory with Survival Benefit Is Robust Across Aging in *Drosophila*. *J Neurosci* 40: 2296-2304.  
Tanabe K et al. (2017) Age-Related Changes in Insulin-like Signaling Lead to Intermediate-Term Memory Impairment in *Drosophila*. *Cell Rep* 18: 1598-1605.  
Tonoki A et al. (2015) Aging impairs protein synthesis-dependent long-term memory in *Drosophila*. *J Neurosci* 35: 1173-80.

B01

適応機能の回路遷移センサス

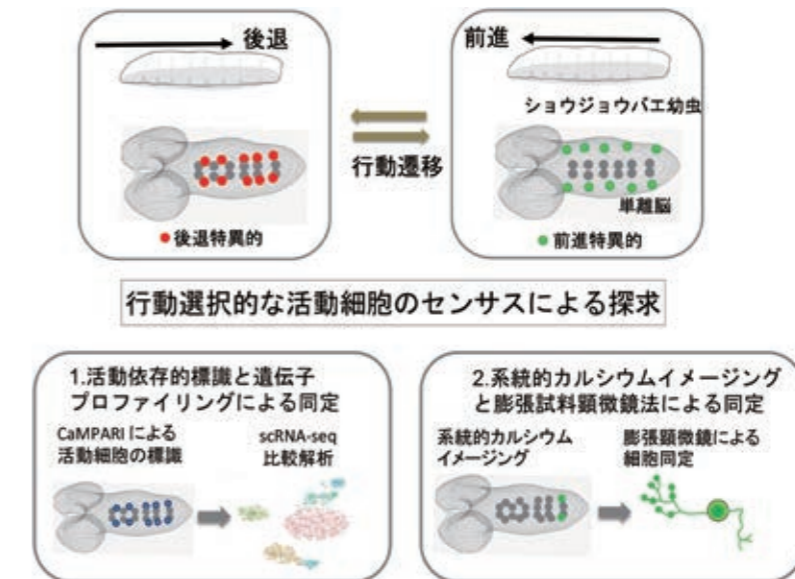
## 多様な行動を適応的に創出する回路遷移機構のセンサスに基づく解明



研究代表者  
東京大学大学院  
新領域創成科学研究科  
能瀬 聡直 教授

外界との相互作用のなかで生存に適した行動を選択することは、脳神経系の最も重要な機能です。しかしながら、細胞集団の神経活動パターンがどのようにして展開し、特定の行動の生成に結びつくのか、その仕組みは未だ明らかになっていません。本研究では、コネクティクス解析（連続電子顕微鏡画像三次元再構築）や高度な遺伝子操作が可能であり、中枢回路の構成と機能を単一細胞種のレベルで解剖可能なショウジョウバエ幼虫において、行動選択時に活動する細胞を系統的にプロファイリングすることで適応能を生む回路遷移の仕組みを探ります。このため、幼虫が状況に応じて前進と後退という逆方向の移動運動を切り替える系をモデルとしたセンサス研究を行います。

これまでに、感覚-運動回路の両端に存在する回路要素、すなわち感覚入力を受け前進/後退運動を司令する Wave ニューロンと、前進/後退の運動出力を担う神経回路を明らかにすることに成功しています。そこで本研究では両者の間に存在し、回路遷移において決定的な役割を果たすような候補細胞をセンサスによる網羅的な探索により同定します。具体的には、1) 活動依存的に色変換する蛍光タンパク質 CaMPARI2 による標識・単離と単一細胞 RNA-seq による行動間比較遺伝子プロファイリング、2) 膨張試料顕微鏡法を用いたカルシウムイメージング試料における細胞同定、の2つの研究計画を推進することで、神経細胞の活動と ID を結びつけ、適応脳機能の原理を名前のついた細胞からなる回路レベルで理解することを目指します。



### 主要な関連論文

Zeng X et al. (2021) An electrically coupled pioneer circuit enables motor development via proprioceptive feedback in *Drosophila* embryos. *Current Biology* 31: 5327-5340.  
Hiramoto A et al. (2021) Regulation of coordinated muscular relaxation by a pattern-regulating intersegmental circuit. *Nature Commun.* 12: 2943.  
Kohsaka H et al. (2019) Regulation of forward and backward locomotion through intersegmental feedback circuits in *Drosophila* larvae. *Nature Commun.* 10: 2654.  
Takagi S, Cocanougher BT, Niki S, Miyamoto D, Kohsaka H, Kazama H, Fetter RD, Truman JW, Zlatić M, Cardona A, \*Nose A. (2017) Divergent Connectivity of Homologous Command-like Neurons Mediates Segment-Specific Touch Responses in *Drosophila*. *Neuron* 96(6):1373-1387.

B01

適応機能の回路遷移センサス

## 前頭前皮質-線条体回路を構成する細胞の機能的活動特性の精査

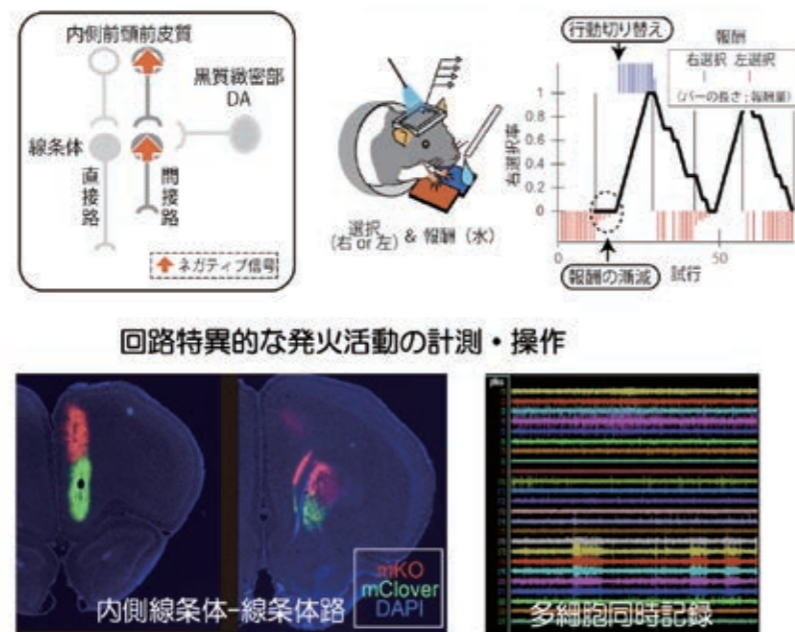


**研究代表者**  
京都大学  
ヒト行動進化研究センター  
野々村 聡 特定助教

大脳皮質-基底核回路は、適応的な行動選択を行うために、様々なシグナルを伝達する。前頭前皮質から線条体への神経路は、報酬に基づく意思決定に関与するさまざまな情報を送る重要な経路であるが、中でも内側前頭前皮質 (mPFC) は、報酬の損失などのネガティブな情報を特異的に処理することが示唆されている。線条体もまた意思決定に関わるシグナルを伝達しており、主に直接路と間接路と呼ばれる2つの経路を構成する細胞が、報酬または無報酬に選択的に応答する特性を持っている (Nonomura et al., 2018)。こうした報告は、mPFCおよび間接路細胞がネガティブな情報を特異的に処理している可能性を示している。近年、直接路および間接路の固有の活動特性は、従来支持されてきた黒質緻密部からのドーパミン作用に加えて、大脳皮質からの入力

であることがわかってきている。しかしながら、技術的な制約もあり、大脳皮質からのどのような入力、直接路および間接路細胞の固有の活動特性を決めているのかは未だ不明である。

本計画では、光遺伝学的手法と多細胞同時記録を用いた細胞タイプ特異的な発火活動記録と、ネガティブな情報処理機能に焦点を当てた行動課題「報酬の減衰に基づく行動選択課題」を組み合わせることで、mPFC細胞のうち、線条体へ投射をする細胞がどのような活動特性を示すのかを明らかにすることを目指す。また、解像度をより一層高めてmPFC-線条体回路の活動特性を調べするために、線条体に投射をするmPFCの細胞が、直接路または間接路のどちらに投射をしているのかを区別するための実験系の構築をする。



### 主要な関連論文

Nonomura S and Samejima K. (2019) Neuronal Representation of Object Choice in the Striatum of the Monkey. *Front. Neurosci.*, 13, 1283  
Nonomura S et al. (2018) Monitoring and Updating of Action Selection for Goal-Directed Behavior through the Striatal Direct and Indirect Pathways. *Neuron* 99: 1302-1314.  
Nonomura S et al. (2017) Continuous membrane potential fluctuations in motor cortex and striatum neurons during voluntary forelimb movements and pauses. *NEUROSCIENCE RESEARCH* 120: 53-59.

B01

適応機能の回路遷移センサス

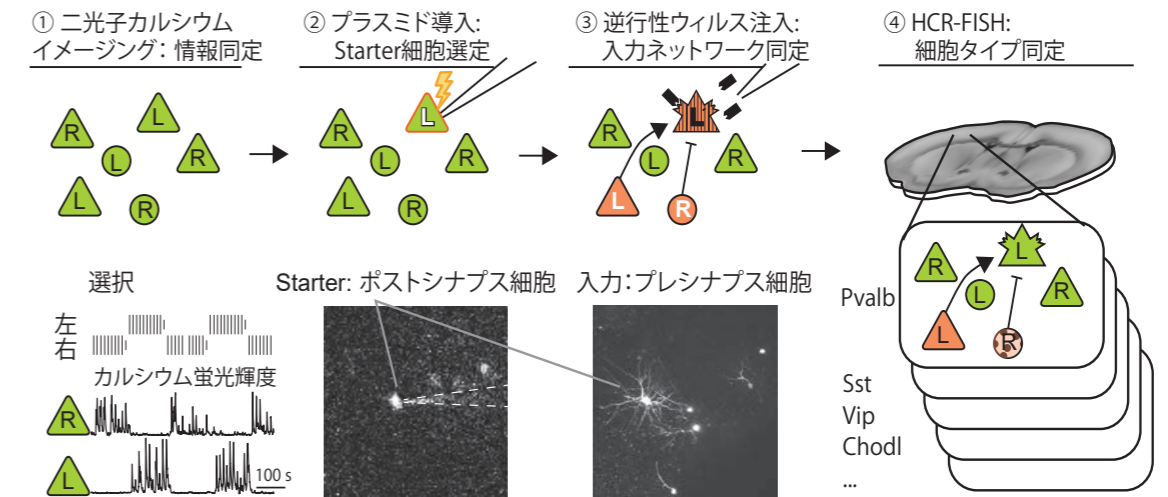
## 逆行性バーコーディングによる局所神経回路構造の解明



**研究代表者**  
京都大学大学院医学系研究科  
生体情報科学講座  
濱口 航介 講師

神経細胞は大きく分けて興奮性・抑制性という2タイプ、その下に多様なサブタイプを持ち、それぞれが独自の神経回路接続を持つと考えられます。RNA-seqや蛍光 in-situ hybridization (FISH) は細胞の持つ遺伝子発現パターンを調べる事ができる強力な手法ですが、神経細胞同士の結合情報を欠いています。本研究では、2光子カルシウムイメージングを用いた神経細胞の情報同定、狂犬病ウイルスを用いた入力ネットワーク同定、さらに

RNA-seqやFISHによる細胞タイプ同定を行うことで、情報と回路、分子発現を結びつけます。具体的には、意思決定課題を行うマウスの大脳皮質高次運動野を対象に、将来の行動・運動を表現する短期記憶を担う局所回路構造の解明を目指します。さらにバーコードを付与した遺伝子欠損型狂犬病ウイルスを用いることで、大規模に情報・回路・分子発現を同定できる手法の開発を行います。



### 主要な関連論文

Hamaguchi K, Tanaka M, Mooney R, "A Distributed Recurrent Network Contributes to Temporally Precise Vocalizations", *Neuron*, 91 (3), 680-93, 2016.  
Hamaguchi K, Tschida KA, Yoon I, Donald BR, Mooney R, "Auditory synapses to song premotor neurons are gated off during vocalization in zebra finches", *eLife*, 3, e01833, 2014.  
Hamaguchi K, Mooney R, "Recurrent Interactions between the Input and Output of a Songbird Cortico-Basal Ganglia Pathway Are Implicated in Vocal Sequence Variability", *J. Neuroscience*, 2012, 32(34): 11671-11687.

B01

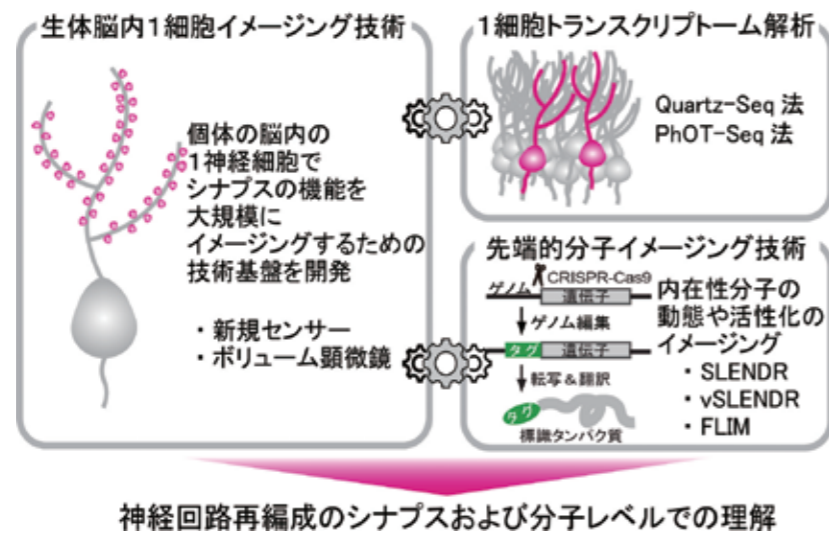
適応機能の回路遷移センサス  
生体脳内1細胞での適応回路再編成の  
時空間分子メカニズムの解明



研究代表者  
新潟大学  
脳研究所  
三國 貴康 教授

経験依存的な脳内神経回路の再編成は、生後の正常な発達、外部環境への適応や様々な学習・記憶に不可欠であることが知られている。しかしながら、このような神経回路の再編成がどの細胞のどのシナプスにおいて、どのような分子メカニズムで起こっているのかは十分にわかっていない。本研究では、本研究者が開発した生体脳内1細胞でのゲノム編集・分子イメージング技術 (SLENDR/vSLENDR: Mikuni et al., Cell 2016; Nishiyama et al., Neuron 2017)、大規模スパイン機能解析プラットフォーム、および2光子蛍光寿命イメージング技術などの先端イメージング技術群と、微量のサンプルから高精度にRNAseq解析できる

Quartz-Seq法とPhOT-Seq法による1細胞トランスクリプトーム解析を組み合わせることで、マウスの生体脳内1細胞でシナプスの構造と機能を大規模かつ定量的にモニターするための技術基盤を開発する。そのうえで、感覚遮断による神経回路の再編成において、回路の再編成が起こる細胞の分子的特徴を明らかにし、さらに、回路再編成の時間的および空間的な分子メカニズムを脳内1細胞・シナプスレベルの解像度で解明することを目指す。本研究により、適応回路センサスの様々な研究に資するイメージング技術プラットフォームが確立し、様々な適応回路メカニズムのシナプスレベルおよび分子レベルでの解明に役立つことが期待される。



主要な関連論文

Mikuni T†, Uchigashima M. (2020) Methodological approaches to understand the molecular mechanism for structural plasticity of dendritic spines. Eur J Neurosci 54(8):6902-6911.  
 Nishiyama J\*, Mikuni T†, Yasuda R†. (2017) Virus-mediated genome editing via homology-directed repair in mitotic and postmitotic cells in mammalian brain. Neuron 96(4):755-68.  
 Mikuni T et al. (2016) High-throughput, high-resolution mapping of protein localization in mammalian brain by in vivo genome editing. Cell 165(7):1803-17.  
 Mikuni T et al. (2013) Arc/Arg3.1 is a postsynaptic mediator of activity-dependent synapse elimination in the developing cerebellum. Neuron. 2013; 78(6):1024-35.

C01

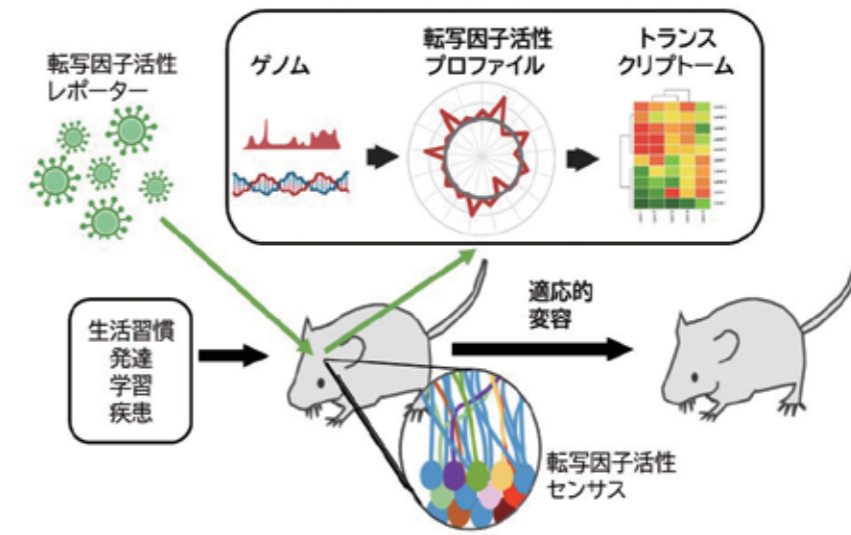
適応回路センサス技術開発と理論構築  
脳変容メカニズムの解明のための転写因子活性センサス



研究代表者  
東北大学  
大学院生命科学研究所  
安部 健太郎 教授

動物の適応的な行動を可能にする神経系の可塑的变化の過程では、脳内細胞が経験・活動・病態依存的に発現する遺伝子を変化させます。近年のシーケンス技術関連の技術革新によって、ゲノム情報や、脳の細胞が発現するトランスクリプトームとその変化については多くの知見が得られるようになりました。一方で、本来は同じゲノムをもつ細胞がそれぞれに個性を獲得し、経験に応じてそのトランスクリプトームが変化する機構や、記憶・学習や疾患など、生体の適応的变化の過程においてトランスクリプトームが変容していく機構については、不明な部分が多いのが現状です。転写因子は、遺伝子の発現を直接制御することにより、ゲノムからトランスクリプトームを作り出し、生物の

適応的变化における変容過程を司りますが、既存の技術では成体脳内において転写因子の活性を測定することは困難です。最近我々は、成体脳内において細胞が内在に発現する多数の転写因子の転写制御活性を定量解析し、転写因子活性プロファイルとして解析する技術を確立しました。本研究では、本技術を発展させ、成体脳における単一細胞での複数の転写因子活性の測定法を確立し、単一細胞トランスクリプトーム情報と単一細胞転写因子活性プロファイルを統合的にマルチオミクス解析を行います。本研究で確立する転写因子活性センサスにより、脳機能変容に関わる神経回路を転写因子活性を指標に明らかにし、その機能を実験的に解明します。



主要な関連論文

Abe H et al. (2022) PCR-based profiling of transcription factor activity in vivo by a virus-based reporter battery. iScience, 25(3):103927.  
 Abe K et al. (2015) Transgenic songbirds with suppressed or enhanced activity of CREB transcription factor. PNAS, 112(24):7599-604.  
 Abe K et al. (2011). Songbirds possess the spontaneous ability to discriminate syntactic rules. Nat. Neurosci, 14(8):1067-73.

C01

適応回路センサ技術開発と理論構築

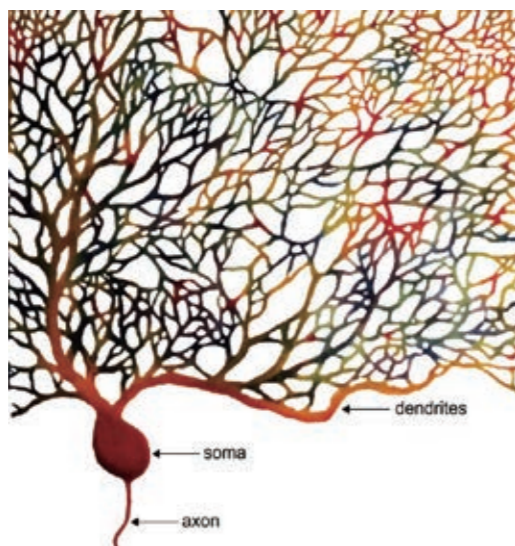
# Simultaneous voltage and calcium imaging and mRNA extraction from single neurons in-vivo



**研究代表者**  
Okinawa Institute of Science and Technology  
Graduate University (OIST)  
Christopher Roome Staff Scientist

Neurons are the basic building blocks of the nervous system. Understanding their function in the living animal is essential for understanding the nervous system and curing neurological diseases. For a deeper understanding of neuronal function, it is necessary to record multidimensionally in the awake behaving animal. Additionally, to connect form with function, it is essential to reconstruct their complete 3D structure and to determine their protein expression pattern. In our previous work I was able to record functional activity by imaging voltage and calcium signals in cerebellar Purkinje neurons in awake animals with unprecedented spatial and temporal resolution. I have also developed a technique which allows access to neurons in vivo, for electrophysiology, pharmacological

manipulation and/or mRNA extraction. Together, this allows us to acquire functional and structural data from Purkinje neurons and afterwards extract mRNA from their soma. I will provide collaborators with mRNA samples to solve the following problem: Purkinje neurons have previously been considered a homogeneous cell type. The expression pattern of a few proteins and their complex signaling patterns, however, tell us this is not the case and the relationship between their unique protein expression and complex signaling patterns remains undetermined. By combining functional recording and mRNA screening techniques it will be possible to identify the different types of Purkinje neurons based on their functional activity and protein expression patterns.



主要な関連論文

1. Roome CJ, Kuhn B, "Dendritic coincidence detection in Purkinje neurons of awake mice", eLife. 2020, Dec 21.
2. Roome CJ, Kuhn B, "Simultaneous dendritic voltage and calcium imaging and somatic recording from Purkinje neurons in awake mice", Nature Communications. 2018, Aug 23;9, 3388.
3. Roome CJ, Kuhn B, "Chronic cranial window with access port for repeated cellular manipulations, drug application, and electrophysiology", Front. Cell. Neurosci. 2014, Nov 11;8:379.
4. Roome CJ, Kuhn B, "Voltage imaging with ANNINE dyes and two-photon microscopy of Purkinje dendrites in awake mice", Neuroscience Research. 2019, Nov 20.

C02

適応回路センサ技術開発と理論構築

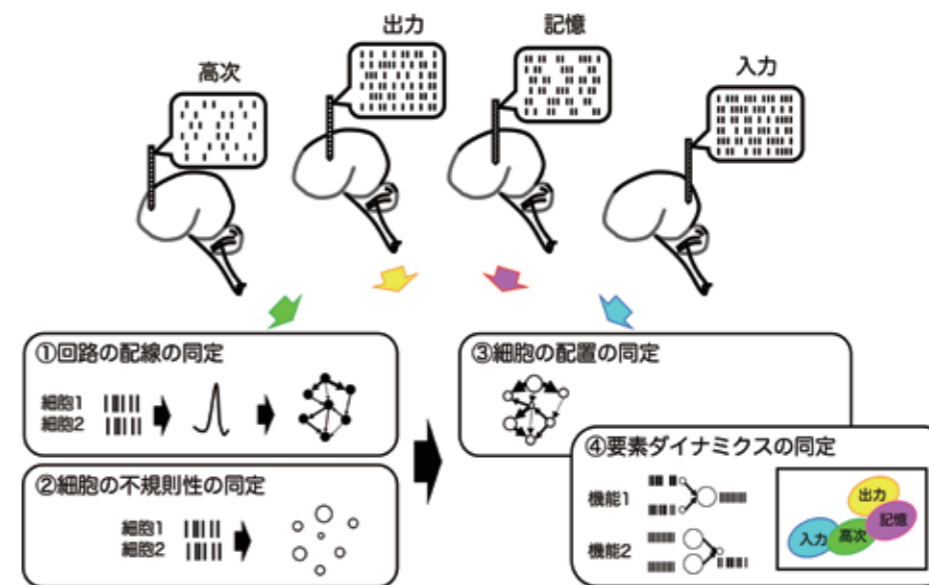
# 構成細胞のスパイク統計特性に着目した適応機能の要素回路抽出法の開発



**研究代表者**  
立命館大学  
情報理工学部  
坪 泰宏 准教授

適応脳機能を担う脳神経回路において、いつ、どの領域・層で、どの細胞が、どのようにして、「何が起ること」が要素なのかを明らかにすることためには、脳神経回路のネットワーク配線のような静的な構造を調べることはもちろん、その神経回路で実現される動的な構造を、要素ダイナミクスとして抽出することが重要になります。神経回路は、主にスパイクを介して情報伝達を行っているため、要素ダイナミクスを抽出するためには、要素回路を構成している神経細胞の、スパイクに関する機能的特性の多様性を考慮することが重要になります。従来は、同時計測される神経活動が小規模であったため、多様性を扱う際には「分類」することが主でした。近年、高集積電極等によって大規模神

経活動が得られるようになり、多様性を多様なま「分布」として扱うことが可能になりつつあります。そこで本研究では、神経細胞のスパイク時系列の統計特性の多様性に着目し、連続的な個性をもった神経細胞たちが、要素回路上でどのような立ち位置で、どのように振舞っているのかについて、入力機能、出力機能、高次機能、記憶機能によってどのように異なるのかを解析することで、適応脳機能を担う脳神経回路から、その要素ダイナミクスをあぶりだすことを目指します。また、本研究で得られると期待される知見は、素子の仕様の画一化が求められてきた人工デバイス開発分野に対しても、不均質な素子を特長として生かせる方法の提案につながる可能性を秘めています。



主要な関連論文

Kato M et al. (2022) Spatiotemporal dynamics of odor representations in the human brain revealed by EEG decoding. PNAS 119: e2114966119.  
Mochizuki Y et al. (2016) Similarity in Neuronal Firing Regimes across Mammalian Species. J Neurosci 36: 5736-5747.  
Tsubo Y et al. (2012) Power-law inter-spike interval distributions infer a conditional maximization of entropy in cortical neurons. PLoS Comput Biol 8: e1002461.  
Tsubo Y et al. (2007) Synchronization of excitatory neurons with strongly heterogeneous phase responses. Phys Rev Lett 99: 228101.

## 第2回適応回路センサ領域会議・参加記

執筆：瀬戸川 将

静岡県の伊豆半島南端に位置する伊豆今井浜東急ホテルにて10月27日から29日まで、第2回適応回路センサ領域会議が開催されました。2021年より始動した当領域の活動は、これまで新型コロナウイルスの感染状況を踏まえてオンライン開催が続いてきたため、今回が初めての現地開催でした。また、今回の班会議では計画班員と公募班員を含めて、北は北海道から南は沖縄に至るまで全国から総勢69名の参加がありました。そのため本会議では、コロナ感染症対策には特に気を配っており、参加者全員が毎朝抗原検査を行うなどの感染症対策のもとで開催されました。

領域会議では、29班の代表者による発表が3日間に渡って行われ、各班の研究計画の概要について発表がありました。最新の知見や先端技術を盛り込んだ代表者の発表には、終始圧倒されるとともに、非常に良い刺激を受けました。会議に参加して実感したことは、達成目標である適応脳機能の仕組みの理解に向けて、本領域が学際性や多様性に富んだメンバーで構成されていたことです。例えば領域メンバーは、行動神経科学、神経解剖学、神経発生、ゲノム生物学、神経計算論などを専門とした、若手からシニアに至るまで幅広い世代の研究者によって構成されていました。また本領域では、マカクザルやマウス・ラット、ショウジョウバエ、ホヤ、サンゴなどの多彩な生物種を用いており、研究対象とする生物学的階層も分子レベルから行動レベルまで実に多様でした。そのため、質疑応答では世代、専門分野、研究対象の垣根を越えて、それぞれの視点から鋭い指摘や闊達な意見交換が行われていた点は印象に残っています。また会議中に印象的だったことは、ある若手研究者が本領域のプロジェクトを進める上で問題となっている点を領域メンバーに対して質問した際に、様々な専門分野の研究者の助言や提案があり、議論が行われたことでした。このように、若手研究者が気兼ねなく質問可能な雰囲気も本領域の強みであると感じると同時に、それぞれの班が個々にプロジェクトを進めるだけでなく、各班同士が有機的な繋がりを持って研究を進めることが、領域の達成目標である適応脳機能を担う回路構築と回路遷移の仕組みの解明に向けて重要であると肌で感じる事が出来ました。

今回の領域班会議では、男女共同参画を促すための新たな試みとして保育士である講演者が参加し、宿泊施設内に託児スペースが設けられていました。私には2歳の息子がおりますが、たとえ数日の出張でさえも妻のサポートなしでは難しい状況です。夫婦で共に研究者の場合や、日頃から研究と育児をこなしている研究者の場合では尚のこと、会議や研究会への出席が大きな負担となるだけでなく、

参加自体を諦めることがあるかもしれません。今回は初の試みであり試験的な意味合いもあったかもしれませんが、このようなサポートは男女共同参画を推進する上で大きな助けになるのではないかと感じました。



領域班会議の様子

また私個人の話としては、コロナ感染症拡大以降、学会や会議の殆どをオンライン参加にしていたため、実に2年半ぶりの対面形式の会議への参加となりました。昨今では学会や会議がオンラインで実施されることが当たり前となり、移動などに時間を割かれることなく、研究室から世界中の情報を得ることが出来るようになりました。これはある意味、仕事の効率化や生産性の向上に繋がっているとも考えられます。一方で、オンライン参加では時間的、物理的な制約も多く、研究の細部に渡って議論することが難しいと感じていました。今回の領域会議では、会議中や懇親会でももちろんのこと、朝食や夕食、温泉に入浴中でさえも研究に関する話を徹底的に議論することができ、対面かつ宿泊形式の会議の強みを実感しました(なんとお昼にはランチョンセミナーも開催されました)。また、私は所属研究室から一人で参加したこともあり、他の機関の研究者と相部屋でした。このような機会がなければ中々お話しすることが出来ない先生と就寝する間際まで、様々な話題に関してじっくりとお話出来たことは現地開催された今回の領域班会議での大きな収穫の1つだったと思っています(お付き合い頂き本当にありがとうございました)。さらに、今回の領域会議には同世代の若手研究者も多く参加しており、約2年ぶりにお互いの研究や現状も含めてお話しすることが出来ました。同世代の活躍を知ることで、私自身もより一層研鑽を積んでいかなければと改めて気を引き締める良い機会になりました。

最後に、磯村領域代表のお話の中で昨今の研究情勢に関するお話がありました。その中で、世界トップの研究機関で最先端技術を駆使して進められる圧倒的な研究を、下田に来航した黒船に例え、この戦力差に対抗する手段の1つとして適応回路センサ領域を立ち上げたというお話は特に印象に残りました。公募班を含めた初めての領域会議ではありましたが、既に多彩な研究分野、世代、生物種、技術を有する研究室が議論や共同研究を通して有機的ネットワークを形成し、適応的に領域目標へ向かって突き進むさまは、正に適応回路センサそのものであるように感じました。私自身も微力ではありますが、領域の発展に貢献できるように頑張ると共に、成長していきたいと思います。



大阪公立大学  
大学院医学研究科 神経生理学  
小林班  
瀬戸川 将 特任助教

大脳基底核における手続き記憶の学習メカニズムについて研究しています。現在は、自由行動下のラットに多領域同時大規模神経活動記録法を線条体広域に適用し、学習過程において情報処理が連続的に変化する仕組みを調べています。将来的に多様な学習に関わる大脳基底核ループの機能を統一的に理解する基本原理の解明を目指すべく、日々研究に取り組んでいます。

## 家族同伴の領域会議に参加して

執筆：佐々木 拓哉、佐々木 (久我) 奈穂子

今回の領域会議では、託児室を設置いただき、我々と子供2名(4.5歳男と1.5歳女)の家族同伴で参加しました。欧米では、家族同伴での学会参加が良く見られますが、日本ではまだそのような風潮は定着していません。しかし日本でも、ワークライフバランスが重視される時代になってきたこともあり、今回は家族同伴の領域会議参加を実践してみることにしました。学術変革の領域会議としては、おそらく前例がない試みであり、今後の領域会議の在り方を考える上でも参考になるかもしれません。本稿では、我々の体験をいくつかの面から列挙いたします。

### 1. 託児室と会議参加について

今回は計4名の子供が託児室を利用しました。託児室そのものは広く(景色も良く、図1)、十分すぎる環境でした。ホテル内にもキッ



筆者が宿泊した部屋から撮影した下田の海。見渡す限りの水平線は絶景でした。



休憩時間に下田の海をバックに撮影、中央に領域代表の磯村先生、左から4番目が筆者

ズルームはありましたが、これだけでは終日の託児は不可能だったと思います。また、保護者が両方も会議に参加する場合、監督者(保育士など)が必要となります。今回は事務局のご尽力で、療保園代表で保育士の先生(図2)にもご協力いただき、最高の環境を整備していただきました。事務局の皆様には感謝しかありません。

各ご家庭が検討すべき事としては、子供自身が保育者や周りの子供にどれだけ馴染める性格か、という点が重要になりそうです。これは年齢や個性によるところが大きいと思います。親のほうは、託児室に子供を預けながらの参加になるので、呼び出されるかもという緊張感がありますが、妻の立場から言えば、5年以上参加できなかった対面の発表を聞くことができ、非常に良い勉強になりました。私と妻のトータルで考えれば、いつもよりもサイエンスの勉強ができ、プラスの面が非常に大きい会議でした。

## 2. 移動について

今回の領域会議は伊豆でした。我々は仙台から電車を乗り継ぎ、片道4時間程度でした。小さい子連れで旅行をされた方はご経験の通り、この移動時間は、負担が大きいことは確かです。幸い、周りの乗客の方々が、寛容な目で見守ってくださったことに救われました。現地に着いてしまえば、普段にはない景色や環境があり、大人も子供も非常に良い経験になることは間違いありません。各ご家庭が検討すべき事は、長時間の移動に子供が耐えられるか(これも年齢や性格にもよると思います)、会場の環境や雰囲気や家族全員が楽しめるか、という点になるかと思えます。

## 3. まとめ

全体として、領域会議は普段より忙しかったのですが、少し時間が経って冷静に考えると、研究者かつ母親である妻の立場では特に、普段できない経験ができたこと、さらにサイエンスの理解も深められたという点で、プラス面が非常に大きかったと思います。

子供同伴とは言っても、我々は様々な家庭の一パターンに過ぎませんので、本稿はあくまでも参考までに捉えて頂ければと思います。上述の通り、一番重要なのは、子供がどれほど新奇環境に適応できるか、年齢や性格を考慮することだと思います。例えば、うちの場合でも、上の子供1人だけの参加だったら、だいぶ楽だったと思います。また、片方の親だけで会議に参加して、移動中や滞在中に監督を交替できない場合などは、まったく違った経験になることと思います。一方で、小学生以上の子供がいるご家庭は、簡単に学校を休めないかもしれませんので、別の方策が重要になるのかもしれない。

今回は、初の試みということで、子連れでの参加は我々ともう一組のご家族だけでした。私自身は周りからどう思われているかという点が気になりましたが、寛容な参加者の皆様のおかげで、無事に終えることができました。領域会議はサイエンスの交流を第一目的とした場ではありますが、ワークライフバランスや家族同伴とどのように相容れていくことができるか、ぜひ参加者の皆様からも様々なご意見をいただければと思います。実践をした我々としては、様々な意見や議論をしていただくことが一番有難いです。

最後に、このような前例のない機会を提供いただきました領域代表の磯村先生、事務局の碓合様、平様に深くお礼申し上げます。また、我々を見守っていただきました会議参加者の皆様にお礼申し上げます。

今回の試みが、領域会議の将来の在り方を考える布石になれば幸いです。

東北大学大学院薬学研究所  
佐々木 拓哉  
佐々木 (久我) 奈穂子 (学振研究員RPD)



図1 託児室の様子



図2 会議内で研究者のワークライフバランスについて講演される保育士の久保保先生

## 研究成果

研究計画班 B01

佐藤 暢哉

Kitano K, Yamagishi A, Horie K, Nishimori K, Sato N.,  
"Helping Behavior in Prairie Voles: A Model of Empathy and the Importance of Oxytocin"  
iScience. 25(4): 103991. (2022)

佐々木 拓哉

Kuga N, Abe R, Takano K, Ikegaya Y, Sasaki T.,  
"Prefrontal-amygdalar oscillations related to social behavior in mice"  
eLife. 11: e78428. (2022)

久原 篤

Motomura H, Ioroi M, Murakami K, Kuhara A, Ohta A.,  
"Head-tail-head neural wiring underlies gut fat storage in Caenorhabditis elegans temperature acclimation"  
PNAS. 119 (32) e2203121119. (2022)

安部 健太郎

Yamamoto H, Abe K.,  
"Protocol for viral vector-mediated measurement of transcription factor activity of mouse brain"  
STAR Protoc. 3(3): 101633. (2022)

濱口 航介

Hamaguchi K, Aoki-Takahashi H, Watanabe D.,  
"Prospective and Retrospective Values Integrated in Frontal Cortex Drive Predictive Choice"  
PNAS, 119, e2206067119. (2022)

松下 夏樹、小林 和人

Matsushita N, Nishizawa K, Kato S, Iguchi Y, Fukabori R, Takeuchi K, Miyasaka Y, Mashimo T, Kobayashi K.,  
"Catecholaminergic cell type-specific expression of Cre recombinase in knock-in transgenic rats generated by the Combi-CRISPR technology"  
J Neurosci Methods. 381:109707. (2022)

公募研究班 A01

公募研究班 C01

公募研究班 B01

研究計画班 B01

## 総説・書籍

研究計画班 B01

小林 和人

Kobayashi Ke, Kato S, Kobayashi Ka.,  
HiRet/NeuRet vectors: lentiviral system for highly efficient gene transfer through retrograde axonal transport.  
In Neuromethods, Viral vectors for optogenetics and chemogenetics (ed. Eldridge, M.), vol. 195, chapter 2, pp. Humana Press Inc., New York. in press.

## メディア掲載、出演情報など 新聞

研究計画班 C01

郷 康広

ヒューマニエンス 40億年のたくらみ「遺伝子」その多様性はガラクタから  
<https://www.nhk.jp/ts/X4VK5R2LR1/episode/te/JZ73ZRWGR7/>

研究計画班 B01

佐々木 拓哉

2022年6月7日 河北新聞 「社交性の脳のメカニズム 解明に光」  
2022年6月25日 仙台放送 「うつ症状のメカニズム解明へ 特徴的な「脳波パターン」とは…」  
<https://www.fnn.jp/articles/-/378177>

ニュース報道

<https://news.mynavi.jp/techplus/article/20220527-2353021/>

公募研究班 A01

久原 篤

2022年9月16日 科学新聞 「温度変化に対応する線虫 神経細胞が腸の脂質量調整」  
2022年10月21日 読売新聞 「気温変化から生命維持 線虫で仕組み解明」  
2022年8月9日 環境情報メディア 環境展望台 「高等動物共通のメカニズムか？ 寒暖の記憶(脳)が脂肪量(腸)を変える！」  
<https://tenbou.nies.go.jp/news/jnews/detail.php?i=34243>  
2022年10月31日 Science Japan  
「Konan University clariUes that nematodes respond to temperature changes by regulating intestinal fat」  
<https://sj.jst.go.jp/news/202210/n1031-03k.html>

令和3年度～令和7年度 学術変革領域研究 (A)

神経回路センサスに基づく適応機能の構築と遷移バイオメカニズム

## 適応回路センサスニュースレター第2号



発行日：令和5年1月30日

編集人：藤山 文乃

発行人：磯村 宜和

「適応回路センサス」領域事務局

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科細胞生理学分野

〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45 M&Dタワー17F

E-mail : acc-jimu.phy2@tmd.ac.jp

<https://ac-census.org/>