

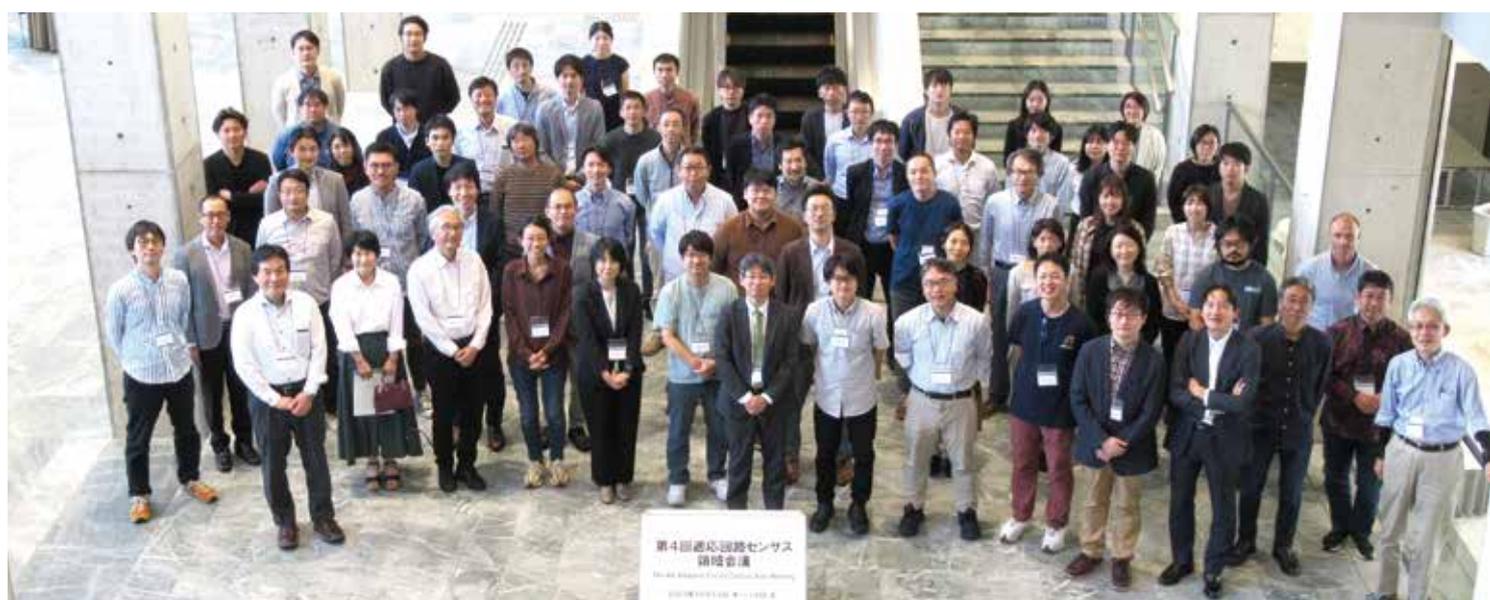
文部科学省科学研究費補助金 令和3年度～令和7年度学術変革領域研究 (A)

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. **03**



Contents



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

適応回路センサスニュースレター

vol.03

領域代表挨拶 01

参加記

適応回路国際シンポジウム2023参加記 03

第4回適応回路センサス領域会議・参加記 04

3領域若手合同シンポジウム参加記 05

研究成果 PICK UP

ストレスへの適応にかかわる
神経メカニズムを解明 07

海馬の神経回路に記憶を固定するための
新しいメカニズムを解明 08

ニューロンにおける細胞間認識の可視化に成功 09

トラウマ記憶はどのようにして
脳内に作られるのかを解明
～光と機械学習で脳神経細胞
ネットワークレベルの変化を検出可能に～ 11

最近の成功を活かして
適切な行動を選択する脳の仕組みを解明
～成功への期待が大脳基底核の活動を高める～ 12

新生児期の神経回路発達を導く
「ゴルジ体の動き」を発見 13



Greeting

本研究領域の研究成果は、
適応回路の基礎的研究の進展に留まらず、
精神神経疾患の原因回路を狙った副作用の少ない治療法の開発や、
脳に学んだ省電力性と耐ノイズ性の高い人工知能や
ロボティクスの開発などに幅広く役立つことが期待されます。

「適応回路センサス」後期にむけて

2021年度秋に発足した科学研究費助成事業学術変革領域研究(A)の「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)領域も3年度目となり、皆様にニュースレターNo.3を無事お届けする運びとなりました。

本領域の狙いは、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狙いを定め、先鋭的な神経回路活動の計測・操作技術と網羅的な遺伝子発現の解析技術を組み合わせ、個別の構成細胞がどのような固有の特性や挙動を示して適応脳機能に至るのかを包括的に追跡するものです(適応回路センサス)。この適応回路センサスに基づき、適応回路の構築・遷移ダイナミクスを示す責任回路を絞り込み、理論的に動作原理を考証することにより、脳の本質である適応現象を新たな視点で探る学問領域を創成することを目指しています。

当初は計画班8班(19研究室)と総括班の体制でスタートし、2年目からは公募班21班を加えて、全国40研究室の精鋭が多彩な生物種と手法を駆使して適応回路センサスに取り組んでいるところです。本領域の特色として神経科学と網羅的解析を結びつけるための強力な支援体制が挙げられます。ほぼ隔週でZoom開催される「ACC勉強会」では各班が最新論文を持ち回りで紹介しており、学際的な情報や技術的な不明点はSlackでも活発に共有し議論しています。若い研究員や大学院生は研究室滞在支援制度を利用して研究班の間の共同研究や技術習得を進めています。

一昨年の静岡県下田市の領域会議に続き、昨春は国際シンポジウム(埼玉県和光市)、昨夏前はオンライン領域会議、昨秋には兵庫県淡路島で2泊3日の領域会議を開催し、コロナ禍後の本

格的な学術交流の場を定期的で開催してきました。今後も3領域合同シンポジウムや一般向けシンポジウムなどの企画を予定しています(2024年1月現在)。また小林和人先生(計画班)が大会長を務めた第46回日本神経科学大会(宮城県仙台市)でもシンポジウム共催などの形で微力ながら協力させていただきました。

おかげさまで本領域の計画班からも公募班からも素晴らしい研究成果が目に見える形であがってきています。このニュースレターでも一部を紹介させていただきますのでぜひともご一読ください。2024年度は後期に採択された公募班が領域活動に参画する予定です。残り2年間で計画班と公募班が一致団結して適応回路センサスの総仕上げに取り組んでまいりますので、皆様の一層のご理解とご協力をお願い申し上げます。



領域代表者
東京医科歯科大学
大学院医歯学総合研究科 教授

磯村 宜和

磯村 宜和

適応回路国際シンポジウム2023参加記

執筆：野々村 聡

2023年2月21-22日に理化学研究所・鈴木梅太郎ホールにて「適応回路国際シンポジウム2023」が開催されました。本シンポジウムには、海外からの招待講演者4名（現地参加）を含め、総勢80名近くの参加者が集まりました。新型コロナウイルス感染拡大防止の観点からハイブリット形式で行われましたが、感染拡大防止対策のもとで、多くの先生方が現地で参加をされていました。



理化学研究所・鈴木梅太郎ホールにて開催されました。

シンポジウムは、領域代表の磯村先生によるwelcome speech に迎えられ、Yale大学のNenad Sestan先生のplenary talkから始まりました。Nenad Sestan先生は、大脳皮質において神経細胞がどのように異なるアイデンティティを獲得するのか、その遺伝的・分子的・細胞的基盤を理解することを目的とした研究をされています。今回のご講演では「ヒトの前頭前野における細胞タイプの進化的conservationとdivergence」と「レチノイン酸による前頭前野の発達及び進化の制御」の二つのトピックについてお話をされていました。多種の動物（齧歯類、マウス、マカクザル、チンパンジー）及びヒトを対象にした遺伝子解析によりヒト特有の認知機能に迫るご研究や、疾患モデル動物を用いた病態解明を目指したご研究についてのトークは、とても明快で専門分野が異なる私でも圧倒されるような内容で感銘を受けました。華々しい成果を出し続けているNenad Sestan先生ですが、こうした遺伝的アプローチを取り入れたきっかけについても少しお話をされていました。「たまたま時代の移り変わりのタイミングで、周囲の環境に恵まれて（隣のセクションが遺伝子解析をやっていた）始めたのがきっかけだった」と仰っていました。要は、運よくこうした研究の方向性に舵を切ることができたと仰っていたのですが、私には自身のオリジナリティを保ちながらもチャレン

ジングな姿勢を崩さずにご研究を続けられたからこそその結果なのだろうと勝手に解釈をして、勝手に感動をしていました。その後も二日間に渡り、適応回路センサスの先生方、海外から招待された先生方のご講演が行われ、終始活発な議論が繰り広げられました。

また、本シンポジウムでは、2日目の午後に適応回路センサスの班員によるポスターセッション（オンサイト限定）が行われました。ポスターセッションは、計32名の発表者によって行われ、私自身も発表を行いました。発表時間は2日目の午後からの2時間でした。その間周囲を見渡すと、海外から招待された先生方含めすべての参加者が積極的に議論しており、会場はとても活気づいていました。また、私の発表はというと、未発表なデータを多く含んだ内容だったこともあり、多くの先生方から今後の解析方法などについて有益なアドバイスをいただくことができました。実際には、数理解析や組織解析、RNAseqについてのアドバイスをいただきました。専門性が異なる各々の班の先生方と密に議論できる点は、従来の学会発表とは大きく異なる本シンポジウムの魅力的な点であると実感しました。



ポスター発表中の筆者と班員の濱口先生。数理解析についてのアドバイスをいただきました。

最後に、今回このような素晴らしいシンポジウムの開催にご尽力いただいた磯村先生、下郡先生をはじめとする先生方、事務局の碓合様、平様および下郡研究室の方々に御礼を申し上げます。



京都大学
ヒト行動進化研究センター

野々村 聡 特定助教

意思決定に関わる神経基盤解明を目指し、ラットやサルを対象とした電気生理学および光遺伝学的実験を行なっています。最近、狂犬病ウイルスやRNAseqを取り入れた研究にも挑戦を始めました。



ポスター会場にて、領域代表の磯村先生による閉会のご挨拶。

第4回適応回路センサス領域会議・参加記

執筆：小山佳

淡路島の夢舞台国際会議場にて、2023年10月12日から14日まで第4回適応回路センサス領域会議が開催されました。前々回2022年10月の現地開催に引き続き、2回目の対面式の会議となりました。前回と大きく違う点として、マスク着用の義務もなくなり、先生方とお顔を合わせながらこれまで以上に密な議論が出来ていたように伺えました。オンライン会議が普及してきた昨今ですが、サイエンスには研究者同士の密なインタラクションが重要である、ということ改めて確認できた会議であったように感じます。



会議会場の様子。3日間にわたり、熱い議論が交わされていました。

本会議では、28班69名の先生方が参加し、研究発表が3日間に渡り行われました。分野・動物種が異なる、多様なバックグラウンドをもつ先生方が最先端の研究についてご発表されて

いたのですが、領域の中心技術であるトランスクリプトーム解析を介して議論を交わすというのが本領域の最大の特徴であると思います。公募班の先生方の参画から1年以上経過しているということもあり、それぞれの研究計画についての様々な進捗が報告されていたことも今回の会議の印象でありました。また、失敗例や直面している課題を各先生方に共有していただき、相談ベースでの発表を、との領域会議の方針もあり、新たな技術の（神経科学への）応用を領域を挙げて進めているという強いメッセージを感じました。私自身も殆ど初心者である状況から、領域会議や隔週で開催されている勉強会を通じて徐々にリテラシーが高まってきているのを実感します（それがまだ結果に反映できていないのが心苦しい限りですが）。また、本領域の大きな特色の一つが、様々な支援班が充実していることかと思えます。発表の際にも多くの先生方が（特に遺伝子解析支援班の）ご支援をいただきながら研究を進めていっていただき、研究室滞在制度を利用した共同研究も多く見受けられました。おそらく、ほぼ全ての研究において何らかの領域内共同研究が行われており、研究が加速されているようでした。今後もオフラインの解析講習会の開催などが企画されているとのこと、是非とも参加させていただければと思います。

メイン会場の外にはポスター会場が設置され、会期を通じてポスターを使った研究紹介が行われました。2日目の夜には夕食を兼ねた学術情報交換会がポスター会場で行われまし

た。アルコールを片手に立食で研究の話を咲かせるのも意外に久しぶりのことであり、大変充実した時間を過ごすことができました。夜にはナイトセッションの名のもと、アルコールを両手に交流会が開かれ、個人的には領域に参画させていただいて、(特に同世代の) 諸先生方とお近づきになれる機会があったことが最大の収穫の一つであったと思います。研究会の会場などでは伺えない、飾らない言葉で皆様のフィロソフィーを聞かせていただいたり、個人的な悩みの共有などを通じ、「仲間」意識を(少なくとも私自身は強く抱いたのですが) 醸成させていただけたのではないかと思います。本領域の研究内容に限らず、今後の共同研究の可能性についても議論することができ、素晴らしい時間を過ごすことができました。

今回の領域班会議でも前回同様、計画班・公募班のいずれからのご家族でいらっしゃっている先生方がおり、男女共同参画を目指した取り組みが行われておりました。私自身、いわゆる多子世帯の世帯主であるということもあり、家庭と研究の両立の難しさは肌で感じておりますが、これから子育てに参画する若い研究者の皆様が安心して研究に取り組めるよう、このような取り組みが研究業界全体に広がっていくことを非常に期待しております。同世代の研究者の方々とお話させていただいた際にも、自分だけではなく学生の皆様や同僚の先生方を含めた共同体において如何にライフワークバランスを実現していくか、持続的なサイエンスソサイエティを構築していくためにも、私たちの世代に課された重要な使命であると感じます。私自身はそろそろ若手を名乗るには苦しい年齢に差し掛かってまいりましたが、若手の先生方が楽しみながら参画できる科学界と一緒に作り上げていければと思います。

3領域若手合同シンポジウム参加記

執筆：揚妻 正和

2024年1月19日、オンラインにて、「学術変革3領域(グリアデコード・臨界期生物学・適応回路センサス) 合同シンポジウム」が開催されました。

学術変革研究領域A「グリアデコード」(代表：岡部繁男先生)と「臨界期生物学」(代表：狩野方伸先生)では、これまでも合同シンポジウムを開催しており、今年度は新たな試みとして「適応回路センサス」を加えた形の3領域合同オンラインシンポジウムが開催されました。私も演者の一人として参加させて頂きました。

会場の夢舞台は淡路島の雄大な自然に囲まれ、瀬戸内海を目前に臨む素晴らしいロケーションにあり、宿泊した部屋からの素晴らしい眺望が研究とお酒で疲れた体を優しく癒してくれました。前回の熱海もそうでしたが、このような素晴らしい環境の中、研究のお話を存分にさせていただく機会のたびに研究者を志してよかったですと強く感じます。朝や夕方に付近をランニングされている先生方もいたようです。

末筆になりますが、本会議の開催にあたりご尽力いただいた領域関係者の皆様に、素晴らしい研究と出会いの機会をいただきましたことを深く感謝申し上げます。



宿泊棟からの眺め。天気にも恵まれ、瀬戸内海の美しい海が臨めました。



国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構
量子生命・医学部門 量子医科学研究所 脳機能
イメージング研究部

小山 佳

今回は、「脳の細胞から回路、そして機能に至るまでの「多様性」をキーワードに、各領域から新進気鋭の若手を中心とした9名のスピーカーが自身の研究を紹介する」という形で行われました。3領域からそれぞれ選抜されたメンバーということで、いずれの研究も非常に独創的かつ核心に迫る課題であり、聞き応えのある内容ばかりでした。

今回紹介された研究の中では、各種オミックスなど網羅的分子プロファイリング法、精細なイメージング技術、そして最新鋭のデータ解析手法など、それぞれの研究分野において利

用可能なツールが非常に豊富な時代に突入していることを改めて実感いたしました。領域外からの新たな知識、情報という観点では、エピゲノムやエクソソームなど、当領域のコンセプトとも補完的と考えられるような研究内容・技術の紹介もあり、かつその応用展開なども刺激的な内容も多く、視野が広がりました。

ツールが十分でない時代は、その時出来ることを考えて最善を尽くす、という研究展開が主流となるかと思えます(勿論そのような中でも素晴らしい成果や技術開発が積み重ねられたからこそ今の時代であることは言うまでもありません)。一方現在では、何を解きたいのか、と自身の課題を正面から捉え、膨大なツールの中から適宜選別すること、そしてその中でどうしても足りない技術はどうしたら良いかを「想像」し、そして異分野融合なども通じて新たに「創造」する、そういった非常に自由度の高い時代に突入しているとシンポジウムを通じて改めて感じました。各分野にて、従来捉えることが困難であったものが可能になり、それぞれの理解が飛躍的に(そして高速に)進展していただろうと感じた次第です。同時に、温故知新も忘れずに、昔提案された様々なコンセプトなどを今一度学び直し、最新技術との融合で核心に迫る研究を展開する好機であるとも思いました。

また今回の発表では、病態の理解・診断・治療への展開を期待させる研究も多く、私自身の研究の今後を考える上でも色々勉強になりました。モデル動物の研究が社会に応用されていく課程では様々な可能性、そして同時に壁がありますが、今回のシンポジウムは多様なアプローチとそれらの可能性に向き合うことができる貴重な機会となりました。

そして私自身は、「光と機械学習、そして更なる融合により紐解く情動記憶の制御基盤」というタイトルで発表させていただきました。このような非常にエキサイティングなシンポジウムで講演させていただいたことは非常に光栄であり、貴重な機会を頂き感謝申し上げます。今回はオンラインでの発表となりましたが、当日の参加者も150名を超えており、非常に多くの方の前で発表する機会となりました。今後もますます研究に励み、適応回路センサスで進めさせていただいている共同研究を成果に繋げると共に、今回知ることが出来た他領域の方々との議論や共同研究なども見据えながら展開し、領域の発展にも貢献していきたいと思えます。

シンポジウムの最後に、他領域の代表である岡部先生、狩野先生は、「領域の垣根を越えて共通する神経科学の本質的な疑問にそれぞれの領域がアプローチしている」といった点に言及され、そして次年度も是非3領域合同で、とのお話がありました。学問的な近さの点から、益々の連携が期待されます。同時に、各領域の独自性もまた、こうした合同セッションでの知識の共有と議論を踏まえることでより磨かれていくことだろうと思いました。例えば適応回路センサス領域では、RNA sequencing 技術に関する様々な支援が展開されており、そうした共通の最先端技術が一旦広い分野で共有・展開され、そしてまた領域会議などを通じて集約されることでさらに発展していく、そしてそれを通じて技術的にも学術的にも分野を牽引するような域に向かって独創的に進んでいただろうと期待されます。私自身も、そうした支援をきちんと結果に繋げられるよう精進したいと思った次第です。

貴重な発表と学びの機会に感謝いたします。



量子科学技術研究開発機構
量子生命科学研究所
公募班(研究代表)

揚妻 正和 主任研究員

「脳」は神経細胞どうしが複雑に結合したネットワークを形成し、そこでの情報処理が「こころ(情動やその記憶)」に深く関与します。その仕組みを、光学・機械学習・分子遺伝学・行動学など様々な技術で調べ、その背後にある共通原理の解明を進め、そこからヒトの脳の理解と社会応用を目指します。

ストレスへの適応にかかわる神経メカニズムを解明

N. Kuga, R. Nakayama, S. Morikawa, H. Yagishita, D. Konno, H. Shiozaki, N. Honjaya, Y. Ikegaya, T. Sasaki
 Hippocampal sharp wave ripples underlie stress susceptibility.
 Nature Communications (2023), 14: 2105. doi: 10.1038/s41467-023-37736-x.

プレスリリースホームページ
<http://www.pharm.tohoku.ac.jp/file/information/20230421-1.pdf>



東北大学大学院
 薬学研究科
 佐々木 拓哉 教授

動物は、他の動物に攻撃されるような精神的なストレス負荷を受けると、不安やうつ症状などの精神破綻が生じます。逆に、そうしたストレスに適応できる動物個体もいます。このようなストレス適応の個体差を説明する生物学的なメカニズムは完全にはわかっていません。計画研究班B01の東北大学大学院薬学研究科の佐々木拓哉らの研究グループは、記憶に重要な脳領域である海馬に着目し、この領域の遺伝子発現を詳しく調べるために、ストレスを負荷する前のマウスから、腹側海馬の微量組織を採取し、遺伝子発現解析を行いました。すると、カルビンジンという遺伝子を強く発現していたマウスは、後に社会的敗北ストレスを負荷されると、うつ様の症状(感受性)を呈しやすことがわかりました。さらに詳細な神経メカニズムを調べるために、こうしたマウスの腹側海馬に金属電極を埋め込み、電気シグナルである局所場電位を計測しました。すると、

ストレス感受性が高いマウスでは、ストレスを負荷した後に、腹側海馬にて記憶形成に重要な働きを担う「リップル波」と呼ばれる特徴的な脳波が多く観察されました。逆に、カルビンジン遺伝子を欠損させたマウスや、ストレス抵抗性が高いマウスでは、そのような脳波の変化は観察されませんでした。さらに、リップル波を直接かつ即時的に消失させる実験技術を用いて、ストレスを負荷したマウスにおいて、腹側海馬のリップル波を選択的に消去したところ、その後のうつ様症状の発症が抑制されました。以上の研究では、脳の遺伝子発現の解析からスタートし、同定された候補遺伝子に基づいて、ストレス応答に関わる適応回路メカニズムを明らかにしました。本領域が目指す「遺伝子発現と神経回路レベルの研究分野の融合」の一例となる研究成果です。



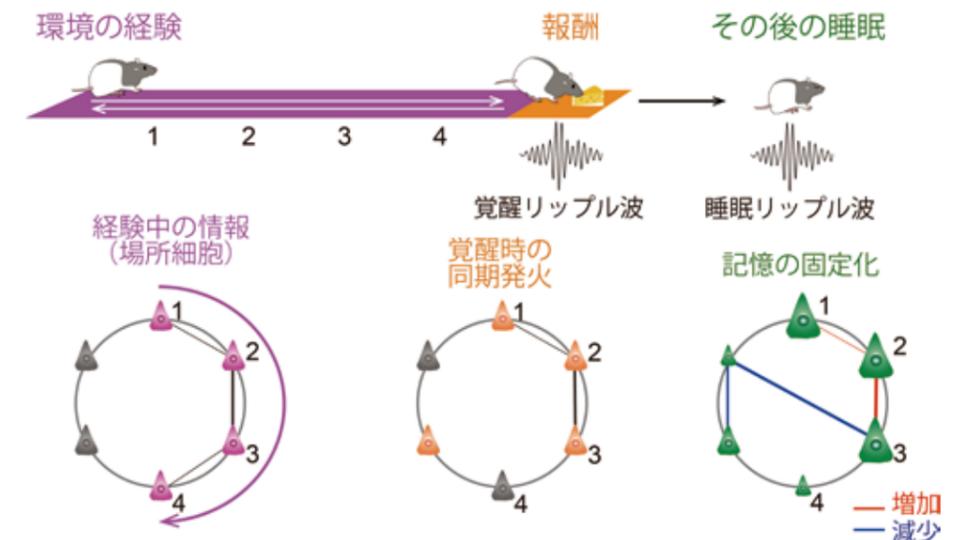
海馬の神経回路に記憶を固定するための新しいメカニズムを解明

S. Yagi, H. Igata, Y. Ikegaya, T. Sasaki
 Awake hippocampal synchronous events are incorporated into offline neuronal reactivation.
 Cell Reports (2023), 42: 112871. doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112871

脳の海馬では、時折、神経細胞が同時に活性化する現象(同期活動またはリップル波)が知られています。このリップル波は、動物が睡眠や休憩中に生じる「睡眠リップル波」と、覚醒中の報酬時や短期的な立ち止まりの際に生じる「覚醒リップル波」に大別されます。海馬研究では古くから、「睡眠リップル波」が記憶の固定化(注)に重要であることが示唆されてきました。一方、近年の研究から、「覚醒リップル波」は、その場での記憶形成や情報再生などにおける役割が示されつつあります。しかし、その意義は完全には解明されていません。特に、「睡眠リップル波」と「覚醒リップル波」がどのように関連するかは、わかっていませんでした。計画研究班B01の東北大学大学院薬学研究科の佐々木拓哉らの研究グループは、ラットの海馬に電極を埋め込んで、ラットが様々な新しい環境を経験している際に、複数の神経細胞の活動を同時に記録しました。その結果、環境経験中に生じる「覚醒リップル波」の神経同期活動パターンが、経験が終わった後に生じる「睡眠リップル波」の神経同期活動パター

ンと類似していることを示しました。この神経同期活動パターンには、経験に関連した神経発火(場所細胞の発火など)が多く含まれていました。次に、海馬で生じる「覚醒リップル波」を、フィードバック電気刺激法により選択的に消去したところ、実際に「睡眠リップル波」における神経活動パターンが、正常ではなくなり、経験に関連した神経発火が減少しました。このことは、「覚醒リップル波」が、「睡眠リップル波」による記憶の固定化にも影響を及ぼすことを示唆します。従来、海馬の記憶研究では、覚醒時の記憶形成と、記憶の固定化というプロセスは、独立の時期に独立の神経メカニズムとして起こると考えられてきましたが、本研究は、この定説の再考を促す新しい概念となります。

(注) 脳に記憶を長期的に保存するには、単に記憶の形成という過程だけでは十分ではなく、その後の休憩中や睡眠中において、記憶の固定化という過程が必要です。



ニューロンにおける細胞間認識の可視化に成功

Hoshino, N., Kanadome, T., Takasugi, T., Itoh, M., Kaneko, R., Inoue, Y. U., Inoue, T., Hirabayashi, T., Watanabe, M., Matsuda, T., Nagai, T., Tarusawa, E., and Yagi, T. (2023).
 Visualization of *trans* homophilic interaction of clustered protocadherin in neurons.
 Proceedings of the National Academy of Sciences, 120(38).
<https://doi.org/10.1073/pnas.2301003120>

2023年9月22日 国立大学法人・大阪大学プレスリリース
https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2023/20230922_1
https://www.fbs.osaka-u.ac.jp/ja/research_results/papers/detail/1070



大阪大学
 大学院生命機能研究科
 八木 健 教授

クラスター型プロトカドヘリン(Pcdh)は、ヒトやマウスにおいて約50種類のアイソフォームからなる1回膜貫通型タンパク質群である。Pcdhは脳・神経系に発現することが知られており、個々のニューロンで約10種類の異なるアイソフォームがランダムな組み合わせで発現している。また、Pcdhは同一アイソフォームが細胞膜間でtransに相互作用し、細胞接着に関与することが知られている。しかし、ニューロンでどのような時期・どのような場所でホモフィリック相互作用が起こるのかは不明であった。

そこで我々は大阪大学産業科学研究所の永井研究室との共同研究により、Pcdhの1アイソフォーム、 γ B2の細胞外ドメインにCFPもしくはYFPを融合したタンパク質を作製し、 γ B2ホモフィリック相互作用をFluorescence Resonance Energy Transfer (FRET)により検出するプローブを作製した(Kanadome and Hoshino et al., Sci Rep, 2021)。今回、我々は1つの γ B2タンパク質分子にCFPとYFPの両方を融合したcombined typeと呼ぶFRETプローブを新たに作製し(図1)、神経細胞での観察を可能とし、その成果を今年9月に発表した。

このFRETプローブを用いてPcdhが相互作用している様子を神経初代培養にてリアルタイムに観察することで、相互作用しているPcdhタンパク質は同じ場所に局在し続けること・培養の発達に伴って相互作用するPcdhタンパク質の割合が増えること・58アイソフォームの内在性Pcdh KOにより強制発現している γ B2タンパク質のホモフィリック相互作用が増えることを明らかにした。さらにこのFRETプローブと、GephyrinおよびPSD95との局在観察を行うことにより、抑制性および興奮性シナプスにおいて、稀にしかPcdhがホモフィリック相互作用しないということを明らかにした(図2)。

また今年7月には、Pcdhの α 4アイソフォームにdimerization-dependent GFP(ddGFP)を融合することで、異なる神経細胞間および同一神経細胞間におけるPcdh α 4タンパク質のリアルタイムなホモフィリック相互作用の観察にも成功し、その成果を報告した(Kanadome and Hoshino et al., iScience, 2023)。

また、今年10月、我々の研究グループでは、PV陽性細胞のPcdh γ アイソフォームが、2/3層のPV+抑制性神経細胞と興奮性錐体細胞間の双方向結合性に関与していることを報告した(Kawamura et al., eNeuro, 2023)(https://www.fbs.osaka-u.ac.jp/ja/research_results/papers/detail/1073)。この結果は、神経回路形成におけるPcdhの必要性を示唆しており、本研究でのPcdhホモフィリック相互作用の可視化は、神経回路形成でのPcdhの機能を明らかにすることに役立つと考えている。

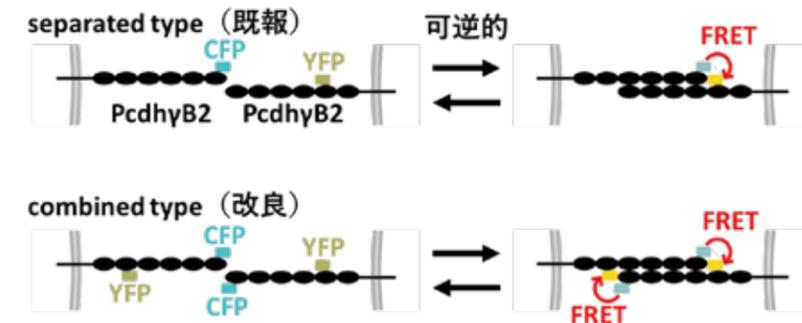


図1. Pcdhの γ B2アイソフォームにCFP(水色)およびYFP(黄色)の蛍光タンパク質を融合したFRETプローブを改良し、神経細胞での相互作用可視化に成功した。

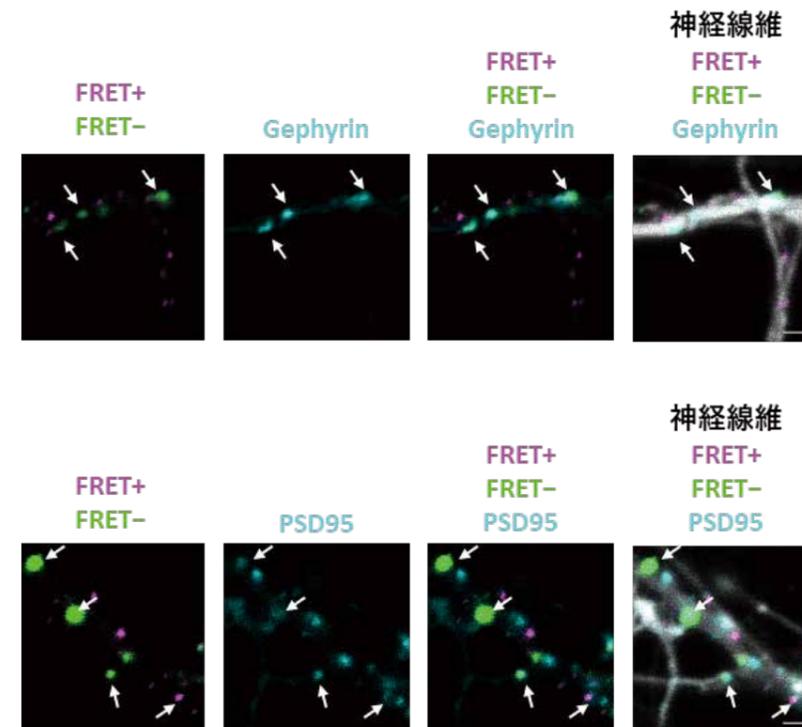


図2. ホモフィリック相互作用しているPcdh γ B2(紫色)、ホモフィリック相互作用していないPcdh γ B2(緑色)と共に、抑制性シナプス(Gephyrin)(水色)もしくは興奮性シナプス(PSD95)(水色)を同時に観察した。抑制性および興奮性シナプスにあるPcdh γ B2は、稀にしかホモフィリック相互作用していないことが明らかになった。

トラウマ記憶はどのようにして脳内に作られるのかを解明 ～光と機械学習で神経細胞ネットワークレベルの変化を検出可能に～

Title : Activity-dependent organization of prefrontal hub-networks for associative learning and signal transformation
doi : <https://www.nature.com/articles/s41467-023-41547-5>
Journal : Nature Communications (日本時間2023年10月6日18時解禁)



量子科学技術開発研究機構・量子生命科学研究所
揚妻 正和 主任研究員

恐怖心の制御は人や動物の生活で非常に重要です。一方、強い恐怖体験の記憶、すなわち「トラウマ記憶」は、その時の状況と無関係に呼び起こされることがあります。フラッシュバックと呼ばれ、実生活に様々な不自由をもたらします。近年の研究によりトラウマ記憶（恐怖連合記憶）に脳のどの部位に関わるかは分かってきましたが、そこでの詳細なメカニズムは未知の部分が多く、関連する精神疾患では決定的治療法が確立出来ていません。

トラウマ記憶が生まれるメカニズムを調べるには、その成立前後で、同じ神経細胞集団の活動を比較することが重要だと考えました。そこで、モデル動物であるマウスを元にした実験の為に新装置を開発しました。それをを用いることで、生きた動物の多数の脳神経細胞の活動を、同時にかつ一細胞レベルの解像度で、長期的に計測できる「*in vivo* 2光子イメージング」を行いながら、恐怖記憶課題を実施することを可能としました。観察対象として、恐怖連合記憶の想起に重要であると言わ

れるマウス内側前頭前野を対象とすべく、マイクロプリズムを元にした脳深部観察技術も開発しました。一方、内側前頭前野が非常に多くの種類の情報を処理することが知られていることから予想できるように、実際に記録した神経細胞集団の活動は非常に複雑でした。そこでさらに、機械学習を元にした2種類の新たなデータ解析手法を開発することで、トラウマ記憶がうまれる際に起こる変化を捉えることに成功しました。そして更なる詳細な数理解析により、体験がトラウマ化する際、恐怖体験に強く反応する神経細胞をハブとする新たな情報処理ネットワークが形成されることが示されました。

こうした細胞が恐怖記憶ネットワークの中心にいるということは、将来、その細胞の働きを抑えることができれば、PTSDなどトラウマ記憶による弊害を緩和することが出来るかもしれません。また、今回開発した神経ネットワーク評価法は、精神疾患治療薬の効果の新指標にもなるかもしれません。

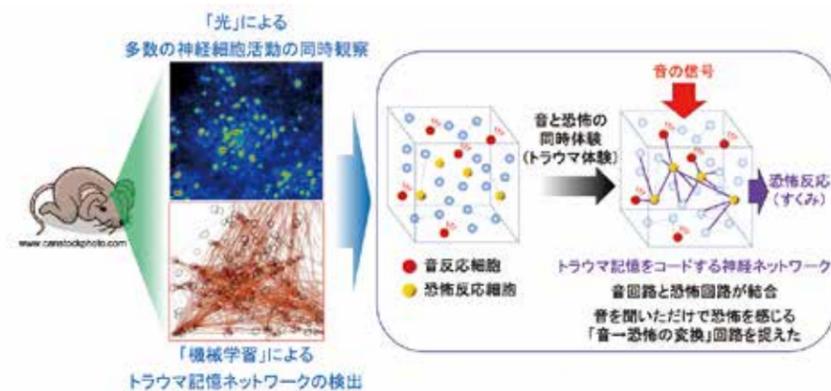


図1. 脳神経細胞ネットワークの変化を捉え、トラウマ記憶が生じる際の変化を初めて明らかに

最近の成功を活かして適切な行動を選択する脳の仕組みを解明 ～成功への期待が大脳基底核の活動を高める～

磯村班・野々村班・小林班の共同研究

Reward expectation enhances action-related activity of nigral dopaminergic and two striatal output pathways
Alain Rios, Satoshi Nonomura, Shigeki Kato, Junichi Yoshida, Natsuki Matsushita, Atsushi Nambu, Masahiko Takada, Riichiro Hira, Kazuto Kobayashi, Yutaka Sakai, Minoru Kimura & Yoshikazu Isomura
Communications Biology 6, 914 (2023) <https://doi.org/10.1038/s42003-023-05288-x>



東京医科歯科大学
大学院医歯学総合研究科
アライン・リオス 助教



東京医科歯科大学
大学院医歯学総合研究科
磯村 宜和 教授

私たちは過去の行動とその結果の経験を活かして、次に適切な行動を選択することができます。この行動を最適化する適応回路の仕組みとして、特に大脳基底核の黒質ドーパミン細胞は、行動の結果である報酬の有無を予測し評価する活動を示します。一方、大脳基底核の線条体からは直接路と間接路が出力し、行動の発現に関与しています。黒質ドーパミン細胞はドーパミンを介して線条体の直接路細胞を興奮させ、間接路細胞を抑制すると考えられています。しかしながら、過去の成功経験に由来する報酬への期待が大脳基底核による行動の最適化の仕組みにどのような影響を与えるのかは不明でした。

本研究では、ラットの黒質ドーパミン細胞および線条体の直接路・間接路細胞において、行動の発現に関する活動が報酬の予測（期待度）に応じてどのように変化するかを系統的に調べました。まずラットに前肢でレバーを押すか引くかの行動を選択させ、各行動の直後に報酬（水滴）を確率的に与える行動課題を学習させました（図1）。例えば、レバーを押すと

確率70%で報酬を得られるが、引いても確率10%でしか報酬を得られない設定では、ラットは試行錯誤の末にレバーを押すことを選択するようになります。その後に報酬確率の配分を変更すると、再び試行錯誤で最適な行動を探し直します。

この行動選択に取り組んでいるラットの脳基底核から神経細胞の活動を計測しました。まず、黒質緻密部のドーパミン細胞において、レバーを押し引きする行動に関する活動が過去数試行の報酬獲得率（報酬期待の程度）と相関して増強されることが示されました。同様に、黒質緻密部が出力を送る背側線条体の直接路細胞も間接路細胞も、行動に関する活動が報酬期待に応じて増強されました。一方、実際の結果（報酬や無報酬）に応答する活動は報酬期待により多様な修飾を受けました（図2）。このように過去の行動と結果に基づいて現時点で最適と思われる行動を選択する適応回路の仕組みの一端を解明しました。

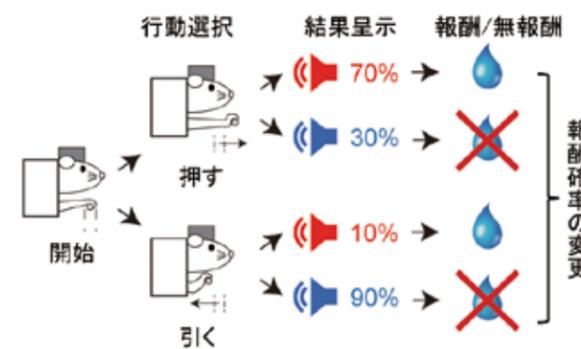


図1. ラットの報酬確率に基づく行動選択課題

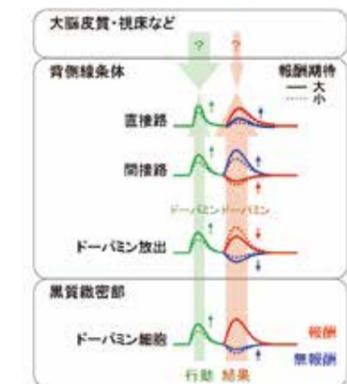


図2. 大脳基底核活動への報酬期待の作用まとめ

新生児期の神経回路発達を導く「ゴルジ体の動き」を発見

Nakagawa N[^], Iwasato T[^].

Golgi polarity shift instructs dendritic refinement in the neonatal cortex by mediating NMDA receptor signaling.

Cell Reports, 42, 112843, 2023.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112843>. ([^]co-corresponding author)



国立遺伝学研究所
神経回路構築研究室
中川直樹 助教

高次脳機能の基盤となる大脳皮質の神経回路は、胎児期に遺伝子プログラムによって大まかに形成された後、出生後に多様な刺激を受ける中で再編成されて完成します。例えば、マウスのヒゲ感覚を司る大脳皮質体性感覚野（パレル野）第4層（L4）の神経細胞は、新生児期にヒゲからの入力を受けることによって、1本のヒゲからの入力を伝達する軸索群の方向にのみ樹状突起を伸ばし、特徴的な非対称パターンを形成します（図1A）。過去の研究から、NMDA型グルタミン酸受容体（NMDA受容体）を介した神経活動が、樹状突起の非対称パターン形成に重要であることがわかっていました。しかし、NMDA受容体の活性化によって「神経細胞の中で何が起り、樹状突起の形が決定されるのか」は不明でした。

私たちは、パレル野L4神経細胞の「樹状突起が特定の方向にだけ伸びる」という現象に解決の糸口を見出しました。「神経細胞内に標的軸索方向への“細胞極性”が作られ、樹状突起の非対称な成長を導くのではないか？」と考え、極性形成に重要なゴルジ体に着目して仮説を検証しました。

新生児期のマウス脳内で、単一細胞レベルでゴルジ体を可視化し、L4神経細胞のゴルジ体の分布変化を調べたところ、出生直後は脳表面方向に分布するゴルジ体が、回路の再編成が生じる時期に標的軸索の方向へと「シフトする」ことがわかりました（図1A）。さらに、このゴルジ体極性がNMDA受容体を介した神経活動により誘導されること、ゴルジ体極性を人為的に壊すと樹状突起の非対称パターンが形成されなくなることを発見しました（図1B）。これらの結果から、ゴルジ体の「極性

シフト」が、神経活動を樹状突起の特異的パターン形成へとつなげる鍵であると考えられます。

本研究で、生後発達期の神経細胞が、神経活動に応じて回路を作りかえていく仕組みに細胞極性が関与することが初めて明らかとなりました。本領域との関連では、パレル野L4の神経細胞は主要な有棘星状細胞とマイナーな錐体細胞に大別されますが、上記のゴルジ体極性シフトはこのうち有棘星状細胞のみで生じることがわかりました。本成果から、「オルガネラの細胞内動態」が神経細胞の個性を決める一つの因子となる可能性が考えられます。

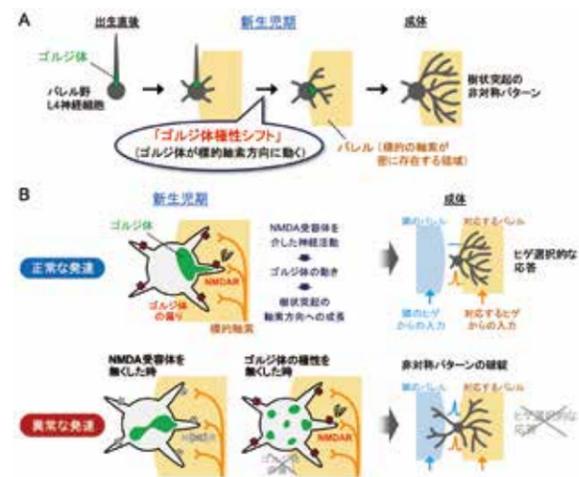


図1. ゴルジ体の「極性シフト」が樹状突起の適切なパターンを形成する

図は国立遺伝学研究所プレスリリース資料より一部改変して転載

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3号



発行日：令和6年2月14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/>