

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. **05**



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

適応回路センサニュースレター

vol.05

領域代表挨拶 01

参加記

第2回適応回路センサ
ハンズオン講習会 参加記 03

一般公開シンポジウム体験記 04

ACCニュースレター
協賛シンポジウム報告 05

第8回適応回路センサ領域会議参加記 06

研究成果 PICK UP

1細胞シナプトームマッピング技術の開発
～シナプスの個性を1細胞まるごとで可視化～ 07

抑うつ状態からの回復に関わる
機構の転写因子活性センサによる発見 08

DNA修復とエピゲノム制御の連携が支える
脳形成の分子基盤の解明～Polポリメラーゼβは
体細胞変異を抑制している～ 09

連合学習中に大脳基底核広域の神経回路で
生じる機能シフトの新たなメカニズムを解明 10

意思決定において、価値予測は全皮質的に、
感覚・行動情報は局所的に表現されることを
発見しました 11

神経堤と神経中胚葉前駆細胞の
進化的起源 12



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」から次世代の神経科学へ

2021年度秋に発足いたしました科学研究費助成事業・学術変革領域研究 (A)「神経回路センサ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) 領域は、このたび5年間にわたる研究活動を無事に完遂し、ニュースレターNo.5を皆様にお届けできる運びとなりました。

本領域は、適応的脳機能を支える神経回路の構築原理および回路遷移の仕組みの解明を中核的な目標に掲げ、最先端の神経回路活動計測・操作技術と、網羅的遺伝子発現解析技術とを融合することで、個々の構成細胞が有する固有の特性や挙動が、いかにして適応脳機能へと結実するのかを包括的に捉えることを目指しました。こうして得られた「適応回路センサ」に基づき、適応回路の構築・遷移ダイナミクスを担う責任回路を同定し、その動作原理を理論的に考証することで、脳の本質である適応現象を新たな次元から探究する学術領域の創成に挑戦してまいりました。

この5年間、計画班8班 (19研究室) および公募班21班、全国40研究室の研究者が結集し、多様な生物種と手法を駆使して本領域の研究に精力的に取り組んでまいりました。神経科学と網羅的解析を有機的に結びつけるために構築した本領域独自の強力な支援体制は、中間評価においても高い評価を賜りました。活動の途上において支援体制の再編を余儀なくされる局面もございましたが、いわば「雨降って地固まる」の言葉どおり、領域内の連携と活動はむしろ一層強化されました。

その結果、計画班・公募班の双方から卓越した研究報告が相次いで発表され、トップクラスのオープンアクセス誌であるNature Communicationsに数十報もの原著論文が掲載される

など、本領域から顕著な研究成果を挙げることができました。

現在では、神経科学に網羅的解析を取り入れることが我が国においても広く定着しつつあり、本領域の活動がその潮流の一端を担うことができたことを、領域代表として大きな誇りに感じております。また、活発な領域活動を通じて、多くの若手研究者や大学院生が著しい成長を遂げており、将来の「適応回路」研究のさらなる発展に大きな期待を抱いております。

最後になりましたが、この5年間にわたり「適応回路センサ」領域を献身的に支えてくださったすべての皆様に深く感謝申し上げます。



領域代表者
東京科学大学
大学院医歯学総合研究科 教授

磯村 宜和

磯村 宜和

第2回適応回路センサスハンズオン講習会 参加記

執筆：伊藤 千紘

2025年1月14日～15日に東京科学大学 湯島キャンパスにて「第2回適応回路センサスハンズオン講習会」が開催されました。適応回路センサスの班員の1細胞RNA-seqデータ解析技術の向上を目的として、ハンズオン形式での講習が行われました。私も本講習会に参加させていただきました。

本講習が開催される前に「参加者の宿題」が用意されており、Rを用いたデータ解析の基礎と応用についてまとめられた資料を読むよう指示をいただきました。私自身、Rを用いた解析を今まで経験したことがなかったため、参加を決意した際は不安でしたが、ご提供いただいた資料が初学者にとって大変わかりやすかったです。私は、私物のPCにRとRStudioをインストールし、実際にコードを動かして当日までにRに馴れるよう努めました。

本講習会には、講師の尾崎先生・早川先生（筑波大学）を含む22名の参加者が集まりました。お二人の丁寧なご指導及びサポートの下、RとSeurat (scRNA-seqデータ解析を行うRパッケージ)を用いた1細胞RNA-seqデータ解析を学ばせていただきました。また、本講習では全員が同一の計算機環境にてすぐに解析を始められるように、ウェブブラウザでデータ解析ができる環境を主催者側の方で構築していただき、提供いただきました。私のようなインストール作業に不慣れな方でもすぐに解析環境を確保した状態で講習に臨めるのは、大変ありがたかったです。さらに、本講習会では神経科学に関連した1細胞RNA-seqデータを解析対象とし、竹内先生（東北大）のグループより提供いただいた、雄と雌それぞれのメダカの終脳由来の1細胞RNA-seqデータを用いて行われました。

1日目は、Rの基礎やSeuratオブジェクトの構造をはじめ、Seuratへの1細胞RNA-seqデータの取り込み、ddpcやDobletFinderによる低品質細胞のデータを取り除くQuality

Controlの方法について学びました。1つ1つの手順について講師の先生方からの解説を交えながら実際に自分でコードを動かして学びました。初学者故に付いていくのが少し大変でしたが、「参加者の宿題」で提供いただいた資料のおかげで「この関数はこういう意味だったな」と振り返りつつ、新たに知識を身に付けられたと思います。1日目の夜には意見交換会が行われ、美味しい食事とお酒を楽しみながら先生方や学生の方と交流し、大変充実した時間を過ごすことができました。テーブルが一緒だった藤田先生（東京科学大）からはRNA-seqに関連するお話を伺うことができ、samplingの重要性をより一層実感しました。2日目は、Quality Control 済の1細胞RNA-seqデータの高次解析を実施する前に行う基本解析、各細胞に細胞型情報を付与する細胞型アノテーション、遺伝子発現のプロットによる可視化の方法、細胞レベルDEG解析について学びました。

本講習会では、独学ではなかなか難しい1細胞RNA-seqをハンズオン形式で学ぶことができ、大変充実した時間を過ごすことができました。今回習得した知識を現在進めている研究に活かし、成果に繋げられるよう精進していきたいと思っております。

末筆になりますが、本講習会の開催にあたりご尽力いただいた領域関係者の皆様に、学びと交流の機会をいただけたことを深く感謝申し上げます。



国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構
量子生命科学研究所 量子生命医工グループ
量子再生医工学チーム

伊藤 千紘

一般公開シンポジウム体験記

執筆：荻原 怜雄 東京大学薬学部3年

8月3日(日)、東京大学・弥生講堂セイホクギャラリーで開催された公開シンポジウム「脳科学研究はおもしろい!～最先端技術で迫る脳の働きと多様性～」に参加しました。プログラムはエピジェネティクス、PTSDの分子メカニズム、グリア、光計測、AI、柔軟性の神経基盤、ヒト進化と疾患遺伝子まで、学部生の私にとって未知の分野を含む幅広い内容でした。一般向けという設計が、むしろ最前線への入り口として非常に機能していたのが印象的でした。

講演は、広い概観から具体的な研究例へと丁寧に導く構成で、基礎用語や問題意識の共有が徹底されていました。専門外のトピックでも聞き進めることができ、最終的には私の研究における世界観を更新できた実感があります。

シンポジウムでは、まず一人目に岸雄介先生により、環境変化がエピゲノムによって記録されて、遺伝子発現を介して将来の応答を制御するという研究の内容を紹介されました。環境変化、つまりストレスの一つとして加齢を例に挙げており、抑制エピゲノム修飾の減少によってニューロンの不安定化が起こるのではないかという仮説を述べており、今後どのようなストレスが発現に影響するかが非常に楽しみになりました。次に石川理絵先生によって長期記憶の再固定化に関するタンパク質合成依存性や、cAMPシグナルの操作と行動(すくみ)の関係といった話題が紹介され、恐怖記憶の形成、維持の分子基盤が理解できました。3人目に長井淳先生により、グリアの一種であるアストロサイトのゆっくりとした変化が記憶の維持、更新に関わる可能性が語られました。石川先生との話題とも自然につながる分子から細胞への橋渡しが印象的でした。4人目の本田瑞季先生は、本田先生が携わるPICというオミクス技術が紹介されました。組織切片中の光照射した領域だけからトランスクリプトームなどの情報を取得でき、どこで発現しているかを定量的に示せるため、細胞間相互作用や脳機能局在の理解に有効であることが印象に残りました。5人目の船水草大先生は、AIがこの数十年間でどのようにして発展していき、それが脳研究とどのようにかかわってきたか、そして脳の解釈への可能性を紹介していました。6人目に中島美保先生により、OFCを含む前頭前野による認知的な柔軟性の

神経回路基盤をテーマに、行動文脈に応じた入力-出力変換を可能にする経路や、感覚選択タスクに関与するネットワークの働きが紹介されました。理論面は一般的枠組みの紹介にとどめつつも、柔軟性を生む構造を具体的に描く方向性が示されました。最後に鈴木郁夫先生により、ヒト特異的遺伝子NOTCH2NLがニューロン産生を増やし、脳容積の拡大に寄与したという研究が紹介されました。加えてNotch経路が腫瘍での活性化とも結びつくため進化と疾患のトレードオフが議論されているという視点が強調されており、大変興味深かったです。

講演後の質疑応答は会場全体で対話が弾む雰囲気であり、休憩時間にも登壇者の先生方が気さくに応じてくださり、距離感の近い学術交流が実現していました。トピックの背景や今後の課題まで踏み込んだ議論が可能になり、理解が飛躍的に深まりました。

閉会挨拶では、領域代表の磯村宜和先生から、AIからグリア、進化まで多岐にわたる分野を横断した本シンポジウムが、普段の学会のように自身の専門分野に閉じず「シンプルな知の探究を楽しむ時間」として機能したとの総括がありました。まさにその言葉どおり、一般向けだからこそ学部生の私にも開かれた対話と学びが生まれました。

準備・運営にあられた皆様、登壇者の先生方、そして会場で積極的に質問を投げかけられた参加者の皆さんに心から感謝いたします。今後は、自分の研究に対する価値観を携えて、さらに深い対話に参加したいと思います。



第68回日本神経化学学会大会にて適応回路センサス協賛シンポジウム「適応脳機能を担う神経回路構築・変遷メカニズムの理解と操作」を開催

執筆：大野 伸彦 自治医科大学医学部 教授

2025年9月11日(木)～13日(土)に名古屋駅の近くにありますウイックあいちで開催された第68回日本神経化学学会大会において、本領域の協賛シンポジウムを企画・実施しました。この第68回日本神経化学学会大会は名古屋市立大学の澤本和延先生が大会長を務められ、「まるっと神経化学!」をテーマで開催されました。「まるっと」は東海地方の言葉で「丸ごと」「全部」というような意味をもち、神経化学を全方位的に取り上げる、という意気込みが感じられるテーマでした。ニューロサイエンスを存分に楽しめるプログラムに加え、新しい企画、工夫、こだわりの感じられる内容が随所にみられたように思いました。また、ちょっとした笑いや生まれそうなユーモアもあったように思われ、大会長や実行委員の方々の特色が現れていたように思います。名古屋・東海地方の美味しい食文化を支える地元企業が協賛した食の魅力も懇親会や休憩スペース、ランチョンセミナーで楽しむことができ、個人的には希少な日本酒を味見できたことは、大変貴重な機会になったと思えました。会期中は朝から晩まで活発なセッションが続き、参加者は900名を超えたと伺いました。これまでの大会の中でも最多の参加者があったということも納得できる、大変充実した大会であったと思います。

適応回路センサスの協賛シンポジウムは初日11日の夕方に行われました。このシンポジウムは、動物が体内や外界の変化に適応して行動を変化させるための神経回路の形成・再編

機構に関する研究を、オミックス解析や人工分子デザインなどの解析・操作技術を軸にご紹介頂くような内容で、本領域のこれまでの活動と成果を参加者にご紹介し、また議論できる場を提供するような内容として企画いたしました。本領域から佐々木拓哉先生、伊藤有紀先生、武内恒成先生、下郡智美先生の4名にご登壇頂きました。佐々木先生からはsharp wave ripple recruitmentに相関する海馬CA1錐体細胞の2種類のカリウムチャネルの記憶固定化における役割について、伊藤先生からはProjection-Exclusive BioIDの技術開発と、それにより明らかになった神経回路特異的なシナプス蛋白がシナプス形成と神経回路機能に果たす役割について、武内先生からは人工シナプスコネクター(CPTX)の病態モデルにおける治療的有効性と、新たな人工分子デザインについて、下郡先生からは一次体性感覚野における視床皮質入力による細胞種決定機構とその機能的役割について、それぞれご講演頂きました。多くの聴衆にご参加頂き、どのご講演にも会場からは多数の質問が寄せられ、予定時間いっぱいまで活発な質疑応答が続きました。

最後に、本シンポジウムの開催に際し、ご協力いただいた大会の実行委員・プログラム委員の先生方、手続きにご協力頂いた磯村先生と事務局の皆様、またご講演頂いた先生方と活発な議論を行って頂いた参加者の皆様に、この場を借りて厚く御礼申し上げます。



第8回適応回路センサス領域会議参加記

執筆：柳下 晴也 東京科学大学医歯学総合研究科 学振PD

第8回適応回路センサス領域会議は、2025年10月23日から25日にかけて、兵庫県淡路島北部に位置する淡路夢舞台国際会議場にて開催されました。2021年に始動した本領域も本年度で最終年度を迎え、伊豆(2022)、淡路島(2023・2024)を経て、本会議が最後の領域会議となりました。幸いにも私はこれまでの領域会議すべてに参加させていただいており、本年の会議では、最終年度ということもあって、当領域の研究成果が着実に実を結びつつあることを強く実感いたしました。

本会議には、計画班・公募班あわせて28班から計72名の先生方が参加され、3日間にわたり研究成果の発表が行われました。発表後の質疑応答では、分野・研究対象の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垣根を越えて議論を交わされており、私自身にとっても刺激的かつ有意義な時間となりました。若輩者ながらこれまで多くの会議に出席してまいりましたが、神経科学に対しこれほど多角的かつ学際的な議論が行われる場は他になく、本領域会議が非常に貴重であることを改めて感じました。

一方で、本年の会議には最終年度ならではの雰囲気の変化も感じられました。これまでの領域会議では、行動・生理・理論・トランスクリプトームなど各分野の専門家同士が情報を共有し、うまくいかない点を相談し合うような場面が多く見られました(私自身もトランスクリプトーム解析について何度も助言を頂いてきました)。しかし本年は、各班の先生方が領域研究の成果を総括し、その解釈や今後の展望について密な議論を深めておられました。本領域の支援のもとで各研究が発展し、大きく前進したことを、参加者全員が実感していたように思います。

実際に、各代表の先生方による28件の口頭発表に加え、研究参加者や学生による40件以上のポスター発表が行われました。私も佐々木班(計画班B01)として、郷先生(計画班C01)、島崎先生(計画班C02)、今野先生(公募班C01)をはじめ、領域内で多くのご助力をいただいた研究成果を発表させていただきました。初日の夕食後と2日目の懇親会後の2回にわたりポスター発表の時間を確保していただいたおかげで、多くの先生方と議論する機会を得ることができました。議論の中では、今後の研究方法の発展につながる示唆や、共同研究を見据えたアイデアも生まれ、本会議に参加した大きな収穫となりました。

また、領域代表である東京科学大学・磯村先生が開会挨拶

で「領域終了後も続く交流を」と述べられていた通り、本会議では参加者同士の交流の機会が最大限設けられていたことも印象的でした。「共同研究のきっかけに」と題したエクスクーションでは、参加者が10班に分かれて淡路島西部のAWAJI EARTH MUSEUMや野島断層保存館を訪問しました。同じ班となった群馬大学の小松先生や関西学院大学の佐藤先生と交流を深めることができ、その後のポスター発表兼学術情報交換会での議論にも自然とつながりました。また、ポスター発表兼学術情報交換会後には、別会場にてナイトセッションという形で二次会が開催されました。こちらは懇親会よりもさらにくだけた場であり、お酒とおつまみを片手に深夜まで語り合うことができました。研究の話はもちろん、研究者としての姿勢や将来の展望など、このような場だからこそ伺える貴重なお話も多く、駆け出しのポストドクとしては非常にありがたい機会でした。

会場となった夢舞台は、淡路島の豊かな自然に囲まれ、瀬戸内海を望む素晴らしい環境でした。個人的には、朝食ビュッフェで提供される淡路島特産のいちじくが好物であり、本会場への参加は今回で3回目となりましたが、またぜひ訪れたいと感じております。今回が最後の領域会議となることは、実に名残惜しく思います。

最後になりますが、本会議および本研究領域の運営にご尽力くださったすべての関係者の皆様に、心より感謝申し上げます。本領域がスタートした2021年当時、私は修士2年で右も左もわからない学生でしたが、2025年3月に博士号を取得し、現在は東京科学大学・磯村先生の下で研究を続けております。ここまで成長できたのは、本領域での出会いと、多くの先生方に温かくご指導いただいたおかげです。本領域で培った多くの経験を糧に、今後も研究に邁進してまいります。改めまして、これまでのご支援に深く御礼申し上げます。そして、今後ともよろしくお願いたします。



1細胞シナプトームマッピング技術の開発～シナプスの個性を1細胞まるごとで可視化～



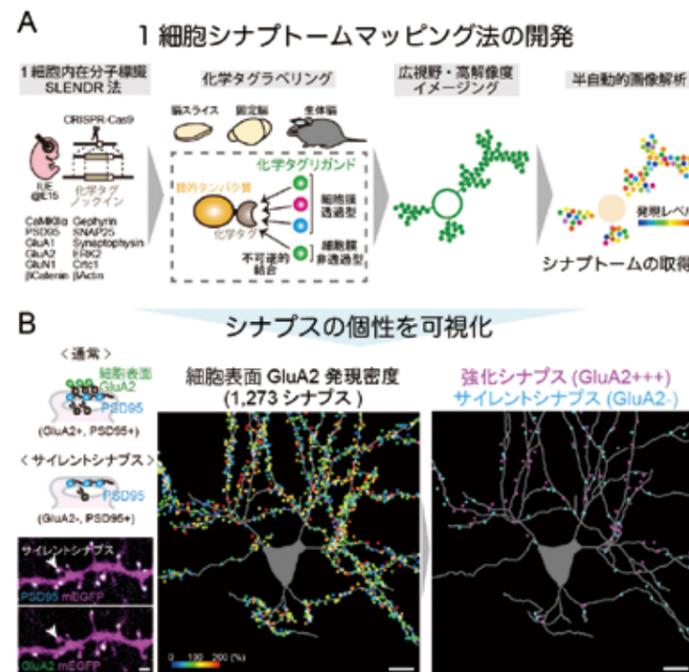
新潟大学
脳研究所
三國 貴康 教授

学習・記憶の際には、脳内では神経細胞同士が情報をやり取りする「シナプス」が変化します。1つの神経細胞には数千個ものシナプスが存在しますが、それらは決して一様ではなく、学習前の弱いシナプスや学習後に強化されたシナプスなど、それぞれが異なる分子構成や分子動態をもち、独自の「個性」を備えています。そのため、学習・記憶に伴う神経細胞の変化を正確に理解するには、1細胞内に存在するすべてのシナプスの個性を網羅的に把握する「1細胞シナプトーム」の解析が不可欠です。しかし従来の手法では、個々のシナプスの詳細な分子情報を保ったまま、細胞全体にわたる大規模解析を行うことは技術的に困難でした。

本研究では、ゲノム編集技術を用いて脳内の1つの神経細胞に存在する内在性のシナプス分子に「化学タグ」と呼ばれる目印を付加し、それらを可視化しました。さらに、機械学習を用いた半自動解析を組み合わせることで、数千個に及ぶシナプスにおける分子発現量を定量し、マウス脳内の単一神経細胞に含まれる最大6,311個のシナプスを対象とした包括的解析を可能にしました。これにより、内在シナプス分子の局在や動態を1細胞レベルで網羅的に捉える「1細胞シナプトームマッピング技術」の開発に成功しました。

本技術を用いることで、興奮性シナプスにおける情報伝達の強さを反映する細胞表面AMPA型グルタミン酸受容体の密度を、1細胞内の全シナプスにわたってマッピングすることが可能となりました。その結果、受容体を豊富に持つ強化シナプスと、受容体を持たない学習準備段階のサイレントシナプスを、単一神経細胞内で同時に可視化することに成功しました。さらに、一定時間内に新たに生合成された受容

体が、細胞全体のどのシナプスに配置されるのかを明らかにしました。学習に伴う新規受容体合成が記憶の定着に重要であることは知られていましたが、その空間的配置は未解明であり、本研究はその理解を大きく前進させる成果です。今後、1細胞シナプトームマッピングの解析を通じて、シナプスレベルの変化が細胞全体、さらには脳ネットワーク全体の情報処理にどのようにつながるのかが明らかになることが期待されます。また、発達障害や認知症などのシナプス関連疾患モデルへの応用により、疾患に特有なシナプス個性の異常を捉えることで、病態解明への貢献も期待されます。



(A) 1細胞シナプトームマッピング法のワークフロー。
(B) マウス大脳皮質ニューロンにおける強化シナプスとサイレントシナプスの1細胞内分布。PSD95陽性シナプス(左)における細胞表面GluA2密度の1細胞シナプトームを取得し(中央)、強化シナプス(密度の上位5%)とサイレントシナプス(密度の下部5%)をマッピングした(右)。

抑うつ状態からの回復に関わる機構の転写因子活性センサスによる発見

Yamamoto, H., Araki, S., Onodera, R., Go, Y. and Abe, K.

Transcription factors Lef1 and Rest stimulate recovery from depressive states. *Neuropsychopharmacology* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41386-025-02259-0>

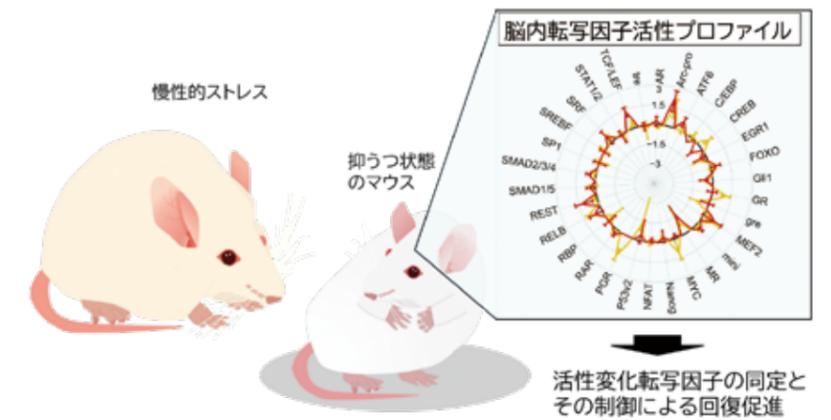


東北大学
大学院生命科学研究所
安部 健太郎 教授

うつ病は深刻な精神疾患ですが、その発症メカニズムには未解明な点が多く残されています。現在、セロトニン仮説に基づいて開発された抗うつ薬が治療に効果を挙げていますが、効果発現までに時間を要することや、薬剤によって効果の個人差が大きいことなど、その作用機序の完全な理解に課題が残っています。また、ヒトやマウスにおいて抑うつ状態の脳では多数の遺伝子の発現が変化していることはこれまでに報告されていましたが、どのような分子機構がそのような遺伝子発現変化を引き起こしているかは不明でした。

そこで私たちは、脳内で機能する多数の転写因子の活性を計測する「転写因子活性センサス」を用い、うつ病の動物モデルの1つであるマウス慢性的社会敗北ストレスモデルにおける脳内変化を探索しました。30種類の候補転写因子と、トランスクリプトーム解析を組み合わせたマルチオミクス解析の結果、抑うつ状態のマウスの脳内では、TCF/Lef1 転写因子および REST 転写因子の活性が上昇していることを突き止めました。さらにRNAシーケンス法による網羅的な遺伝子発現解析の結果と統合した結果、これらの転写因子の活性上昇はそれぞれ異なる下流遺伝子群の発現変化につながっており、抗うつ効果が複数の分子経路を介して生じている可能性が示唆されました。実際、双極性障害の治療薬として使用される

炭酸リチウム、抗うつ薬の1つであるセルトラリンを用いた解析において、これらの薬剤が培養したマウス神経細胞や、マウス脳内においてTCF/Lef1およびREST 転写因子の活性を上昇させ、その結果、ストレス後の抑うつ行動が改善される様子が観察されました。また、個体レベルおよび単一細胞レベルでの解析からTCF/Lef1およびREST 転写因子の活性変化の程度に細胞による違いがあること、また、薬剤によってマウス脳においてTCF/Lef1を活性化させた際と、RESTを活性化させた際には異なる遺伝子発現パターンが引き起こされることを明らかにし、TCF/Lef1活性化による抑うつ状態からの回復効果とREST活性化による効果は別の機構で引き起こされることを示唆しました。本研究は、うつ病の病理および抗うつ薬の作用機序に関して新たなメカニズムを提唱するものであり、今後の治療薬開発に新たな視点を与えるものと期待されます。



DNA修復とエピゲノム制御の連携が支える脳形成の分子基盤の解明～Polポリメラーゼβは体細胞変異を抑制している～

N. Sugo, A Uchimura, R Matsumoto, H Nakayama, S Fujimoto, S Mizuno, M Higuchi, M Toshishige, Y Sato, S Wakayama, T Wakayama, T Yagi
 DNA polymerase β suppresses somatic indels at CpG dinucleotides in developing cortical neurons.
 PNAS (2025), 122: e2506846122. doi.org/10.1073/pnas.2506846122



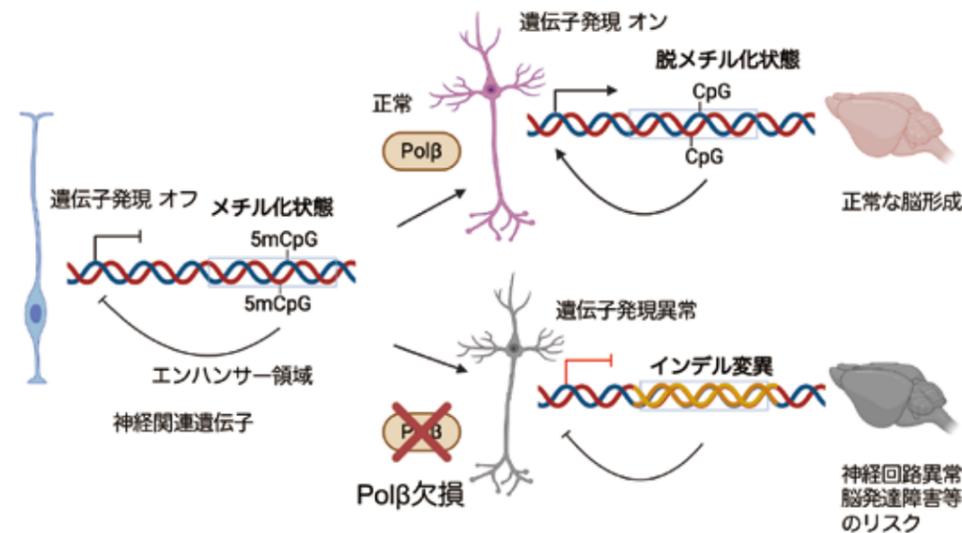
大阪大学
 大学院生命機能研究科
 菅生 紀之 特任准教授



大阪大学
 大学院生命機能研究科
 八木 健 教授

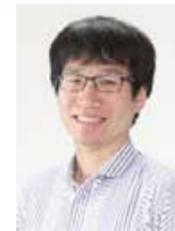
脳の発生・発達過程では、神経細胞が正しい運命を獲得し、精緻な神経回路を形成するために、多数の遺伝子が時期特異的に活性化されます。この遺伝子制御の中核を担うのが、ゲノムDNAのCpG配列におけるメチル化状態の変化を介したエピゲノム制御です。とりわけ能動的DNA脱メチル化は、細胞分化に必須の過程である一方、DNAに一過的な損傷を生じさせる危険性を併せ持っています。発生期の神経細胞において、こうした損傷がどのように管理され、ゲノムの安定性が保たれているのかは、これまで十分に解明されていませんでした。本研究では、DNA修復酵素DNAポリメラーゼβ (Polβ) が、脳発生期の神経細胞において、能動的DNA脱メチル化の反応過程で生じる損傷を速やかに修復し、体細胞変異の蓄積を抑制する役割を担っていることを明らかにしました。Polβを欠損さ

せたマウスでは、神経関連遺伝子の発現制御に重要なエンハンサー領域のCpG配列近傍で、挿入・欠失(インデル)変異が顕著に増加していました。これには、分裂を終えた神経細胞の核からクローン技術によりntES細胞を樹立し、単一神経細胞に由来するゲノム塩基配列を高精度に解析する手法を用いることで、検出が困難であった低頻度の体細胞変異を網羅的に捉えることができました。これにより、遺伝子活性化という神経発生に必須の過程そのものが、適切なDNA修復機構と結びつくことで初めて安全に成立することが示されました。神経回路形成を支える分子機構としてエピゲノム制御とゲノム安定性を統合的に理解する新たな視点を提供するとともに、発達障害や精神疾患の分子基盤解明にもつながる研究成果です。



連合学習中に大脳基底核広域の神経回路で生じる機能シフトの新たなメカニズムを解明

Setogawa, S., Okauchi, T., Hu, D., Wada, Y., Hikishima, K., Onoe, H., Nishizawa, K., Sakayori, N., Miyawaki, H., Kitanishi, T., Mizuseki, K., Cui, YL., & Kobayashi, K. (2025). Acquisition of auditory discrimination mediated by different processes through two distinct circuits linked to the lateral striatum. Elife, 13, RP97326.
<https://elifesciences.org/articles/97326>



大阪公立大学
 大学院医学研究科 神経生理学
 瀬戸川 将 特任講師



福島県立医科大学
 医学部生体機能研究部門
 小林 和人 教授

私たちが新しい行動を初めて学ぶとき、身体の動かし方や、視覚・聴覚といった多様な感覚情報などに注意を向けながら行動する。例えば、球技スポーツの技術を習得する場面では、飛んでくるボールの軌道やタイミングを意識しながら動作を行う必要があります。しかし、このような複雑な動作であっても、繰り返し練習することで、次第に意識しなくても実行できるようになります。この過程には、体性感覚や視覚情報などの感覚刺激と、行動を結びつける「連合学習」という脳の基本的な仕組みが関係しています。また、この学習には大脳基底核・線条体が中心的な役割を担うことが知られてきました。しかし、巨大な神経核である線条体広域において、刺激と行動の連合関係の学習がどのように進行し、どのような生理機能によって支えられているのかについては、十分に解明されていませんでした。

本研究ではまず、ラットが音刺激に対して適切に反応して報酬を獲得する、音弁別課題を遂行する際の全脳代謝活動を異なる学習段階にて計測しました(図1)。その結果、従来、連合学習に関与するとされてきた背外側線条体 (dorsolateral striatum ;

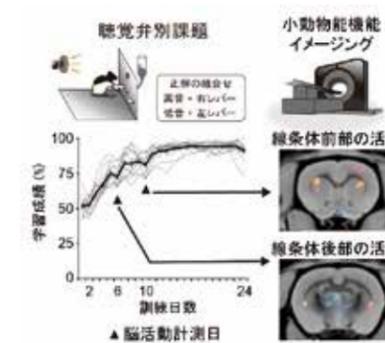


図1. 連合学習課題と学習中の線条体活動の変化

DLS) の中でも、2つの独立した神経回路である前部線条体 (anterior DLS ; aDLS) と後部線条体 (posterior ventrolateral striatum ; pVLS) の活動が、それぞれ学習初期と学習後期に増加することを特定しました。さらに、細胞外神経活動記録法を用いて両領域の神経細胞活動を大規模に同時記録した結果、aDLSでは学習初期において、行動結果(どのような行動で正解したか、失敗したかなど)を表象する神経細胞が多く存在することを見いだしました(図2)。一方で、pVLSでは学習の進行に伴い、音刺激と行動の連合関係を表象する神経活動が徐々に強まることが明らかとなりました。これらの結果から、音情報と行動を結びつける連合学習の過程において、aDLSは学習初期における連合形成を促進し、pVLSは学習後期における記憶の獲得・保持を支えることが示されました。

従来、連合学習は、単一の領域 (DLS) が学習初期から後期まで一貫して機能を担うと考えられてきました。しかし本研究は、DLS内の独立した回路からなる亜領域が、学習段階に応じて役割を分担しながら機能するという、新たな概念を提示するものです。

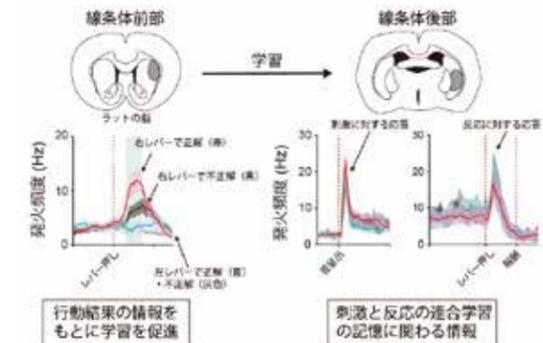


図2. 2つの線条体領域における神経細胞の応答

意思決定において、価値予測は全皮質的に、感覚・行動情報は局所的に表現されることを発見しました

Localized and global representation of prior value, sensory evidence, and choice in male mouse cerebral cortex
Ishizu K, Nishimoto S, Ueoka Y, Funamizu A. Nat Commun. 2024 May 22;15(1):4071.



東京大学
定量生命科学研究所
船水 章大 講師

この要約は、本研究のプレスリリース (<https://www.iqb.u-tokyo.ac.jp/pressrelease/20240522/>) の文章と図の転載・一部改変です。本研究は、意思決定において、経験に基づく予測や感覚刺激、行動選択が大脳皮質でどのように表現されるかを、マウスの行動実験と神経活動計測で明らかにしました。これまで、感覚刺激や行動選択は、特定の脳領域で局所的に表現されると考えられてきましたが、脳の予測表現は不明瞭でした。本研究は、脳が報酬の予測を大脳皮質全体で表現することを発見しました。

私達の先行研究は、予測と感覚情報のバランスに注目した行動実験を開発しました (Funamizu, iscience, 2021)。本研究は、この行動実験を改良し、頭部固定マウスでの音周波数弁別課題を開発しました。各試行は、長い音または短い音 (確実または不確実な音) をマウスに提示しました。マウスは、音の周波数に基づく左右スパウトの選択で、報酬の水を得ました。左右の報酬量の予測 (prior value) と音の確実性を統合し、行動を選択しました。

マウスの大脳皮質の内側前頭前野 (mPFC)、二次運動野 (M2)、聴覚野 (AC) の活動を、Neuropixels1.0で計測した結果、以下の3点を発見しました：

- ・局所表現：ACとM2がそれぞれ、音刺激と左右スパウト選択を選択的に表現しました。
- ・広域表現：Prior valueは、mPFC、AC、M2の3領域で大域的に表現されていました。
- ・意思決定表現の時間スケール：Prior valueは試行間で維持される必要があります。一方、音刺激や行動選択は、各試行で切り替わります。本研究は、異なる時間スケールの意思決定要素 (予測・感覚・選択) を、脳が異なる様式で表現する可能性を示唆します (図1)。

最新の研究では、報酬の予測だけでなく、感覚刺激の予測も、脳が大域的に表現することがわかっています。予測は、ヒトや動物の意思決定に不可欠です。一方、予測の破綻は、幻覚や幻聴といった精神疾患症状に繋がる可能性があります。本研究の知見が将来、精神疾患の作用機序の理解や治療に繋がることを期待しています。また、本研究が、将来の脳型人工知能の開発に繋がることを期待しています。



図1：本研究の概要

神経堤と神経中胚葉前駆細胞の進化的起源

Tasuku Ishida and Yutaka Satou.

Ascidian embryonic cells with properties of neural-crest cells and neuromesodermal progenitors of vertebrates.

Nature Ecology & Evolution 8, pages 1154–1164 (2024)

doi: 10.1038/s41559-024-02387-8



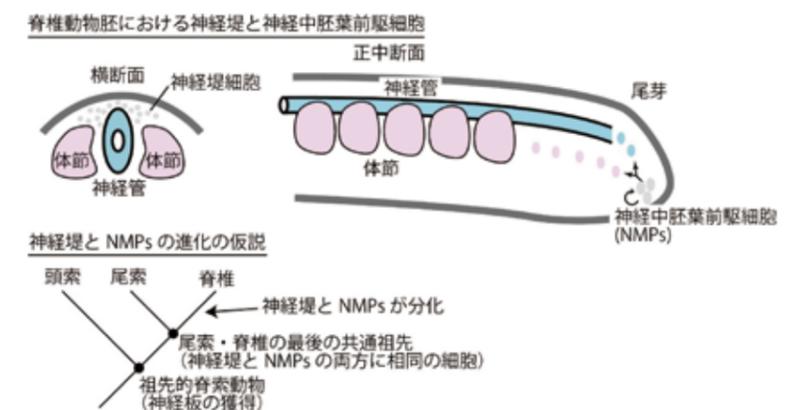
京都大学
大学院理学研究科
佐藤 ゆたか 准教授

脊椎動物の中樞神経系は、神経胚期に作られる神経板が折れ畳まれてできる神経管に由来するというのが、一般的な教科書に載っている知識である。これは、前方の神経管の話であり、後方の神経管は異なる方法で作られる。すなわち、尾芽と呼ばれる最後方の領域にある多分化能を持つ細胞 (Neuromesodermal progenitors, NMPs) が、分裂しながら、徐々に神経管とその側方に位置する体節 (筋肉などへ分化) を後方へと伸ばしていくのである。NMPsは後期胚において外胚葉系と中胚葉系の細胞を作ることができるという点で特異な細胞であるが、神経管と表皮の間に生じる神経堤細胞も同様の多分化能を持っている。末梢神経系は神経堤細胞から作られる。したがって、脊椎動物の神経系全体を理解するためには、NMPsと神経堤細胞という二つの多能性細胞の成り立ちを紐解く必要がある。

先に、脊椎動物の中樞神経系が神経板から生じると書いたが、正確には神経板は脊索動物門 (脊椎動物、尾索動物、頭索動物からなる分類群) に共通の特徴である。尾索動物であるホヤの神経板の境界領域には、かねてから脊椎動物の神経堤細胞と相同ではないかと考えられる細胞が存在することが知られていたが、今回の研究では、実際に、それらの細胞で、脊椎動物の神経堤細胞と同様の遺伝子回路が働いて運命決定がおこなわれていることを明らかにした。さらに驚いたことに、このホヤの細胞は、脊椎動物のNMPs

に似た性質も持っていた。つまり、この細胞は、ホヤ胚の後方の神経管に位置する細胞と筋肉になり、また、神経になるか筋肉になるかの運命決定が、脊椎動物のNMPsにおける運命決定と同様の遺伝子回路によっておこなわれていた。この類似性は、シングルセルトランスクリプトームデータを使った遺伝子発現のホヤとサカナの種間比較によっても裏付けられた。

今回の知見は、神経堤細胞とNMPsという二つの細胞が同一の進化的起源をもち、脊椎動物の系統で、神経堤とNMPsという二つの集団へと分化していったとする仮説を支持する。後期胚において外胚葉系と中胚葉系の両方の細胞を作り出すという特殊な能力が、進化の過程で神経堤とNMPsの両方で二回独立に生み出されたと考えるよりは、多分化能をもつ細胞集団が一回だけ生じて、脊椎動物の系譜で神経堤細胞とNMPsへと分かれたと考えるほうが自然で魅力的な説明である。脊椎動物の神経系がどのように獲得され、進化してきたかを考えるうえで重要な一里塚となるはずである。



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5号



発行日：令和8年3月10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

東京科学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/>