

「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」

平成16年度採択研究代表者

鍋倉 淳一

(自然科学研究機構生理学研究所 教授)

「発達期および障害回復期における神経回路の再編成機構」

1. 研究実施の概要

脳発達の最終段階において、神経回路の広汎な再編成が観察される。この現象は主に遺伝子に組み込まれた情報にガイドされて形成された未熟回路の再構築によって、学習や記憶などの高次脳機能を含めた脳機能を発現できる成熟回路を形成する過程と考えられる。この過程は既に脳として機能している回路の変化であるため、しばしば行動やリズムなどの個体としての脳機能の変化として表現される。この発達脳では、広汎に活性化される機能回路がまず形成され、その後、より細かな機能回路単位の絞込みが行われ、成熟した回路が完成する。これら多くの変化は、内外環境による神経回路活動に依存性のプロセスであり、高次脳機能においてはしばしば臨界期が存在する。さらに、成熟した脳の障害後の回復期に関し、ヒトでも一旦広汎な活動領域が形成され、その後の機能回復期に活動領域の絞込みが行われる。また、虚血や傷害動物モデルにおいて、障害後早期に、多くの未熟期に特有な回路特性が再現することが明らかになってきている。このことから再生回路の再編成においても、発達期と同様のプロセスが再現されることが示唆される。そのため、発達期における回路再編成の抽出と制御機構を検討することは、内外環境に依存した脳機能発達のメカニズムの理解ばかりでなく、成熟した脳におこる障害後の回路再編成と比較することにより、機能回復を目的とした回路再構築に向けた方策にも大きな助言を与えることが可能となる。

本研究は、障害回復期に一旦形成されたラフな機能回路から成熟・正常回路への再編成の理解のため、1) 成熟した脳の障害後、機能回復に伴う大脳皮質活動領域の変化について、ヒトおよび障害モデル動物における非侵襲的計測法による観察と合わせて、背景にある活動回路の再編成の回路基盤を理解する。2) この回路再編の理解のために、発達期および再生期におこる活動神経回路再編成の基本原理の解明を進める。

平成16年度は近赤外線トポグラフィーのヒト脳機能回復計測グループへの導入などグループにおける研究準備をすすめ、順調に進んでいる。

2. 研究実施体制

神経回路再編機構研究グループ

- ① 研究分担グループ長：鍋倉 淳一（自然科学研究機構・生理学研究所、教授）
- ② 研究項目：発達および回復期における回路再編成のメカニズムの解明

ヒト脳機能回復計測グループ

- ① 研究分担グループ長：加藤 宏之（国際医療福祉大学臨床医学研究センター、教授）
- ② 研究項目：脳血管障害患者の脳機能回復過程に関する光トポグラフィー、fMRI等を用いた検討

サル脳機能グループ

- ① 研究分担グループ長：塚田 秀夫（浜松ホトニクス(株)中央研究所、PETセンター長）
- ② 研究項目：障害モデル動物における活動領域の変化と再臨界期：活動領域の変化についての動物用PETを用いた検討

細胞内クロール調節機構解析グループ

- ① 研究分担グループ長：福田 敦夫（浜松医科大学医学部、教授）
- ② 研究項目：神経回路の発達・再編と再臨界期へのCl⁻transporterにリンクしたGABA応答の関与の証明

小脳シナプス発達機構研究グループ

- ① 研究分担グループ長：橋本 浩一（金沢大学大学院医学系研究科、助手）
- ② 研究項目：発達期・再生期の小脳における神経回路の機能的再編成の基本原理の解明

3. 主な研究成果の発表

(1) 論文発表

- Suzuki H, Kadowaki T, Maeda M, Sasaki H, Nabekura J, Sakaguchi M, Mihara K. Membrane-embedded C-terminal segment of rat mitochondrial TOM40 constitutes protein-conducting pore with enriched β -structure. J Biol Chem. 279: 50619-50629, 2004.
- Inoue K, Ueno, S, Yamada J, Fukuda A. : Characterization of newly cloned variant of rat glycine receptor $\alpha 1$ subunit. Biochem. Biophys. Res. Commun. 327 : 300-305, 2005.
- Ikeda K, Onimaru H, Yamada J, Inoue K, Ueno S, Onaka T, Toyoda H, Arata A, Ishikawa T, Taketo M, Fukuda A, Kawakami K. : Malfunction of respiratory related neuronal activity in Na⁺, K⁺-ATPase $\alpha 2$ subunit-deficient mice is

due to abnormal Cl^- homeostasis in brainstem neurons. J Neurosci 24: 10693-10701, 2004.

- Uchida K, Samejima M, Okabe A, Fukuda A. : Neuroprotective effects of melatonin against anoxia/aglycemia stress, as assessed by synaptic potentials and superoxide production in rat hippocampal slices. J Pineal Res 37: 215-222, 2004.