

虫明 元

東北大学医学系研究科
教授

中枢神経系局所回路の状態遷移としての動的情報変換の解明

§ 1. 研究実施体制

(1) グループ全体

- ① 研究分担グループ長: 虫明元, 八尾寛, 小山内実, 柳川右千夫
- ② 研究項目 (光遺伝学的神経機能評価系の構築)
 - ・光遺伝学的神経機能評価系の構築

(2) 「虫明」グループ (東北大学医学系研究科)

- ① 研究分担グループ長: 虫明元 (東北大学医学系研究科、教授) (研究代表者)
- ② 研究項目 (前頭葉皮質の動的状態遷移の解明と多機能電極開発)
 - ・前頭前野内側部の動的表現機構の解析
 - ・両手順序動作制御における神経活動の動的情報表現
 - ・オブジェクト操作課題における神経活動の動的情報表現

(3) 「八尾」グループ (東北大学生命科学研究科)

- ① 研究分担グループ長: 八尾寛 (東北大学生命科学研究科、教授) (主たる共同研究者)
- ② 研究項目 (オプトジェネティクスツールの最適化と海馬における状態遷移機構の解明)
 - ・オプトジェネティクスツールの最適化
 - ・海馬における状態遷移機構の解明

(4) 「小山内」グループ (東北大学医学系研究科保健学専攻)

- ① 研究分担グループ長: 小山内実 (東北大学医学系研究科、准教授) (主たる共同研究者)
- ② 研究項目 (動的イメージング計測による状態遷移機構の解明とモデル化)
 - ・大脳皮質－基底核ループの状態遷移機構の解明

- in vitro カルシウムイメージングによる、ニューロン活動のアンサンブル計測
- 生理学的な現象の背景になる神経機構のモデル化
- オプトジェネティック実験系の作成

(5)「柳川」グループ(群馬大学医学系研究科)

①研究分担グループ長:柳川右千夫 (群馬大学医学研究科、教授)(主たる共同研究者)

②研究項目(GABA 細胞の扁桃体局所回路における機能的意義)

- GABA 細胞の扁桃体局所回路における機能的意義
- 機能プローブ発現システムの開発

§ 2. 研究実施の概要

本研究では、認知的行動制御で認められる局所脳回路の動的状態変化において、その神経機構をシステムの状態遷移と捉えて、そのメカニズムを解明し、また操作する方法を開発する。われわれは、興奮性と抑制性のバランスによる回路の状態をシステム論的な状態遷移のコンセプトに基づいて、その神経機構を解明しつつある。今年度の主な成果は次のとおりである。

1) サルの大脳皮質内側前補足運動野で、順序動作を切り替えるときに細胞活動がグループ符号化しており、順序更新の時に組み換えが起こることを見出し報告した (Nakajima et al., 2013)。課題の時期を順序更新時期、順序維持期、そして動作実行時期に分けると実行時期はガンマ波が優位、維持期の動作準備時期はベータ波が優位であった。更新時期はベータ波とガンマ波が共存しつつガンマ波優位になる時期があり、ベータ波とガンマ波は基本的に拮抗的であるが一部協調的な機能を果たしていることが示唆された。

また、迷路課題遂行中のサル前頭前野の細胞が、ゴール情報から行動情報に細胞の活動選択性を変化させる時に、一過性に発火ゆらぎが大きくなることを、複数のゆらぎの統計的指標を用いて見出した。この発火ゆらぎの原因が回路の分岐現象によるとする仮説を立てて、神経モデルを構築して、複数のタイプの分岐状態をシナプス効率の変化を変数にして評価したところ、神経モデル上でも分岐に近づく前兆として関連する細胞の発火ゆらぎが大きくなった。このことから、脳における発火ゆらぎが回路の安定性を評価する指標になると示唆された (Sakatomo et al., 2013)。

2) 前頭葉で局所フィールド電位 (LPF) を記録すると、回路活動の高い時期 (アップ状態) と低い時期 (ダウン状態) を交互に繰り返す *slow oscillation* が種々の条件下で認められる。この双安定現象に対する抑制性ニューロンの関与を調べるために、柳川グループの作成したパルブアルブミン (PV) ニューロン特異的 GAD67 ノックアウトマウス (PV-GAD67 KO マウス) を対象として、麻酔下で *slow oscillation* を多点計測したところ、コントロールのマウスに比べてダウン状態が長くアップ状態が短縮することが明らかになった。また、もう一つの主要な抑制細胞サブタイプであるソマトスタチン (SST) 細胞で特異的に GAD67 をノックアウトしたマウス (SST-GAD67 KO マウス) を作出して PV-GAD67 KO マウスと比較したところ、*slow oscillation* のダウン状態が延長する点では共通であったが、アップ状態の層別の解析では、高周波帯域の振動に関して異なる傾向が見られた。今後、PV-GAD67 KO マウスと SST-GAD67 KO マウスの脳波解析を詳細に行うことにより、振動現象発生に対する抑制性ニューロンのサブタイプごとの役割を明らかにしていく。

3) チャネルロドプシン 2 (ChR2) を発現するラットにおいてオプトジェネティックスを用いたてんかん動物モデルを開発した。海馬への青光の繰り返し刺激から刺激後も継続する発作波が誘起された。発作波は海馬縦軸にそって伝わり、てんかん発作中方向が逆転する状態遷移を伴った。このモデルにより、てんかんのメカニズムや治療法の開発が期待される。

4) チャネルロドプシン 2 (ChR2) を発現する W-TChR2V4 ラットにおいて、ChR2 が三叉神経節の機械受容ニューロンや頬髯 (ウィスカ, whisker) 毛包を包み込むように密に分布している機械受容神経終末にも発現していることから、一次体性感覚野 (バレル野) において、光刺激によるウィスカの 2 次元的な時空間パターン情報により、青色光照射に同期したユニット活動 (MUA) の上昇およ

び LFP の振動状態を操作できることが判明した。今後、この動物を皮質内の振動現象のためのモデル実験系として使用していきたい。

§ 3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

論文詳細情報

1. Osawa S, Iwasaki M, Hosaka R, Matsuzaka Y, Tomita H, Ishizuka T, Sugano E, Okumura E, Yawo H, Nakasato N, Tominaga T, Mushiake H. (2013) Optogenetically induced seizure and the longitudinal hippocampal network dynamics. *PLoS One* 8 (4): e60928. (DOI: 10.1371/journal.pone.0060928)
2. Kimura Y, Satou C, Fujioka S, Shoji W, Umeda K, Ishizuka T, Yawo H, Higashijima S. (2013) Hindbrain V2a neurons in the excitation of spinal locomotor circuits during zebrafish swimming. *Curr Biol* 23 (10): 843-849. (DOI: 10.1016/j.cub.2013.03.066)
3. Nakajima T, Hosaka R, Tsuda I, Tanji J, Mushiake H. Two-dimensional representation of action and arm sequences in the pre-supplementary and supplementary motor areas. *J Neurosci* 33: 15533-15544. (DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0855-13.2013.)
4. Sakamoto K, Katori Y, Saito N, Yoshida S, Aihara K, Mushiake H. (2013) Increased firing irregularity as an emergent property of neural-state transition in monkey prefrontal cortex. *PLoS One* 8 (12): e80906. (DOI: 10.1371/journal.pone.0080906.)
5. Kanno S, Lee S, Harashima T, Kuki T, Kino H, Mushiake H, Yao H, Tanaka T. (2013) Multiple optical stimulation to neuron using Si opto-neural probe with multiple optical waveguides and metal-cover for optogenetics. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2013* 2013: 253-256. (DOI: 10.1109/EMBC.2013.6609485)
6. Tamura A, Yamada N, Yaguchi Y, Machida Y, Mori I, Osanai. (2014) Both neurons and astrocytes exhibited tetrodotoxin-resistant metabotropic glutamate receptor-dependent spontaneous slow Ca²⁺ oscillations in striatum. *PLoS One* 9 (1): e85351. (DOI: 10.1371/journal.pone.0085351)
7. Kayakabe M, Kakizaki T, Kaneko R, Sasaki A, Nakazato Y, Shibasaki K, Ishizaki Y, Saito H, Suzuki N, Yanagawa Y. (2014) Motor dysfunction in cerebellar Purkinje cell-specific vesicular GABA transporter knockout mice. *Front Cell Neurosci* 7: 286. (DOI: 10.3389/fncel.2013.00286)
8. Hernandez VH, Gehrt A, Reuter K, Jing Z, Jeschke M, Mendoza Schulz A, Hoch G, Bartels M, Vogt G, Garnham CW, Hiromu Yawo H, Fukazawa Y, Augustine GJ, Bamberg E, Kügler S, Salditt T, de Hoz L, Strenzke N, Moser T. (2014) Optogenetic stimulation of the auditory pathway. *J Clin Invest* 124 (3): 1114-1129. (DOI: 10.1172/JCI69050)
9. Honjoh T, Ji Z-G, Yokoyama Y, Sumiyoshi A, Shibuya Y, Matsuzaka Y, Kawashima

- R, Mushiake H, Ishizuka T, Yawo H. (2014) Optogenetic patterning of whisker-barrel cortical system in transgenic rat expressing channelrhodopsin-2. *PLoS One* (in press). (DOI: 10.1371/journal.pone.0093706)
10. Sandhu KV, Lang D, Müller B, Nullmeier S, Yanagawa Y, Schwegler H, Stork O. (2014) Glutamic acid decarboxylase 67 haplodeficiency impairs social behavior in mice. *Genes Brain Behav* (in press). (DOI: 10.1111/gbb.12131)