

脳神経回路の形成・動作原理の解明と制御技術の創出
平成 22 年度採択研究代表者

H25 年度 実績報告

大木 研一

九州大学大学院医学研究院
教授

大脳皮質の機能的神経回路の構築原理の解明

§ 1. 研究実施体制

(1) 大木グループ

- ①. 研究代表者: 大木 研一 (九州大学大学院医学研究院、教授)
- ②. 研究項目
二光子イメージングによる大脳皮質の機能的神経回路の解析

(2) 田川グループ

- ①. 主たる共同研究者: 田川 義晃 (京都大学大学院理学研究科、講師)
- ②. 研究項目
光遺伝学による神経活動操作技術の確立

§ 2. 研究実施の概要

大脳皮質には数百億の神経細胞が存在するが、その機能によって何十もの領野に分かれ、各領野も神経細胞の機能によって、さらに細かいモジュールに分割されている。それでは、何が機能的な神経回路の最小単位なのだろうか？そのような最小単位を解明できれば、大脳皮質は単位回路が並列に組み合わさったものとして理解されるであろう。

本研究では、単一細胞レベルの解像度をもつ独自の *in vivo* 二光子イメージング技術を用いて、機能的な大脳局所回路の解明を目指す。具体的に、6つのテーマを設定する。①ミニコラムに対応する機能的構造の解明、②機能的局所回路の発生・クローン説、③機能的局所回路の発生・活動依存説、④局所神経回路と細胞の反応選択性の関係、⑤情報表現、⑥デコーディング。以上のテーマから単位回路の動作・形成原理の解明を通して、視覚野の神経回路が情報処理を行う上での基本構造・原理とその発生のメカニズムを解明する。今年度は、特に下記の2つのテーマに取り組んだ。

テーマ②:機能的局所回路の発生・クローン説

個々の神経細胞の機能がどのようにして決まるのか、遺伝的に決まるのか、それとも生後の神経活動に依存して決まるのかについて、長らく議論が重ねられて来たが、胎児期の発生様式の神経細胞の機能への影響については不明であった。最近、興味深い知見が報告された。単一の神経幹細胞の子孫は、成熟した大脳皮質で、お互いに特異的に結合していることが示された(Yu et al., 2009)。このことから、げっ歯類の大脳皮質では、単一神経幹細胞から分化した細胞は、同じ方位選択性を持つかもしれないと仮説を立てた。昨年度には、同じ前駆細胞から分化した細胞の過半数は、動物が成熟してから観察しても類似した方位選択性を示していることを示した (Ohtsuki et al., 2012)。今年度は、同じ前駆細胞から分化した細胞の方位選択性の類似について開眼直後に調べたところ、開眼直後かつ同一コラムに属する同じ前駆細胞から分化したペアでは、方位選択性の類似度が特異的に高いことが見出された。このことは、開眼直後の動物においては、細胞の機能の大部分が、どの前駆細胞から分化したかにより決定されていて、開眼後にその関係が減弱することを示唆している。

テーマ③:機能的局所回路の発生・活動依存説

テーマ③では、方位選択性が生後発達段階での活動に依存して決定されるかどうかを検証するため、発達期に活動を抑制する実験を行っている。内向き整流カリウムチャンネル(Kir2.1)を、子宮内電気穿孔法にて視覚野の興奮性細胞に遺伝子導入し、生後発達期に一部の視覚野の細胞の活動を抑制して、それらの細胞の方位選択性の成熟に変化が見られるかどうかを調べ、神経活動が方位選択性の成熟に必須であるかを検討するとともに、どの時期の活動が重要であるかを検討している。昨年度は、開眼直後の方位選択性の形成・発達は神経活動に依存しないことを示したが、今年度は、開眼後に、最適方位の分布を最適化するために個々の細胞の最適方位が再編成される過程があること、この過程が自発活動に依存する過程であることを示した。従って、開眼直後の細胞の機能は、大部分細胞系譜により決定されるが、その後に自発活動に依存して、最適化されると考えられる。

§ 3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

論文詳細情報

1. Kawashima T, Kitamura K, Suzuki K, Nonaka M, Kamijo S, Takemoto-Kimura S, Kano M, Okuno H, Ohki K, Bito H. (2013) Functional labeling of neurons and their projections using the synthetic activity-dependent promoter E-SARE. *Nat Methods* 10: 889-895. (DOI: 10.1038/nmeth.2559.)
2. Matsui T, Ohki K. (2013) Target dependence of orientation and direction selectivity of corticocortical projection neurons in the mouse V1. *Front Neural Circuits* 7:143. (DOI: 10.3389/fncir.2013.00143.)
3. Bando Y, Hirano T, Tagawa Y. (2014) Dysfunction of KCNK potassium channels impairs neuronal migration in the developing mouse cerebral cortex. *Cereb Cortex* 24 (4): 1017-1029. (DOI: 10.1093/cercor/bhs387.)