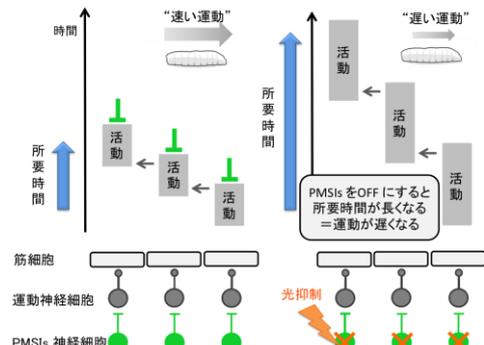
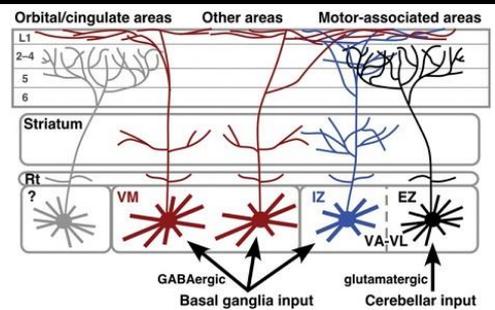


主な研究成果（発明及び特許を含む）

[研究項目ごとに計画研究・公募研究の順]

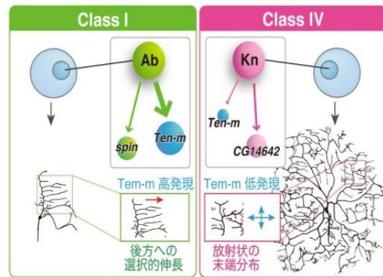
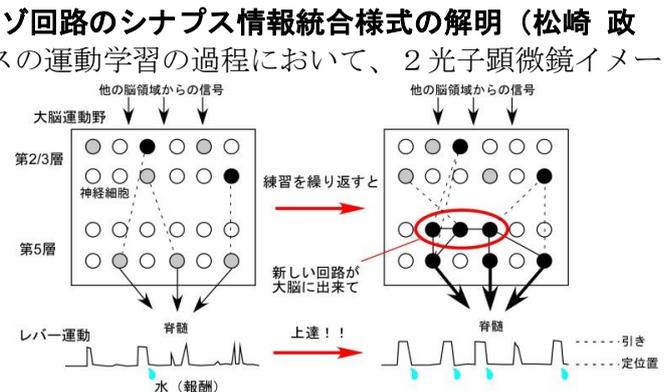
研究項目 A01 メゾ回路の基盤構造と動態

● **大脳皮質の非カラム的局所回路の作動原理の解明（金子 武嗣）**：小脳および大脳基底核から出力される運動調節情報は、運動性視床核によって中継され、大脳皮質へと伝達される。その投射様式を単一神経細胞レベルで解析したところ、カラム様構造は認められなかった。運動関連皮質による運動制御の作動原理が、カラム構造に基づく感覚系皮質の情報処理原理とは大きく異なることを示した (Kuramoto et al, Cereb Cortex, 2015)。



● **運動を制御する神経回路機構を、行動中の動物において細胞レベルで解明することに成功（能瀬 聡直）**：ショウジョウバエ幼虫で光遺伝学を用いた活動操作を行うことで、適切な運動速度を支える神経細胞群 (PMSIs) を同定した。この細胞群は、個々の運動神経細胞の活動を適切なタイミングで抑制し、筋肉が縮む時間をコントロールすることによって、幼虫の身体全体の動く速さを制御していた。(Kohsaka et al, Curr Biol, 2014)。

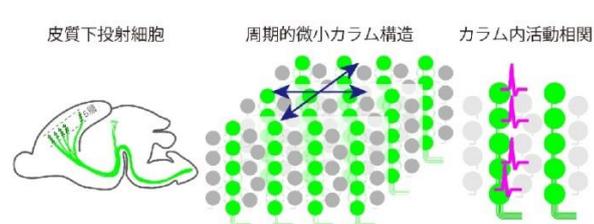
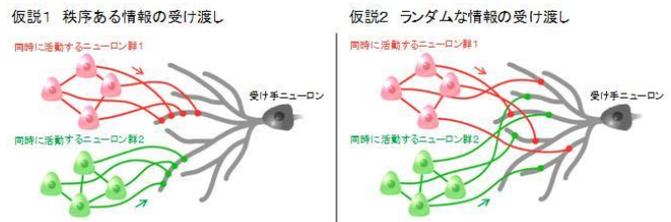
● **大脳メゾ回路のシナプス情報統合様式の解明（松崎 政紀）**：マウスの運動学習の過程において、2光子顕微鏡イメージングにより大脳皮質運動野の浅層から深層に至るまで、神経細胞の活動を2週間にわたって計測することに世界で初めて成功した。その結果、学習した運動の記憶が大脳皮質深層、特に大脳基底核へ信号を送る細胞の新たな活動パターンとして保持されることを示した (Masamizu et al, Nat Neurosci, 2014)。喜多村和郎公募班員との共同研究。



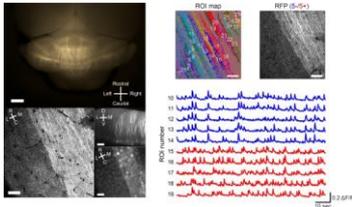
● **ゲノムワイドな手法を用いた、神経細胞の樹状突起形態の多様性を生み出す転写調節プログラムの解明（上村 匡）**：ハエをモデルとして神経細胞が分化する際に、各々の細胞タイプに特異的な遺伝子を発現する一方で、Ten-m 遺伝子などの共通の遺伝子を、細胞タイプ毎に異なるレベルで発現することで、各細胞タイプに選択的な形態的特徴が生み出されることを示した (Hattori et al, Dev Cell, 2013)。

● 樹状突起に見るメゾ神経回路の

局所活動の解明（池谷 裕二）：スパインのカルシウム蛍光を通じて単一神経細胞におけるシナプス入力の時空パターンを捉え、同期入力に樹状突起の局所に集中することを発見した (Takahashi et al, Science, 2012)。



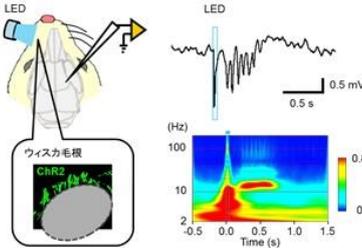
● **大脳皮質の機能単位を解明（細谷 俊彦）**：大脳皮質第5層の皮下投射細胞が微小なカラムを形成し周期的に配置されていることを見出した。同一微小カラム内の細胞は似た活動パターンを示した。微小カラムの神経細胞は発生期には電気的に結合し、共通入力による同期したシナプス活動を示すことがわかった。(Maruoka et al, J Neurosci, 2011)



● **小脳帯域の構造機能相関の解明 (喜多村 和郎)**: 小脳帯域を可視化するマウスを作製し、2光子イメージングにより小脳帯域と登上線維応答の同期性が1ニューロンレベルで一致していることを明らかにした。また、覚醒状態では複数の帯域が協同的に働くことで感覚情報を処理していることを示唆した (Tsutsumi et al, J Neurosci, 2015)。

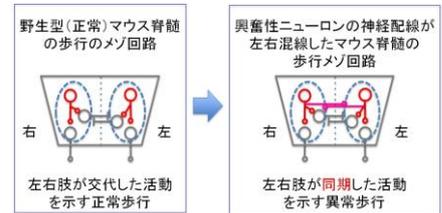
● **匂い認識の神経システム機構の解明 (風間 北斗)**: 二光子イメージングを用いて、ショウジョウバエ成虫のほぼ全ての嗅覚二次細胞から匂い応答を取得した。また、仮想空間において飛行する動物の匂い応答を解析した。これらのアプローチを組み合わせ、嗅覚二次細胞群の活動から匂いに対する行動を定量的に説明及び予測するモデルを作成した。(Kazama, Neuroscience, 2015)

● **海馬活動伝播先の全脳での解明 (高田 則雄)**: 光遺伝学とマウス fMRI とを融合し、海馬活動はその出力先の脳領域のごく一部のみを強く賦活化することを示した (Takata et al, PLoS One, 2015)。

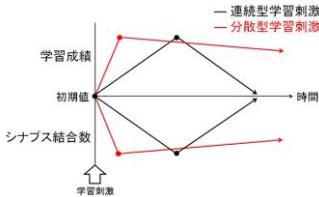


● **触覚脳内表現メソ神経回路のオプトジェネティクス (八尾 寛)**: 一次機械受容ニューロン特異的にチャンネルロドプシン2(ChR2)を発現するラットを開発し、皮膚の光刺激が触覚を誘発することを報告した。(Honjoh et al, PLoS One, 2014)。深澤有吾公募班員との共同研究。

● **脊髄の歩行神経回路における興奮性ニューロンの役割の解明 (西丸 広史)**: マウス遺伝学を駆使し、 α キメラインおよび EphA4 を発現する興奮性ニューロンが歩行運動神経回路の重要な構成要素であることを示した。(Borgius et al, J Neurosci, 2014)。岩里琢治計画班員との共同研究。

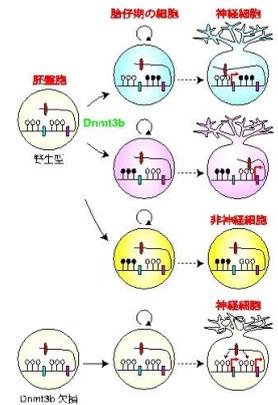


● **長期記憶の形成・減衰速度とシナプスの除去速度の相関の発見 (深澤 有吾)**: マウス眼球運動を用いて、運動訓練の時間構造と学習成立・維持の時間推移および責任回路の形態学的変化との関係を解析した。訓練の時間構造は、長期記憶の形成と減衰の両方の速度に影響し、小脳皮質内平行線維-プルキンエ細胞シナプスの除去速度が両速度に相関することを見出した (Aziz et al, PNAS, 2014)。

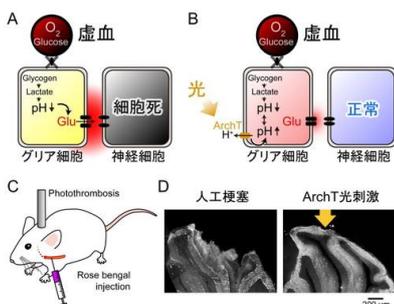


● **クラスター型プロトカドヘリン遺伝子の**

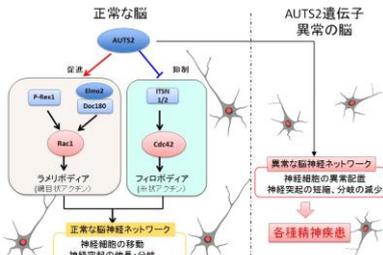
確率的な発現の制御機構を解明 (八木 健): Dnmt3b が、クラスター型プロトカドヘリン遺伝子のプロモーター領域を差次的に DNA メチル化し確率的な発現の頻度を制御していること、また、プルキンエ細胞の樹状突起のパターン形成に必要であることを示した (Toyoda et al, Neuron, 2014)。吉村由美子班員との共同研究。



● **聴覚野における周波数の場所表現の定量的解明 (宋文杰)**: 大規模光計測法を用いて、大脳皮質一次聴覚野における音の周波数が空間的に表現されていることを記述する方程式を示した (Nishimura & Song, NeuroImage, 2014)。

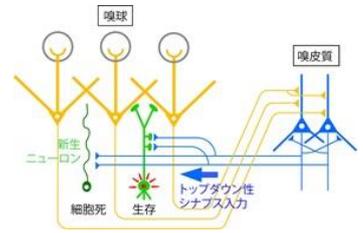


● **グリア - 神経細胞間信号伝達の新規メカニズムの解明 (松井 広)**: グリア細胞の活動を光操作する技術を用いて、脳虚血時にはグリア細胞の異常な活動が過剰なグルタミン酸放出を引き起こし、その結果、脳細胞死が生じることを明らかにした。放出のメカニズムは、グリア細胞内の酸性化が引き金となるという、予想外のものであった。さらに、光操作技術でグリア細胞をアルカリ化すると、グルタミン酸放出が抑制され、虚血時における脳組織の破壊を食い止めることができた (Beppu et al, Neuron, 2014)。山中章弘計画班員、深澤有吾公募班員との共同研究。



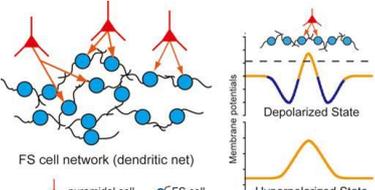
● **各種精神疾患に関連する AUTS2 遺伝子の機能と関連疾患病理の解明 (星野 幹雄)**: AUTS2 が神経細胞の神経突起に存在し Rho ファミリー G 蛋白質の活性を制御することで、アクチン細胞骨格系を再構成することを見いだした。ノックアウトマウス解析から、AUTS2 が神経細胞の移動や突起伸長を促進し、神経ネットワーク形成に関与していることを明らかにした。(Hori et al, Cell Rep, 2014)

● **嗅球ニューロン選別を促進するシグナルの解明 (山口 正洋)**: 電気刺激や薬理学による神経活動の促進や抑制を通じて、嗅皮質から嗅球へのトップダウン性シナプス入力嗅球新生ニューロンの選別を促進するシグナルであることを明らかにした(Komano-Inoue et al, Eur J Neurosci, 2014)。



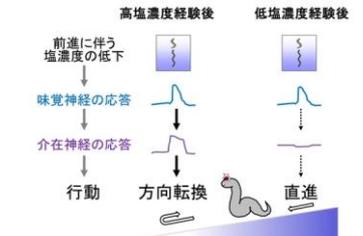
● **シナプスでのグルタミン酸放出ダイナミクスの解析技術開発 (並木 繁行)**: 高性能蛍光性グルタミン酸プローブを開発し、培養海馬神経細胞でグルタミン酸放出ダイナミクスを単一シナプスレベルの解像度で可視化し、短期可塑性がシナプス毎に多様であることを明らかにした (Takikawa et al. Angew Chem Int Ed Engl, 2014)。

● **サカナの遊泳運動を制御する神経細胞群の解明 (東島 眞一)**: 光遺伝学を用いて、ゼブラフィッシュ幼魚の後脳に存在する V2a 神経細胞群が、遊泳運動を駆動するのに必要不可欠であることを示した (Kimura et al, Curr Biol, 2013)。八尾寛公募班員との共同研究。



● **電気結合した抑制性細胞ネットワークへの錐体細胞の選択的な投射パターン解明 (大塚 岳)**: 大脳皮質の錐体細胞が、FS 抑制性細胞の電気的に結合したネットワークに対して共通入力形成していること、及び、錐体細胞からの入力は、回路状態依存的に抑制または興奮の作用を FS 細胞ネットワークに及ぼすことを実験と回路モデルを併用して示した (Otsuka & Kawaguchi, J Neurophysiol, 2013)。

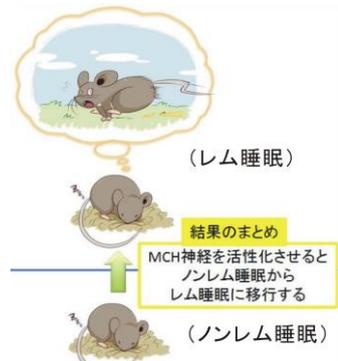
● **線虫の塩走性が連合学習であることを解明 (國友 博文)**: 変異体の行動分析や神経活動のライブイメージング、光遺伝学による神経活動の人為的操作等を用いて、味覚神経から介在神経へのシナプス伝達効率が経験に依存して変化し、それが行動を制御する機構のひとつであることを示した (Kunitomo et al, Nat Commun, 2013)。



● **ウィルスベクターによる経路選択的神経伝達遮断 (伊佐 正)**: 高頻度逆行性レンチウイルスベクターと順行性 AAV ベクターを用い、経路選択的かつ可逆的に破傷風毒素を発現させ、マウスの指向運動発現を抑制することに成功した (Sooksawate et al. Front Neurosci, 2013)。

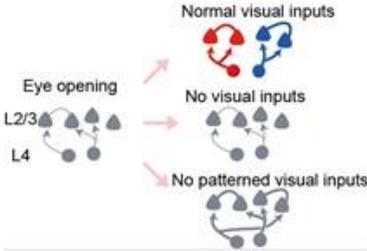
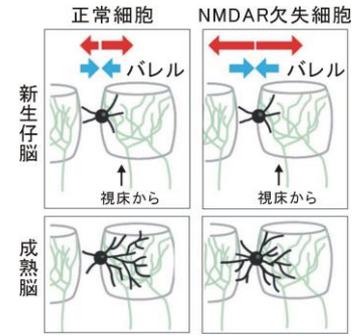
研究項目 A02 メゾ回路の自己書き換え

● **視床下部メラニン凝集ホルモン産生神経の睡眠覚醒調節 (山中 章弘)**: 視床下部メラニン凝集ホルモン(MCH)産生神経(MCH神経)は、摂食行動やエネルギー代謝に関わるとされてきた。MCH神経を光遺伝学で活性化すると、ノンレム睡眠がレム睡眠に変わり、時期特異的に脱落させるとノンレム睡眠が減少した。MCH神経がノンレム睡眠とレム睡眠の調節に関わっていることが判った(Tsunematsu et al, J Neurosci, 2014)。



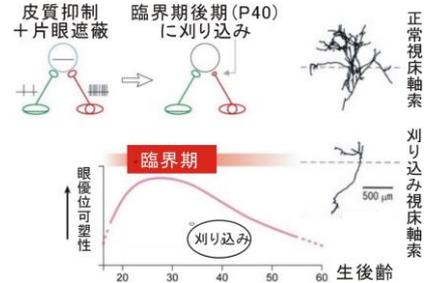
● **感覚刺激が大脳軸索分岐を促進する分子機構 (山本 亘彦)**: 視床皮質投射において、感覚刺激によって大脳皮質細胞からネトリン4遺伝子の発現が増大し、視床軸索の分岐を促進することを明らかにした (Hayano et al, PNAS, 2014)。畠義郎計画班員との共同研究。

● **新生仔マウス大脳皮質における神経回路リモデリング (岩里 琢治)**: 大脳皮質神経細胞樹状突起と視床皮質軸索を標識し、二光子顕微鏡で新生仔期における視床皮質回路リモデリングを直接観察することに世界で初めて成功した。感覚野第4層の神経細胞 (バレル細胞) の樹状突起は伸び縮みしながら、結合相手の視床皮質軸索に向かって広がった。NMDA 受容体を欠失したバレル細胞樹状突起は、伸び縮みの程度が大きくなり、ランダムな方向に広がることわかった (Mizuno et al, Neuron, 2014)。吉村由美子計画班員との共同研究。



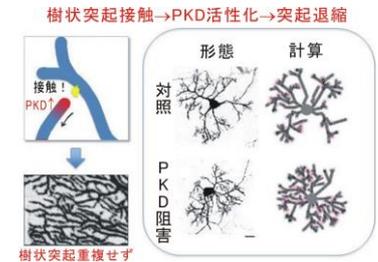
● **視覚情報処理基盤の皮質内メゾ回路の構築と形成 (吉村 由美子)**: ケージドグルタミン酸による光刺激法と電気生理学的手法を組み合わせ、大脳皮質一次視覚野内の微小神経回路網の形成には生後の正常な視覚体験が必要であることを見出した (Ishikawa et al, J Neurosci, 2014)。

● **視覚系視床-皮質軸索刈り込みの年齢依存性 (畠 義郎)**: 薬理的に抑制した視覚皮質への入力軸索の形態を解析し、視覚入力により駆動される入力軸索の刈り込みが、これまで想定されてきた臨界期の後期の一時期にのみ生じることを明らかにした。これは皮質機能発達が完了した後、不要な回路の刈り込みにより固定されるというプロセスを示唆する (Morishima et al, Cereb Cortex, 2013)。



● **マウス視覚系連合野機能の解明 (澁木 克栄)**: 成長期マウスの後部頭頂連合野がヒゲと眼によって得られる空間感覚のブレを調整することを発見した。ヒゲと眼の空間情報をずらすと、視覚野応答が特定の部位だけ抑圧され、空間情報のブレを解消する方向に視覚地図が移動した。この現象は、後部頭頂連合野破壊やプロトカドヘリンαノックアウトで消失した (Yoshitake et al, Cell Rep, 2013)。八木健公募班員との共同研究。

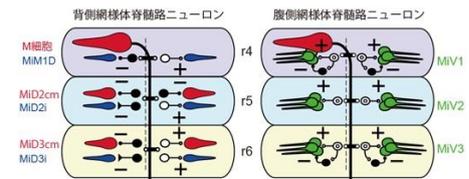
● **回路混線を防ぐ樹状突起パターンの獲得機構 (見学 美根子)**: 小脳プルキンエ細胞培養系で樹状突起発達を観察し、突起パターンが伸長・分岐・退縮のバランスで決定されることを観察とシミュレーションで実証した。突起同士が衝突すると、PKD活性化により退縮が誘導され、突起重複が解消される分岐パターンが獲得された (Fujishima et al, Development, 2011)。



● **鳴禽類の生後音声習得の鍵となる転写制御因子の解明 (安部 健太郎)**: 鳴禽類は生後臨界期に、他個体を手本に「さえずり」を習得し、経験依存的に神経回路の発達を促進する。本研究では神経活動依存的な転写因子である CREB の活性を亢進および阻害するような遺伝子改変鳴禽類を作成し、CREB の活性が、生後の「さえずり」習得に重要であることを示した (Abe et al, PNAS, 2015 in press)。

● **加齢性記憶障害を引き起こすメゾ神経回路の破綻 (殿城 亜矢子)**: 学習前後における可塑的変化を生体カルシウムイメージングにより評価し、繰り返し学習後にショウジョウバエの記憶中枢であるキノコ体神経細胞の一部で形成される可塑的変化が老齢個体では形成されないことを示した (Tonoki & Davis, J Neurosci, 2015)。

● **相同ニューロンから構成されるメゾ神経回路 (小田 洋一)**: 硬骨魚後脳の分節構造にしたがって配置される網様体脊髄路ニューロン群は、複数の相同ニューロン群から構成される。その中でも逃避運動をトリガーするマウスナー細胞と他のニューロンとの間に、形態学的相同性を反映したシナプス結合を見出し、それらが逃避運動を制御する機能モチーフを構成することを示した (Neki et al, J Neurosci, 2014)。

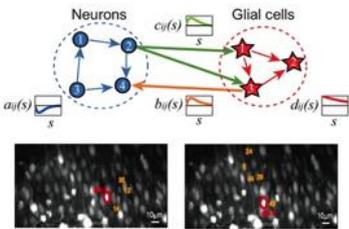
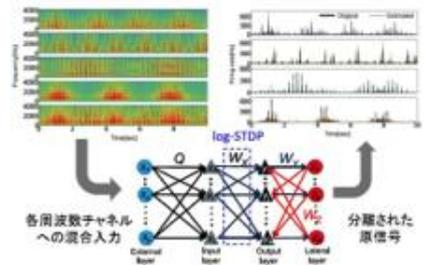


● **運動学習への抑制性シナプス可塑性の寄与 (平野 丈夫)**: 運動学習基盤として、小脳内シナプスの経験依存的情報伝達変化が重要である。本研究は星状細胞・プルキンエ細胞間抑制性シナプスの活動依存的増強 (RP) が運動学習に関与することを明らかにし、抑制性シナプス可塑性の運動学習への寄与を示した (Tanaka et al, J Neurosci, 2013)。

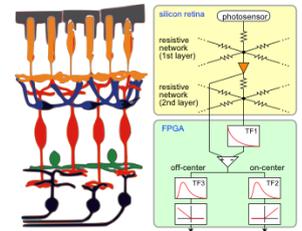
● **臨界期開始時の層間スパイクタイミング依存性可塑性 (木村 文隆)**: 臨界期可塑性には4-2/3層間シナプスが重要である。本研究は4-2/3層の発火順序依存性可塑性が生後13日頃に劇的に変化することを示した。この変化は、4層細胞の終末でカンナビノイド受容体機能の開始・皮質内抑制回路の完成と同期していた。この変化は、4層細胞終末でカンナビノイド受容体が機能し始める事、皮質内抑制回路の完成と同期していることを明らかにした (Itami & Kimura, J Neurosci, 2012)。

研究項目 A03 メゾ回路の計算原理

● **カクテルパーティ効果の神経機構 (深井 朋樹)**: 脳は複数の信号源からの入力に混ざった感覚情報を受け取り、信号源を分離することで、外界を認識する。並列分散処理の過程において、同一信号源からの入力は、弱い相関をもつ神経発火列で処理される仮定し、信号分離を学習する回路を提案した。この機能は、聴覚系では「カクテルパーティ効果」と呼ばれている (Hiratani & Fukai, PLoS Comput Biol, 2015)。

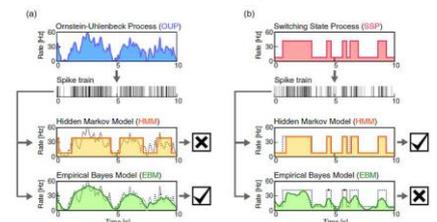


● **多次元データに基づくメゾ回路のシステム同定法の開発 (石井 信)**: ラットの海馬CA3領域のスライス標本から神経とグリアを機能的に多ニューロンカルシウムイメージングで同時記録したデータに基づき、神経-グリア間の機能的結合解析と得られた結合全体に対する評価の手法を開発した (Nakae, et al., PLoS Comput Biol, 2014)。池谷裕二計画班員との共同研究。



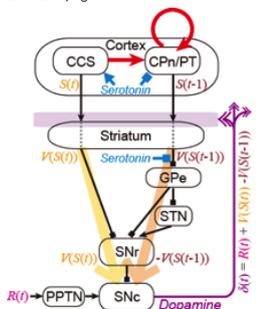
● **網膜緩電位応答のハードウェアモデルによる実時間再構築 (八木 哲也)**: 脊椎動物網膜の緩電位による視覚情報処理に関わる基本神経回路を、アナログ集積回路とField Programmable Gate Array (FPGA)により再構築し、自然画像処理を実時間で再現した。この回路は、網膜の動的視覚情報処理の解析のみならず、ロボットビジョンとして応用可能である (Okuno et al., IEEE Trans Biomed Circuits Syst, 2015)。

● **脳内情報のアナログ対デジタルコーディング (篠本 滋)**: 神経発火が、発火頻度というアナログ情報と、活性・不活性というデジタル情報のどちらを用いているかを判定する解析手法を開発した。この方法を in vivo 発火時系列に適用して、各データをデジタル表現とアナログ表現に分類することに成功した (Mochizuki & Shinomoto, Phys Rev E, 2014)。



● **情報を最大化する視覚的特徴抽出 (田中 琢真)**: 多層神経回路モデルに自然画像を入力し、出力の情報量を最大化するように学習を行うと、第一層に単純型細胞、第二層に複雑型細胞に似た選択性をもつ細胞が出現することを明らかにした (Tanaka & Nakamura, Front Comput Neurosci, 2013)。

● **シナプス結合を推定する手法の開発 (小林 亮太)**: 複数の神経細胞から計測されたスパイクデータからシナプス結合を推定する手法を開発した。神経回路のシミュレーションデータを用いて、開発手法は既存手法に比べて推定精度が向上することを示した (Kobayashi & Kitano, J Comput Neurosci, 2013)。



● **報酬予測誤差計算の神経回路機構についての新奇な仮説 (森田 賢治)**: 強化学習において重要な役割を果たす報酬予測誤差が、中脳ドーパミン細胞およびその上流の神経回路によってどのように計算されるかに関して、新しい検証可能な仮説を提案した。この仮説は、大脳皮質・基底核回路についての新しい知見と、大脳皮質5層から大脳基底核線条体に投射する、異なる種類の錐体細胞集団の生理学・解剖学的解析の結果に基づいている (Morita et al, Trends in Neurosci, 2012)。

● **同期状態にスカラー量を記憶可能なメゾ神経回路 (青柳 富誌生)**: 神経修飾物質や樹状突起の形状を考慮した3体相互作用をもつ神経回路モデルを構築して、発火の同期度に複数のスカラー量を連続可変に符号化できることを示し、スカラー量を記憶する新しいメカニズムを提案した (Tanaka and Aoyagi, Phys Rev Lett, 2011)。田中琢真公募班員との共同研究。

