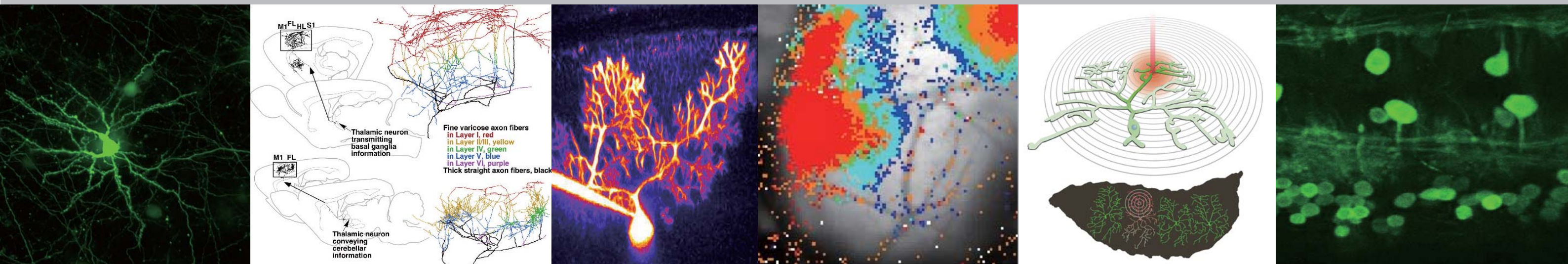


メゾスコピック神経回路から探る 脳の情報処理基盤



Mesoscopic neurocircuitry: towards understanding of the functional and structural basis of brain information processing

Newsletter

<http://www.meso-neurocircuitry.jp/>

December 2011

Vol. 1

文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域研究
メゾスコピック神経回路から探る脳の情報処理基盤
Newsletter Vol.1

2011年12月発行
編集人 山本 亘彦
発行人 能瀬 聡直
発行所 新学術領域研究
「メゾスコピック神経回路から探る脳の情報処理基盤」事務局
E-mail: shibahara@neuro.k.u-tokyo.ac.jp



Contents

巻頭座談会	03
領域の概要／研究組織	07
計画研究一覧／公募研究一覧	08
研究概要／計画研究	
A01「メゾ回路の基盤構造と動態」	09
A02「メゾ回路の自己書き換え」	11
A03「メゾ回路の計算原理」	14
平成22年度 計画班員	15
研究概要／公募研究	
A01「メゾ回路の基盤構造と動態」	16
A02「メゾ回路の自己書き換え」	21
A03「メゾ回路の計算原理」	24
活動内容	27
業績リスト	30

文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域研究
メゾスコピック神経回路から探る脳の情報処理基盤
代表者：能瀬 聡直(東京大学大学院 新領域創成科学研究科)



巻頭座談会

能瀬聡直 / 池谷裕二 / 深井朋樹

メゾスコピック神経回路

能瀬(以下、能)： 早いもので本領域が発足して1年以上が経ちました。今回第一回の領域ニュースレターを発刊するにあたって、本領域立ち上げの頃を思い出し、領域のコンセプトを再確認するとともに、今後を展望したいと思います。まず、領域名のメゾスコピック神経回路についてですが、多くの方に「どういう意味ですか?」と聞かれます。あまりなじみのない言葉ですからね。命名の経緯について振り返ってみましょう。

池谷(以下、池)： もともと能瀬さんと上村さんをはじめとした先生方が軸索の配線や樹状突起のジオメトリーなどの「基盤構造」と脳神経系の「機能発現」をつなぐというテーマで領域を考案されていて、一方、私を含めた澁木さんや畠さんのグループがニューロン集団のダイナミクスから大脳皮質の作動原理を探るというテーマで領域を構想していたのでしたね。大ざっぱな分け方とすると、分子のグループと生理のグループでした。お互いに、原案のみでは画竜点睛を欠くと憂悶していたところで、一緒に手を組もうと話が展開して、本領域の原型ができました。

能： そうでしたね。どちらのグループも、「ひとつの神経細胞、ひとつのシナプスのレベルでは研究が大きく進んだ。でも、本当に脳を理解するには、一段階上のレベルの研究、すなわち回路の研究を進めることが必須だ」という問題意識を共有していたので、両者の融合はスムーズでした。

池： この際に、キーワードとなったのが、すでに能瀬さんが使われていたメゾスコピック神経回路(以下、メゾ回路)でした。

能： 多数の細胞を含む回路を対象とするのは複雑すぎてむづかしい。でも比較的少数の細胞集団からなる「メゾ回路」ならば何とか追跡可能だろうというのが領域の中心的コンセプトですね。メゾスコピックというのはもともと物理用語で「ミクロ」と「マクロ」の中間領域を指しますが、メゾの研究を通じて分子・細胞などミクロレベルの現象と脳全体のマクロレベルの現象をつなぐことができるだろう。さらに、メゾレベルで「機能単位」のようなものが見つかれば、それを敷衍することで、脳全体を理解することができるのではないかという期待を込めた言葉でした。

回路を理解するとは？

能： こうして集まった計画班員10名で、そもそも「回路を理解するとはどういうことか」について随分議論しましたね。これを明快にしないと、領域の目標を設定することができませんから。もともと分子の研究をしていた私や上村さんは生理の先生方に聞けば、すぐに答えが返ってくるかと期待していたのですが、実際に議論してみると、意外とそうでもない。少しがっかりするとともに、やはり回路というのは一筋縄ではいかないのだなという思いを新たにしました。逆に言えば、何も分かっていないのだから、回路研究の経験がない私達でも同じスタートラインにたてるチャン



能瀬 聡直

スかもしれないと勇気づけられたりもしましたが。

池： 複雑系の世界では、システム素子が相互作用すると、全体として思いもよらない挙動が生まれます。この「創発」とばれる現象は魅力的で私たちを惹きつけるのですが、その一方で予測不能性も高く、手に負えないという困った側面も生じます。過去、ニューロンやシナプス一個一個の挙動についてはずいぶんと研究が進んでいますが、そうした個別の知見だけでは、マクロな視点でみた神経回路の動作原理は、すくなくとも直感的にはイメージしにくいものです。ミクロからマクロへと一気に飛躍することは、現時点では人知を超えている可能性すらあります。今は過剰に背伸びすることなく、中間レベルを当面の「落とし所」として追求することが早道だろうというのが、私たちの結論でした。急がば回れといえますか。

能： ああでもない、こうでもないと議論していて、結局、理論の力を借りないと回路は理解できないのかなということになりました。このとき松崎さんが出されたアイデアで、脳機能＝f（基盤構造）、というのが印象に残っています。領域の目標を端的に言い表していると思うのですが、このf を得るためには理論家の手助けが必要だなと。そこで、実験に近い理論の研究で実績をあげておられた深井さんと石井さんに話をもちかけました。

深井（以下、深）： 実は私も理論の立場で、大脳皮質の計算原理を回路レベルで探る領域を立ち上げようと石井さんと話し合い、実験の先生方にコンタクトをとり始めたのですが、そこで能瀬さんや池谷さんたちの領域構想の存在を知らされ、急遽仲間に加えていただいたという経緯がありました。渡りに船というわけですが、多くの実験の先生がたが共通の問題意識を持たれていることを、嬉しく思いました。またメゾ回路というネーミングにも、「なるほど」と頷かされました。メゾは量子と古典の両方に関わるスケールの物理から出てきた用語でありながら、物理出身の私は思いつきもしませんでしたから。しかし、まさにそこが理論的にもやりたかったところでした。

実験と理論の融合

能： 最初に深井さんに領域参加の可能性について打診した際に、深井さんからの提案として、新しいデータ解析手法と計算機アーキテクチャーのお話がありました。これらについて、素人にも分かるよう説明していただけますか？

深： メゾの領域とは言っても、そこでは数百あるいは数千のシナプスや神経細胞の活動が関係してきます。そのぐらい膨大なデータになると、目で見て時空間的な神経活動の特徴をつかむことなどでできなくなります。また特徴を計量的に評価することも、とくにモデルの選択という観点からは重要になるものと思われます。計算論でも神経集団の活動を解析する数学的方法の開発が盛んになり、成果を挙げつつあることから、メゾ回路にはそういうコンポーネントが不可欠であるのご提案したものです。もともと私が石井さんと相談を初めていたのも、そのような必要性からでした。また、私は大脳皮質の6層局所回路、いわゆるカラムが、なぜ情報のモダリティーに関係なく、さまざまな大脳皮質の領野で使われているのかということに、強い興味を持っています。脳を汎用計算機に例えるならば、大脳皮質の局所回路には、プログラム可能な脳の計算原理に関する重要な秘密が隠されているのではないかと考えています。

能： このときすでに、深井さんと池谷さんの間で共同研究がはじまっていたのでしたね。この共同研究は実験と理論をつなぐ先駆的な研究で、領域の目標を体現する良い具体例だと思います。簡単に紹介していただけますか。

池： 私は多数のニューロンから一斉に活動を記録することで、神経回路の内部状態や刺激応答パターンを調べています。今では技術が進歩して実験自体は難なくこなせますので、多くの貴重なデータが手に入ります。ただ、大きな問題がありました。私達が手にできるのは「現象」のみなのです。たとえば「こんな刺激にはこんな変動が生じる」といった相関しか記述しかできません。本来、私たちが知りたいことは、表面上に見え隠れする相関ダイナミクスの、その裏で作動している本質的な回路原理なわけで、そうした真実の掘り下げは実験屋の私にはほとんどお手上げでした。どうしても数理モデルを作って、一步一步追求していく必要を感じていました。

深： 私たちの研究グループは回路モデルを作成することについて、以前からノウハウを蓄積してまして、むしろ実験分野で今どんなおもしろい現象が発見されているかとアンテナを張っています。池谷さんのデータは、かつてない大きな規模で回路の活動を記録したもので、そこには興味深い現象が含まれています。モデル屋にとって、自分の理論が正しいかを検証するために、そのような大規模なデータは不可欠のものです。そこで池谷さんのデー

タにフィッティングできるような回路モデルを作ることで、どんなパラメータが本質的なのかを同定することができました。これは異分野間で行ったコラボならではの成果で、論文として発表することもできました。

能： なるほど。今後、私自身を含め他の班員の研究についても、このように理論考察へと展開していきたいですね。

深： はい、そのようになれば素晴らしいと思いますし、実際、それは可能だと感じています。

異分野融合の相乗効果

能： 深井さん、石井さんの加入で、分子、生理、理論の3つの柱からなる領域の体制が完成しました。このメンバーで領域申請に向け3回の研究会を開き、領域計画について議論しましたね。それまであまり接点のない人もいて最初はちょっと堅い雰囲気がありましたが、すぐに打ち解けて、白熱した議論が交わされました。異分野間のアイデアの交換はとても刺激的だったし、多くの共同研究のネタも生まれました。この段階で、領域のねらいが正しかったことを確信しました。また、お互いがお互いから多くを学ぶことができることも実感しました。例えば、私のように分子の研究をしていたものが生理の実験をやろうとすると、ささいなことでもつまずいたりするのですが、生理学者に聞くとなちどころに解決策を教えてくださいました。生理学の歴史というか知識の蓄積というのはすごいものだと思います。

池： 私自身の経験ですが、実験屋は毎日自分の手を動かして生物相手にあくせくしているせいもあって、どうしても目の前の実験系に視点が集約され気味です。ともすれば、より大きな視点、たとえば、自分の発見した現象が生命システムの中でどんな位置づけにあるのかといった視野を失いがちです。計算論の方と議論をしますと、表層的な生命現象ではなく、その奥にある「動作原理」を意識させてもらえますので、自分の実験系がどんなシステムに属していて、何のモデルになりうるか、という広範なヴィジョンが得られ、研究の見通しがよくなります。

深： 理論屋は難しいバランスを保って、仕事をする必要があるとしばしば感じます。脳のように複雑なものになると、あまり生命現象の細部にとらわれてしまうと、現象を記述するのに手一杯になって、背景にある計算原理に目が向かなくなってしまいます。しかし一方で、生物学的現実を目を向けないで、数学的世界に浸っていると、生物学的システムの本質を見損なう心配があります。そのため、実験の文献にアンテナを張る必要があるのはもちろんですが、実際に実験を行なっている人とのコミュニケーションも欠かせません。

能： 本当に絶妙なバランスですね。美しい数学の世界から降り



深井 朋樹

てきて、私達の泥臭い世界にお付き合いただき本当に感謝しております（笑）。新学術領域も科研費のひとつですのでお金の獲得という面も当然重要なのですが、本領域の場合、それだけではなく、計画班員全員が純科学的な興味から領域への参加に強い意欲をもっていると感じました。この雰囲気は今年度加わった公募班員にもあてはまるように思います。例えば、研究費は少しでよいからは非参加したいという申請が特に理論の分野から多数ありました。

回路研究における技術革新

能： メゾ回路研究の重要性は以前から認識されていることで、ある意味当たり前のことなのですが、実際に研究を行うのがむづかかった。今まさに研究推進の機が熟した背景には実験・理論両面での技術革新がありました。理論における最近の進展については先ほど深井さんから説明していただきましたが、実験面ではoptogeneticsの発明が大きいですね。

池： 特定のニューロンを特定の時間に刺激できるというツールとしては、チャンネルロドプシンは現時点で最強の選択肢ではないでしょうか。システムに摂動を与える場合に、どれほど時空的な精度が高められるかは、実験成功のキーとなります。近年のoptogeneticsは、このもっとも重要な要請に対して、真正面からアプローチできます。

深： 確かにこの技術を使うと、今まではモデルを作って空想するしかなかったような理論的仮説も実験で検証可能になるように思われ、発展にとっても期待しています。

能： 光感受性チャネルやCaイメージングのプロープについて、次々に改良版が作製されていて、技術進展の勢いはまだまだ止まらない感じです。技術の進歩についていっただけでも大変ですし、実際に使ってみると予想外の困難に遭遇したりします。その



池谷 裕二

意味で、班会議や領域共催の研究会（光操作研究会）での情報交換は非常に役に立っていますね。

池： 日本の光操作やイメージングの技術レベルは相当に高く、仲間同士で固有の知識を共有できる機会があるのは、双方の研究の進展に大きくプラスに働きますね。

メゾ回路の今後の展開

能： さて、最後に今後の展開について想像をめぐらしたいと思います。領域申請におけるひとつの軸としてメゾ回路からマイクロ・マクロへの相互展開というのがありました。公募班員を含めた現在の領域の陣容を見ると、マイクロへの展開に関して、軸索や樹状突起などの微細構造と回路の機能をつなぐような研究が精力的に進められています。神経発生分野では、神経細胞が個性を獲得し特異的な配線を形成する過程において、種を越えて保存された基本的な分子メカニズムの存在が明らかにされてきました。今後、このような分子コードが機能的な神経回路が形成され改編される過程においても見つかることが期待されます。マクロへの展開、特に高次機能の理解についてはいかがですか？

池： マクロな機能から攻めこむ班員も多くおられますから、大きな展開が期待できるように感じています。とくに、モダリティーをまたぐ統合的な研究もあり、もしかしたら「心」という捉えどころのないモノをメゾ回路のレベルから構造化することができるのではないかと夢が広がりますね。

深： 情報処理マシンとしての脳の特長は、柔軟性にあると感じますが、大脳皮質局所回路のモダリティーに依存しない機能が出現するメカニズムがわかれば、モダリティーをまたぐものに共通して存在する「何か」があるかもしれませんね。それを心と呼んでいいかはわかりませんが、脳の機能をくくる大切なものであることだけは確かです。またその手段として、大規模神経活動データ

から情報を抽出するための数学的手法の開発も重要だと思います。とくに行動との関係性をもっと調べる必要がありそうです。その点では、能瀬さんが取り組まれているような、神経システムが複雑すぎないモデル動物の解析も重要です。

能： もうひとつの軸として、病態脳や脳型デバイス等への応用がありました。前者について、多くの精神・神経疾患がメゾ回路の機能欠陥である可能性があり、実際に海外ではそのような研究が出始めています。今後、領域として病態分野の研究者との交流を推進することでこの方向性を探ることができればと願っています。脳型デバイスへの応用については、いかがですか。

池： 実質的な成果を生むという点で脳型デバイスは魅力的ですね。しかも、臨床あるいは工学的な貢献が見込めるだけでなく、デバイスを操作する過程には学習や可塑性、スパイク情報読など多くのチャレンジングなトピックが混在しておりますので、基礎と応用の両面の効果が期待できます。

深： 先ほどとは逆に、局所回路のモダリティーに特異的な機能がわかれば、脳の計算原理をさらに深く、広範に、工学的応用につなげられるのではないかと思います。欧州でも脳型計算原理を探るEUのプロジェクトが始動しましたし、日本でも様々な分野の人が、脳の回路研究に参加できる雰囲気を作りたいと感じます。

能： 欧州のはHuman Brain Projectですね。一方、米国でもマイクロ、マクロの両レベルでConnectomeプロジェクトが進行しており、脳研究も大型プロジェクト化してきた感があります。

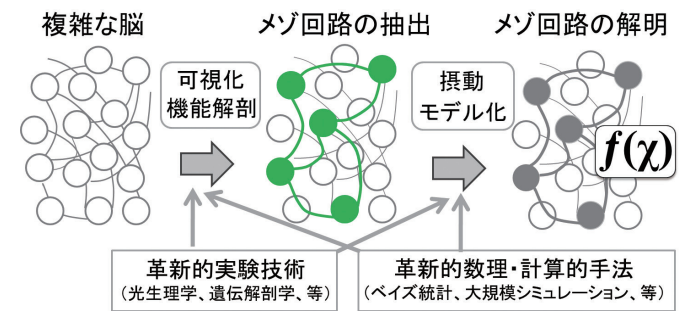
池： おっしゃるように世界的には、超大規模で人海戦術的なアプローチの脳研究がすでに始まっています。驚くような知見が多くもたらされるだろうと、個人的にも期待しています。ただし、これを日本で行うとなると、このようなサイエンスの推進方法が、我々の気質や精神構造に馴染むかという問題も浮上してきます。少なくとも私のケースでいえば、もっとマニファクチュアルで、職人芸とさえ呼べるような技術や理論を駆使して、脳の謎に迫るほうが性に合っています。メゾ回路はまさにそのような研究戦略に最適なフィールドです。

深： 大型プロジェクトは大きな可能性をもつ一方、その渦中にいる個人は、科学的興味の本源というか、研究の素朴な喜びを見失いがちです。私はこの領域には、高いレベルの研究と同時に、素朴な喜びを味わえるような研究者間の交流を期待しています。

能： もう一つ、若手の育成も本領域の重要な目標です。自由な発想をもち、実験・理論の様々な研究手法を縦横無尽に駆使するような次世代の神経科学者を領域から輩出できるよう頑張りたいと思います。本領域の研究期間である今後数年間は回路研究において非常にエキサイティングなエポックとなることは間違いありません。今後、若手研究者の成長を含め、この領域がどのように進展するのか、非常に楽しみです。

領域の概要

他の臓器と同じく分子と細胞からなる脳。その脳に、なぜ、高度な情報処理能力が宿るのだろうか。本新学術領域(H22~H26)では、比較的少数のニューロン集団からなる「メゾスコピック神経回路(メゾ回路)」を、従来研究が困難であったミクロとマクロの中間層に切り込むことを可能にするモデル機能回路として捉え、その解析を通じて脳の情報処理基盤を探ります。脳の中からメゾ回路を可視化・分析し、さらにモデル化することで、物質の集合に過ぎない分子や細胞が、複雑化を通じて情報処理機能を獲得するプロセスを明らかにすることが目標です。このため、分子遺伝・光生理・数理などの先端技術を融合的に適用した包括的な脳回路研究を推進します。本アプローチは、純科学的に脳の謎に迫るのみならず、メゾ回路の計算原理に基づく人工知能の開発やメゾ回路を介した疾患の新しい理解にもつながるものです。



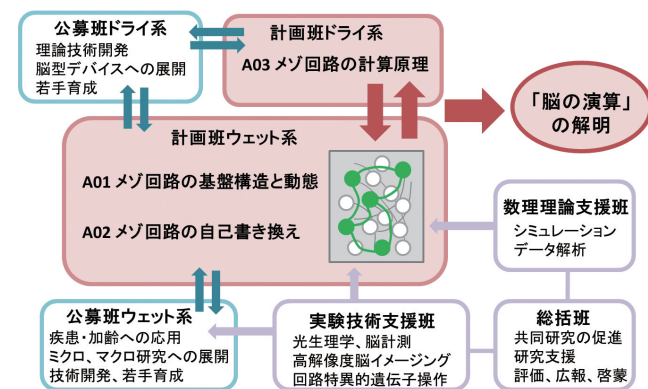
具体的には、回路特異的遺伝子操作、光生理学、大規模シミュレーションなどの最新鋭の実験・理論技術を駆使し、

- (1) メゾ回路を同定し、その形態や活動をリアルタイムで可視化する
- (2) メゾ回路に摂動を与える(例:線維や配線のパターンを変化させる、光生理学により個々のニューロンを活性化・阻害する)
- (3) 入出力関係の変化を多点並行記録する
- (4) 記録したデータの時空間パターンが含む情報を解析する

の4つのステップで研究を進めることで、メゾ回路の基盤構造と作動原理を明らかにします。

研究組織

本領域では、3つの研究項目(A01~A03)を設け、以下のような戦略のもと研究を推進しています。項目A01では「メゾ回路の基盤構造と動態」を、項目A02では「メゾ回路の自己書き換え」の背景にある回路の性質を、実験的に探ります。このため、メゾ回路の可視化、活動様式や機能的接続の解剖、摂動(様々な刺激パターンの強制的入力や特定の神経細胞の活動阻害など)等の実験を進めます。一方、項目A03は、メゾ回路を解析するための計算手法を開発するとともに、実験班が得た大量かつ複雑なデータから意味のある情報を抽出し、さらにモデル化を行うことにより、「メゾ回路の計算原理」を解明・実証します。



本領域の最大の特徴は、多様な革新的技術をもつ異分野の研究者を集結することです。そこで、総括班の主導のもと異分野間の有機連携に基づいた共同研究を促進しています。また、計画班員が有する多岐に富む実験技術や数理理論を公募班員も含めて相補的に活用できるよう支援活動やワークショップの開催を行っています。

A01「メゾ回路の基盤構造と動態」

A02「メゾ回路の自己書き換え」

A03「メゾ回路の計算原理」

平成22年度 計画班員

■ 公募研究一覽

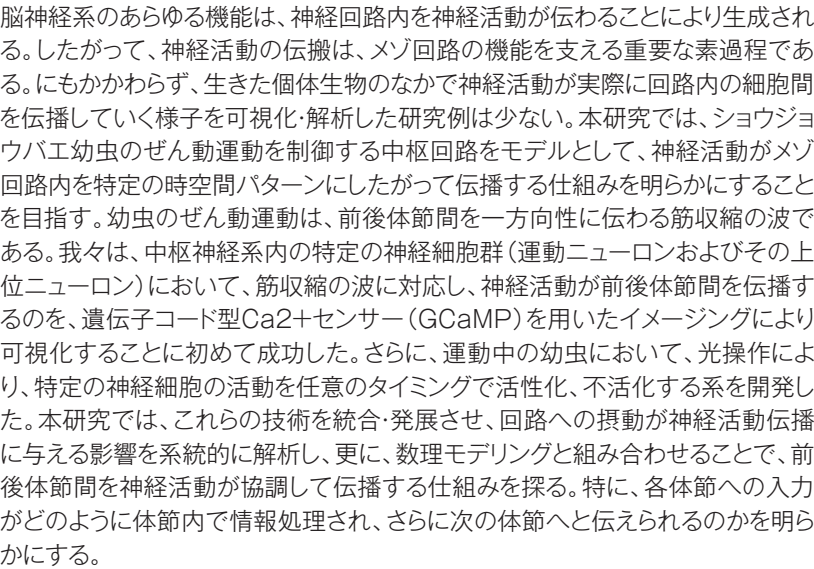
A01「メゾ回路の基盤構造と動態」

A02「メゾ回路の自己書き換え」

A03「メゾ回路の計算原理」

計画研究 01

時空間パターンを生み出すメゾ回路の作動原理の解明

A portrait of Dr. Toshiyuki Tanaka, a middle-aged man with grey hair and glasses, wearing a brown striped shirt. He is smiling and sitting in an office chair. In the background, there is a desk with a computer monitor, a lamp, and some office supplies.

計画研究 02

大脳皮質における非カラム的局所神経回路の作動原理の究明



発展しつつある脳科学は、運動・行動発現に関わる神経回路として、小脳が「教師あり学習」によってフィードフォワード制御を獲得し、基底核が「強化学習」によって得られる価値表現に基づいて行動選択をすると提案している。一方、それらの入力が合流して最終的な運動制御命令を形成する運動系大脳皮質では、どのような計算がなされているのか未だに理解されておらず、さらにはその計算の基盤になる局所神経回路網のデザインについても詳細は不明のままである。最近の我々の研究結果は、単一視床ニューロンの運動系皮質への入力がかラムサイズを大きく超えた広範な皮質領域に分布し、感覚系皮質のようにカラム単位の入力を形成しないことを示した(図参照)。さらに、小脳からの情報は3-5層に入力し、基底核からの情報は1層に主に入力したことから、前者は錐体ニューロンの基底樹状突起に、後者は尖状樹状突起に入力し、1錐体ニューロン内で両情報が統合される構築になることが示唆された。これらのことから、運動系皮質と感覚系皮質がメゾコピックな神経回路のレベルで大きく異なっており、運動系皮質では、従来考えられてきたものとは全く異なる非カラム的な情報処理・作動原理を使用しているのではないかと考えられた。

本研究では運動系皮質の神経回路と作動原理をメゾ神経回路網レベルで解明することを目的として以下のことを行う。(1)運動系皮質神経回路を解明するために、各層の錐体ニューロンあるいは特定のインターニューロンを機能グループ単位で標識・可視化された遺伝子改変動物など、遺伝子工学ツールの開発を行う。(2)ウィルスベクターによる単一ニューロンの軸索標識などの手法を遺伝子改変動物と組み合わせて「From one to group」にメゾ神経回路ハードウェアデザインの解析を行う。(3)Infomax 原理などを応用した実現可能な神経動作の理論を構築し、運動系皮質の作動原理の発見をめざす。

計画研究 03

大脳新皮質第Ⅴ層微小カラムの機能解析

研究代表者：細谷俊彦（理化学研究所・チームリーダー・神経科学・研究の統括、データ解析）
 連携研究者：丸岡久人（理化学研究所・研究員・神経科学・分子生物学）
 連携研究者：鶴野瞬（理化学研究所・研究員・神経科学・電気生理学）



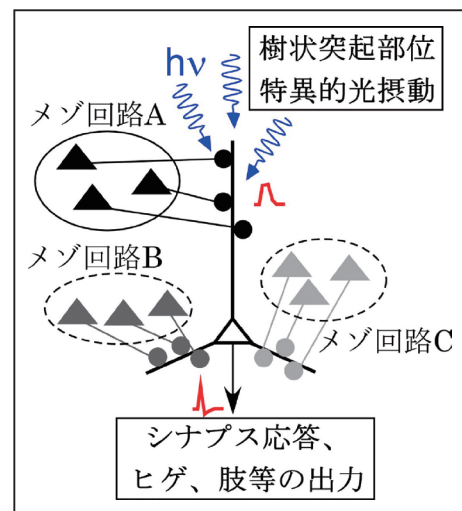
哺乳類の大脳新皮質は極めて複雑な内部回路をもち、その機能解析は困難であった。我々は大脳新皮質の視覚野・体性感覚野などにおいて、第Ⅴ層の主要な錐体細胞が微小なカラムを形成し、さらにこの微小カラムが周期的に配置していることを発見した。活動依存的な遺伝子発現の解析から個々の微小カラムが異なる脳機能に関与するという予備的結果を得ており、微小カラムが大脳メゾ回路の基本的な単位である可能性がある。これを検討するため以下を問う。

- (1) 微小カラムは機能単位として動作するか
- (2) 微小カラムは可塑性の単位か
- (3) 個々の微小カラムは独立な回路を形成しているか
- (4) 他の層や他のタイプの神経細胞に同様な構造はあるか
- (5) どのような分子・生理機構が形成に関与するか

計画研究 04

大脳メゾ回路におけるシナプス情報統合様式の解析

研究代表者：松崎政紀（基礎生物学研究所・教授・神経科学、イメージング・研究の統括）



神経細胞は複雑な樹状突起構造を持つが、その複雑性の機能的意義は未解明である。一方、メゾ回路の特性である自己書き換え能は、シナプスの機能的可塑性に大きく由来するが、これがシナプスの構造的可塑性と強い連関があることを我々は見出してきた。そこで、本研究では樹状突起・シナプスというメゾ回路微細構造と、メゾ回路演算機能との関連を、主に光生理学的手法を用いて解明する。マウス・ラットの大脳運動皮質を対象とし、個体脳または脳スライス標本において、2光子イメージング法とケージド試薬・光活性化型蛋白質の1・2光子刺激法のさらなる改良・開発を通して、以下の課題に取り組む。

- (1) 運動野メゾ回路作動時に、特定の樹状突起部位に摂動を与え、その時のシナプス応答、活動電位、個体動物運動出力（ヒゲ、肢等）を計測することで、樹状突起構造とメゾ回路情報統合の関連、単一細胞における情報コード化の原理を明らかにする。
- (2) 運動野メゾ回路作動時のシナプス活動をイメージングによって同定し、その構造と樹状突起における配置を解析することで、シナプス構造のメゾ回路情報統合における役割を明らかにする。
- (3) メゾ回路微細構造とメゾ回路演算の関連を、理論班（深井）と協力してモデル化し、その意義の検証を行う。

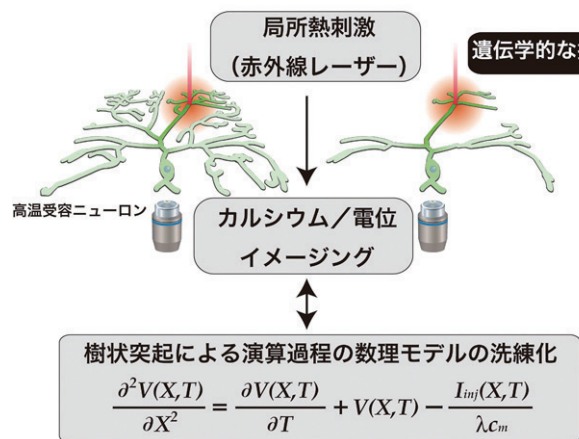
計画研究 05

遺伝学的摂動を用いた樹状突起ジオメトリの演算原理の追究

研究代表者：上村匡（京都大学・教授・神経発生遺伝学・研究の統括）
 連携研究者：碓井理夫（京都大学・助教・神経発生遺伝学・イメージング、運動行動解析）



ショウジョウバエ感覚細胞dendritic arborization (da) neuronは、多様な幾何学的形態（ジオメトリ）をもつ樹状突起を発達させる。このジオメトリを調節する遺伝子プログラムの一部を書き換えて、分岐点の空間分布などのパラメータに摂動を加えることができる。また、予備的な結果ではあるが、高温感受性の da neuronを局所的な赤外線レーザー照射により刺激できた。さらに、da neuronが支配するメゾ回路の一部を同定している。以下の課題に取り組む。

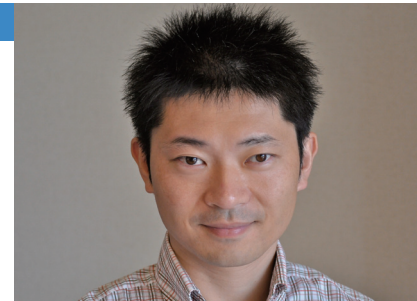


- (1) 遺伝学的摂動と光刺激技術を組み合わせ、樹状突起ジオメトリが da neuron に固有の発火様式やシナプス伝達効率などの神経生理機能に、どのように寄与するかを解明する。
- (2) 光遺伝学的手法を用いて機能的なメゾ回路全体の把握を目指す。その上で da neuronが定型的な逃避反射行動を惹起することも利用し、その生理特性に摂動を加えて、メゾ回路全体の演算原理を追究する。

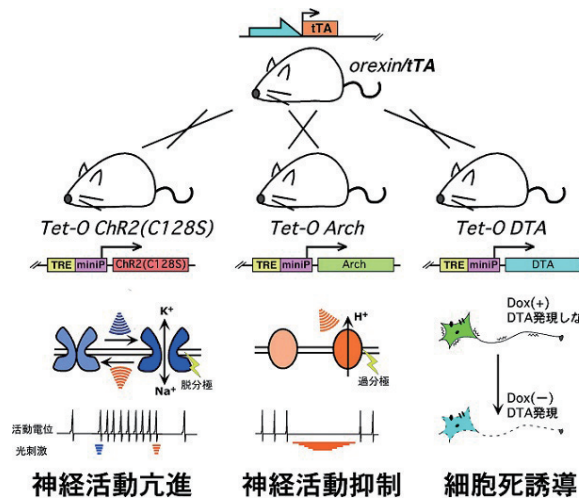
計画研究 06

覚醒を作り出すメゾ回路機能の操作による機能解析

研究代表者：山中章弘（生理学研究所・准教授・神経生理学・研究全般）



ほとんどの高次脳機能は、脳が覚醒しているときのみ発揮される。そのため覚醒を導く神経機構は重要であるものの、覚醒が無数の神経活動の結果生じる極めて複雑で高度な現象のため、未だにその仕組みの解明に至っていない。本研究では睡眠覚醒調節に重要な役割を担っていることが明らかとなりつつある視床下部のオレキシン産生神経を中心とした解析によって、脳が覚醒を作り出す神経機構の解明を試みる。独自に作成した遺伝子改変マウスを用いて、オレキシン神経特異的な遺伝子発現制御を行い、メゾ回路機能を操作することによって、表出する睡眠覚醒状態変化を解析し、睡眠覚醒を調節するメゾ回路の動作原理を明らかにする。特に以下の2点について明らかにする。



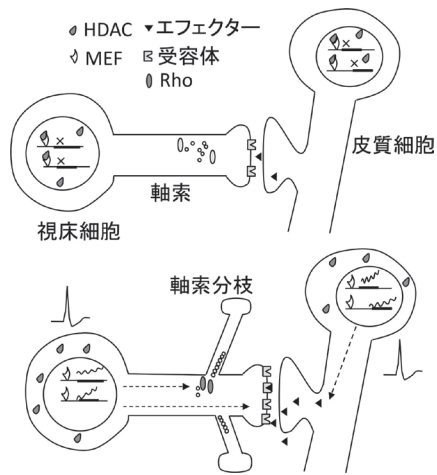
【メゾ回路機能操作による睡眠覚醒状態変化制御】
 オプトジェネティクスを用いて睡眠覚醒調節に関わる神経系の機能を制御し、その調節様式を個体レベルで解明する。

【メゾ回路を構成する一部の神経の脱落による自己書き換えと睡眠覚醒サイクル発現】
 特定の神経を任意の時期に脱落させたとき、残されたメゾ回路内の神経においてどのような自己書き換えが生じ、個体行動にどのような影響を与えるのかを同一個体において経時的に解析する。

計画研究 07

メゾ回路編成における軸索分岐リモデリングの制御機構

研究代表者：山本亘彦(大阪大学・教授・神経生物学)



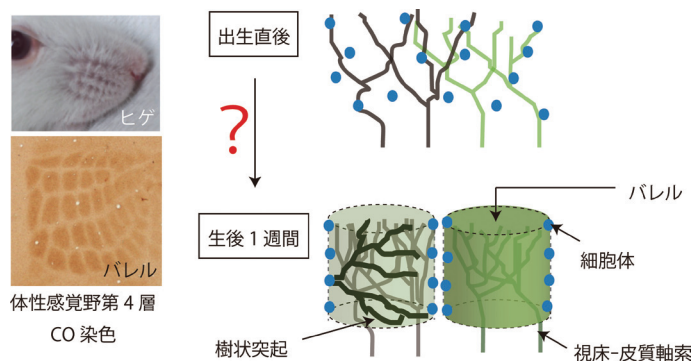
神経回路の基本構造は発生プログラムで規定された軸索誘導機構によって構築されるが、その細部は自発発火や感覚入力により修飾されることが知られている。特に、軸索枝分れ形成においては、神経活動依存的な現象がよく記述されている。しかしながら、神経活動の寄与、引き続く分子メカニズムについてはほとんど知られていない。これまで私たちは視床皮質投射系に着目し、視床軸索の枝分かれ形成には標的層由来分子だけでなく、視床線維や皮質細胞の神経活動やその間のシナプス伝達が必要であることをin vitroの実験系によって明らかにしてきた(Yamamoto et al., 2000; Uesaka et al., 2007; Yamada et al., 2010)。さらに、神経活動依存的な分枝形成を担うエフェクター分子として、netrin-4が神経活動に依存してその発現量を増加させ、促進的に働くことを示す結果を得ている(Hayano et al., unpublished)。一方、私たちの研究室では、神経活動依存的な分子機構の一つとして、ヒストン脱アセチル化酵素(histone deacetylase, HDAC)の一つHDAC9が神経活動に依存して核から細胞質に移動すること(図参照)、それによってimmediate early geneが励起され、中枢神経細胞の形態変化が生ずることを見出した(Sugo et al.,

2010)。このことは、エピジェネティックな制御が文字通り神経系の後天的特性を具現化する機構として働くことを意味するものである。以上を踏まえて、本研究では、視床皮質軸索の枝分れ形成におけるエフェクター分子の作用機序に加えて、その司令塔となるエピジェネティックな制御機構を明らかにすることを目指したい。

計画研究 08

マウス体性感覚系回路の発達期リモデリング

研究代表者：岩里琢治(国立遺伝学研究所・教授・神経科学・マウス遺伝学、研究の統括)
 連携研究者：水野秀信(国立遺伝学研究所・助教・神経科学・イメージング)

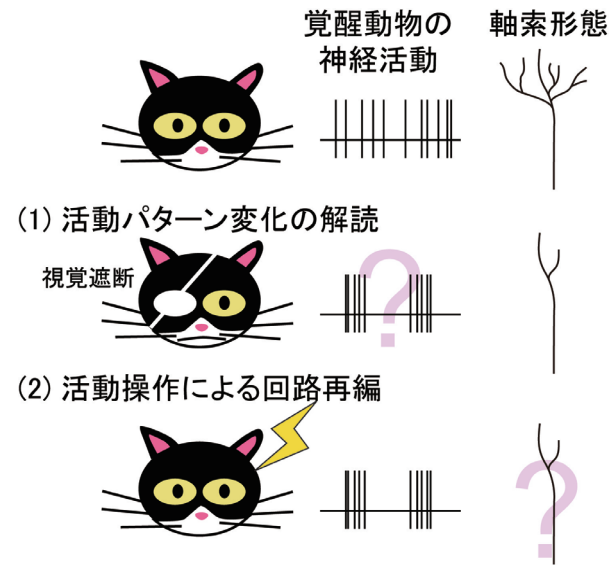


感覚野に特有の、樽のような形をした特徴的な組織学的構造です。夜行性動物である齧歯類においてヒゲは主要な体性感覚器ですが、ヒゲと大脳皮質をつなぐ精緻な神経回路がヒゲ感覚の鋭敏さに重要な役割を持つと考えられます。体性感覚野におけるバレルの配置は、頬におけるヒゲ(感覚器)の配置と全く同じであり、1本のヒゲを刺激すると、反対側の脳にある対応する1個のバレルのみが反応します。すなわち、ヒゲから大脳皮質のバレルへは厳密な1対1対応をなす精緻な神経回路が存在するのです。バレルは、生後1週間にヒゲからの入力をうける中で発達することはわかっていますが、その機構の詳細は不明です。本課題では、(1)バレル形成の分子機構の回路レベルでの理解、(2)バレル形成の素過程およびその分子機構の理解、(3)バレル形成の意義の理解、を目標として研究に取り組みます。

計画研究 09

大脳皮質視覚野の経験依存的可塑性を誘発する神経活動の解明

研究代表者：畠義郎(鳥取大学・教授・神経科学・研究の統括、神経活動記録、形態解析)
 連携研究者：伊藤浩之(京都産業大学・教授・生体情報論・マルチニューロン活動解析)



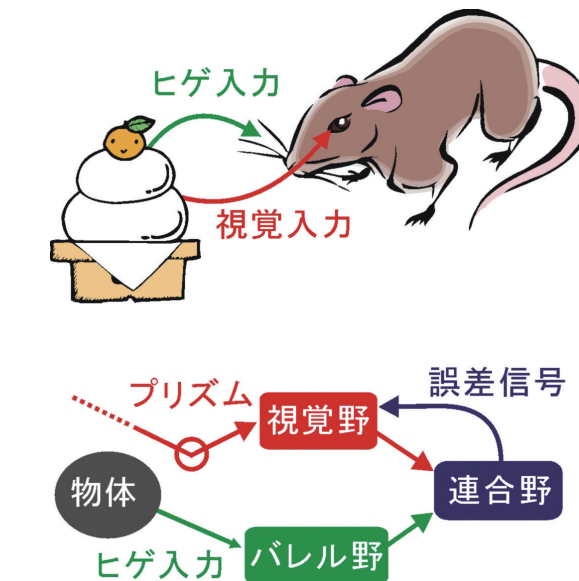
視覚遮断による哺乳類視覚系の眼優位可塑性は、個体の経験による神経回路の書き換えの強力なモデルである。我々は、視覚系において、皮質視覚野への入力を中継する、視床-皮質回路に注目し、視覚経験に依存した軸索退縮機構の存在を明らかにしてきた。しかし、経験によるいかなる活動変化が退縮を引き起こすのか、すなわち、メゾ回路の書き換えを誘発する活動の正体は不明である。そこで本研究では、以下の実験により、視床-皮質回路の軸索退縮を誘発する活動モチーフを解読し、経験がメゾ回路の書き換えを誘発する機構を明らかにする。

- (1) 覚醒動物より、視床や大脳皮質の多数の細胞の活動を多極電極により測定し、視覚入力の有無に応じて変化し、したがって、軸索退縮の原因となり得るような、神経活動パターンを明らかにする。
- (2) (1)で明らかにした神経活動パターンを、電気刺激や光生理学により人工的に与えた時に、視床-皮質回路での軸索退縮を制御できるかを検証する。

計画研究 10

マウス感覚連合のメゾ回路

研究代表者：澁木克栄(新潟大学・教授・脳生理学、イメージング・経験依存的可塑性)
 連携研究者：菱田竜一(新潟大学・准教授・脳生理学、分子生物学・脳切片レベルの解析)
 連携研究者：任海学(新潟大学・助教・脳生理学、分子行動学・高次視覚野の解析)



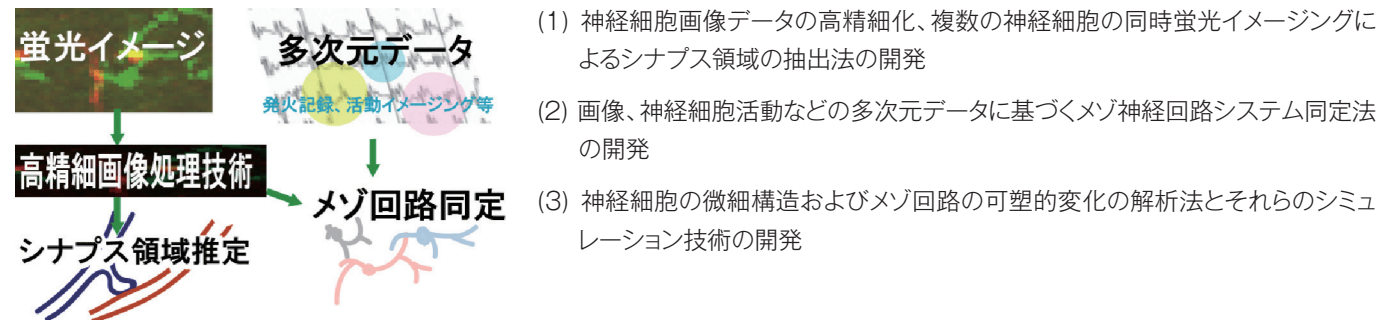
我々はフラビン蛋白蛍光による局所脳活動イメージングを用い、マウス感覚野の経験依存的可塑性を研究してきた。その過程で異なるモダリティの感覚連合により経験依存的な可塑性が生ずることを発見した。本研究は、従来の局所脳活動イメージングで得られた知見を、単一細胞活動イメージングによって詳細に解析し、感覚連合の背景にあるメゾ回路を解明する。具体的には、

- (1) プリズムにより視差をつくり、空間認知における視覚と体性感覚入力との誤差を生じさせたときの視覚野脳地図の経験依存的変化を単一細胞レベルで解析する。
- (2) 上と関連する高次視覚野・連合野・体性感覚野の経験依存的変化を解析し、その背景にあるメゾ回路を解明する。
- (3) 視覚と体性感覚の連合以外にも、視覚と聴覚、聴覚と体性感覚野の連合に関しても研究を進展させ、感覚連合の背景にあるメゾ回路を明らかにする。

計画研究 11

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

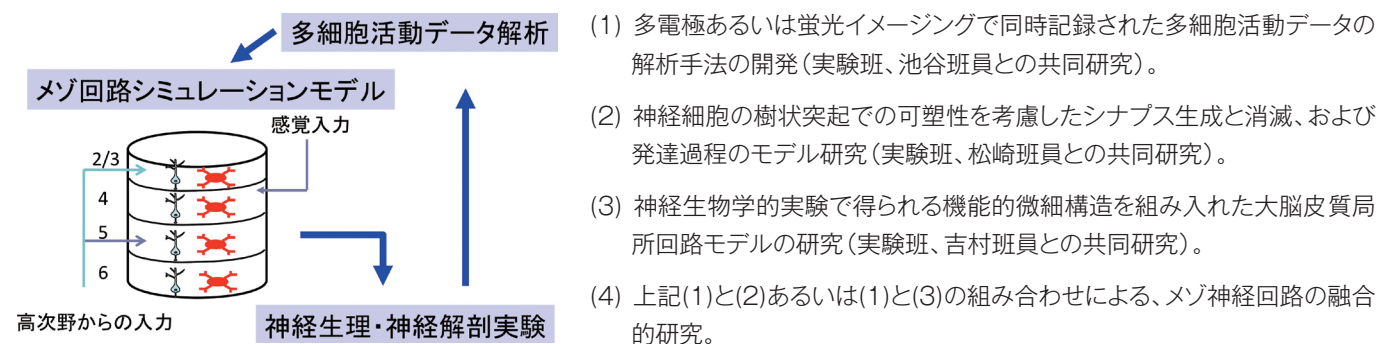
研究代表者：石井信（京都大学・教授・システム神経生物学・研究の統括、画像解析）
 連携研究者：大羽成征（京都大学・講師・バイオインフォマティクス・多次元データ解析）
 連携研究者：作村諭一（奈良先端科学技術大学院大学・特任准教授・システム生物学・神経細胞シミュレーション）
 連携研究者：吉本潤一郎（沖縄科学技術大学院大学・研究員・システム科学・神経システム同定）



計画研究 12

回路活動データの解析法と局所神経回路のモデリング

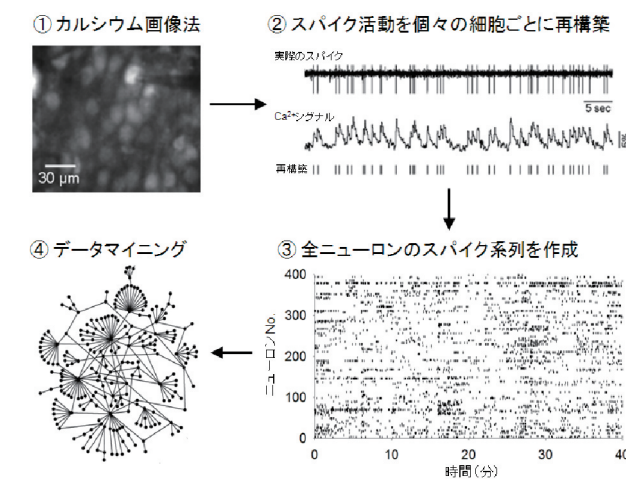
研究代表者：深井朋樹（理化学研究所・チームリーダー・計算神経科学・研究の統括、局所回路モデル）
 連携研究者：姜時友（理化学研究所・研究員・計算神経科学・シナプス可塑性回路モデル）
 連携研究者：竹川高志（理化学研究所・基礎特別研究員・神経情報学・大規模回路データ解析）
 研究協力者：我妻伸彦（理化学研究所・学振研究員・神経心理・大規模回路シミュレーション）



計画研究

メゾ回路のグラフ依存的な演算特性の解析

研究代表者：池谷裕二（東京大学・准教授・神経生理学・研究全般）



あらゆるシステムの作動はノードとエッジで構成される「グラフ（回路）」と、その内部を流通する「情報」に帰着される。メゾ回路はそうしたシステムの典型である。本計画研究では池谷が改良してきた多ニューロンCa2+画像法を用いて、i) ニューロンの個性を損なうことなく、その挙動を一齐に記録すること（データ取得）、ii) 得られた大規模データを分析すること（数理解析）、を技術的ベースとし、メゾ回路活動をリアルタイムで記録しながら、グラフ構造に摂動を与えることで、大脳皮質の情報処理様式の解明を目指す。具体的には次の2点を追求する。

- (1) 大脳皮質の局所回路は、カラム状かつ層状の繰り返し基礎単位により構成される。つまり、第4層と第1層からの入力を第5/6層へと出力する入出力(I/O)変換デバイス(巨大な「演算子」)として考えることができる。そこで、与えた 複数のパターン入力からどのような演算結果が得られるかをCa2+画像法でモニターする。
- (2) 局所的に摂動（刺激・破壊）や可塑性をもたらした時、演算子がどう変化するかを追求する。

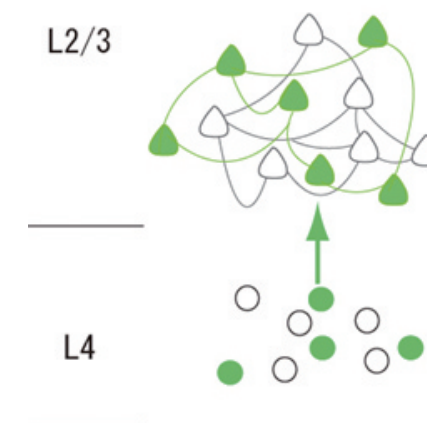
計画研究

視覚情報処理の基盤をなす皮質内メゾ回路の構築と形成

研究代表者：吉村由美子（岡崎統合バイオ・教授・神経生理学・研究の統括、生理学実験）
 連携研究者：森琢磨（生理学研究所・助教・神経科学・形態学的解析）



特定の視覚情報処理を担うメゾ神経回路の抽出



大脳皮質一次視覚野は、個々の細胞の視覚刺激に対する反応選択性が明確であること、生後の環境に依存してその機能が可塑的に調整されやすいことから、脳機能と神経回路の関係を直接対応付けて解析し、情報処理原則を見出すのに適した脳領域である。これまでに、我々は視覚野の神経回路を解析し、非常に微細なスケールの神経回路網が視覚野内に埋め込まれていることを報告した。本計画では、この皮質内メゾ回路について、光生理学、遺伝子工学的手法を併用して以下の2項目について解析を行う。

- (1) 「外部入力に依存して配線が書き換えられるか」縦縞だけしか見えないような特殊な視覚環境や暗室で飼育したマウスの視覚野神経回路を解析し、皮質内メゾ回路の形成が生後の視覚経験に依存するかを検討する。
- (2) 「どのような情報処理を担う機能単位か」神経活動に依存して緑色蛍光蛋白を発現する遺伝子改変マウスを用いて、特定の視覚刺激に反応する細胞集団が構築する神経回路を同定し、視覚情報処理を可能にする皮質内メゾ回路の特徴を抽出する。

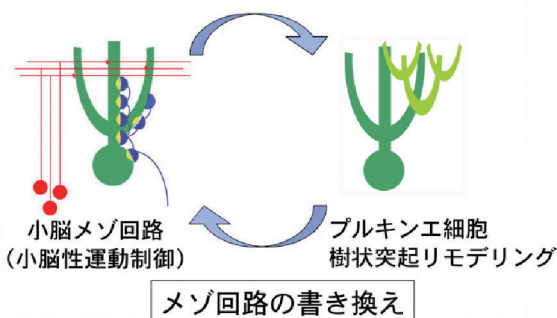
計画研究

小脳メゾ回路編成における樹状突起リモデリングの機構

研究代表者：見学美根子（京都大学・准教授・神経発生生物学・研究の総括と実験的検証）
連携研究者：藤島和人（京都大学・特定研究員・数理モデルの構築と実験的検証）
研究協力者：望月敦史（理化学研究所・主任研究員・数理生物学・数理モデルのアドバイザー）



メゾ回路での神経活動や細胞間相互作用



中枢神経系ニューロンは、脳内外の環境変化に応じて樹状突起の微細形態をプログラム非依存的に書き換え、細胞毎に特異的な神経回路を形成すると考えられている。我々は予備実験により、ほ乳類小脳プルキンエ細胞が複雑に分岐した扇形の樹状突起を形成する過程で、生後発達中の突起間接触と入力線維の活動が樹状突起パターンに影響すること、小脳性運動失調と扇形樹状突起の形態異常の間に相関があることを観察し、メゾ回路の自己書き換え能をミクロレベルで解明するのに非常に適した系であることを見出している。本研究では分子解剖学、イメージング、生理学、数理解析を融合させ、以下の課題に取り組む。

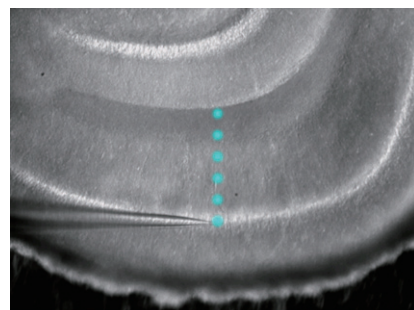
- (1) 感受性期の局所活動や細胞間接触によるプルキンエ細胞樹状突起の分岐パターン調節機構を明らかにする。
- (2) 樹状突起微細形態の書き換え機構がメゾ回路編成と小脳性運動機能の発現に果たす意義を明らかにする。

研究概要／公募研究 A01「メゾ回路の基盤構造と動態」

01

樹状突起における情報処理ダイナミクスの解明

研究代表者：八尾寛（東北大学・生命科学研究所・教授・神経生理学、オプトジェネティクス・研究全般）



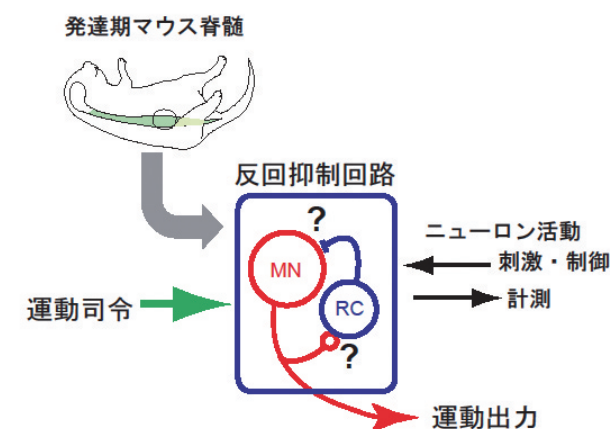
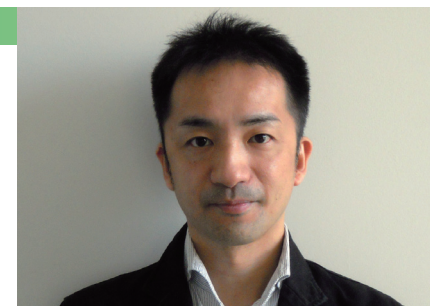
中枢神経系の多くのニューロンは、複雑に分岐した樹状突起を有する特徴がある。古典的には、樹状突起に入力した信号は、受動的に神経細胞体に伝わり、時間・空間的に加算されると考えられてきた。また、ニューロン種ごとに特徴的な樹状突起の形態に、どのような意義があるのかは、謎とされてきた。近年の研究により、樹状突起に分布する電位依存性のイオンチャンネルやNMDA受容体に依存した活動電位が引き起こされることが多くのニューロンで見出され、樹状突起の情報処理がアクティブに制御されるという概念が確立されてきた。しかし、樹状突起の複数の部位に入力した興奮性または抑制性の信号が、相互に影響し、細胞体においてどのように統合されるかについては、ほとんど解明されていない。我々は、チャンネルロドプシンのオプトジェネティクスを世界に先駆けて開発し、光応答特性や光電流

特性において優れた改変チャンネルロドプシンや光学系を創出してきた。本研究においては、改変チャンネルロドプシンを用いたオプトジェネティクスをマウスおよびラットの海馬CA3錐体細胞に応用し、樹状突起部位に特有の入力ー応答特性を解明するとともに、その基盤となるイオンチャンネルの同定を試みる。そして、CA3錐体細胞の等価回路モデルの提出を目標に掲げる。このような研究を推進することにより、ニューロン等価回路のネットワークモデルが構築され、人工知能の開発や疾患の理解に利用する新しい研究の創造につながることを期待される。

02

発達期マウス脊髄におけるフィードバック回路の結合様式と機能発達

研究代表者：西丸広史（筑波大学・准教授・神経生理学・研究の統括）
連携研究者：山中章弘（生理学研究所・准教授・光遺伝学・マウスの作製）



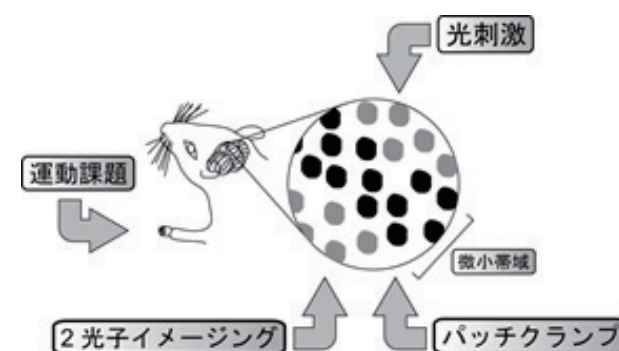
興奮性ニューロンと抑制性ニューロンが結合して構成される局所回路は哺乳類の神経回路網の機能的な出力のためには不可欠な要素である。脊髄の運動神経回路網においても、筋を興奮させる運動ニューロンとその活動を調節する抑制性ニューロン同士の機能的な結合がスムーズな運動の発現には必須であると考えられている。しかし、これまで一つの筋を支配する運動ニューロン群とその活動を直接制御する個々の抑制性ニューロンのネットワークが局所回路レベルでどのように形成され、実際の運動出力パターンにどのように寄与しているのか、という点はほとんど明らかにされていない。

本研究では、脊髄運動神経回路の基本的な結合が形成されるマウスの胎生期から新生児期において、1)運動ニューロンと直接結合し、ネガティブフィードバック回路を形成するRenshaw細胞との結合様式の発達メカニズム、2) Renshaw細胞を含む脊髄前角の抑制性ニューロンの運動神経回路網における機能的成熟過程を明らかにすることを目的とする。

03

小脳皮質小規模回路の作動原理とその生理的意義

研究代表者：喜多村和郎（東京大学・准教授・神経科学、イメージング・研究の統括）



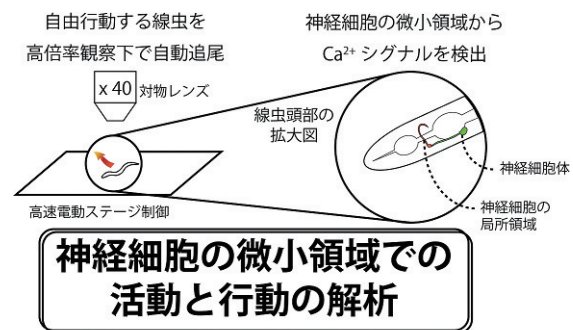
小脳は、運動の制御や運動学習に重要な役割を果たしている。その回路構造や回路を構成するニューロンの活動と生理機能の関係は古くから研究されているが、回路動作と実際の行動の関係は未解明で、モデルの域を出ていない。本研究では、光生理学的手法を用いることで、小脳皮質のメゾ回路（＝微小帯域）のはたらきとその生理機能の関係を直接明らかにすることを目的として以下の課題に取り組む。

- (1) 麻酔下および行動中の小脳皮質微小帯域活動の可視化。
- (2) 微小帯域を構成するニューロン活動の記録による、運動情報コードの解明。
- (3) 微小帯域活動の光変調によるニューロン活動と行動表出の因果関係の解明。

04

高速トラッキングによる局所神経回路の機能動態

研究代表者：塚田祐基（名古屋大学大学院・理学研究科・助教・行動実験と解析、画像処理、神経科学）
 連携研究者：橋本浩一（東北大学大学院・情報科学研究科・教授・画像処理、制御についてのアドバイザー）



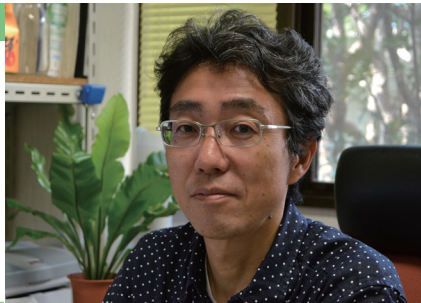
神経細胞の局所活動と、神経回路の機能への関連については未知の点が多いが、局所的な神経の活動は神経情報処理において重要と考えられている。そのため本研究では、神経細胞の微小領域での活動を、個体が自由に動く状況で計測することで、神経回路の活動と行動の関係を直接明らかにすることを目的とする。個体が自由に動く状態で神経細胞微小領域の活動を計測するためには、高速に顕微鏡を自動制御しながら、高倍率下で観察をしなければならない。そのため高速制御できるステージを使って観察対象を自動追尾し、高速自動焦点制御の装置を開発してこれを使うことで計測を可能にする。具体的な計測対象としては、線虫のAIY神経細胞を標的とする。AIYはいくつかの感覚受容神経細胞と直接接続している介在神経細胞で、様々な走

性行動において重要な機能を担うことが分かっており、神経回路における情報処理機構を知る上で鍵となる位置にある。このAIYの活動を観測するために、固定した個体でカルシウムイメージングを行うと、神経突起部分でのみシグナルが検出され、細胞体全体でのシグナルは検出されなかった。そこで自由に動く状態で局所的なAIY神経細胞の活動を計測することで、神経回路動態と行動の関係を探索。開発する手法は線虫に限らず、様々な動く対象への高倍率観察手法として適用できる。

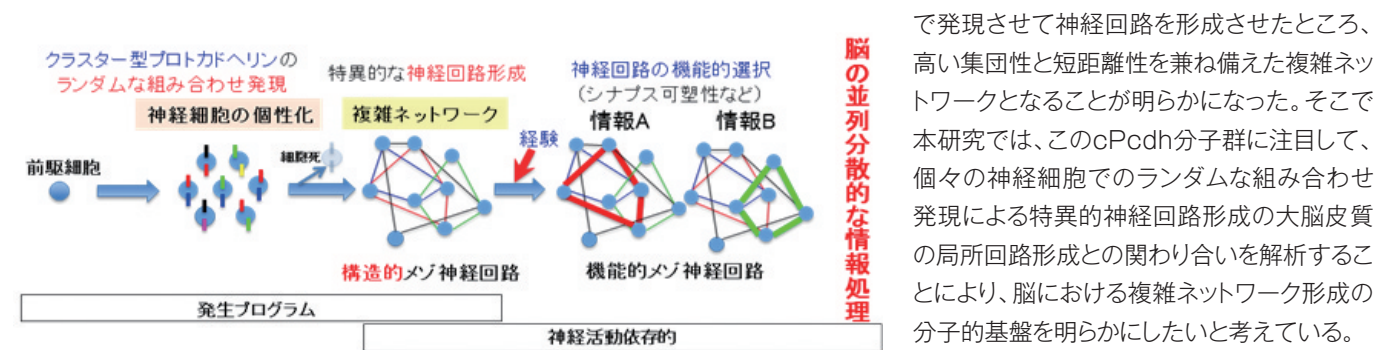
06

ランダムな神経細胞の個性化メカニズムとメゾスコピック神経回路

研究代表者：八木健（大阪大学 大学院生命機能研究科・教授・神経科学・研究の統括）



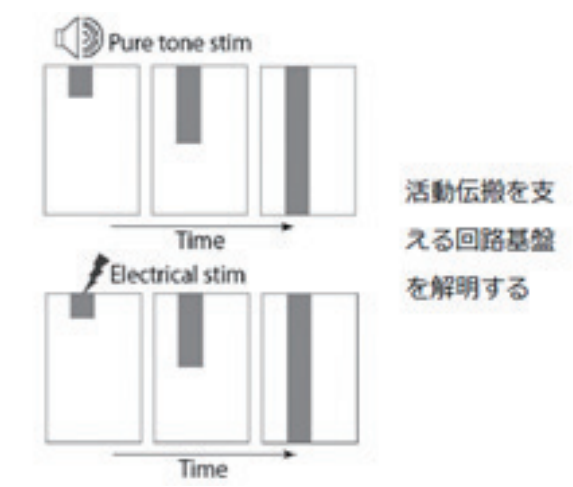
脳は高次な情報処理ができる複雑なシステムであり、外界の情報の特徴抽出し、並列分散的な情報処理をおこない、内部の情報として統合する。近年、神経細胞の個性的な活動とともに、多数の分散した神経細胞の同期的・振動的発火が観察され、機能的な細胞集団としての振る舞いが明らかにされている。また、この神経細胞集団の基盤には、神経細胞間の物理的距離による単にランダムではない特異的なシナプス結合があり、複雑ネットワークが存在していることが示唆されている。クラスター型プロトカドヘリン（cPcdh）分子群は、多様化した標的認識分子（カドヘリン）群であり、ゲノム染色体上で遺伝子クラスターを構成している。この遺伝子クラスターにある58種類の遺伝子は、個々の神経細胞においてランダムな組み合わせ発現をし、遺伝子欠損マウスの解析により、神経細胞の生存、シナプス形成、神経回路形成に関与することが明らかとなっている。この様な多様化した因子を個々の神経細胞でランダムな組み合わせ



07

大脳皮質聴覚野機能単位のメゾ回路基盤に関する研究

研究代表者：宋文杰（熊本大学・教授・神経科学・研究全般）

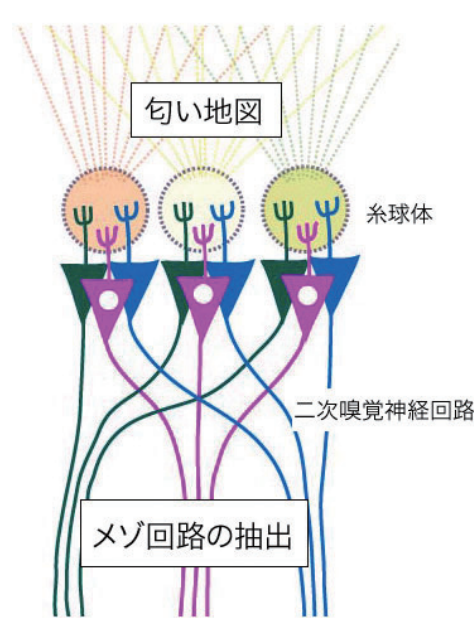


本研究代表者らは、電位感受性色素を用いたin vivoイメージング法を用いて大脳皮質聴覚野の研究を行ってきた。純音刺激に対し、モルモット皮質一次聴覚野では、等周波数帯における伝播する活動が誘発されるが、皮質の一方所への電気刺激で自律的に伝播する活動が同様に等周波数帯に沿って誘発されることを見出した（図を参照）。このことは、一次聴覚野の等周波数帯内のメゾ神経回路が一つの機能単位を形成していることを示唆する。この考えを支持する所見として、一次聴覚皮質に自発活動が見られ、その時空間パターンが等周波数帯における活動と高い相関係数をもつことが明らかにされている。このような等周波数帯における活動の自律伝播を支えるメゾ回路は、純音を皮質において1つの帯状の領域に表現させ、高次聴覚野へ並列的に出力する役割を果たすことが考えられるが、等周波数帯における自律活動は皮質のどのような神経回路で支えられているか、皮質の各種の神経細胞がどのように関与するかは明らかになっていない。本研究では、光生理学による特定の種類の皮質細胞の活動を操作し、イメージング技術や電気生理学の方法と組み合わせて、モルモット一次聴覚野機能単位のメゾ回路基盤を解明し、その動作原理を探索。

08

二次嗅覚メゾ回路の抽出

研究代表者：平田たつみ（国立遺伝学研究所・准教授・神経科学・研究全体の統括）
 連携研究者：森憲作（東京大学・教授・神経科学・生理行動機能解析）



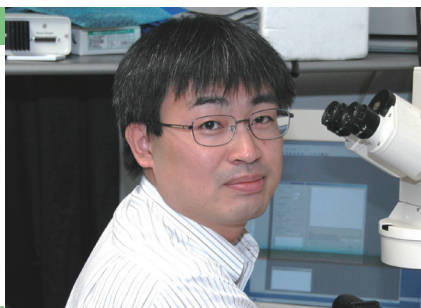
いくら複雑に見える神経機能でも、神経回路の素子に分解すれば、情報処理の基本ルールがみえてくる。本研究では、マウス二次嗅覚系をメゾ回路に分解する事で、漠然とした「嗅覚」の中に潜む情報処理の基本原理を探索。一次嗅覚神経回路は匂い情報を空間的に選別して、嗅球に「匂い地図」を作り上げるが、その地図がその後どのように処理されているかは全くの謎である。この二次嗅覚神経回路を、投射神経細胞の軸索ガイド制御の違いを利用して、メゾ回路に分解する。そして、分解した回路を解剖学的に記載し、生理機能的な意義を探索。各メゾ回路が処理する匂い情報の側面が明らかになれば、「嗅覚系のモダリティ」がどんなものであるのか具体化できるはずである。23-24年度は、特に二次嗅覚神経細胞の誕生日に着目して、以下の項目についての研究を遂行する。

- (1) 誕生日依存的に嗅球軸索を標識できるマウスを作製し、誕生日によって異なる二次嗅覚神経回路を解剖学的に明らかにする。
- (2) 誕生日依存的に、嗅球投射神経細胞を除去するマウスを作製して、除去後の生理行動機能を解析する。

09

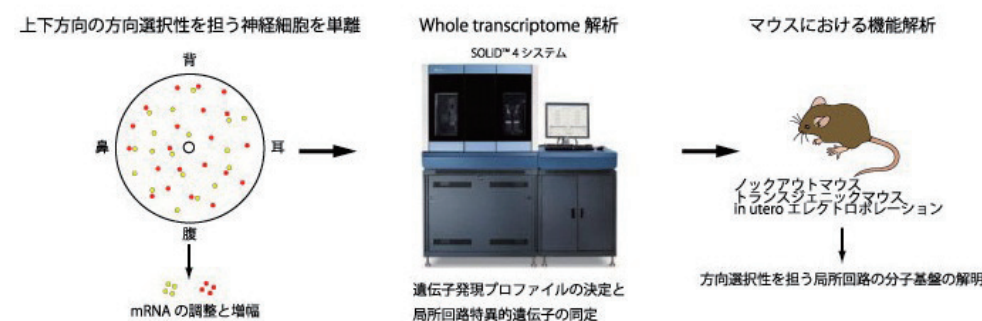
方向選択性網膜神経節細胞の方向選択性決定機構

研究代表者：作田拓（基礎生物学研究所・助教・神経発生生物学・研究の総括とWhole transcriptome解析）
 連携研究者：石金浩史（専修大学・人間科学部心理学科・准教授・視覚神経科学・電気生理学的解析）



光情報は、光強度の増加や減少、色、物体の動きなどの視覚特性に処理・分解されたのち、それぞれ異なる網膜神経節細胞のサブタイプにより脳の特定の部位へと送られる。しかしながら、それぞれのサブタイプを簡便に判別する方法がこれまでになかったため、光情報を処理する回路形成機構は、ほとんど分かっていないのが現状である。我々は、世界に先駆けて、網膜神経節細胞サブタイプ特異的に発現する分子SPIG1を発見した。さらにSPIG1-EGFPノックインマウスの副視覚系内側核を逆行性トレーサーでラベルすることにより、2種類のサブタイプ（上方向と下方向の方向選択性網膜神経節細胞）を可視化することにも成功した。本研究は、この成果を発

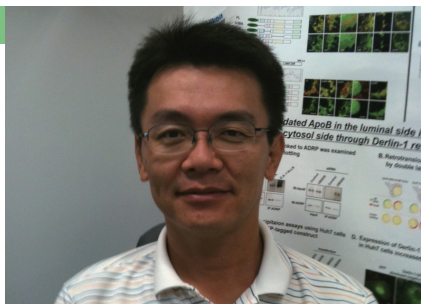
展させ、方向選択性網膜神経節細胞の方向選択性を担う局所回路の分子基盤の解明を目指す。具体的には、方向選択性網膜神経節細胞やこれに inputs する神経細胞を単離し、次世代シーケンサーSOLiDを用いたWhole transcriptome解析を行うことにより、上下それぞれの方向の神経回路特異的遺伝子を同定し、その機能解析を行う。



11

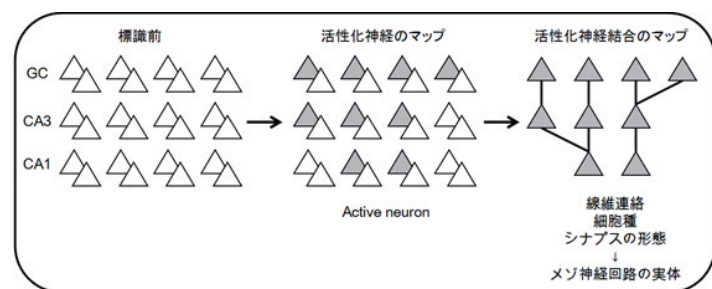
脳内メゾ神経回路の同定に向けた活動神経回路の可視化とその定量的解析基盤の確立

代表研究者：深澤有吾（名古屋大学・大学院医学系研究科・機能形態学講座・分子細胞学分野・助教）



要素的な機能を持つ回路（メゾ神経回路）に立脚した脳の情報処理基盤の解明が期待されていますが、その実体はまだ明らかではありません。私はこれまで、海馬やその他の脳領域に存在するシナプスの構造的特徴と受容体分布、及びその活動依存的变化を明らかにする研究に携わってきましたが、解析している回路の役割や脳内の個々の神経細胞の活動レベルを考慮しながら樹状突起、棘突起、軸索やシナプスなどの機能ドメインの形態学的所見を検討することが、実際に脳の中で働いている神経細胞やそのシナプスの特徴や生理的意義を明らかにする上で必要だと考えるようになりました。そこで本研究課題では、脳内で頻繁に活動する神経細胞が形成する回路を同定し、この回路を構成する神経細胞の機能ドメインの形態学的特徴を明らかにすることを目的とします。

動物を一定の環境下で飼育していると、各脳領域内の一部の細胞群が活動することが予想され、この細胞群を可視化出来れば（図参照）、脳内の活性化神経回路の数や位置、またシナプス結合等の形態学的特徴を調べる道筋が開けます。そこで、歯状回顆粒細胞とC



A3錐体細胞間の回路網とCA3とCA1錐体細胞間の回路網に焦点を当て、1)活動の高い細胞群は幾つの回路に分類できるのか?2)活動レベルの高いシナプス後神経細胞には幾つの活動レベルの高いシナプス前細胞が存在するか?等、脳内の神経活動に関する基本的な疑問に対する答えを求めながら、活性化回路のシナプス結合や分子発現に関する解剖学的特徴を明らかにし、脳内のメゾ神経回路の実体とその基盤構造の特徴に迫りたいと考えています。

12

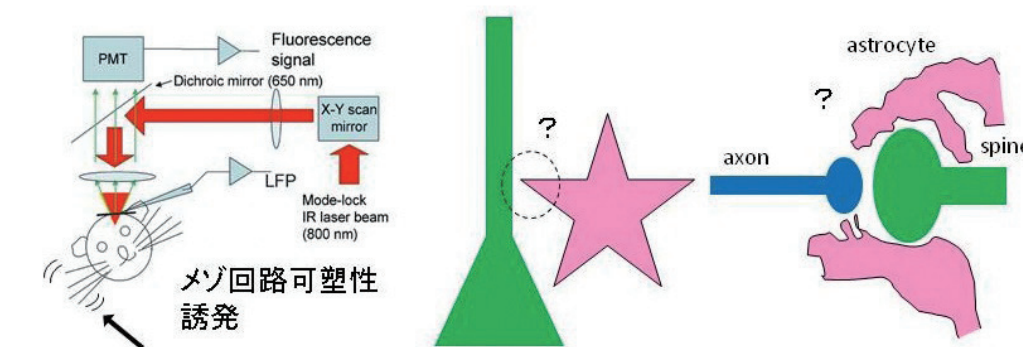
皮質回路シナプス可塑性に伴う生体脳神経グリア回路の変化

研究代表者：平瀬肇（理化学研究所・チームリーダー）
 連携研究者：三嶋恒子（理化学研究所・研究員・神経科学・電気生理）
 連携研究者：高田則雄（理化学研究所・研究員・神経科学・脳イメージング）
 連携研究者：篠原良章（理化学研究所・研究員・神経科学・分子生物）
 連携研究者：岩井陽一（理化学研究所・研究員・神経科学・行動実験・分子生物）



動物の記憶や学習は、シナプス可塑性を中心とする神経回路の機能変化により実現される。LTPやLTDに代表されるシナプス可塑性は、培養細胞や急性スライス実験により詳細な分子メカニズムが研究されてきた。一方、シナプスを被覆しているグリア細胞のアストロサイトがシナプス可塑性に密接に関与していることが近年報告されている。しかしながら、動物個体脳(in vivoの状態)で起こるシナプス可塑性におけるアストロサイトの詳細な挙動はまだわかっていない。本研究ではシナプス変化が起こる神経細胞で転写される即初期

遺伝子プロモーターを組み込んだトランスジェニックマウスを利用して、シナプス変化が起こる神経細胞群とそれらを取り巻くグリア細胞をメゾコピックなスケールで観測することにより、神経回路可塑性の計算原理を導出したい。



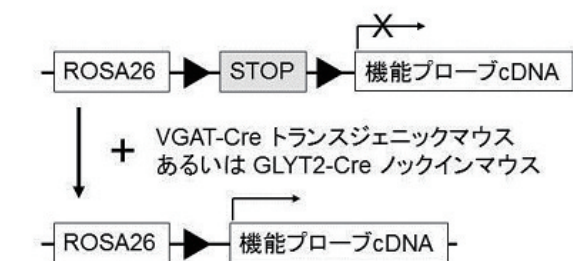
13

抑制性ニューロン特異的遺伝子操作を容易にするトランスジェニックマウスの開発

研究代表者：柳川右千夫（群馬大学・医学系研・教授）



脳は興奮性と抑制性のニューロンから構成されるネットワークの集まりからできている。抑制性ニューロンは少数であり、形態も多様なことから、in vitroおよびin vivoで同定するのは困難である。一方、チャンネルロドプシン(ChR)、カルシウムイメージング用プローブなど様々な機能プローブが開発され、神経回路の研究に応用されている。しかしながら、特定のニューロンに限定して機能プローブを安定的に十分発現させることは容易ではない。そこで、本研究では以下の課題に取り組む。



機能プローブ発現用マウスとVGAT-CreトランスジェニックマウスあるいはGLYT2-Creノックインマウスを交配することにより、抑制性ニューロン全体あるいはグリシン作動性ニューロンに特異的に機能プローブを発現させるシステムの確立。

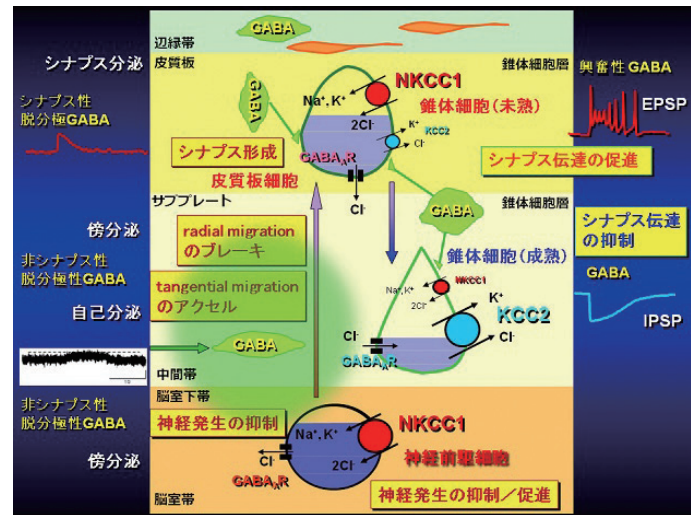
(1) 抑制性ニューロン全体あるいはグリシン作動性ニューロンに特異的にCre recombinaseが発現するトランスジェニックマウスを作製・解析する。それぞれのニューロンでCre/loxPシステムを利用した遺伝子操作を可能にすることで効率良く抑制性ニューロンに機能プローブが発現する系を確立し、神経回路研究に必要な資材として提供する。

(2) 上記のトランスジェニックマウスあるいはグリシン作動性神経伝達遮断マウスを用いて呼吸機能、運動ニューロン発達における抑制性神経伝達あるいはグリシン作動性神経伝達の役割を明らかにする。

14

発生・移動期のGABAモータルシフト摂動による生後の大脳皮質メゾ神経回路書き換え

研究代表者：福田敦夫（浜松医科大学・医学部・教授・神経生理・研究の総括、GABAイメージング、モデル動物）
 連携研究者：井上浩一（浜松医科大学・医学部・准教授・細胞生物・電気穿孔法、shRNA）
 連携研究者：熊田竜郎（浜松医科大学・医学部・助教・神経発生・2光子イメージング、免疫組織化学）
 連携研究者：江川潔（浜松医科大学・医学部・特任研究員・神経生理・パッチクランプ、膜電位光学測定）



遺伝子プログラムや環境に応じた‘能動的’Cl⁻ホメオスタシスがGABA_A受容体作用の興奮／抑制の制御を行い、神経回路の形成や機能の発達に積極的に関与するとの考え：「Cl⁻ホメオダイナミクス仮説」に則り、これらGABA作用のモータルシフトを分化・移動・シナプス形成に必須の神経回路形成期の普遍的メカニズムであると考え（図）、これに摂動を与えた場合どのようなメゾ神経回路の書き換えが起こるのかを検討する。マウス胎仔脳への、①Cl⁻トランスポーター遺伝子の過剰発現ないしRNA干渉、②GABA_A受容体阻害やタウリン欠乏、③母体拘束ストレスによる神経発生障害を行い、胎仔のニューロンの生理機能、細胞発生と移動への影響を明らかにする。ついで、これらモデル胎仔に与えた摂動による①神経細胞の遅発移動、②早発移動、③GABA細胞の選択的発生障害が、成長後のカラム等の大脳皮質メゾ神経回路の構造と機能に与える影響を解析し、メゾ神経回路の書き換えを証明するとともに、そのメカニズムを追求する。

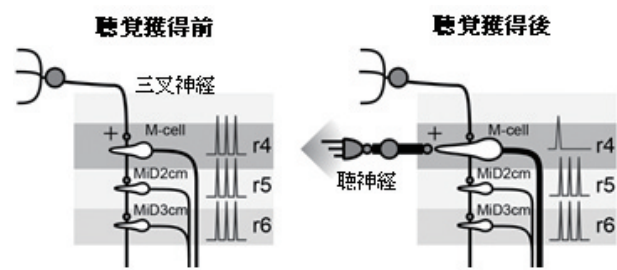
15

相同ニューロンより構成される特徴抽出機構の形成

研究代表者：小田洋一（名古屋大学大学院理科学研究科・教授・生理学実験と研究の統括）
 連携研究者：高木新（名古屋大学大学院理科学研究科・准教授・遺伝子発現誘導法の開発）



脊椎動物の脳の基本構造の一つである分節に繰り返され発生過程や形態学的特徴が同じ相同ニューロンが、発達に伴って機能的に分化して異なる特徴抽出能を獲得し、最適の運動制御回路を形成するメカニズムを解明することを目的とする。我々はこれまでに、ゼブラフィッシュの後脳の隣り合う分節に並ぶ相同の網様体脊髄路(RS)ニューロンのうち、もっとも大きなマウスナー(M)細胞が、聴覚誘導性の逃避運動を駆動する上で決定的な役割を果たし、さらに他のRSニューロンとは異なって単発の活動電位しか発生しないことを見出した。本研究では、ゼブラフィッシュの胚や稚魚に分子生物学的・生理学的・行動学的アプローチを適用し、聴覚の獲得に対応したM細胞系の機能的発達のメカニズムを、分節間の相同ニューロン系と比較しながら探究する。



発達初期のM細胞は相同ニューロンと同様に三叉神経を受けてバースト発火。聴覚入力を獲得してから、単発発火するように変化。

- (1) M細胞に特異的な膜特性を与える分子基盤を解析し、その膜特性の生理学的・行動学的意義を検討する。
- (2) 聴覚入力の獲得とM細胞の膜特性変化との因果関係を調べる。
- (3) M細胞と相同ニューロンの機能的な分化の違いを支配する因子を探索。

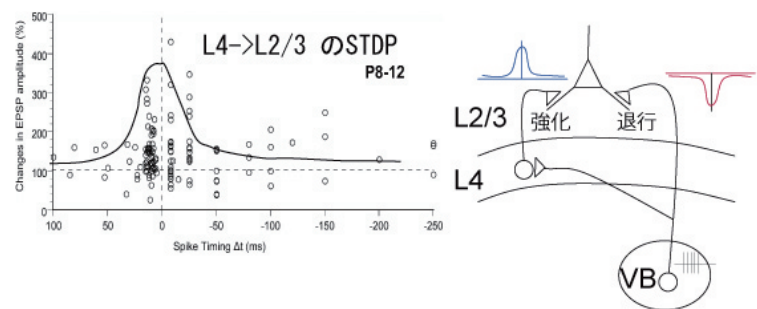
17

2つの相反するスパイクタイミング依存性可塑性の協調によるメゾ神経回路の構築

研究代表者：木村文隆（大阪大学大学院医学系研究科・准教授・分子神経科学）



齧歯類のバレル皮質は、入力に依存して受容野特性を変える可塑性が知られているが、これにはL4→2/3層間シナプスの活動依存性の性質が重要な役割を果たす。また、このような入力依存性は生後14日(P14)以降に現れ、この時期L4→2/3層間シナプスはスパイクタイミングに依存して、プレー>ポスト(L4→L2/3)の順に発火すればシナプス強化(LTP)を、逆順であればLTDを誘導する(spike timing dependent plasticity, STDP)。最近我々は、P14以降にはGABA細胞の活動により、感覚入力は一カラム内ではL4→L2/3の順に発火させることを見出した(J.Physiol,2010)。つまり、P14以降はL4→L2/3シナプスは強化される。では、P14以前、ランダムな発火を示すL4, 2/3にも同様のSTDPを示すのだろうか？我々は、P14以前には異なるSTDPルールがあることを見出した。すなわち、発火順序には依存せず、発火時間間隔だけに依存してLTPを導く(左図)もので、4層、2/3層のランダムな発火でも

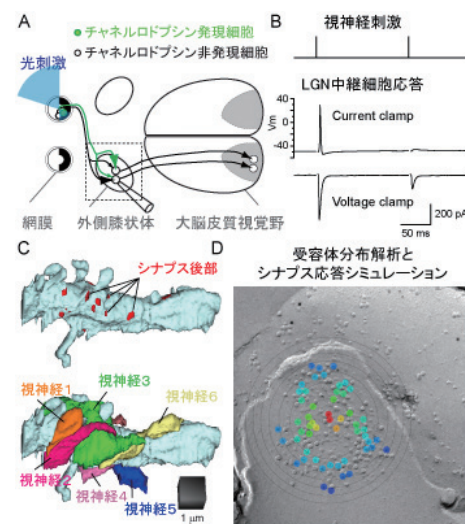


LTPとなる。同時に我々は視床→L2/3間には逆向きのSTDP(発火の順に依存せず間隔だけに依存してLTDを導く、右図)がある可能性を見出した。視床→L2/3はaberrantな投射であるが、L2/3への2つの入力が高いに逆向きのSTDPをもつと、視床の活動は自らのaberrantな投射を抑圧しつつ、本来のL4からの投射を導くという、新たな回路構築のメカニズムの可能性が想定される。本研究はこれを検証する。

18

光操作法による初期視覚回路特性の抽出と書き換えに伴う構造変化の解析

研究代表者：松井広（生理学研究所・助教・研究の統括、電気生理学、二光子イメージング）
 連携研究者：田中謙二（生理学研究所・助教・分子生物学、トランスジェニック動物作製）
 連携研究者：深澤有吾（生理学研究所・助教・凍結断断レプリカ標識、微細形態電顕解析）



神経活動に応じて、脳神経回路は柔軟に変容することが知られている。しかし、成体においては、余程のことがない限り、回路の配線自体の大規模な組み換えは起こらない。神経細胞間をつなぐシナプスにおける信号伝達効率を調整することで、情報の流れ方を変え、既存の配線を使いつつも、環境への適応・学習・記憶といった脳機能が達成されていると考えられる。ところが、脳内にどんな回路が実装されていて、個々のシナプスの可塑性がどのように進行するのかに関して、ほとんど検証が進んでいない。

本研究では、まず、網膜→外側膝状体(LGN)一皮質へと伝わる初期視覚過程に関わる、メソスコピック回路を対象とし、その特性を抽出する。続いて、特定の網膜細胞の活動を光操作することで、この回路の書き換えを促し、回路特性の変化を生理学的に解析する。さらに、可塑的变化を示したシナプスを同定し、微細形態やシナプス分子(チャンネルや受容体)の分布等の構造上の変化を電子顕微鏡法で解析する。この研究を通して、1) 神経細胞をつなぐシナプスの信号伝達特性が微細構造によっていかに左右されているか、2) 複数の神経入力が収束し、相互作用をするような場において、どのような非線形な演算が行われているのか、3) 生体内で引き起こされた局所的なシナプス伝達特性の変容が、メゾ回路全体の動作にどのように波及するのか等を明らかにする。

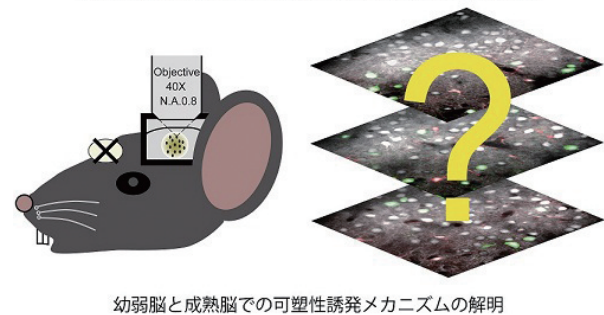
19

可塑性を誘発する神経微小回路の解析

研究代表者：惣谷和広（理化学研究所脳科学総合研究センター大脳皮質回路可塑性研究チーム研究員）



片目遮蔽による眼優位可塑性の誘発
と
「*in vivo* 二光子励起機能的カルシウムイメージング法」
による
可塑性を誘発した大脳皮質神経回路網内の微小回路の解析



幼弱脳と成熟脳での可塑性誘発メカニズムの解明

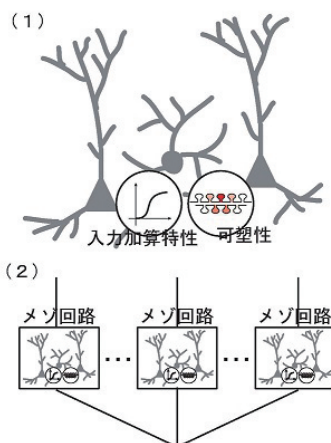
生後発達初期の臨界期の大脳皮質一次視覚野で、片目遮蔽後にみられる眼優位可塑性は、発達脳可塑性の代表的なモデルとして多くの研究がされてきた。しかしながら、可塑性を誘発する神経回路網の動態について、今まで技術的な困難さから、神経回路網の「構造と機能」という視点からの探求はほとんどされてこなかったのが現状である。

そこで、本研究では、マウス大脳皮質一次視覚野眼優位可塑性を指標に「遺伝子改変マウスを用いた*in vivo* 二光子励起機能的Ca2+イメージング法」を用いて、幼弱脳と成熟脳の解析を神経回路網レベルで行うことで、神経回路網機能発達の原理解明を目指す。

20

複雑な規則に基づく行動制御のメゾスコピック神経回路メカニズム

研究代表者：森田賢治（東京大学・助教・計算論的神経科学、研究の立案及び遂行）



森田 賢治

「複雑な規則に基づく行動制御のメゾスコピック神経回路メカニズム」

人や動物は、複雑な行動規則を迅速に習得することが出来る。そうした能力は、脳に、感覚刺激や内部状態と行動の間の複雑な変換を行う神経回路が、経験依存的に形成される仕組みが備わっていることを示唆する。しかし、その実体はまだあまり明らかになっていない。特に、試行錯誤の過程で、行動結果の善し悪しについてのフィードバックのみが与えられ、どのように改善したら良いかを規定する詳細な誤差信号は与えられないような状況下で、複雑な変換回路がいかにして迅速に形成され機能しうるかは殆ど未知である。本研究では、この問題に関して、神経可塑性の機構に基づく神経回路の自己組織化が少なからぬ役割を果たしている可能性、すなわち、ある種の特異的な演算特性を有するメゾ神経回路が自己組織的に形成され、それがモチーフとして存在することによって、全体として複雑な変換回路が、比較的シンプルなフィードバックによって形成されうる可能性を探索する。より具体的には、以下のような研究を遂行する。

- (1) 最近の生理学研究で明らかになってきた神経細胞の樹状突起における入力加算特性及び可塑性、また神経細胞の種類の違いによる応答・可塑性の違いに基づいて、どのような特異的な演算を行うメゾ回路が構成されうるかを神経細胞の数値モデルを用いて詳細に解析する。
- (2) 特定の特異的な演算を行うメゾ回路の存在が、神経回路全体の学習にいかに関与するか、実際の人や動物の学習・行動実験との対応を踏まえつつ、神経回路モデルを用いて解析・検討する。

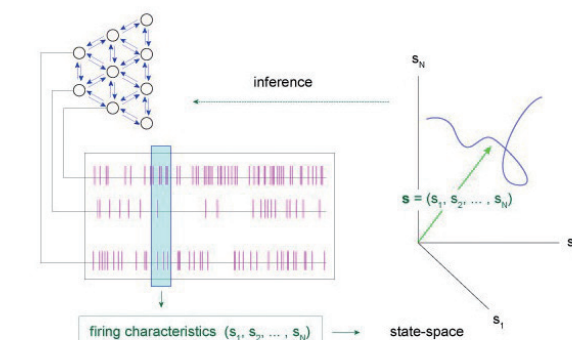
21

神経信号からメゾスコピック神経回路の働きを同定する大規模データ解析手法の確立

研究代表者：篠本滋（京都大学・准教授・理論神経科学、統計解析・研究の統括）



神経膜電位、発火スパイク、局所ポテンシャルなどの情報から、神経細胞への入力信号、さらには局所回路に関する情報を推定しようとする研究は、ここ数年で統計手法の発展と相まって驚異的な発展を遂げつつあり、看過できない状況にある。我々はこれまで神経スパイク信号時系列解析の基礎理論を構築し、それらを入力信号や局所回路に関する推定へと応用するべく、理論を発展させてきた。これまでに、神経発火頻度を計るヒストグラム法やカーネル法を最適化する理論を確立し、それに並行して、頻度情報とは直交する発火パターン特徴を検知する方法も開発し、解析ソフトウェアをウェブ公開して研究者に供してきた。

<http://www.ton.scphys.kyoto-u.ac.jp/~shino/toolbox/english.htm>


この解析手法を用いることによって、単一神経信号の時間パターンが機能領域ごとに異なっていることが明らかになった。本研究では、これらのデータ解析手法を入力信号や局所回路に関する推定の第一歩と位置づけ、その先の解析手法を開発し、データ解析をおこないたい。最初の目標としては、膜電位データや神経スパイクデータから入力推定するための状態空間解析法を確立することを目指したい。これは我々がこの数年間で培ってきたスパイク時系列分析のための状態空間解析を発展させることにより可能となる。

22

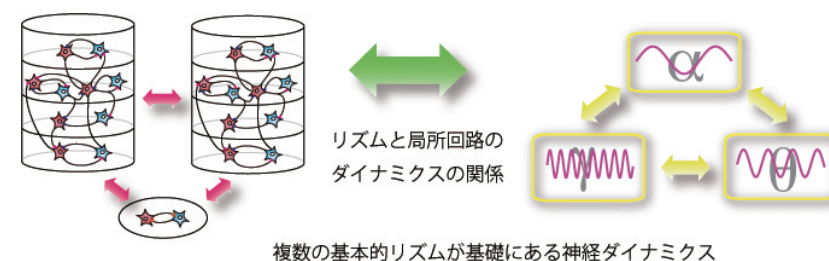
複数のリズムが絡んだ局所神経回路の解析と機能的意味の検証

研究代表者：青柳富誌生（京都大学・准教授・数理モデルの構築と解析）



大脳新皮質から昆虫や軟体動物などの脳・神経システムには、しばしば複数のリズムが絡む神経活動が見られる。しかし、その機能的役割や発生メカニズムは十分に解明されているとは言えない。本研究の目的は、局所神経回路のレベルで複数のリズムがどのような意義を持つのか数理モデルを用いて解明することである。最近の実験では γ 振動は局所的かつボトムアップの、 β や θ 振動はより大局的でトップダウンの情報処理に関わっているとの報告もある。それらの仮説を検証し、機能と複数リズムの関係を明らかにするため、具体的には以下のように研究を進める。

- ① 複数のリズムをもった振動子集団のダイナミクスを系統的に解析する。
- ② ①の結果を参考にメゾ神経回路の情報処理に複数のリズム(γ 、 θ 、 β リズム)がどのように関わっているのか、具体的な神経回路のモデルを構築し理論的に検証する。さらに、上記研究を補完するため、



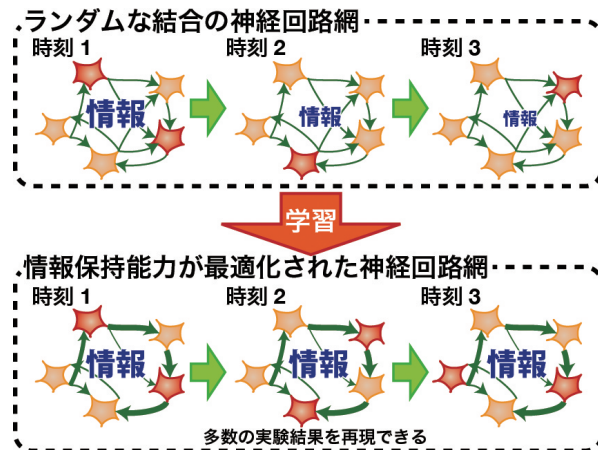
複数の基本的リズムが基礎にある神経ダイナミクス

- ③ 神経ネットワークを結合力学系と見て、データから結合等のパラメータを推定する手法の開発も行い、実験データの解析への応用を目指す。

23

メゾ回路内の情報伝達から発火活動を理解する

研究代表者：田中琢真（東京工業大学・助教・神経科学・神経回路のモデル化）



大脳皮質の神経回路の特徴は、密なリカレント結合を持つことである。しかし、リカレント結合がどのように形成され、情報処理の中でどのような役割を担っているかはまだ十分わかっていない。我々は「リカレント結合を持つ神経回路は学習によって情報保持効率が最大化されている」という仮定から、多数の実験結果を統一的に説明できることを示した。だが、このモデルでは説明できない現象も多数ある。そこで、以下の課題に取り組む。

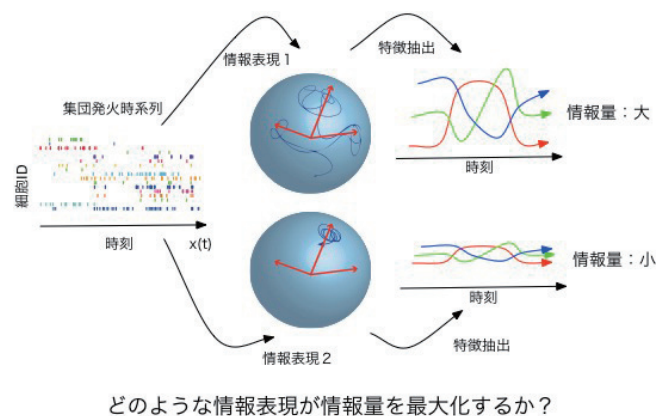
- (1) 運動関連領域には刺激から運動の発現までの遅延期間に持続発火する細胞があるが、我々のモデルでは持続発火は生じない。持続発火を説明するようにモデルを改良する。
- (2) 現在のモデルは複雑型細胞など高次の選択性を持つ細胞を説明できないので、学習則を変更して高次の選択性が出現するようにする。

(3) このモデルは「神経回路の情報保持効率は学習によって最大化されている」という単純な仮定に基づいているが、結果として導かれた学習則は今のところ実験的に知られている神経細胞の可塑性との対応がっていない。実験との対応付けを目指す。

24

集団発火時系列に対する情報量解析を用いた
大脳皮質情報処理機構の解析

研究代表者：竹川高志（理化学研究所・研究員・神経情報学・研究全般）



どのような情報表現が情報量を最大化するか？

神経細胞の発火時系列が与えられたときに、古典的には発火率の変化をその神経細胞が表している信号と考えることが多い。しかし、詳細な発火タイミングや神経細胞集団を考えたときの同期発火など発火率以外にもさまざまな情報表現に関する仮説が提案されている。本研究では、神経細胞集団に対してどのような情報表現を仮定すれば情報量の大きな信号を取り出すことができるかを評価する手法を提案し、その手法を生理学の実験データに適用する。適用した結果を詳細に分析することにより、神経細胞集団が持つ安定で効率的な情報処理がどのように実現されているかを明らかにする。

領域発足に向けた研究集会

2009年5月21日 「第1回メソスコピック神経回路に関する研究合同集会」 @東大・山上会館

2009年8月10日 「第2回メソスコピック神経回路に関する研究合同集会」 @ウェルシティ札幌

2010年2月20日 「第3回メソスコピック神経回路に関する研究合同集会」 @東大・山上会館

領域会議

第1回：2010年7月29日 @ホテルさっぽろ芸文館（旧北海道厚生年金会館）

第2回：2010年10月19日—20日@KKR熱海

第3回：2011年8月21日—22日@神戸国際会議場

第4回：2011年10月26日—27日@KKR熱海



国内・国際シンポジウム

「小規模回路から探る脳の情報処理基盤」

日時：2010年9月3日 場所：神戸コンベンションセンター

Neuro 2010（第33回日本神経科学大会・第53回日本神経化学学会大会・第20回日本神経回路学会）との共催

「Neural Development: from circuits to behavior」

日時：2011年05月19日 場所：沖縄コンベンションセンター

日本発生物学会 第44回大会との共催

「革新的技術によるメソスコピック神経回路へのアプローチ」

日時：2011年9月21日 場所：京都国際会館

日本生化学学会大会 第84回との共催

ワークショップ

「メゾ神経回路」第1回技術ワークショップ

神経活動の光操作—行動制御への応用

日時：2010年9月9日～10日

場所：自然科学研究機構 岡崎カンファレンスセンター大会議室

主催：生理研研究会、「メゾ神経回路」他

「メゾ神経回路」第2回技術ワークショップ

神経活動の光操作—行動制御への応用

日時：2011年9月29日～30日

場所：自然科学研究機構 岡崎カンファレンスセンター大会議室

主催：生理研研究会、「メゾ神経回路」他



第二回 光操作研究会、第一回メゾ回路技術ワークショップ
2010年9月9日・10日 岡崎カンファレンスセンター



技術講習会

『高速共焦点顕微鏡の技術支援・講習会』

日時:2011年1月26日

場所:東北大学大学院医学系研究科医学部5号館講堂(2階)

主催:東北脳科学グローバルCOE

共催:「メゾ神経回路」

「フラビン蛋白蛍光イメージング実習コース」

日時:2011年7月27日~29日

会場:新潟大学脳研究所

統合脳機能研究センター(6F)セミナーホール

主催:新潟大学脳研究所 新潟脳神経研究会

共催:「メゾ神経回路」他



第1回オプトジェネティクス講習会

日時:2011年09月23日~25日

会場:東北大学片平キャンパス生命科学プロジェクト研究棟

主催:東北大学生命科学研究科 脳機能解析分野

共催:「メゾ神経回路」他



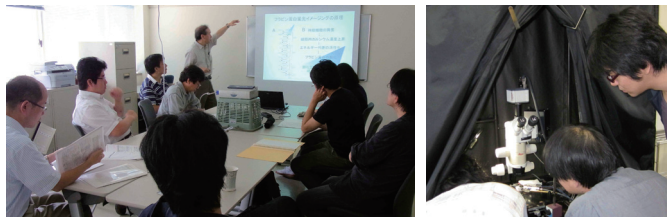
『高速共焦点顕微鏡の技術支援・講習会』

日時:2011年1月20日

場所:東大柏キャンパス生命棟地下会議室(B15)

主催:東大・新領域・バイオイメージングセンター

共催:「メゾ神経回路」



スクール

システム神経生物学スプリングスクール

「分子から回路にわたる脳・神経系の『構造』」

日時:2011年3月12日~14日

場所:コープイン京都

主催:「メゾ神経回路」、日本神経回路学会、他



日本神経回路学会 オータムスクール

ASCONE2011『神経ネットワークの静と動』

日時:2011年11月3日~5日

場所:かたくら諏訪湖ホテル

共催:「メゾ神経回路」、日本神経回路学会、他



アウトリーチ活動

出張講義

埼玉県立大宮高等学校

講師:池谷計画班員

日時:2010年11月24日 13:30~15:30

講義タイトル:『メゾ神経回路』——脳の働きを知ろう



山梨県立甲府南高等学校 (SSHコースの生徒および希望者)

講師:池谷計画班員

日時:2010年8月29日 10:00~11:30

講義タイトル:『メゾ神経回路』——脳の働きを知ろう



国際シンポジウム開催のお知らせ

2012年7月7日(土) 東京大学 小柴ホール

招待講演者(予定)

Howard Eichenbaum (Boston Univ., USA)

Matthew Wilson (MIT, USA)

Erin Schuman (Max Planck Institute, Germany)

Gilles Laurent (Cal Tech, USA)

「メゾ神経回路」第2回技術ワークショップ「神経活動の光操作」に参加して

東京大学大学院新領域創成科学研究科・博士課程2年 板倉由季

2011年9月29、30日の2日間にわたって岡崎で行われた本技術ワークショップにおいて、光刺激やイメージングに関する最先端技術の開発や応用を進めておられる先生方のお話を伺い、私自身が普段直面している課題に対し多くの示唆を得ることができました。例えば、神経活動を操作するために用いる光感受性タンパク質やケージド化合物などは次々に改変型が作製されており、それぞれの利点・難点を把握することは簡単ではありません。今回のお話の中で、青色光でON、黄色光でOFFになるタイプのチャンネルロドプシンのことを知り、私自身の実験に利用するアイデアを得ました。また、特定の対象をxyz追跡することにより継続して観察できるビジュアルサーボ顕微鏡のお話を伺い、この技術を行動中の幼虫でのカルシウムイメージングに応用したいと思いました。研究会後に予備実験を行い、どちらの技術も実際に使えそうだという感触を得ており、新たな現象の観察に繋がることを期待しています。



一日目の夜の懇親会は、写真のようにお座敷で開かれました。はじめは「下座に座らなきゃ」などと言いながら学生同士が集まり、同年代での交流がありました。さらにお酒がすすむと、学生や先生といった区別なく入り混じって話をするようになり、打ち解けた雰囲気の中で先生方から貴重な裏話を伺うことができました。以上のように、研究を進める上で、また研究者同士の交流を深める上で、非常に有意義なワークショップであったと感じています。

能瀬 聡直

- Inada, K., Kohsaka, H., Takasu, E., Matsunaga, T. & **Nose, A.** Optical dissection of neural circuits responsible for Drosophila larval locomotion with Halorhodopsin. *PLoS ONE*, in press.
- Morimoto, T.**, Nobechi, M., Komatsu, A., Miyakawa, H. & **Nose, A.** Subunit-specific and homeostatic regulation of glutamate receptor localization by CaMKII in Drosophila neuromuscular junctions. *Neuroscience*. **165**, 1284–1292 (2010).
- Inaki, M., Shinza-Kameda, M. Ismat, A., Frasch, M & **Nose, A.** Drosophila Tey represses transcription of a repulsive cue Toll and generates neuromuscular target specificity. *Development*. **137**, 2139-2146 (2010).

金子 武嗣

- Kuramoto ,E., Fujiyama, F., Nakamura, KC., Tanaka, Y., Hioki, H. & **Kaneko, T.** Complementary distribution of glutamatergic cerebellar and GABAergic basal ganglia afferents to the rat motor thalamic nuclei. *European Journal of Neuroscience* **33**, 95-109 (2011) .
- Ma, Y., Hioki, H., Konno, M., Pan, S., Nakamura, H., Nakamura, KC., Furuta, T., Li J-L. & **Kaneko, T.** Expression of gap junction protein connexin36 in multiple subtypes of GABAergic neurons in adult rat somatosensory cortex. *Cerebral Cortex* **21**, 2539-2549 (2011).
- Furuta, T., Deschênes, M. & **Kaneko, T.** Anisotropic distribution of thalamocortical boutons in barrels. *The Journal of Neuroscience* **31**, 6432-6439 (2011).
- Tanaka, Yasuyo., Tanaka, Yasuhiro., Fujiyama, F., Furuta, T., Yanagawa,Y. & **Kaneko, T.** Local connections of layer 5 GABAergic interneurons to corticospinal neurons. *Frontier in Neural Circuits* **5** article 12 (2011).
- Tanaka, Yasuhiro., Tanaka, Yasuyo., Konno, M., Fujiyama, F., Sonomura, T., Okamoto-Furuta, K., Kameda, H., Hioki, H., Furuta, T., Nakamura, K. & **Kaneko, T.** Local connections of excitatory neurons to corticothalamic neurons in the rat barrel cortex. *Journal of Neuroscience*, in press (2011).
- 他8編

細谷 俊彦

- Maruoka, H., Kubota, K., Kurokawa, R., Tsuruno, S. & **Hosoya, T.** Periodic Organization of a Major Subtype of Pyramidal Neurons in Neocortical Layer V. *J. Neurosci.* in press.
- Hitoshi, S., Ishino, Y., Kumar, A., Jasmine, S., Tanaka, K. F., Kondo, T., Kato, S., **Hosoya, T.**, Hotta, Y. & Ikenaka, K. Mammalian Gcm genes induce Hes5 expression by active DNA demethylation and induce neural stem cells. *Nat. Neurosci.* **14**, 957-64 (2011).
- Kamitani-Kawamoto, A., Hamada, M., Moriguchi, T., Miyai, M., Saji, F., Hatamura, I., Nishikawa, K., Takayanagi, H., Hitoshi, S., Ikenaka, K., **Hosoya, T.**, Hotta, Y., Takahashi, S. & Kataoka, K. MafB interacts with Gcm2 and regulates parathyroid hormone expression and parathyroid development. *J. Bone Miner. Res.* **26**, 2463-72 (2011).
- Agetsuma, M., Aizawa, H., Aoki, T., Nakayama, R., Takahoko, M., Goto, M., Sassa, T., Amo, R., Shiraki, T., Kawakami, K., **Hosoya, T.**, Higashijima, S. & Okamoto, H. The habenula is crucial for experience-dependent modification of fear responses in zebrafish. *Nat. Neurosci.* **13**, 1354-1356 (2010).
- Oizumi, M., Ishii, T., Ishibashi, K., **Hosoya, T.** & Okada Masato. Mismatched decoding in the brain. *J. Neurosci.* **30**, 4815-4826 (2010).

松崎 政紀

- Ako, R., Wakimoto, M., Ebisu, H., Tanno, K., Hira, R., Kasai, H., **Matsuzaki, M.** & Kawasaki, H. Simultaneous visualization of multiple neuronal properties with single-cell resolution in the living rodent brain. *Mol. Cell. Neurosci.* **48**, 246-257 (2011).
- Kanemoto, Y., **Matsuzaki, M.**, Morita, S., Hayama, T., Noguchi, J., Senda, N., Momotake, A., Arai, T. & Kasai, H. Spatial distributions of GABA receptors and local inhibition of Ca²⁺ transients studied with GABA uncaging in the dendrites of CA1 pyramidal neurons. *PLoS One* **6**, e22652 (2011).
- Matsuzaki, M.**, Ellis-Davies, G.C.R., Kanemoto, Y. & Kasai, H. Simultaneous two-photon activation of presynaptic cells and calcium imaging in postsynaptic dendritic spines. *Neural Syst. Circuits* **1**: 2 (2011).
- Matsuzaki, M.**, Hayama, T., Kasai, H. & Ellis-Davies, G.C.R. Two-photon uncaging of g-aminobutyric acid in intact brain tissue. *Nat. Chem. Biol.* **6**, 255-257 (2010).
- Kantevari, S., **Matsuzaki, M.**, Kanemoto, Y., Kasai, H. & Ellis-Davies, G.C.R. Two-color, two-photon uncaging of glutamate and GABA. *Nat. Methods* **7**, 123-125 (2010).
- 他3編

上村 匡

- Matsubara, D., Horiuchi, S., Shimono, K., Usui, T., & **Uemura, T.** The Seven-pass transmembrane Cadherin Flamingo Controls Dendritic Self-avoidance via its Binding to a LIM Domain Protein Espinas in Drosophila Sensory Neurons. *Genes & Development* **25**, 1982-96 (2011).
- Hakeda-Suzuki, S., Berger-Muller, S., Tomasi, T., Usui, T., Horiuchi, S., **Uemura, T.** & Suzuki, T. Golden Goal Collaborates with Flamingo in Conferring Synaptic-Layer Specificity in the Drosophila Visual System. *Nature Neuroscience* **14**, 314-323 (2011).
- Harumoto, T., Ito, M., Shimada, Y., Kobayashi, T.J., Ueda, H.R., Lu, B., & **Uemura, T.** Atypical Cadherins Dachsous and Fat Control Dynamics of

- Noncentrosomal Microtubules in Planar Cell Polarity. *Developmental Cell* **19**, 389-401 (2010).
- Tissir, F., Qu, Y., Montouquiol, M., Zhou, L., Komatsu, K., Shi, D., Fujimori, T., Labeau, J., Tyteca, D., Courtoy, P., Poumay, Y., **Uemura, T.**, Goffinet, A.M. Lack of cadherins Celsr2 and Celsr3 impairs ependymal ciliogenesis, leading to fatal hydrocephalus. *Nature Neuroscience* **15**, 485–500 (2010).
- Shimono, K., Sugimura, K., Kengaku, M., **Uemura, T.** & Mochizuki, A. Computational Modeling of Dendritic Tiling By Diffusible Extracellular Suppressor. *Genes to Cells* **15**, 137–149 (2010).
- 他2編

山中 章弘

- Tsunematsu, T., Kilduff, T.S., Boyden, E.S., Takahashi, S., Tominaga, M., & **Yamanaka, A.** Acute optogenetic silencing of orexin/hypocretin neurons induces slow-wave sleep in mice. *J. Neurosci.* **31**, 10529-39 (2011).
- Hirashima, N., Tsunematsu, T., Ichiki, K., Tanaka, H., Kilduff, T.S., & **Yamanaka, A.** Neuropeptide B induces slow wave sleep in mice. *Sleep* **34**, 31-7 (2011).
- Yamanaka, A.**, Tabuchii, S., Tsunematsu, T., Fukazawa, Y., & Tominaga, M. Orexin directly excites orexin neurons through orexin 2 receptor. *J. Neurosci.* **30**, 12642-52 (2010).
- Mihara, H., Boudaka, A., Shibasaki, K., **Yamanaka, A.**, Sugiyama, T., & Tominaga, M. Involvement of TRPV2 activation in intestinal movement through nitric oxide production in mice. *J. Neurosci.* **30**, 16536-44 (2010).
- Yamanaka, A.** & Tsunematsu, T. New approaches for the study of orexin function. *J. Neuroendocrinol.* **22**, 818-24 (2010).
- 他1編

山本 亘彦

- Zhao, H., Maruyama, T., Hattori, Y., Sugo, N., Takamatsu, H., Kumanogoh, A., Shirasaki, R. & **Yamamoto, N.** A molecular mechanism that regulates medially oriented axonal growth of upper layer neurons in the developing neocortex. *J Comp Neurol* **519**, 834-48 (2011).
- Takemoto, M., Hattori, Y., Zhao, H., Sato, H., Tamada, A., Sasaki, S., Nakajima, K. & **Yamamoto, N.** Laminar and Areal Expression of Unc5d and Its Role in Cortical Cell Survival. *Cereb Cortex* (2011).
- Fukunishi, A., Maruyama, T., Zhao, H., Tiwari, M., Kang, S., Kumanogoh, A. & **Yamamoto, N.** The action of Semaphorin7A on thalamocortical axon branching. *J. Neurochem* **118**, 1008-15 (2011).
- Yamada, A., Uesaka, N., Hayano, Y., Tabata, T., Kano, M. & **Yamamoto, N.** Role of pre- and postsynaptic activity in thalamocortical axon branching. *Proc Natl Acad Sci U S A* **107**, 7562-7 (2010).
- Sugo, N., Oshiro, H., Takemura, M., Kobayashi, T., Kohno, Y., Uesaka, N., Song, W.J. & **Yamamoto, N.** Nucleocytoplasmic translocation of HDAC9 regulates gene expression and dendritic growth in developing cortical neurons. *Eur J Neurosci* **31**, 1521-32 (2010).

岩里 琢治

- Tanabe, Y., Hirano, A., **Iwasato, T.**, Itohara, S., Araki, K., Yamaguchi, T., Ichikawa, T., Kumanishi, T., Aizawa, Y., Takahashi, H., Kakita, A. & Nawa, H. Molecular characterization and gene disruption of a novel zinc-finger protein, HIT-4, expressed in rodent brain. *J. Neurochem.* **112**, 1035-44(2010).

畠 義郎

- Hamatake, M., Miyazaki, N., Sudo, K., Matsuda, M., Sadakata, T., Furuya, A., Ichisaka, S., **Hata, Y.**, Nakagawa, C., Nagata, K., Furuichi, T. & Katoh-Semba, R. Phase advance of the light-dark cycle perturbs diurnal rhythms of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 levels, which reduces synaptophysin-positive presynaptic terminals in the cortex of juvenile rats. *J. Biol. Chem.* **286**, 21478-87 (2011).

濠木 克栄

- Hishida, R., Watanabe, K., Kudoh, M. & **Shibuki, K.** Transcranial electrical stimulation of cortico-cortical connections in anesthetized mice. *J. Neurosci. Meth.* **201**, 315-321 (2011).
- shida, R. & **Shibuki, K.** Timing-dependent effects of whisker trimming in thalamocortical slices including the mouse barrel cortex. *Brain Res* **1385**, 93-106 (2011).
- Komagata, S., Chen, S., Suzuki, A., Yamashita, H., Hishida, R., Maeda, T., Shibata, M. & **Shibuki, K.** Initial phase of neuropathic pain within a few hours after nerve injury in mice. *J Neurosci* **31**, 4896-4905 (2011).
- Ohshima, S., Tsukano, H., Kubota, Y., Takahashi, K., Hishida, R., Takahashi, S. & **Shibuki, K.** Cortical depression in the mouse auditory cortex after sound discrimination learning. *Neurosci Res* **67**, 51-58 (2010).
- Kitaura, H., Hishida, R. & **Shibuki, K.** Transcranial imaging of somatotopic map plasticity after tail cut in mice. *Brain Res* **1319**, 54-59 (2010).
- 他3編

石井 信

- Takahashi, N. Oba, S., Yukinawa, N., Ujita, S., Mizunuma, M., Matsuki, N., **Ishii, S.** & Ikegaya, Y. High-speed multineuron imaging using Nipkow-type confocal microscopy. *Current Protocols in Neuroscience*, (to appear).
- Nishiyama, M., Togashi, K., von Schimmelfmann, M., Lim, C.-S., Maeda, S., Yamashita, N., Goshima, Y., **Ishii, S.**, & Hong, K. Semaphorin 3A induces

- CaV2.3 channel-dependent conversion of axons to dendrites. *Nature Cell Biology*, **13**(6), 677-686. (2011).
- Naoki, H., Nakamuta, S., Kaibuchi, K., & **Ishii, S.** Flexible search for single axon-morphology during neuronal spontaneous polarization. *PLoS ONE*, **6**(4), e19034. doi:10.1371/journal.pone.0019034. (2011).
- Toriyama, M., Sakumura, Y., Shimada, T., **Ishii, S.**, & Inagaki, N. A diffusion-based neurite length sensing mechanism involved in neuronal symmetry breaking. *Molecular Systems Biology*, **6**, 394, doi:10.1038/msb.2010.51. (2010).
- Kanemura, A., Maeda, S., & **Ishii, S.** Sparse Bayesian learning of filters for efficient image expansion. *IEEE Transactions on Image Processing*, **19**(6), 1480-1490. (2010).
- 他6編

深井 朋樹

- Gilson, M. & **Fukai, T.** Stability versus Neuronal Specialization for STDP: Long-Tail Weight Distributions Solve the Dilemma. *PLoS ONE* **6**, e25339 (2011).
- Kimura, R., Kang, S., Takahashi, N., Usami, A., Matsuki, N., **Fukai, T.** & Ikegaya, Y. Hippocampal Polysynaptic Computation. *J.Neurosci.* **31**, 13168-13179 (2011).
- Wagatsuma, N., Potjans, T.C., Diesmann, M. & **Fukai, T.** Layer-dependent attentional processing by top-down signals in a visual cortical microcircuit model. *Front. Comput. Neurosci.* **5**(31), doi:10.3389/fncom.2011.00031 (2011).
- Fujiwara-Tsukamoto, Y., Isomura, Y., Imanishi, M., Ninomiya, T., Tsukada, M., Yanagawa, Y., **Fukai, T.** & Takada, M. Prototypic seizure activity driven by mature hippocampal fast-spiking interneurons. *J.Neurosci.* **30**,13679-13689 (2010).
- Takekawa, T., Isomura, Y. & **Fukai, T.** Accurate spike-sorting for multiunit recordings. *Europ. J. Neurosci.* **31**, 263-272 (2010).
- 他4編

池谷 裕二

- Kimura, R. Kang, S., Takahashi, N., Usami, A., Matsuki, N., Fukai, T. & **Ikegaya, Y.** Hippocampal polysynaptic computation. *J. Neurosci.* **31**, 13168-79 (2011).
- Sasaki, T., Matsuki, N. & **Ikegaya, Y.** Action-potential modulation during axonal conduction. *Science*, **331**, 599-601 (2011).
- Kuga, N., Sasaki, T., Takahara, Y., Matsuki, N. & **Ikegaya, Y.** Large-scale calcium waves traveling through astrocytic networks in vivo. *J. Neurosci.* **31**, 2607-14 (2011).
- Sasaki, T., Kuga, N., Namiki, S., Matsuki, N. and **Ikegaya, Y.** Locally synchronized astrocytes *Cerebral Cortex* **21**, 1889-900, (2011).
- Takahashi, N., Sasaki, T., Matsumoto, W., Matsuki, N. and **Ikegaya, Y.** Circuit topology for synchronizing neurons in spontaneously active networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **107**, 10244-9 (2010).
- 他8編

見学 美根子

- Kaneko, M., Takata, N., Eiraku, M., Kiyohara, Y., Aida, T., Hirase, H., Hashikawa, T. & **Kengaku, M.** Monoplanar arborization of Purkinje cell dendrites is regulated by afferent climbing fiber inputs. *PLoS ONE* **6**(5), e20108 (2011).
- Sasaki, N., Kurisu, J. & **Kengaku, M.** Sonic hedgehog signaling regulates actin cytoskeleton via Tiam1-Rac1 cascade during spine formation. *Mol Cell Neurosci.* **45**(4), 335-44 (2010).
- Kurisu, J., Fukuda, T., Yokoyama, S., Hirano, T. & **Kengaku, M.** Polarized targeting of DNER into dendritic plasma membrane in hippocampal neurons depends on endocytosis. *J. Neurochem.* **113**(6), 1598-610 (2010).
- Shimono, K., Sugimura, K., **Kengaku, M.**, Uemura, T. & Mochizuki, A. Computational modeling of dendritic tiling by diffusible extracellular suppressor. *Genes Cells.* **15**(2),137-49 (2010).

八尾 寛

- Konno, A., Honjo, T., Uchida, A., Ishizuka, T. & **Yawo, H.** Evaluation of a Sindbis virus vector displaying an immunoglobulin-binding domain: Antibody-dependent infection of neurons in living mice. *Neurosci. Res.* (in press)
- Asano, T., Ishizua, T. & **Yawo, H.** Optically controlled contraction of photosensitive skeletal muscle cells. *Biotechnol. Bioeng.* (in press)
- Yokose, J., Ishizuka, T., Yoshida, T. Aoki, J., Koyanagi, Y. & **Yawo, H.** Lineage analysis of newly generated neurons in organotypic culture of rat hippocampus. *Neurosci. Res.* **69**, 223-33 (2011).
- Wen, L., Wang, H., Tanimoto, S., Egawa, R., Matsuzaka, Y., Mushiake, H. & **Yawo, H.** Opto-current-clamp actuation of cortical neurons using a strategically designed channelrhodopsin. *PLoS ONE* **5**, e12893 (2010).

西丸 広史

- Nishimaru, H.**, Sakagami, H., Kakizaki, M., Yanagawa, Y. Locomotor-related activity of GABAergic interneurons localized in the ventrolateral region in the isolated spinal cord of neonatal mice. *Journal of Neurophysiology*, **106**, 1782-92 (2011)
- Saito, K., Kakizaki, T., Hayashi, R., **Nishimaru, H.**, Furukawa, T., Nakazato, Y., Takamori, S., Ebihara, S., Uematsu, M., Mishina, M., Miyazaki, J., Yokoyama, M., Konishi, S., Inoue, K., Fukuda, A., Fukumoto, M., Nakamura, K., Obata, K.,

- Yanagawa, Y., The physiological roles of vesicular GABA transporter during embryonic development: a study using knockout mice. *Molecular Brain* **3**, 40 (2010).
- Nishimaru, H.**, Koganezawa T, Kakizaki, M., Ebihara, T., Yanagawa, Y. Inhibitory synaptic modulation of Renshaw cell activity in the lumbar spinal cord of neonatal mice. *Journal of Neurophysiology* **103**, 3437-47 (2010).

喜多村 和郎

- Kitamura, K.** & Häusser, M. Dendritic calcium signaling triggered by spontaneous and sensory-evoked climbing fiber input to cerebellar Purkinje cells *in vivo*. *J. Neurosci.* **31**, 10847-10858 (2011).
- Hashimoto, K., Tsujita, M., Miyazaki, T., **Kitamura, K.**, Yamazaki, M., Shin, H.-S., Watanabe, M., Sakimura, K. & Kano M. Postsynaptic P/Q-type Ca²⁺ channel in Purkinje cell mediates synaptic competition and elimination in developing cerebellum. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **108**, 9987-9992 (2011).
- Noguchi, J., Nagaoka, A., Watanabe, S., Ellis-Davies, G.C., **Kitamura, K.**, Kano, M., Matsuzaki, M. & Kasai, H. In vivo two-photon uncaging of glutamate revealing the structure-function relationships of dendritic spines in the neocortex of adult mice. *J. Physiol.* **589**, 2447-2457 (2011).

塚田 祐基

- Miyara, A., Ohta, A., Okochi, Y., **Tsukada, Y.**, Kuhara, A., & Mori, I. Novel and Conserved Protein Macoilin Is Required for Diverse Neuronal Functions in Caenorhabditis elegans. *PLoS Genet.* **7**(5): e1001384 doi:10.1371/journal.pgen.1001384(2011) .

八木 健

- Yokota, S., Hirayama, T., Hirano, K., Kaneko, R., Toyoda, S., Kawamura, Y., Hirabayashi, M., Hirabayashi, T. & **Yagi, T.** Identification of the cluster control region for the Protocadherin-b genes located beyond the Protocadherin-g cluster. *Journal of Biological Chemistry* **286**, 31885-95 (2011).
- Kitsukawa, T., Nagata, M., Yanagihara, D., Tomioka, R., Utsumi, H., Kubota, Y., **Yagi, T.**, Graybiel, A.M. & Yamamori, T. A novel instrumented multipeg running wheel system, Step-Wheel, for monitoring and controlling complex sequential stepping in mice. *Journal of Neurophysiology* **106**, 479-87 (2011).
- Hirabayashi, M., Kato, M., Kobayashi, T., Sanbo, M., **Yagi, T.**, Hochi, S. & Nakauchi, H. Establishment of rat embryonic stem cell lines that can participate into germline chimerae at high efficiency. *Molecular Reproduction & Development* **77**, 94 (2010).

宋 文杰

- Sawatari, H., Tanaka1, Y., Takemoto, M., Nishimura, M., Hasegawa, K., Saitoh, K. & **Song W.-J.** Identification and characterization of an insular auditory field in mice. *Eur. J. Neurosci.* (in press).
- Okuda, Y., Shikata, H. & **Song W.-J.** A train of electrical pulses applied to the primary auditory cortex evokes a conditioned response in guinea pigs. *Neurosci. Res.* **71**, 103-6 (2011).
- Yano, M., Watanabe, K., Yamamoto, T., Ikeda, K., Senokuchi, T., Lu, M., Kadomatsu, T., Tsukano, H., Ikawa, M., Okabe, M., Yamaoka, S., Okazaki, T., Umehara, H., Gotoh, T., **Song, W.-J.**, Node, K., Taguchi, R., Yamagata, K. & Oike, Y. Mitochondrial dysfunction and increased reactive oxygen species impair insulin secretion in sphingomyelin synthase 1 null mice. *J. Biol. Chem.* **286**, 3992-4002 (2011).
- Saitoha, K., Inagaki, S., Nishimura, M., Kawaguchi, H. & **Song, W.-J.** Spontaneous activity resembling tone-evoked activity in the primary auditory cortex of guinea pigs. *Neurosci. Res.* **68**, 107-13 (2010).
- Sugo, N., Oshiro, H., Takemura, M., Kobayashi, T., Kohno, Y., Uesaka, N., **Song, W.-J.** & Yamamoto, N. Nucleocytoplasmic translocation of HDAC9 regulates gene expression and dendritic growth in developing cortical neurons. *Eur. J. Neurosci.* **31**, 1521-32 (2010).

・他2編

平田 たつみ

- Sato., Y., Mita, S., Fukushima, N., Fujisawa, H., Saga, Y. & **Hirata, T.** Induction of axon growth arrest without growth cone collapse through the N-terminal region of four-transmembrane glycoprotein M6a. *Dev. Neurobiol.* **71**, 733-746 (2011).
- Sato, Y., Iketani, M., Kurihara, Y., Yamaguchi, M., Yamashita, N., Nakamura, F., Arie, Y., Kawasaki, T., **Hirata, T.**, Abe, T., Kiyonari, H., Strittmatter, S.M., Goshima, Y. & Takei, K. Cartilage acidic protein-1B (LOTUS), an endogenous Nogo receptor antagonist for axon tract formation. *Science* **333**, 769-773 (2011).
- Sato, Y., Watanabe, N., Fukushima, N., Mita, S. & **Hirata, T.** Actin-independent behavior and membrane deformation exhibited by the four-transmembrane protein M6a. *PLoS One* (in press), (2011).
- Yamatani, H., Kawasaki, T., Mita., S., Inagaki., N. & **Hirata, T.** Proteomics Analysis of the Temporal Changes in Axonal Proteins during Maturation. *Dev. Neurobiol.* **70**, 523-537 (2010).

深澤 有香

- Szabadits, E., Cserép, C., Szőnyi, A., **Fukazawa, Y.**, Shigemoto, R., Watanabe, M., Itohara, S., Freund, T. & Nyiri, G. NMDA receptors in hippocampal GABAergic synapses and their role in nitric oxide signaling. *J. Neurosci.*, **31**: 5893-904 (2011).
- Kasugai, Y., Swinny, JD., Roberts, JDB., Dalezios, Y., **Fukazawa, Y.**, Sieghart,

W., Shigemoto, R. & Somogyi, P. Quantitative localization of synaptic and extrasynaptic GABAA receptor subunits on hippocampal pyramidal cells by freeze-fracture replica immunolabelling. *Eu. J. Neurosci.* **32**: 1868-88 (2010).

• Parajuli, KL., Fukazawa, Y.#, Watanabe, M.& Shigemoto, R. Subcellular distribution of α1G subunit of T-type calcium channel in the mouse dorsal lateral geniculate nucleus. *J. Comp. Neurol.* **518**: 4362-74 (2010). #, Corresponding author

• Yamanaka, A., Tabuchi, S., Tsunematsu, T., Fukazawa, Y. & Tominaga, M. Direct interaction between orexin neurons activates these neurons through the orexin 2 receptor. *J. Neurosci.* **30**: 12642-52 (2010).

• Matsuda, K., Miura, E., Miyazaki, T., Kakegawa, W., Emi, K., Narumi, S., Fukazawa, Y., Ito-Ishida, A., Kondo, T., Shigemoto, R., Watanabe, M. & Yuzaki, M. Cbln1 is a ligand for an orphan glutamate receptor d2, bidirectional synapse organizer. *Science* **328**: 363-8 (2010).

• 他1編

平瀬 肇

• Shinoda, Y., Sadataka, T., Nakao, K., Katoh-Semba, R., Kinameri, E., Furuya, A., Yanagawa, Y., Hirase, H. & Furuichi, T. Calcium-dependent activator protein for secretion 2 (CAPS2) promotes BDNF secretion and is critical for the development of GABAergic interneuron network. *Proc Natl Acad Sci U S A* **108**, 373-8 (2011).

• Iwai, Y., Honda, S., Ozeki, H., Hashimoto, M. & Hirase, H. A simple head-mountable LED device for chronic stimulation of optogenetic molecules in freely moving mice. *Neurosci Res* **70**, 124-7 (2011).

• Shinohara, Y., Yahagi, K., Kawano, M., Nishiyori, H., Kawazu, C., Suzuki, N., Manabe, R. & Hirase, H. miRNA profiling of bilateral rat hippocampal CA3 by deep sequencing. *Biochem Biophys Res Commun* **409**, 293-8 (2011).

• Mishima, T. & Hirase, H. In vivo intracellular recording suggests that gray matter astrocytes in mature cerebral cortex and hippocampus are electrophysiologically homogeneous. *J Neurosci* **30**, 3093-100 (2010).

• Shinohara, Y., Hosoya, A., Yamasaki, N., Ahmed, H., Hattori, S., Eguchi, M., Yamaguchi, S., Miyakawa, T., Hirase, H. & Shigemoto, R. Right-hemispheric dominance of spatial memory in split-brain mice. *Hippocampus* (2010, in press).

• 他1編

柳川 右千夫

• Muguruma, K., Nishiyama, A., Ono, Y., Miyawaki, H., Mizuhara, E., Hori, S., Kakizuka, A., Obata, K., Yanagawa, Y., Hirano, T. & Sasai, Y. Ontogeny–recapitulating generation and tissue integration of ES cell-derived Purkinje cells. *Nat Neurosci.* **13**, 1371-1380 (2010).

• Saito, Y. & Yanagawa, Y. Synaptic mechanism for the sustained activation of oculomotor integrator circuits in the rat prepositus hypoglossi nucleus: Contribution of Ca2+-permeable AMPA receptors. *J Neurosci.* **30**, 15735-15746 (2010).

• van Brederode, J.F., Yanagawa, Y. & Berger, A.J. GAD67-GFP+ neurons in the Nucleus of Roller: A possible source of inhibitory input to hypoglossal motoneurons. I. Morphology and firing properties. *J Neurophysiol.* **105**, 235-248 (2011).

• Eto, K., Wake, H., Watanabe, M., Ishibashi, H., Noda, M., Yanagawa, Y. & Nabekura, J. Inter-regional Contribution of Enhanced Activity of the Primary Somatosensory Cortex to the Anterior Cingulate Cortex Accelerates Chronic Pain Behavior. *J Neurosci.* **31**, 7631-7636 (2011).

• Nishimaru, H., Sakagami, H., Kakizaki, M. & Yanagawa, Y. Locomotor-related activity of GABAergic interneurons localized in the ventrolateral region in the isolated spinal cord of neonatal mice. *J Neurophysiol.* **165**, 1782-1792 (2011).

• 他48編

福田 敦夫

• Shimizu-Okabe, C., Tanaka, M., Matsuda, K., Mihara, T., Okabe, A., Sato, K., Inoue, Y., Fujiwara, T., Yagi, K. & Fukuda, A. KCC2 was downregulated in small neurons localized in epileptogenic human focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res.* **93**, 177-184 (2011).

• Yamada, J., Inoue, K., Furukawa, T. & Fukuda, A. Low-concentration tributyltin perturbs inhibitory synaptogenesis and induces neuronal death in immature but not mature neurons. *Toxicol. Lett.* **198**, 282-288 (2010).

• Saitsu, H., Tohyama, J., Kumada, T., Egawa, K., Hamada, K., Okada, I., Mizuguchi, T., Osaka, H., Miyata, R., Furukawa, T., Haginoya, K., Hoshino, H., Goto, T., Hachiya, Y., Yamagata, T., Saitoh, S., Nagai, T., Nishiyama, K., Nishimura, A., Miyake, N., Komada, M., Hayashi, K., Hirai, S., Ogata, K., Kato, M., Fukuda, A. & Matsumoto, N. Dominant negative mutations in α-II spectrin cause early onset West syndrome with severe cerebral hypomyelination, spastic quadriplegia, and developmental delay. *Am. J. Human Genet.* **86**, 881-891 (2010).

• Fukuda, A. Chloride homeodynamics underlying pathogenic modal shifts of GABA actions. Chapter 10. In: *Comprehensive Developmental Neuroscience*. eds. Pasko Rakic and John Rubenstein. Elsevier, Oxford, United Kingdom, in press.

• Fukuda, A., Nakanishi, Y., Kumada, T. & Furukawa, T. Multimodal GABAA receptor functions on cell development. Chapter 125. In: *Comprehensive Developmental Neuroscience*. eds. Pasko Rakic and John Rubenstein. Elsevier, Oxford, United Kingdom, in press.

• 他6編

小田 洋一

• Takeuchi, Y., M. Hori & Oda, Y. Lateralized kinematics of predation behavior in a Lake Tanganyka scale-eating fish.*PLoS One* (in press)

• Nukazuka, A., Tamaki, S., Matsumoto, K., Oda, Y., Fujisawa, H.& Takagi S.A shift of the TOR adaptor from Rictor towards Raptor by semaphorin in C. elegans.*Nat Commun.* **2**:484 doi: 10.1038/ncomms1495 (2011).

• Tanimoto, M., Ota, Y., Inoue, M. & Oda, Y. Origin of Inner Ear Hair Cells: Morphological and Functional Differentiation from Ciliary Cells into Hair Cells in Zebrafish Inner Ear.*J. Neurosci.* **31**, 7384-94(2011).

• Nakano, Y., Fujita, M., Ogino, K., Saint-Amant, L., Kinoshita, T., Oda, Y. & Hirata, H.Biogenesis of GPI-anchored proteins is essential for surface expression of sodium channels in zebrafish Rohon-Beard neurons to respond to mechanosensory stimulation. *Development* **137**, 1689-98 (2010)

木村 文隆

• Kimura, F. Itami, C. Ikezoe, K. Tamura, H. Fujita, I. Obata, K. Yanagawa, Y. & Ohshima, M. Fast activation of feedforward inhibitory neurons from thalamic input and its relevance to the regulation of spike sequences in the barrel cortex. *J Physiol* **588**, 2769-2787 (2010).

• Akaneya, Y. Sohya, K. Kitamura, A. Kimura, F. Washburn, C. Zhou, R. Ninan, I. Tsumoto, T. & Ziff, E.B. Ephrin-A5 and EphA5 interaction induces synaptogenesis during early hippocampal development. *PLoS One* **5**, e12486 (2010).

惣谷 和広

• Kameyama, K.*, Sohya, K.*, Ebina, T., Fukuda, A., Yanagawa, Y. & Tsumoto, T. Difference in binocularity and ocular dominance plasticity between GABAergic and excitatory cortical neurons. *J Neurosci* **30**, 1551-9 (2010). (*, These authors equally contributed to the work.)

• Akaneya, Y., Sohya, K., Kitamura, A., Kimura, F., Washburn, C., Zhou, R., Ninan, I., Tsumoto, T. & Ziff, EB. Ephrin-A5 and EphA5 interaction induces synaptogenesis during early hippocampal development. *PLoS One* **5**, e12486. (2010)

• Jiang, B., Sohya, K., Sarihi, A., Yanagawa, Y. & Tsumoto, T. Laminar-specific maturation of GABAergic transmission and susceptibility to visual deprivation are related to endocannabinoid sensitivity in mouse visual cortex. *J Neurosci* **30**, 14261-72. (2010).

森田 賢治

• Morishima, M., Morita, K., Kubota, Y. & Kawaguchi, Y. Highly differentiated projection-specific cortical subnetworks. *J. Neurosci.* **31**, 10380-91 (2011).

• Li, X., Morita, K., Robinson, H. P. C. & Small, M. Impact of gamma-oscillatory inhibition on the signal transmission of a cortical pyramidal neuron. *Cogn. Neurodyn.* **5**, 241-51 (2011).

篠本 滋

• Shimazaki, H., and Shinomoto, S. Kernel bandwidth optimization in spike rate estimation. *J. Computational Neuroscience* **29**,171-182 (2010).

• Shimokawa, T., Koyama, S., and Shinomoto, S. A characterization of the time-rescaled gamma process as a model for spike trains. *J. Computational Neuroscience* **29**,183-191 (2010).

• Shinomoto, S. Fitting a stochastic spiking model to neuronal current injection data. *Neural Networks* **23**, 764-769 (2010).

• Shinomoto, S., Omi, T., Mita, A., Mushiake, H., Shima, K., Matsuzaka, Y., and Tanji, J. Deciphering elapsed time and predicting action timing from neuronal population signals. *Frontiers in Computational Neuroscience* **5**, 29 (2011).

• Yamauchi, S., Kim, H., and Shinomoto, S. Elemental spiking neuron model for reproducing diverse firing patterns and predicting precise firing times. *Frontiers in Computational Neuroscience* **5**, 42 (2011).

• 他6編

青柳 富誌生

• Tanaka, T. & Aoyagi, T. Multi-stable attractors in a network of phase oscillators with three-body interactions. *Physical Review Letters* **106**, 224101(2011).

• Ota, K., Aoki, T., Kurata, K. & Aoyagi, T. Asymmetric neighborhood functions accelerate ordering process of self-organizing maps. *Physical Review E* **83**, 021903(2011).

• Nakae, K., Iba, Y., Tsubo, Y., Fukai, T. & Aoyagi, T. Bayesian estimation of phase response curves. *Neural Networks* **23**, 752-763 (2010).

田中 琢真

• *Tanaka, T.* & Aoyagi, T. Multistable attractors in a network of phase oscillators with three-body interaction. *Phys. Rev. Lett.* **106**, 224101 (2011).

竹川 高志

• Takekawa, T., Isomura, Y. & Fukai, T. Accurate spike-sorting for multiunit recordings. *Eur. J. Neurosci.* **31**, 263-272 (2010).