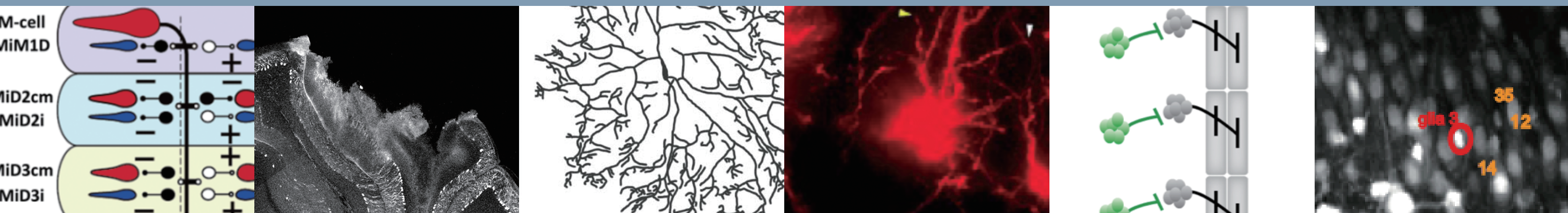


メゾスコピック神経回路から探る 脳の情報処理基盤



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

Newsletter

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

March 2015

Vol. 3

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.3

2015年3月発行

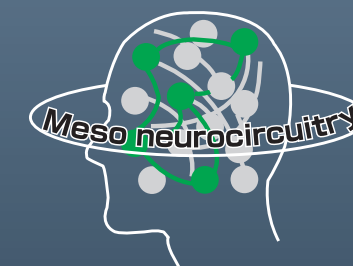
編集人 山本 巨彦

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

巻頭言	03
トピックス	04
主要成果	07
活動内容	16
業績リスト	20

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）



はじめに

脳神経回路の作動原理の解明を目指し、比較的少数の細胞集団から成る「メゾスコピック神経回路（メゾ神経回路）」を対象とする研究を推進してきた本領域もいよいよ終了を迎えようとしています。発足当初は、「メゾスコピックってどういう意味ですか?」などによく聞かれたものですが、現在では用語が十分浸透し、国際的にも使われるようになってきました。実は、私たち自身も領域発足当時は、メゾ神経回路とはどのようなものなのか、またそれを明らかにするためにどのように研究を進めれば良いのかについて、明確な答えを持ち合わせていませんでした。いわば手探りの状態で領域研究を開始した訳ですが、この5年間の領域活動によって私たちのメゾ神経回路の理解は大きく進みました。特に、熱海において泊まり込みで行った領域会議において、これまであまり接点のなかった実験・理論の研究者が酒を酌み交わしながらざっくばらんに議論する機会をもてたことは、分野間の交流を深め、お互いにこれまでない視点を与えるのに有効だったと思っています。また実験系の班員間の連携も大きく進み、分子遺伝学者と生理学者間の相互補助的な共同研究により得られた研究成果が続々と発表されています。もちろん、複雑な回路の仕組みについては、まだまだ分からないことだらけですが、今後さらにメゾ神経回路の研究を発展させる道筋がはっきりと見えてきました。まったく未開拓だったメゾ神経回路研究を切り開き将来への方向性を示したという点で、本領域は大きな貢献ができたと考えております。

本ニュースレターにおいては、前号以降にプレスリリースされたものを中心に領域の研究成果を紹介します。領域の終了に向け続々と成果がでており、またその多くが班員間の共同研究で、領域活動の成果と喜んでおります。その中でも特に重要視していた連携分野の成果について、いくつかトピックとして紹介します。理論―実験間の共同研究である石井班員と池谷班員の研究成果や、分子と生理の連携研究である澁木班員と八木班員の研究成果などです。また「光操作研究会」について山中班員が紹介します。領域期間中にめざましい発展を遂げた革新的技術に関するノウハウを領域内で共有できたことは研究の発展に大きく役立ちました。

領域は終了を迎えますが、領域のメンバーを中心に今後ますますメゾ神経回路の研究が発展することを願っております。評価委員をはじめ関連分野の先生方には、領域推進に関する貴重なご助言を賜るなど、大変お世話になりました。この場を借り、厚くお礼申し上げます。残り期間わずかとなりましたが、引き続き領域へのご支援をよろしくお願い申し上げます。

2015年3月 領域代表：能瀬 聡直

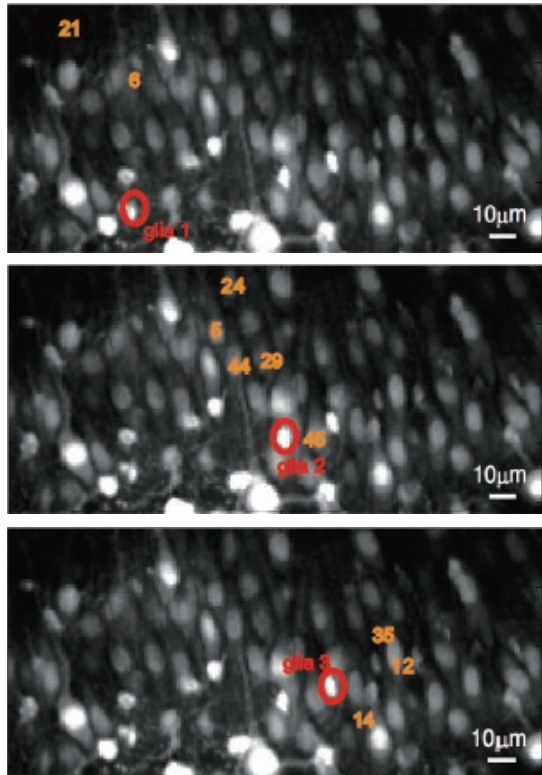
グリア・ニューロン回路の機能を探るためのシステム同定法

中江健、石井信(京都大学・大学院情報学研究科・論理生命学分野)

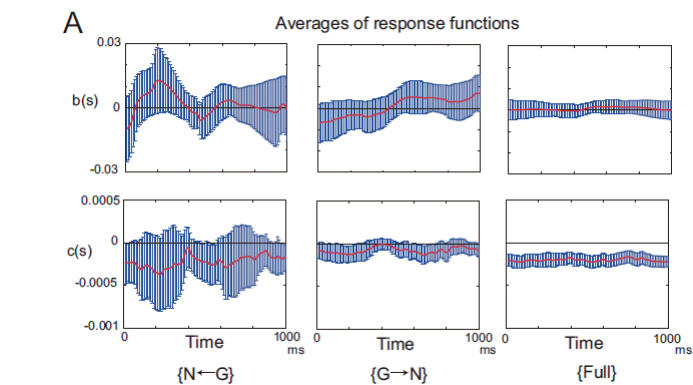
メゾ回路の機能を理解する上で、グリア細胞の役割への注目が高まっている。グリア細胞は脳内に存在するニューロン以外の細胞で、アストロサイト、オリゴデントロサイト、ミクログリアなどがあり、ニューロンの機能維持のための補助的な役割を持つと考えられてきた。すなわち、脳における情報処理の主体はニューロンであり、ニューロン活動の測定・解析により、脳の情報処理基盤の解明が進められてきた。しかし、近年、いくつかの研究において、グリア細胞とニューロンがグリオトランスミッターなどを介して相互作用し、その中で機能発現がなされている可能性が指摘されている。実際に、in vivo光遺伝学手法により、視覚野のニューロンの刺激選択性がグリア細胞の活動により調整されるという報告(Perea et. al., Nature Communications, 2014)や、人間のグリア細胞をマウスに導入することでそのマウスの記憶力が向上したという報告(Windrem et. al., JNS, 2014)などがある。

こういった背景から、われわれは、イメージングデータに基づきグリア・ニューロン回路の機能を探るためのシステム同定法の開発を行った。一対一の直接的な結合のみならず、間接的な結合をも含めて同定するため、特に複雑な構造を持つネットワークを対象とする際に有効である。この手法を、東京大学の池谷教授から提供された、ラット海馬CA3領域(スライス)のカルシウムイメージングデータに適用した。スピニングディスクを用いた計測が100Hzという高い時間解像度を実現しており、グリア細胞とニューロンの間の関係(機能的結合)について情報が得られる。結果として、このデータでは、グリア細胞の活動が近くのニューロンへ選択的に興奮性の影響を持つ、すなわちグリア細胞の活動が亢進するとニューロンの発火確率が高まる、ことが分かった。この結果は従来の実験による知見と一致しており、われわれの手法による結果の妥当性を示している。一方で提供されたデータでは、ニューロンからグリアへは統計的に意味のある影響は見られなかった。これは、自発発火中の活動を観測しているため、ニューロンの発火率が低くグリアへの実効的な影響が弱いため、影響がないと判断されたためと考えられる。今回はスライスからのイメージングデータへの適用であったが、in vivoのグリア・ニューロン回路の計測に対しても適用可能であり、グリア細胞を介した情報処理機能の解明に大きく役立つと期待される。

近い将来、ニューロンやグリア細胞の活動が「より深く、より広く、より長く」イメージングされるような、脳神経系ビッグデータの時代の到来が予想され、そこで大規模計算技術によるハイスループット解析を可能とする手法が求められている、今回提案された手法は、そのための基本的なツールの一つになりうると考えている。



原著論文: K Nakae, Y Ikegaya, T Ishikawa, S Oba, H Urakubo, M Koyama, S Ishii, "A statistical method of identifying interactions in neuron-glia systems based on functional multicell Ca2+ imaging", *PLoS Computational Biology*, **10**(11), e1003949, 2014.



(左上、左中、左下)それぞれのグリア細胞(赤)から影響を受けているニューロン(橙)は、空間的に局在している。(右上)グリア細胞からニューロンへの影響。横軸はグリア細胞からニューロンへの時間遅れ、縦軸は影響の強さ。正の場合ニューロンの発火確率は高まり、負の場合発火確率は低まる。赤線は平均、青い線は標準偏差を示す。

分子・機能・メゾ回路ー「もの」と「働き」、そして「物語・原理」へ

八木健(大阪大学・大学院生命機能研究科)
澁木克栄(新潟大学・脳研究所)

今や特定の遺伝子ノックアウトマウスは神経科学における強力な武器になっている。一方、「もの」を探求する分子生物学と「働き」を探求する生理学の間には、未だ大きな隔たりがあるようにも感じられる。ある遺伝子AをノックアウトしたマウスのB機能の異常が特定できれば「A遺伝子(もの)はB機能(働き)に必須である」という暫定的な結論が導かれる。しかし生命現象を深く理解するには、さらに「もの」と「働き」をつなぐ「物語・原理・メゾ回路」という視点が必要であると思われる。

元来、分子生物学はDNA発見より生まれた生命現象を支える「もの」を捉える科学である。生命現象の遺伝は、ATGCという4文字のDNA配列がコピー(複製)できる原理に基づいており、ATGCの配列だけでは「働き」は生じない。一方生理学は、生命活動の働きを解析し、特定の機能を抽出する科学である。「もの」と「働き」の関係を理解する例として、ロウソクの炎の話がある。今、ここのロウソクに灯っている炎が1秒後も灯っている。この炎は、1秒前の炎と同じか?違うのか?炎は、持続的な酸化反応という「働き」の視点では同じ炎であるが、酸化されるロウ分子という「もの」の観点では、異なる炎である。この両者を結びつけるためには、酸化反応によって生ずる熱対流を媒介とする複雑な物理・化学現象を忠実に再現する方程式を理解する必要がある。そのような方程式は、カオス的な乱流の要素も盛り込むと、非常に複雑なものとならざるを得ない。生命現象もまた、「もの」と「働き」から成り立つ。メゾ回路という観点は、脳を理解するために「もの」と「働き」の間にある「物語・原理」を捉えることと等価である我々は考えている。

メゾ回路の新学術班において、八木と澁木は共同研究を行った。八木は分子、澁木は生理の立場である。分子の立場からのアプローチは、脳神経系で発現しているクラスター型プロトカドヘリン(cPcdh)という50種類程からなる遺伝子群の解析である。一方、生理の立場からは、大脳皮質における感覚情報の統合機能の解析である。澁木等はフラビン蛋白蛍光イメージング法によりマウスの体性(ヒゲ)感覚と視覚による空間情報の統合が高次皮質でおこることを明らかにした。また、八木等が作製したcPcdh遺伝子多様性変換マウスでは、この空間情報の統合ができないことが明らかになった(Yoshitake et al., Cell Rep 2013)。この結果は、マウスの空間情報統合「働き」とcPcdh遺伝子群「もの」が関連性を持つことを示すことができた。しかし「もの」と「働き」の間にある「物語・原理・メゾ回路」の解明という点では、研究はようやく端緒についたばかりである。

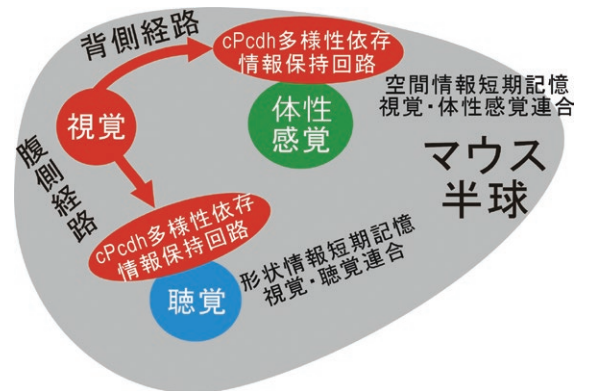
現在cPcdh遺伝子群が、分子種に特異的な細胞接着活性を持つこと、個々の神経細胞においてランダムな組み合わせ発現を行うことが判っている。さらに、cPcdh遺伝子群による神経細胞の個性、局所回路形成との関連性を捉える研究を実験的・理論的に行い、cPcdh遺伝子群と神経回路との関係を解明しようとしている。また、cPcdh遺伝子のランダムな発現がエピジェネティックな制御により神経系発生初期におこっていることも明らかになった(Toyoda et al., Neuron 2014)。またcPcdh遺伝子群が大脳皮質における広範な高次機能において重要な役割を果たすことが示唆されており、今までに解明されたことは、氷山の一角に過ぎないということが判りつつある。

5年間の新学術領域研究が終わろうとする今になって汗顔の至りであるが、「物語・原理・メゾ回路」に着目した本領域の方針は、真に有益なものであったと思う。そのことに感謝するとともに、今後の研究者人生においてcPcdh遺伝子群と大脳皮質高次機能を結びつける「メゾ回路」解明という重大な宿題を背負ったものと理解している。

論文:
1) Yoshitake, K., Tsukano, H., Tohmi, M., Komagata, S., Hishida, R., Yagi, T. & Shibuki, K., Visual map shifts based on whisker-guided cues in the young mouse visual cortex. *Cell Rep.* **5**, 1365-1374 (2013)
2) Toyoda, S., Kawaguchi, M., Kobayashi, T., Tarusawa, E., Toyama, T., Okano, M., Oda, M., Nakauchi, H., Yoshimura, Y., Sanbo, M., Hirabayashi, M., Hirayama, T., Hirabayashi, T. & *Yagi, T., Developmental epigenetic modification regulates stochastic expression of clustered Protocadherin genes, generating single neuron diversity. *Neuron* **82**, 94-108 (2014)

cPcdh依存性の高次機能

これまでの解析で、視覚野の背側経路高次連合野にはcPcdhの分子多様性に依存した情報保持回路があることが明らかとなってきた。これによって空間情報短期記憶や、視覚情報と体性感覚情報の連想記憶が形成されると考えられる。腹側経路高次連合野にも同様の情報保持回路があり、これによって形状情報短期記憶や、視覚情報と聴覚情報の連想記憶が形成されるのではないかと考えている。



光操作研究会 第 1-6 回までを振り返って

山中章弘(名古屋大学・環境医学研究所・神経系分野2)

第一回光操作研究会は、2009年に私を含めた数人の若手有志によって生理研研究会として発足した。オプトジェネティクスという言葉さえまだ十分定着していない時期に光を用いた神経活動操作技術に関する情報を共有し合い、技術の発展と普及に貢献することが研究会開催の目的であった。第一回は50名の参加者であったが、第二回には84名、第三回には150名と着実に参加人数を増やし、第三回以降は100-200名以上が参加する大きな研究会へと急速に発展成長した。第四回からは生理研研究会を卒業し、包括脳ネットワークをはじめ様々な支援を頂きながら継続的に開催を続けることができてきている。特にメゾ回路には、第2回から6回までを技術ワークショップや様々な形で支援して頂いている。恐らくメゾ回路の支援が無ければ光操作研究会をここまで続けて開催することは不可能であったと思われる。メゾ回路にはこの場を借りてこれまでの支援に心より感謝したい。メゾ回路ありがとうございます！

さて、光操作研究会の話に戻ると、第五回目にはついに国際的な研究会となり、チャンネルロドプシンの発見者であるDr. Peter Hegemann, オプトジェネティクスを広めたDr. Karl Deisserothなど錚々たるメンバーを迎えて大変に盛り上がった(写真はその時の様子)。第六回はメゾ回路の松井広班員、八尾寛班員が主催され、形態学との融合や実習など新しい試みで開催された。2015年は第七回として国際会議を企画(2015年12月4-5日、東京)である。今ではオプトジェネティクス、光遺伝学、光操作などといった言葉や技術も定着しつつある。本研究会も当初の目的を十分達成し、この先続けるのかやめるのかという問題に直面している。不思議なことに毎回もう今年で終わりにしようなどという話が冗談で出るにも関わらず、世話人の先生方の阿吽の呼吸で主催が決まり開催が続いており、参加者数も増えている。ボランティアで支えて下さっている世話人の先生方に感謝しつつ、今後も光操作研究会が続く限り多くの研究者の方に参加頂ける会にしたい。



写真は第五回国際光操作研究会の様子

新生児マウス的大脑皮質で神経回路が成長する様子を観察することに成功 — 新たなアプローチで赤ん坊の脳の発達の謎に迫る —

岩里琢治(国立遺伝学研究所・総合研究大学院大学遺伝学専攻)

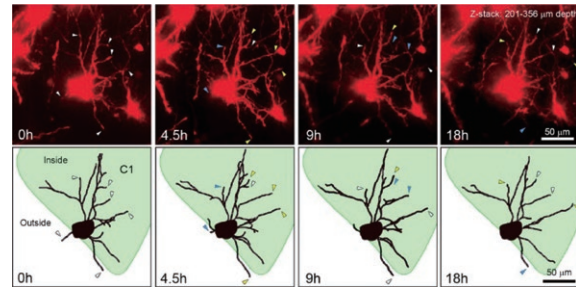
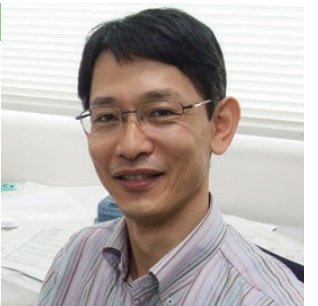


図1：視床皮質軸索との回路形成中の皮質第4層神経細胞の樹状突起ダイナミクス。
二光子顕微鏡による生後5日目から18時間の観察。(0hの白色の矢頭：最初の枝の先端の位置。4.5h、9h、18hの白の矢頭：変化しなかった枝。黄色の矢頭：伸びた枝。青色の矢頭：縮んだ枝。緑色：パレル内側。)

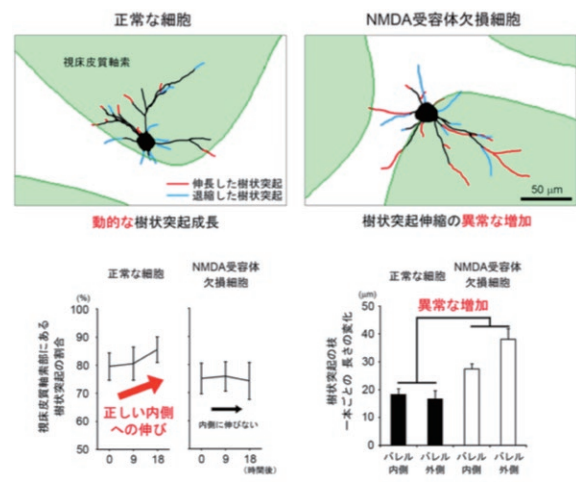


図2：生後5日目から18時間の間の樹状突起の変化

陰で、マウスは1本1本のヒゲからの情報を区別することができると考えられています。

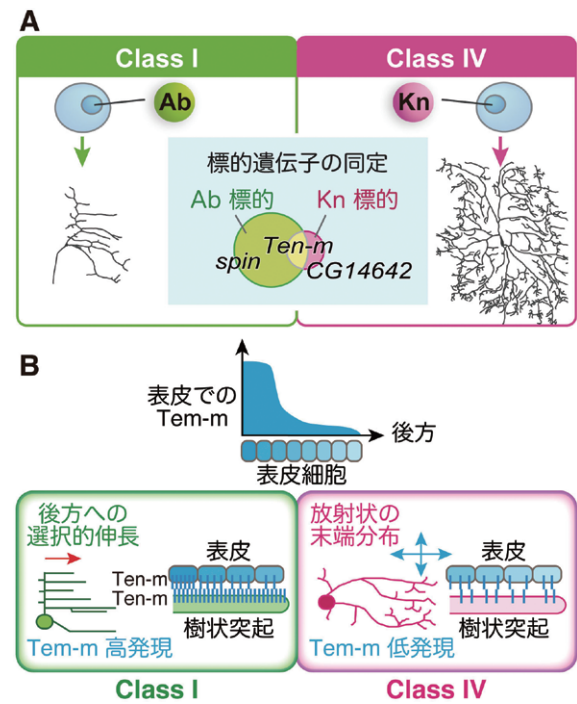
今回の実験では、視床皮質軸索を緑色蛍光蛋白質で標識、第4層神経細胞を疎らに赤色蛍光蛋白質で標識し、生後4日目あるいは5日目の新生児マウスの脳で9時間あるいは18時間にわたって、同じ細胞を経時観察しました(図1)。正常な神経細胞の樹状突起は活発に伸び縮みを繰り返しながら、全体として、結合すべき正しい視床皮質末端軸索の末端のあるパレル内側に向かって伸びていきました(図2)。一方、遺伝子操作によりNMDA型グルタミン酸受容体(NMDA受容体)の働きを抑え、情報をうまく受け取れなくした神経細胞では、樹状突起の伸び縮みは異常に激しくなりました。また、全体として正しい軸索の方向(パレルの内側)と無関係にランダムな方向に伸びることがわかりました。新生児大腦皮質の神経細胞は、樹状突起を活発に伸び縮みさせながら、正しいシナプスをつくる相手を探していることが考えられます。また、NMDA受容体は正しい軸索とシナプスをつくった樹状突起を安定させて、正常な脳神経回路の形成を行っていると考えられます。

この研究では、新生児の大腦皮質で神経回路が発達するときの正常な過程と異常な過程を直接観察することに世界で初めて成功しました。この新しいアプローチは、ヒトをはじめとする哺乳類の赤ん坊の脳の発達メカニズムの理解に大きく貢献することが期待されます。

本研究は、計画班員の吉村由美子先生との共同研究の成果です。また、班員の喜多村和郎先生、平瀬肇先生、松崎政紀先生、池谷裕二先生には二光子顕微鏡のセットアップに関して貴重なご助言をいただきました。

神経細胞のサブタイプ特異的に樹状突起形態形成を制御する転写プログラム

上村 匡 (京都大学・大学院生命科学研究所)



図：サブタイプセクターの標的遺伝子同定と、共通の標的遺伝子 *Ten-m* の機能 (A) 転写調節因子 *Abrupt* (Ab) はクラス I で、*Knot* (Kn) はクラス IV で選択的に、かつニューロンが誕生した後に発現し、樹状突起の形成に機能している。*Abrupt* 特異的標的遺伝子 *spin* はクラス I ニューロンの、*Knot* 特異的標的遺伝子 *CG14642* はクラス IV ニューロンの、そして共通の標的遺伝子 *Ten-m* は、両方のクラスの樹状突起形成に働く。(B) 細胞接着因子 *Ten-m* はクラス間で発現量に差があり、この発現レベルの差が隣接する表皮での *Ten-m* 発現レベルの空間的な強弱と協調し、クラスに特徴的な突起パターンが形成される。

遺伝子が共通であることを明らかにした。その中から、少なくとも 24 の遺伝子が樹状突起の形態形成に機能することを示した。これらの遺伝子産物の分子機能は多岐にわたっており、それらが協調して機能することで、サブタイプ毎に特徴的な樹状突起形態が生み出されていた (図A)。

さらに我々は、共通の標的遺伝子の中で、同種親和性の細胞接着因子をコードする *Ten-m* に着目してより詳細な機能解析を行った。その結果、クラス間での *Ten-m* の発現レベルの強弱が、周辺組織の *Ten-m* 発現レベルの空間的な強弱と協調してはたらくことで、それぞれのクラスに特徴的な突起パターンが形成されていることを明らかにした (図B)。

本研究の結果は、神経系が発達する際にはサブタイプセクターが、単に標的遺伝子の発現の ON と OFF を決めるだけでなく、サブタイプ間で共通する遺伝子セットを各サブタイプに適した量で発現させることで、その特徴的な形態を生み出すことを示している。サブタイプセクターと標的遺伝子の組み合わせの中には、種を越えて保存されている例も知られており、本研究はヒトを含む哺乳類の複雑な神経系を構成するサブタイプ誕生の解明につながるだろう。

多細胞生物の初期発生では、様々な細胞が正確に生み出され、器官や体が作り上げられていく。器官の中でも特に神経系は、多様なニューロンのサブタイプからなり、シナプス入力や感覚入力の処理を支える樹状突起の形や大きさは、サブタイプごとに非常に多様である。この形態的な多様性は、最終分裂後になって特定のサブタイプに選択的に発現する、転写調節因子 (サブタイプセクター) の働きによって実現されることが報告されていた。しかし転写調節プログラムの実体や、サブタイプセクターごとの違いや共通点は、断片的にしか分かっていなかった。

筆者らは、この転写調節プログラムを明らかにするために、ショウジョウバエの感覚神経 dendritic arborization (da) ニューロンをモデル系として用いて研究を行った。da ニューロンは樹状突起の形態に基づき4つのクラスに分類されており、クラス IIは最も小さく単純なくし形の樹状突起を持ち、自己受容器 proprioceptor として働く。一方、クラス IVは最も大きく複雑で放射状の樹状突起を発達させて、痛覚受容を担う (図A)。筆者らはこれまでに、転写調節因子 *Abrupt* (Ab) がクラス I の、*Knot* (Kn) がクラス IV のサブタイプセクターとして機能し、それぞれの樹状突起形態を発達させることを明らかにしてきた (図A)。

本研究では、それぞれのサブタイプセクターが制御する転写調節プログラムを、ゲノムワイドに比較解析した。まず Ab や Kn の結合部位の網羅的な探索と、単離した da ニューロンでの発現プロファイルの解析結果を統合して、Ab と Kn の標的遺伝子429 遺伝子を同定し、そのうちの56

後脳の基本構造にもとづいたニューロン回路構築

小田 洋一 (名古屋大学・大学院理学研究科)

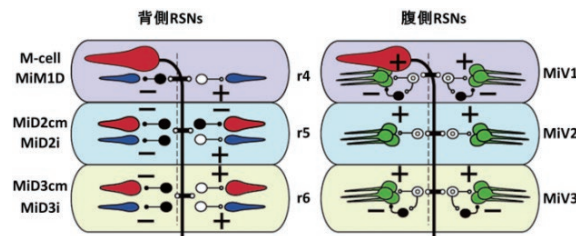


図1. マウスナー (M) 細胞から後脳背側の RSニューロンへは左右非対称 (Mid2cmのみ対称) の結合が、腹側の RSニューロンへは左右対称の結合が見出された

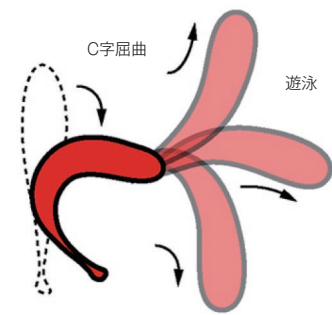


図2. M細胞からRSニューロン群への左右非対称な出力は逃避運動の最初のC字屈曲、左右対称な出力はその後の遊泳に寄与すると考えられる

我々は、キンギョ (成魚) の後脳で形態学的に同定されるRSニューロン間の結合様式を、2細胞同時記録により電気生理学的に解析した。その結果、(1) M細胞から第4~6分節のRSニューロンに一方向の結合があり、反対向きの結合は一つも見出されなかった。(2) 結合様式は発生と形態学的相同性を反映する (図1)。すなわち、M細胞と同様に脳内で最も早く分化し後脳の背側に左右1対ずつ存在する MiD細胞とMiM1D細胞へは、M細胞から同側に2シナプス性の抑制性結合、反対側には興奮性結合 (r5のMiD2cm細胞のみ例外) が見出された。一方、M細胞より遅れて分化し腹側にクラスターとなって存在するMiV細胞には、M細胞から左右対称の強い興奮性結合とそれに続く抑制性結合 (r5のMiV2は例外) を明らかにした。

以上の結合様式とシナプス後電位および発火パターンの時間経過から、サカナの逃避運動の開始時にM細胞が単発の活動電位を発生すると、背側のニューロンはサカナの最初に起こるC字型の体の屈曲を、腹側のニューロンはその後に起こる遊泳を制御すると考えられる (図2)。発生時期や形態の相同性は、ニューロンの発生プログラムを反映するゆえ、本研究成果は脳の発生に基づいた機能的な回路構成を示唆するであろう。

動物の運動速度を制御するメゾ回路の解明

能瀬聡直（東京大学・大学院新領域創成科学研究科）

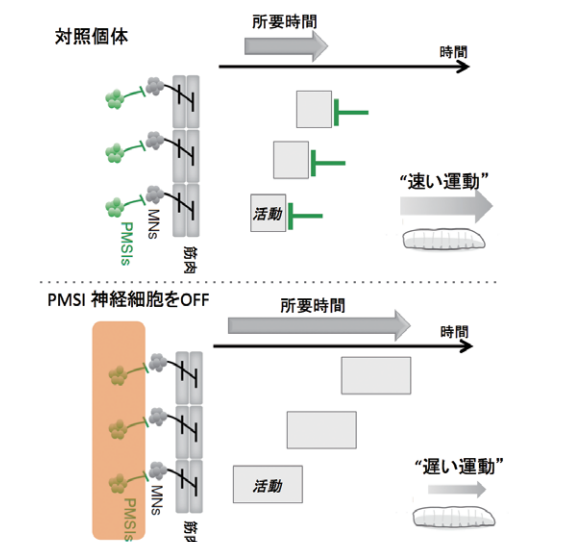
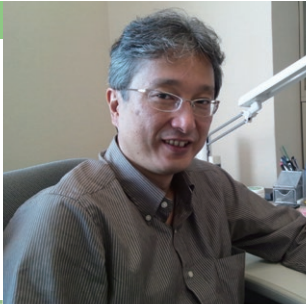


図. 運動速度制御の神経回路モデル。(上) PMSIsは運動神経細胞の活動時間を短く抑えることで、運動に必要な所要時間を短くし、適切な速さを実現する。(下) PMSIsの活動を強制的にOFFにすると運動神経細胞の活動時間が長くなり、運動が遅くなる。

べるために、まず、運動中のショウジョウバエ幼虫において、PMSIsの神経活動を一過的に活性化したところ、ショウジョウバエ幼虫の動きがピタッと止まりました。この知見および他の実験から、PMSIsは運動神経細胞に直接結合し、その活動を強力に抑制することが示されました(図)。逆に、PMSIsの活動を一時的に不活性化すると、幼虫の運動速度が遅くなることが分かりました。このことは、幼虫が適切な運動速度で動くためには、PMSIsの活動が必要であることを示しています。

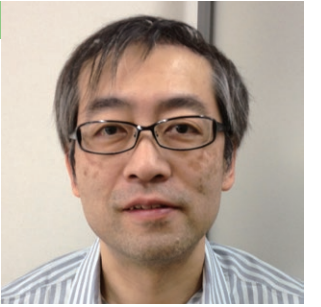
さらに、動物のスピードの変化として現れたこの効果が、回路内部のどのような変化によるものかを細胞レベルで調べたところ、PMSIsが活動できないと、個々の体節の運動神経、および筋肉細胞が活動している時間幅が長くなっていることが分かりました(図)。個々の体節が活動している時間が長いと、身体の軸に沿って個々の体節の筋収縮が順々に伝わっていくのに時間がかかるため、結果として運動速度が遅くなるものと説明できます。これは、PMSIsが運動神経の出力を短く制限することで、運動速度を制御していることを示唆します。以上の結果により、メゾ回路の中で、PMSIsが適切な運動速度を生み出す機構が明らかになりました。

ショウジョウバエ幼虫が示す、身体の後ろから前にかけて順に筋収縮する運動パターンは、魚などの脊椎動物にも見られます。興味深いことに、今回ショウジョウバエ幼虫で見出されたPMSIsと非常に性質の似ている神経細胞が、魚類、両生類、哺乳類の運動回路にも見出されています。これらの脊椎動物の神経細胞とPMSIsは、運動神経細胞にシナプスを形成し、左右の片側に局所的に神経突起を伸ばし、抑制性の神経伝達物質を用い、運動回路の作動中にリズムカルに活動する、という共通した特徴を備えています。このことから、運動速度の制御には、種を超えた共通の機構が使われていることが強く示唆され、本研究が運動制御のメゾ回路の解明に大きく貢献することが期待されます。

Kohsaka H, Takasu E, Morimoto T and Nose A. A group of segmental premotor interneurons regulates the speed of axial locomotion in Drosophila larvae. *Current Biology* **24**, 2643-2651 (2014)

精神疾患関連遺伝子 AUTS2 の分子機能の解明

星野幹雄（国立精神神経医療研究センター・神経研究所）



脳神経系は気温・騒音・痛み・疲労などの身体内外からのストレスを受けても、ある程度正常に機能するようにできています。そして、この「神経恒常性」に変調をきたすと、様々な精神疾患が引き起こされると考えられています。しかしながら、精神疾患が引き起こされるメカニズムについては、未だ未解明な部分が多いと言わざるを得ません。

AUTS2遺伝子(ヒトAutism Susceptibility Candidate 2)は、2002年に自閉症スペクトラム障害と関連する遺伝子として報告されました。その後、この遺伝子の異常が知的障害、ADHD、統合失調症、薬物依存など様々な精神疾患患者でも見つかったため、AUTS2が特定の精神疾患というよりは、精神疾患全般に広く関連していることがわかってきました。そのため、近年では多くの研究者が注目する遺伝子となっていました。その生理的働きについてはほとんど明らかになっておらず、それ故にこの遺伝子の異常によって引き起こされる精神疾患の病理についても全く不明でした。ただ、先行研究では、この遺伝子のコードするAUTS2蛋白質が脳内の幅広い領域に分布し、神経細胞の細胞核の中に存在する、と報告されていました。それ故に、世界中の多くの科学者は長い間、この分子が「神経細胞の核内で働くであろう」と考えていました。

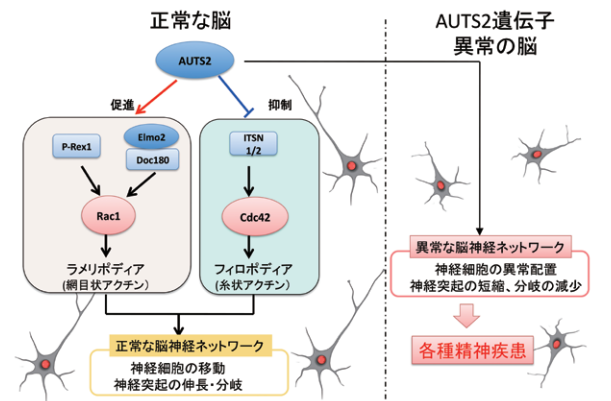
今回の研究では、そのような先入観を排除し、厳密な細胞分画実験と免疫染色実験により、この蛋白質が神経細胞の核だけでなく、細胞質領域、特に神経突起部分にも多く存在することを見いだしました。また、AUTS2蛋白質が神経細胞の細胞質において、いくつかのグアニンヌクレオチド交換因子(GEF)と相互作用することにより、低分子量G蛋白質の一つであるRac1を活性化させ、ラメリポディアを誘導することを見いだしました。また反対に、この蛋白質は別のGEFと相互作用することによってやはり低分子量G蛋白質の一つであるCdc42を不活性化し、フィロポディア形成を妨げるということもわかりました。

また、ノックダウン法やノックアウト法を用いて、マウス個体でこの遺伝子の働きを阻害すると、大脳皮質の神経細胞移動が阻害され、さらに神経突起の伸長と分岐が妨げられることがわかりました。すなわち、AUTS2は、脳発達における神経細胞の移動と神経突起の伸長・分岐を制御することによって、正常な脳神経ネットワークの構築に関わっていると考えられます。また、これらの異常は「細胞質にしか局在できないように改変したAUTS2蛋白質」を導入することで解消できたことから、「細胞質で働くAUTS2蛋白質」こそが脳神経ネットワークの構築に重要であることがわかりました。

一般的に、精神疾患の背景には、多かれ少なかれ脳神経系の発生異常があるであろうと考えられています。我々は、このようなAUTS2の機能が障害されることで脳神経ネットワーク構築が阻害され、その結果として『神経恒常性』が破綻し、各種精神疾患が惹起されるのではないかと考えています。

実は、我々の論文が発表されるのと同じ日に、この蛋白質の細胞核における機能についての論文がネイチャー(Nature 516, 349-354, 2014)に掲載されました。これまで高い注目を集めていたAUTS2遺伝子だけに、研究の競争も激しいのだなあ、と改めて実感しました。我々が見つけた細胞質における分子機能と、細胞核における機能の、両者がともに精神疾患の病理と関連があるのか、あるいはより片方が重要なのかは、我々を含む今後の研究によって明らかにされるでしょう。

また、ネアンデルタール人ゲノムとの比較において、AUTS2遺伝子がヒト(ホモサピエンス)に分岐してから加速的に変化したことがわかっており、この遺伝子とヒト進化との関連が示唆されています。ネアンデルタール人がどのくらい社会的であったかはわかりませんが、AUTS2はヒトが社会的に生きるための脳機能に関与しているのかもしれませんが。今後は、ヒトの進化という側面からも研究を進めて行きたいと思っています。



Hori K, Nagai T, Shan W, Sakamoto A, Taya S, Hashimoto R, Hayashi T, Abe M, Yamazaki M, Nakao K, Nishioka T, Sakimura K, Yamada K, Kaibuchi K, Hoshino M: Cytoskeletal regulation of AUTS2 in neuronal migration and neurite outgrowth. *Cell Reports*, **9**, 2166-2179, 2014

脳の機能と破綻に関与するグリア細胞

松井 広 (東北大学・大学院医学系研究科・新医学領域創生分野)



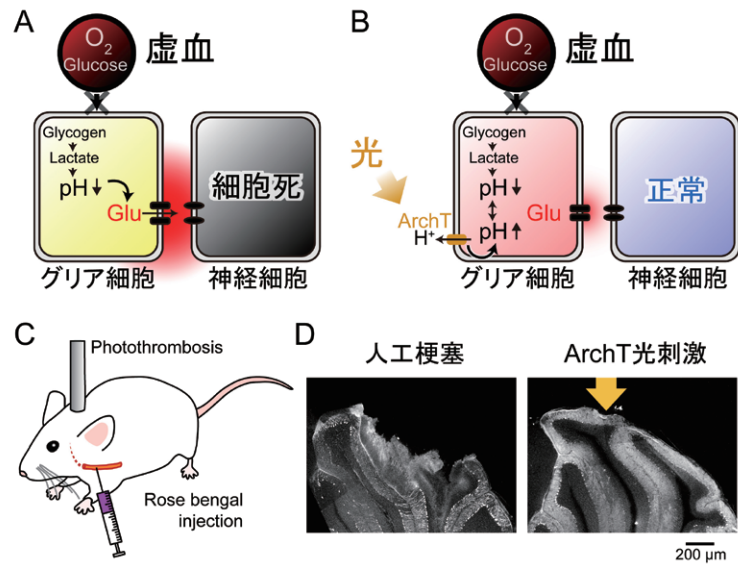
私たちの研究グループでは、細胞活動を光で自在に操作する新技術を用い、脳のグリア細胞が、学習等の脳機能に影響を与える一方、病態時には異常に活動して過剰なグルタミン酸を放出し、脳細胞死を引き起こすことを明らかにしてきました。本研究は、メゾ回路班員の山中章弘先生(名古屋大学)と深澤有吾先生(福井大学)との共同研究です。

グリア細胞は神経細胞とともに脳の大部分を占める細胞ですが、神経細胞とは異なり、不活性で、脳内情報の担い手ではないと考えられてきました。というも、これまでグリア細胞だけを特異的に刺激する方法がなく、その役割が十分に調べられなかったからです。そこで私たちは、マウスを用いてグリア細胞の活動を光で操作する新技術(光遺伝学:オプトジェネティクス)を開発し(Tanaka*, Matsui* et al. Cell Rep 2012)、グリア細胞の役割を解明することに挑戦しました。実際に光を用いて刺激したところ、グリア細胞から興奮性の伝達物質であるグルタミン酸が放出され、このグルタミン酸が神経細胞間のシナプス伝達に影響を与えて、動物の運動学習機能が促進されるなどの効果を生むことが分かりました(Sasaki,...., Matsui* PNAS 2012)。

それに続き、今回は、グリア細胞がグルタミン酸を放出する驚くべきメカニズムを発見しました(Beppu, ..., Matsui* Neuron 2014)。神経細胞は、刺激を受けて細胞内部のカルシウム濃度が上がると、細胞内に保持しているグルタミン酸の詰まった小胞を開けて、細胞外へグルタミン酸を放出します。ところがグリア細胞は、細胞の膜上に存在するチャネルを開いて、細胞質内に存在するグルタミン酸を放出するのです。また、このチャネルは、グリア細胞内が酸性になると開く仕組みでした。同じグルタミン酸を放出するのに、神経細胞とは全く異なるメカニズムが働いていることが、明らかになりました。神経細胞からグルタミン酸が放出される基本メカニズムが提唱されてから、50年経ちますが、今ここで、グリア細胞からの放出メカニズムが、新しく発見されたわけです。

ところで、脳梗塞などの脳虚血時には、脳組織は極端な酸性化(アシドーシス)に陥ります。また、脳虚血時に大量のグルタミン酸が放出され、興奮性神経毒性により脳細胞死が起きることは、従来から知られていましたが、このグルタミン酸がどこから放出されるのか、また、どんな仕組みで放出されるのか、不明のままでした。本研究では、この疑問にも答え、脳内の酸性化がグリア細胞内で特に速く進行すること、そして、その酸性化そのものがグリア細胞のグルタミン酸放出を促していることを示しました。さらに、マウスのグリア細胞に、光に反応して細胞内をアルカリ化するアーキオロドプシンという物質を発現させ、脳虚血が起こっている最中に光を用いてグリア細胞をアルカリ化したところ、グルタミン酸放出が抑制され、脳組織の破壊を食い止めることができました。

本研究を通して得られた知見は、今後、学習における脳機能の亢進や、病態時における脳のダメージコントロールや治療にもつながるものと期待されます。



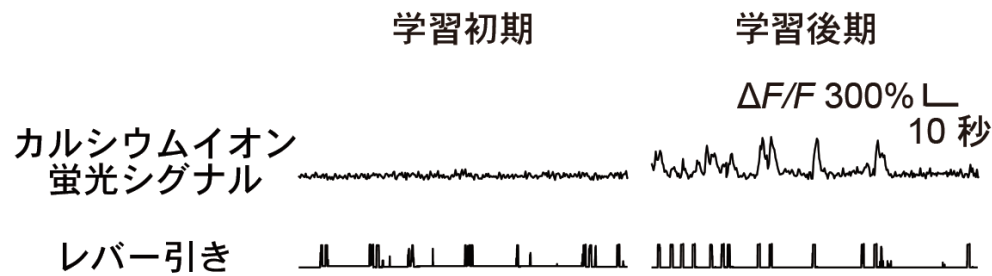
Beppu K, Sasaki T, Tanaka KF, Yamanaka A, Fukazawa Y, Shigemoto R, Matsui K* (2014) Optogenetic countering of glial acidosis suppresses glial glutamate release and ischemic brain damage. *Neuron*, **81**: 314-320.

運動学習は大脳皮質深部の神経細胞活動パターンに記憶される

松崎 政紀 (自然科学研究機構・基礎生物学研究所)



山梨大学医学部・大学院総合研究部(喜多村和郎教授)との共同研究によって、マウスが道具を用いた運動課題(前足を使って一定時間レバーを引くと水がもらえる運動課題)を学習する過程において、大脳皮質運動野の浅層から深層(脳表から約500 μ m)に至るまで、多数の神経細胞の活動を2週間にわたって計測することに世界で初めて成功しました。これは、生きた脳の中にある神経細胞内のカルシウムイオン濃度を蛍光として測定することで、複数の神経細胞の活動を単一細胞レベルで一度に把握することができる「2光子カルシウムイメージング法」を用いたものです。その結果、運動課題に熟達する学習中期から後期にかけて、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がわかりました(図)。本研究は、運動学習の際に大脳皮質運動野の比較的少数からなるメゾ回路レベルの計測によって、層に依存した細胞活動変化パターンを見出すことにより、これまでの研究から想定されていた運動野での手続き記憶の実体を細胞・回路レベルで初めて解明したものです。本研究では、メゾ回路の層・投射パターンを明らかにしつつ神経活動のダイナミクスを抽出・分析するために、高度の実験技術開発と数理理論構築を行いました。本新学術領域の目標である、メゾ回路を中心とした新しい脳神経科学の枠組みの構築にわずかですが貢献できたかと考えています。本研究で開発した方法を発展させることで運動学習の回路メカニズムの全容が解明されることが期待されます。またパーキンソン病などの運動障害をもたらす神経疾患では、運動野を含んだ神経回路に異常のあることが知られており、本研究の成果は、大脳皮質局所神経回路の活動と運動疾患の関連性を明らかにするための重要な一歩となります。



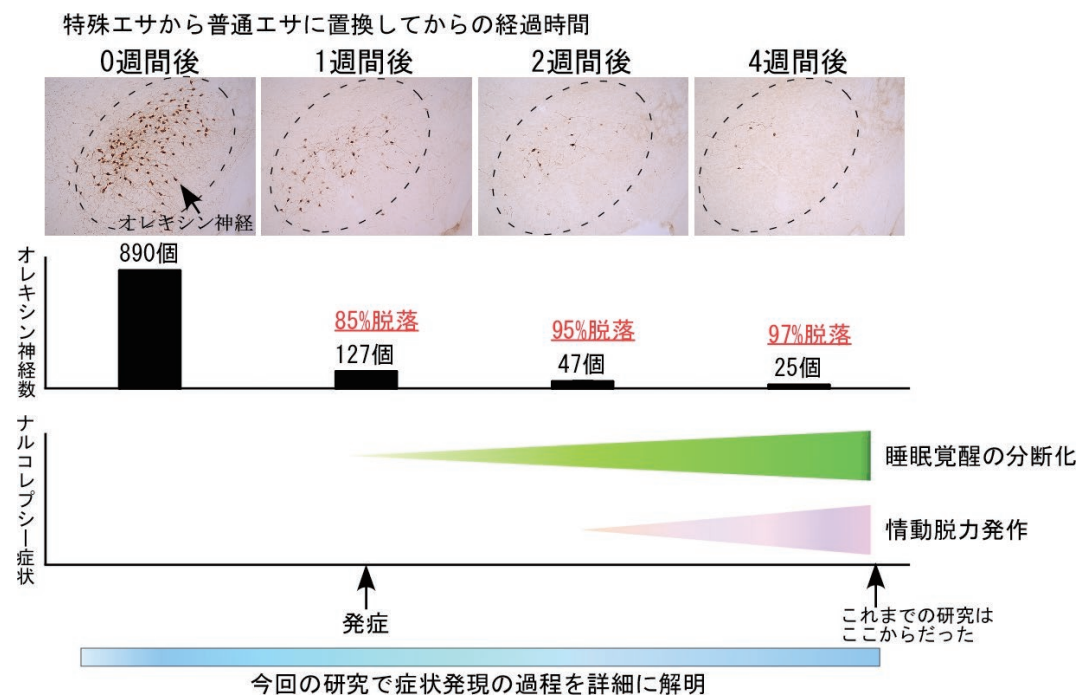
*Masamizu Y., *Tanaka Y.R., Tanaka Y.H., Hira R., Ohkubo F., Kitamura K., Isomura Y., Okada T., and Matsuzaki M. (*equal contribution) Two distinct layer-specific dynamics of cortical ensembles during learning of a motor task. *Nature Neuroscience* **17**, 987-994 (2014)

新しいナルコレプシーモデルマウスの作製

山中章弘 (名古屋大学・環境医学研究所・神経系分野2)



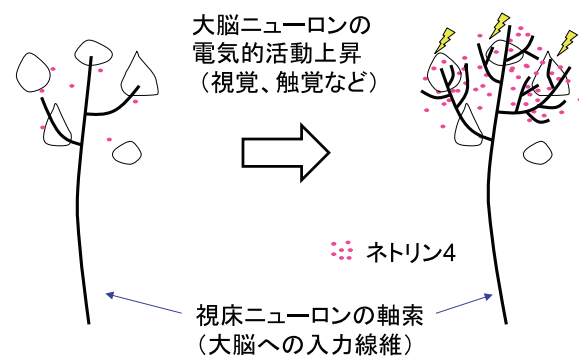
健康な人が2-3日徹夜したときに感じるような非常に強い眠気が毎日のように襲ってきて、どのような状況においても眠りに落ちてしまう「ナルコレプシー」という病気がある。ナルコレプシーでは、強い眠気だけでなく、笑ったときなどに全身の筋肉が脱力して倒れてしまう発作(情動脱力発作)を起こすこともある。ナルコレプシーは視床下部に存在する「オレキシン」という神経ペプチドを作っている神経細胞だけが、何らかの理由(恐らく免疫系細胞による攻撃)によって無くなってしまうことが原因である。多くのナルコレプシーは思春期頃に発病するが、ナルコレプシーと正しく診断されるまでに平均10年近くかかっているため、病気の発症初期段階にどのように症状が進行するのかを解析することが難しい。また、これまでに作製されているナルコレプシーモデルマウスでも、生前、もしくは生後まもなくオレキシンが無くなってしまうため、これらでもオレキシン神経細胞の数とナルコレプシーの症状発現との関係を解析するのが難しかった。そこで、ヒトのナルコレプシーの発症に近づけるために、オレキシン神経を時期特異的に脱落させることができる遺伝子改変マウスを作製した。マウスが大人になった後に、オレキシン神経だけを脱落させ、その過程でどのようにナルコレプシーの症状が現れるのかを観察した。その結果、約85%のオレキシン神経が脱落した時に、睡眠覚醒の症状が現れ、95%のオレキシン神経が脱落したときに情動脱力発作が現れることが分かった。これらの結果から、オレキシン神経脱落の割合と症状発現との関係が明らかになった。今後はこれらのマウスを用いて、オレキシン神経の生理的役割の解明やナルコレプシー治療薬の開発などに貢献したい。



Tabuchi S, Tsunematsu T, Black SW, Tominaga M, Maruyama M, Takagi K, Minokoshi Y, Sakurai T, *Kilduff TS, *Yamanaka A: Conditional ablation of orexin/hypocretin neurons: A new mouse model for the study of narcolepsy and orexin system function. *J Neurosci* **34**(19): 6495-6509 (2014).

発達期大脳皮質感覚野において Netrin-4 が神経活動依存的に発現し、視床皮質軸索の分岐を促進する — 子どもの脳発達における環境要因の役割解明に新たな発見 —

山本亘彦 (大阪大学・大学院生命機能研究科・細胞分子神経生物学研究室)



感覚刺激によって大脳皮質ニューロンの神経活動が活発になると(右)、ネトリン4の産生が増加し、入力線維である視床軸索の分岐が増大する。それにより、大脳皮質における神経回路が強化される。

発達期の子供の脳では、ニューロンから成長した軸索はその末端で枝分かれを作り、複数の標的ニューロンと結合します。分岐が活発であればその軸索は多数のニューロンと結合することができますが、分岐が少なければ数少ないニューロンとしか結合できません。このように、軸索分岐は神経回路の機能を左右する発達期に必須の現象であり、この過程に異常が生じると様々な機能障害を引き起こすと考えられます。しかし、軸索分岐をコントロールする分子機構については不明でした。この問題に立ち向かうため、私たちは鳥取大学の畠義郎教授、大村菜美研究員、北海道大学・北田一博准教授らと協力し、網羅的な遺伝子探索、組織培養法、遺伝子改変動物による解析などを駆使し、視床から大脳皮質への投射系における軸索分岐のメカニズムを研究しました。その結果、軸索ガイダンス分子Netrinファミリーの1つ、Netrin-4が生後の大脳皮質感覚野で神経活動依存的に発現し、視床ニューロンの軸索分岐を促進することを突き止めました。

Netrin-4は生後1-4週のラット大脳皮質視覚野や体性感覚野に発現します。ところが、完全暗条件で飼育すると発現量は激減します。また、視覚野の皮質切片を培養すると、通常1-2週間で活発な自発発火が生じ、netrin-4の発現がin vivoと同様に認められます。しかし、TTX存在下で培養すると発現量は激減し、逆に細胞外K⁺濃度を上昇させ脱分極させると、その発現量は有意に減少します。これらin vivo、in vitroの実験結果は、netrin-4が発達期に皮質細胞の神経活動度に応じて発現を変化させることを示しています。次に、Netrin-4の機能を調べるために、視床-大脳皮質共培養標本にNetrin-4を加えると、コントロールに比べて有意に皮質内での軸索分岐が増大しました。さらに、netrin-4欠損動物で外側膝状体ニューロンから皮質への軸索投射を調べると、野生型に比べて有意に末端の軸索分岐が減少することが分かりました。さらに、視床ニューロン側でのメカニズムを明らかにするため、候補となる受容体の発現を調べるとDCC, neogenin, Unc5Bが発達期視床に強く発現することがわかりました。株細胞を用いた結合実験により、Netrin-4に最も強く結合するのはUnc5Bであることが判明しました。最後に、視床-皮質共培養標本において視床ニューロンにおいてUnc5Bの発現を抑制すると(shRNAによるノックダウン実験)、視床ニューロンの軸索分岐が顕著に減少することが見出されました。以上の結果から、Netrin-4は生後発達期の環境や自発発火の程度に合わせてその量を変化させ、Unc5Bを発現する視床ニューロン軸索の枝分かれ形成を調節していることが明らかになりました。

「氏が育ちか(nature or nurture)」という言葉にもある通り、環境が人にどのような影響を与えるのかは非常に重要な研究テーマです。しかし、環境要因が脳神経回路にどのように作用するのか、その具体的な分子メカニズムはほとんど明らかにされていませんでした。本研究結果から、環境入力に応じてNetrin-4が大脳皮質細胞から分泌され、脳神経回路を適切化することが明らかになりました。この研究結果は遺伝的な要因だけでなく、幼少期において周囲の環境から適切な刺激を受けることが正常な脳発達に寄与することを分子レベルで証明するものです。本成果は、子供の脳発達のメカニズムを理解するために重要であると共に、精神神経疾患における環境要因の理解に対しても光明をもたらすものとして期待されます。

Hayano, Y., Sasaki, K., Ohmura, N., Takemoto, M., Maeda, Y., Yamashita, T., Hata, Y., Kitada, K. & *Yamamoto, N. Netrin-4 regulates thalamocortical axon branching in an activity-dependent fashion. *Proc Natl Acad Sci U S A* **111**, 15226-15231 (2014)

領域会議

第8回: 2014年9月29日ー30日@KKRホテル熱海

第9回: 2014年12月11日、13日@ホテル東京ガーデンパレス(領域成果報告会)

国内・国際シンポジウム

「Behavioral Neurogenetics of larval Drosophila: Molecules, Circuits, Computation & Robotics (ショウジョウバエ幼虫の神経行動遺伝学: 分子、回路、計算原理、そしてロボティクス)」

日時: 2014年3月9日～12日 場所: KKRホテル熱海
共催: 「メゾ神経回路」他

「理論と実験の共軌による神経回路の機能解剖」

日時: 2014年9月12日
場所: パシフィコ横浜
日本神経科学大会 第37回との共催

第8回Motor Control 研究会

日時: 2014年8月7日～9日
場所: 筑波大学 大学会館・総合交流会館
共催: 「メゾ神経回路」他

光操作研究会 in 東北大学2014

日時: 2014年08月18日～25日
場所: 東北大学星陵キャンパス、片平キャンパス
光操作研究会 第6回との共催

技術講習会

「第4回オプトジェネティクス講習会」

日時: 2014年08月18日～25日 場所: 東北大学星陵キャンパス、片平キャンパス
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

スクール

システム神経生物学スプリングスクール2014

「分子から回路にわたる脳・神経系の『構造』」
日時: 2014年3月7日ー9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

システム神経生物学スプリングスクール2015

「分子から回路にわたる脳・神経系の『構造』」
日時: 2015年3月6日ー8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



石井班員主催のスプリングスクール

セミナー

遺伝研究会

「哺乳類脳の機能的神経回路の構築メカニズム」
日時: 2013年12月19日ー20日
場所: 国立遺伝学研究所、錦昌館
主催: 国立遺伝学研究所
共催: 「メゾ神経回路」他

遺伝研究会

「哺乳類脳の機能的神経回路の構築メカニズム」
日時: 2014年12月1日ー2日
場所: 国立遺伝学研究所
主催: 国立遺伝学研究所
共催: 「メゾ神経回路」他

アウトリーチ活動

1. 実習コース、講習会、スクール(研究者向)

澁木克実

第5回フラビン蛋白蛍光イメージング実習コース
日時: 2014年7月29ー31日
場所: 新潟大学脳研究所
対象: 研究者、院生、学部学生
参加人数: 7名
2010年より5回開催



澁木班員主催のフラビン蛋白蛍光イメージング実習コース

石井信

システム神経科学スプリングスクール
日時: 2013年3月10日～12日
場所: アイアイランド(大阪)
対象: 若手研究者
参加人数: 36名
2011年より4回開催

八尾寛

オプトジェネティクス講習会
日時: 2014年8月22日
場所: 仙台
対象: 若手研究者
参加人数: 42名
2011年より4回開催

2. 中高校生・一般向け講演

石原健

日時: 2014年11月17日
場所: 福岡県立春日高校
講演タイトル: 遺伝子からみた脳における情報処理
対象: 春日高校2年生
参加人数: 約50名

池谷裕二

日時: 2013年10月26日
場所: 広島県立廿日市高等学校
講演タイトル: 新学術領域「メゾ回路」脳を知って、脳を活かす
対象: 高校生
参加人数: 1000名程度

日時: 2014年11月9日

場所: 青島東小学校創立50周年記念講演
講演タイトル: 脳から見た『世界』
対象: 一般市民および小学生
参加人数: 500名程度
他38件

岩里琢治

国立遺伝学研究所公開講演会2014
日時: 2014年11月1日
場所: 秋葉原コンベンションホール(東京)
講演タイトル: マウスで迫る「こどもの脳の発達のしくみ」
対象: 一般の方
参加人数: 208名



一般の方々を対象に、「こどもの脳の発達のしくみ」を解説する岩里班員

大塚岳

日時:2014年10月4日

場所:岡崎コンファレンスセンターおよび生理研 明大寺地区

講演タイトル:生理学研究所 一般公開「脳とからだのしくみ サイエンス・アドベンチャー」

対象:小・中・高校生および一般

参加人数:1000名

風間北斗

日時:2014年7月1日

場所:筑波大学附属高等学校

イベント:文部科学省スーパーグローバルハイスクールプログラム

講演タイトル:「グローバル社会に求められることーサイエンスというグローバルな活動を例に」

対象:高校生

参加人数:40名

他1件



文部科学省スーパーグローバルハイスクールプログラム(風間班員)

喜多村和郎

第22回日本バイオイメーシング学会学術集会公開講座

日時: 2013年9月14日

場所:東京大学薬学講堂

講演タイトル:光で探る脳の活動 ～シナプスからニューロンまで～

対象:一般

参加人数:135名

見学美根子

日時:2013年10月16日

場所:京都大学総合研究1号館119号、

物質・細胞統合システム拠点研究棟

講演タイトル:金欄千里高等学校課外授業「生物を研究するって?:大学にいる研究者のしごと」

対象:金欄千里高等学校 生徒

参加人数:生徒20名、教員2名

他5件



金欄千里高等学校の生徒さんに語りかける見学班員

小林亮太

日時: 2014年8月27日

場所: 学術総合センター

講演タイトル:人間のように思考するコンピュータは作れるのか ～脳の情報処理プログラムを探る～

対象: 一般

参加人数: 261名

篠本滋

日時:2014年7月20日

場所:京都大学理学部

講演タイトル:ELCAS「脳のデザイン」

対象:高校生

参加人数:約100名

畠義郎

立命館高校出張講義

日時:2012年12月11日

場所:立命館高校

講演タイトル:「ものを見る脳の仕組みー私たちは何を見ているのか?」

対象:メディカルサイエンスコース1-2年次

参加人数:50名程度

他2件

深井朋樹

日時:2013年11月23日

場所:東京大学 小柴ホール(平成基礎科学財団 主催)

講演タイトル:脳の情報処理回路を探るー脳は作れるか

対象:全国から応募があった高校生ほか、大学生、教員、一般人など

参加人数:73名

松崎政紀

日時:2011年11月9日

場所:岡崎高校

講演タイトル:脳の細胞活動とは何か

対象:高校生

参加人数:40名

八尾寛

日時:2012年6月15日

場所:青森県立五所川原高等学校

講演タイトル:光で探る脳の働き

対象:高校生

参加人数:80名

他2件



青森県立五所川原高等学校での出前講義(八尾班員)

八木健

日時:2014年3月14日

場所:静岡県立韮山高等学校

講演タイトル:心を捉えるための生物学

対象:理数科1年生

参加人数:40名

他2件

山中章弘

日時:2013年10月31日

場所:香川中央高校平成25年度創立記念講演会

講演タイトル:脳は脳の仕組みを解き明かせるか? ~最新脳科学が睡眠・覚醒のメカニズムに迫る~

対象:香川中央高校学生、教職員、保護者

参加人数:400名

他3件

山本亘彦

日時:2013年9月29日

場所:大阪大学生命機能研究科ナノバイオロジー棟

講演タイトル:脳の発達は遺伝と環境の両方に依存するーシャーレの中の神経回路が語る

対象:高校生

参加人数:約30名

他2件

吉村由美子

中学校出前授業

2014年10月1日

場所:岡崎市立額田中学校

演題名:「ものをみる脳」

参加人数(中学生):80名

他3件

能瀬 聡直

- Kohsaka, H., Takasu, E., Morimoto, T. & Nose, A. A group of segmental premotor interneurons regulates the speed of axial locomotion in Drosophila larvae. *Current Biology* **24**, 2643-2651 (2014).
- Okusawa, S., Kohsaka, H. & *Nose, A. Serotonin and downstream leucokinin neurons modulate larval turning behavior in Drosophila. *J Neurosci.* **34**, 2544-2558 (2014).
- Fushiki, A., Kohsaka, H. & Nose, A. Role of sensory experience in functional development of Drosophila motor circuits. *PLoS One* *2013 Apr* 19:8(4), e62199 (2013).
- *Nose, A. Generation of neuromuscular specificity in Drosophila: novel mechanisms revealed by new technologies. *Front Mol Neurosci.* **5**, 62 (2012). (review)
- Shakiryanova, D., Morimoto, T., Zhou, C., Chouhan, A.K., Sigrist, S.J., Nose, A. , Macleod, G.T., Deitcher, D.L. & Levitan, E.S. Differential Control of Presynaptic CaMKII Activation and Translocation to Active Zones. *J Neurosci.* **31**, 9093-9100 (2011).

金子 武嗣

- Kuramoto, E., Ohno, S., Furuta, T., Unzai, T., Tanaka, YR., Hioki, H. & *Kaneko, T. Ventral medial nucleus neurons send thalamocortical afferents more widely and more preferentially to layer 1 than neurons of the ventral anterior-ventral lateral nuclear complex in the rat. *Cereb Cortex* **25**, 221-235 (2015).
- ☆Mizunuma, M., Norimoto, H., Tao, K., Egawa, T., Hanaoka, K., Sakaguchi, T., Hioki, H., Kaneko, T., Yamaguchi, S., Nagano, T., Matsuki, N. & *Ikegaya, Y. Unbalanced excitability underlies offline reactivation of behaviorally activated neurons. *Nat Neurosci.* **17**, 503-505 (2014).
- *Kaneko, T. Local connections of excitatory neurons in motor-associated cortical areas of the rat. *Front Neural Circuits* *7*, 75 (2013). (review)
- Hioki, H., Okamoto, S., Konno, M., Kameda, H., Sohn, J., Kuramoto, E., Fujiyama, F. & * Kaneko, T. Cell type-specific inhibitory inputs to dendritic and somatic compartments of parvalbumin-expressing neocortical interneuron. *J Neurosci.* **33**, 544-555 (2013).
- ☆*Tanaka, T., Aoyagi, T. & Kaneko, T. Replicating receptive fields of simple and complex cells in primary visual cortex in a neuronal network model with temporal and population sparseness and reliability. *Neural Comput.* **24**, 2700-2725 (2012).

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.* **31**, 18522-18542(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**, 2463-2472(2011).
- Hitoshi, S., Ishino, Y., Kumar, A., Jasmine, S., F Tanaka, K., 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. *Nature Neuroscience* **14**, 957-964(2011).

松崎 政紀

- Hira, R., Ohkubo, F., Masamizu, Y., Ohkura, M., Nakai, J., Okada, T. & *Matsuzaki, M. Reward-timing-dependent bidirectional modulation of cortical microcircuits during optical single neuron operant conditioning. *Nature Communications* **5**, 5551 (2014).
- ☆Masamizu, Y., Tanaka, Y.R., Tanaka, Y.H., Hira, R., Ohkubo, F., Kitamura, K. Isomura, Y., Okada, T. & *Matsuzaki, M. Two distinct layer-specific dynamics of cortical ensembles during learning of a motor task. *Nature Neuroscience* **17**, 987-994 (2014).
- Hira, R., Ohkubo, F., Tanaka, Y.R., Masamizu, Y., Augustine, G.J., Kasai, H. & *Matsuzaki, M. In vivo optogenetic tracing of functional corticocortical connections between motor forelimb areas. *Frontiers in Neural Circuits* *7*, 55 (2013).
- ☆Hira, R., Ohkubo, F., Ozawa, K., Isomura, Y., Kitamura, K., Kano, M., Kasai, H. & *Matsuzaki, M. Spatiotemporal dynamics of functional clusters of neurons in the mouse motor cortex during a voluntary movement. *Journal of Neuroscience* **33**, 1377-1390 (2013).
- *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 Systems & Circuits* **1**, 2 (2011).

上村 匡

- Shimono, K., Fujishima, K., Nomura, T., Ohashi, M., Usui, T., Kengaku, M., Toyoda, A. & *Uemura, T. An evolutionarily conserved protein CHORD regulates scaling of dendritic arbors with body size. *Sci Rep.* **4**, 4415 (2014).
- Hattori, Y., Usui, T., Satoh, D., Moriyama, S., Shimono, K., Itoh, T., Shirahige, K. & *Uemura, T. Sensory-neuron subtype-specific transcriptional programs controlling dendrite morphogenesis: genome-wide analysis of Abrupt and Knot/Collier. *Dev Cell.* **27**, 530-44 (2013).
- Satoh, D., Suyama, R., Kimura, K. & *Uemura, T. High-resolution in vivo imaging of regenerating dendrites of Drosophila sensory neurons during metamorphosis: local filopodial degeneration and heterotypic dendrite-dendrite contacts. *Genes Cells* **17**, 939-51 (2012).

- Matsubara, M., 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 Dev.* **25**, 1982-1996 (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. *Nat Neurosci.* **14**, 314-323 (2011).

山中 章弘

- Tabuchi, S., Tsunematsu, T., Black, S.W., Tominaga, M., Maruyama, M., Takagi, K., Minokoshi, Y., Sakurai, T., *Kilduff, T.S. & *Yamanaka, A. Conditional ablation of orexin/hypocretin neurons: A new mouse model for the study of narcolepsy and orexin system function. *J Neurosci.* **34**, 6495-6509 (2014).
- Tsunematsu, T., Ueno, T., Tabuchi, S., Inutsuka, A.,Tanaka, K.F., Hasuwa, H., Kilduff, T.S., Terao, A. & *Yamanaka, A. Optogenetic manipulation of activity and temporally-controlled cell-specific ablation reveal a role for MCH neurons in sleep/wake regulation. *J Neurosci.* **34**, 6896-6909 (2014).
- ☆Beppu, K., Sasaki, T., Tanaka, K.F., Yamanaka, A., Fukazawa, Y., Shigemoto, R. & Matsui, K.Optogenetic countering of glial acidosis suppress glial glutamate release and ischemic brain damage. *Neuron* **81**, 314-320 (2014).
- ☆*Tanaka, K.F., Matsui, K., Sasaki, T., Sano, H., Sugio, S., Fan, K., Hen, R., Nakai, J., Yanagawa, Y., Hasuwa, H., Okabe, M., Deisseroth, K., Ikenaka, K. & Yamanaka, A. Expanding the repertoire of optogenetically targeted cells with an enhanced gene expression system. *Cell Reports* **2**, 397-406 (2012).
- 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**, 10529-10539 (2011).

山本 亘彦

- ☆Hayano, Y., Sasaki, K., Ohmura, N., Takemoto, M., Maeda, Y., Yamashita, T., Hata, Y., Kitada, K. & *Yamamoto, N. Netrin-4 regulates thalamocortical axon branching in an activity-dependent fashion. *Proc Natl Acad Sci. U S A* **111**, 15226-15231 (2014).
- Hayano, Y., Zhao, H., Kobayashi, H., Takeuchi, K., Norioka, S. & *Yamamoto, N. The role of T-cadherin in axonal pathway formation in neocortical circuits. *Development* **141**, 4784-4793 (2014).
- ☆Malyshevskaya, O., Shiraishi, Y., Kimura, F. & *Yamamoto, N. Role of electrical activity in horizontal axon growth in the developing cortex: A time-lapse Study using optogenetic Stimulation. *PLoS One* **8**, e82954 (2013).
- Hoshiko, M., Arnoux, I., Avignone, E., Yamamoto, N. & Audinat, E. Deficiency of the microglial receptor CX3CR1 impairs postnatal functional development of thalamocortical synapses in the barrel cortex. *J Neurosci.* **32**, 15106-15111 (2012).
- Sato, H., Fukutani, Y., Yamamoto, Y., Tataro, E., Takemoto, M., Shimamura, K. & *Yamamoto, N., Thalamus-derived molecules promote survival and dendritic growth of developing cortical neurons. *J Neurosci.* **32**, 15388-15402 (2012).

岩里 琢治

- Suzuki, A., Lee, L.J., Hayashi, Y., Muglia, L., Itohara, S., Erzurumlu, R.S. & *Iwasato, T. Thalamic adenylyl cyclase 1 is required for barrel formation in the somatosensory cortex. *Neuroscience* in press
- ☆Mizuno, H., Luo, W., Tarusawa, E., Saito, Y.M., Sato, T., Yoshimura, Y., Itohara, S. & *Iwasato, T. NMDAR-Regulated Dynamics of Layer 4 *Neuronal* Dendrites during Thalamocortical Reorganization in Neonates. *Neuron* **82**, 365-379 (2014).
- Iwata, R., Ohi, K., Kobayashi, Y., Masuda, A., Iwama, M., Yasuda, Y., Yamamori, H., Tanaka, M., Hashimoto, R., *Itohara, S. & *Iwasato, T. RacGAP a2 chimærin function in development adjusts cognitive ability in adulthood. *Cell Rep.* **8**, 1257-1264 (2014).
- Arakawa, H., Suzuki, A., Zhao, S., Tsytsarev, V., Lo, F-S. Hayashi, Y., Itohara, S., Iwasato, T., & *Erzurumlu, R.S. Thalamic NMDA receptor function is necessary for patterning of the thalamocrotical somatosensory map and for sensorimotor behaviors. *J Neurosci.* **34**, 12001-12014 (2014).
- ☆Borgius, L., Nishimaru, H., Caldeira, V., Kunugise, Y., Löw, P., Reig, R., Itohara, S., Iwasato, T. & *Kiehn O. Spinal Glutamatergic *Neurons* Defined by EphA4 Signaling Are Essential Components of Normal Locomotor Circuits. *J Neurosci.* **34**, 3841-3853 (2014)

畠 義郎

- Ohmura, N., Kawasaki, K., Satoh, T. & *Hata, Y. In vivo electroporation to physiologically identified deep brain regions in postnatal mammals. *Brain Struct Funct.* doi: 10.1007/s00429-014-0724-x. in press
- ☆Hayano, Y., Sasaki, K., Ohmura, N., Takemoto, M., Maeda, Y., Yamashita, T., Hata, Y., Kitada, K. & *Yamamoto, N. Netrin-4 regulates thalamocortical axon branching in an activity-dependent fashion. *Proc. Natl Acad Sci. U.S.A.* **111**, 15226-15231 (2014).
- Inoue, T., Ohbayashi, T., Fujikawa, Y., Yoshida, H., Akama, T.O., Noda, K., Horiguchi, M., Kameyama, K., Hata, Y., Takahashi, K., Kusumoto, K. & *Nakamura, T. Latent TGFβ binding protein-2 is essential for the development of ciliary zonule microfibrils. *Hum Mol Genet.* **23**, 5672-5682 (2014).
- Yoneda, T., Kameyama, K., Esumi, K., Daimyo, Y., Watanabe, M. & *Hata,

- Y. Developmental and visual input-dependent regulation of the CB1 cannabinoid receptor in the mouse visual cortex. *PLoS ONE* **8**(1), e53082 (2013).
- Morishima, Y., Toigawa, M., Ohmura, N., Yoneda, T., Tagane, Y. & *Hata, Y. Critical period of experience-driven axon retraction in the pharmacologically inhibited visual cortex. *Cereb Cortex* **23**, 2423-2428 (2013).

造木 克栄

- *Tohmi, M., Meguro, R., Tsukano, H., Hishida, R. & Shibuki, K. The extrageniculate visual pathway generates distinct response properties in the higher visual areas of mice. *Current Biology* **24**, 587-597 (2014).
- ☆Yoshitake, K., Tsukano, H., Tohmi, M., Komagata, S., Hishida, R., Yagi, T. & *Shibuki, K. Visual map shifts based on whisker-guided cues in the young mouse visual cortex. *Cell Reports* **5**, 1365-1374 (2013).
- Honma, Y., Tsukano, H., Horie, M., Ohshima, S., Tohmi, M., Kubota, Y., Takahashi, K., Hishida, R., Takahashi, S. & *Shibuki, K. Auditory cortical areas activated by slow frequency-modulated sounds in mice. *PLoS ONE* **8**, e68113 (2013).
- ☆Yamashita, H., Chen, S., Komagata, S., Hishida, R., Iwasato, T., Itohara, S., Yagi, T., Endo, N., Shibata, M. & *Shibuki, K. Restoration of contralateral representation in the mouse somatosensory cortex after crossing nerve transfer. *PLoS ONE* **7**, e35676 (2012).
- 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).

石井 信

- ☆Nakae, K., *Ikegaya, Y., Ishikawa, T., Oba, S., Urakubo, H., Koyama, M. & *Ishii, S. A statistical method for identifying interactions in neuron-glia systems based on functional microcell Ca2+ imaging. *PLoS Computational Biology* **10**(11), e1003949 (2014).
- ☆Kunkel, S., Schmidt, M., Eppler, J.M., Plessner, H.E., Masumoto, G., Igarashi, J., Ishii, S., Fukai, T., Morrison, A., Diesmann, M. & *Helias, M. Spiking network simulation code for petascale computers. *Frontiers in Neuroinformatics* doi: 10.3389/fninf.2014.00078 (2014).
- Kouno, M., Nakae, K., Oba, S., & *Ishii, S. Microscopic image restoration based on tensor factorization of rotated patches. *Artificial Life and Robotics* **17**, 417-425 (2012).
- *Nishiyama, M., Togashi, K., von Schimmelmann, 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).
- ☆*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* **2**:Unit2.14 (2011).

深井 明樹

- Teramae, J. & Fukai, T. Computational implications of lognormally distributed synaptic weights. *Proceedings of the IEEE* **102**, 500-512 (2014). (review)
- *Igarashi, J., Isomura Y., Arai, K., Harukuni, R. & *Fukai, T. A theta-gamma oscillation code for neuronal coordination during motor behavior. *J Neurosci.* **33**, 18515-18530 (2013).
- Teramae, J., Tsubo, Y. & Fukai, T. Optimal spike-based communication in excitabe networks with strong-sparse and weak-dense links. *Scientific Reports* **2**, 485, doi:10.1038/srep00485 (2012).
- *Tsubo, Y., Isomura, Y. & Fukai, T. Power-law inter-spike interval distributions infer a conditional maximization of entropy in cortical neurons (2012) *PLoS Comput Biol.*, e1002461 (2012).
- ☆Kimura, R., Kang, S., Takahashi, N., Usami, A., Matsuki, N. Fukai, T. & *Ikegaya, Y. Hippocampal Polysynaptic Computation. *J Neurosci.* **31**, 13168-13179 (2011).

池谷 裕二

- Mizunuma, M., Norimoto, H., Tao, K., Egawa, T., Hanaoka, K., Sakaguchi, T., Hioki, H., Kaneko, T., Yamaguchi, S., Nagano, T., Matsuki, N. & *Ikegaya, Y. Unbalanced excitability underlies offline reactivation of behaviorally activated neurons. *Nat Neurosci.* **17**, 503-505 (2014).
- Ishikawa, D., Matsumoto, N., Sakaguchi, T., Matsuki, N. & *Ikegaya, Y. Operant conditioning of synaptic and spiking activity patterns in single hippocampal neurons. *J Neurosci.* **34**, 5044-5053 (2014).
- Koyama, R.*, Tao, K., Sasaki, T., Ichikawa, J., Miyamoto, D., Muramatsu, R., Matsuki, N. & Ikegaya, Y. GABAergic excitation after febrile seizures induces ectopic granule cells and adult epilepsy. *Nat Med.* **18**, 1271-1278 (2012).
- Takahashi, N., Kitamura, K., Matsuo, N., Mayford, M., Kano, M., Matsuki, N. & *Ikegaya, Y. Locally synchronized synaptic inputs. *Science* **335**, 353-356 (2012).
- Sasaki, T., Matsuki, N. & *Ikegaya, Y. Action-potential modulation during axonal conduction. *Science* 311, 599-601 (2011).

吉村 由美子

- Ishikawa, A.W., Komatsu, Y. & Yoshimura, Y. Experience-dependent emergence of fine-scale networks in visual cortex. *J Neurosci.* **34**(37):12576-86 (2014).

- *Horibe, S., Tarusawa, E., Komatsu, Y. & Yoshimura, Y. Ni2+-sensitive T-type Ca2+ channel currents are regulated in parallel with synaptic and visual response plasticity in visual cortex. *Neurosci Res.* **87**, 33-39 (2014).
- ☆Toyoda, S., Kawaguchi, M., Kobayashi, T., Tarusawa, E., Toyama, T., Okano, M., Oda, M., Nakauchi, H., Yoshimura, Y., Sanbo, M., Hirabayashi, M., Hirayama, T., Hirabayashi, T. & Yagi, T. *Developmental* epigenetic modification regulates stochastic expression of clustered Protocadherin genes, generating single neuron diversity. *Neuron* 82(1), 94-108 (2014).
- ☆Mizuno, H., Luo, W., Tarusawa, E., Saito, Y.M., Sato, T., Yoshimura, Y., Itohara, S. & Iwasato, T. NMDAR-regulated dynamics of layer 4 neuronal dendrites during thalamocortical reorganization in neonates. *Neuron* **82**(2), 365-79 (2014).
- Funahashi, R., Maruyama, T., Yoshimura, Y. & Komatsu, Y. Silent synapses persist into adulthood in layer 2/3 pyramidal neurons of visual cortex in dark-reared mice. *J Neurophysiol.* **109**(8), 2064-2076 (2013).

見学 美根子

- Bando, Y., Irie, K., Shimomura, T., Umeshima, H., Kushida, Y., Kengaku, M., Fujiyoshi, Y., Hirano, T. & *Tagawa, Y. Control of spontaneous Ca2+ transients is critical for neuronal maturation in the developing neocortex. *Cerebral Cortex* (2014), in press
- Shimono, K., Fujishima, K., Nomura, T., Ohashi, M., Usui, T., Kengaku, M., Toyoda, A. & *Uemura, T. An evolutionarily conserved protein CHORD regulates scaling of dendritic arbors with body size. *Sci Rep.* 2014 Mar 19, 4:4415 (2014).
- Umeshima, H. & *Kengaku, M. Differential roles of cyclin-dependent kinase 5 in tangential and radial migration of cerebellar granule cells. *Mol Cell Neurosci.* **52**, 62-72 (2013).
- *Fujishima, K., Horie, R., Mochizuki, A. & *Kengaku, M. Principles of branch dynamics governing shape characteristics of cerebellar Purkinje cell dendrites. *Development* **139**, 3442-3455 (2012).
- Kaneko, M., Yamaguchi, K., Eiraku, M., Sato, M., Takata, N., Kiyohara, Y., Mishina, M., Hirase, H., Hashikawa, T. & *Kengaku, M. Remodeling of monoplanar Purkinje cell dendrites during cerebellar circuit formation. *PLoS ONE* **6** e20108 (2011).

八尾 寛

- *Kato, H. E., Inoue, K., Abe-Yoshizumi, R., Kato, Y., Ono, H., Konno, M., Ishizuka, T., Hoque, M. R., Hososhima, S., Kunitomo, H., Ito, J., Yoshizawa, S., Yamashita, K., Takemoto, M., Nishizawa, T., Taniguchi, R., Kogure, K., Maturana, A. D., Iino, Yuichi., Yawo, H., Ishitani, R., *Kandori, H. & *Nureki, O. Structural basis for Na+ transport mechanism by a light-driven Na+ pump. *Nature* (2015), in press
- Hososhima, S., Sakai, S., Ishizuka, T. & *Yawo, H. Kinetic evaluation of photosensitivity in bi-stable variants of chimeric channelrhodopsins. *PLoS One* (2015), in press
- Honjoh, T., Ji, Z.-G., Yokoyama, Y., Sumiyoshi, A., Shibuya, Y., Matsuzaka, Y., Kawashima, R., Mushiake, H., Ishizuka, T. and *Yawo, H. Optogenetic patterning of whisker-barrel cortical system in transgenic rat expressing channelrhodopsin-2. *PLoS One* **9**(4), e93706. doi: 10.1371/journal.pone.0093706. (2014).
- Egawa, R., Hososhima, S., Hou, X., Katow, H., Ishizuka, T., Nakamura, H. & *Yawo, H. Optogenetic probing and manipulation of the calyx-type presynaptic terminal in the embryonic chick ciliary ganglion. *PLoS One* **8**(3), e59179. doi: 10.1371/journal.pone.0059179 (2013).
- ☆Ji, Z.-G., Ito, S., Honjoh, T., Ohta, H., Ishizuka, T., Fukazawa, Y. & *Yawo, H.Light-evoked somatosensory perception of transgenic rats which express channelrhodopsin-2 in dorsal root ganglion cells. *PLoS ONE* **7**, e32699. doi: 10.1371/journal.pone.0032699 (2012).

西丸 広史

- ☆Borgius, L.#, Nishimaru, H.# (shared 1st authors), Caldeira, V., Kunugise, Y., Low, P., Reig, R., Itohara, S., Iwasato, T. & *Kiehn, O. Spinal glutamatergic neurons defined by EphA4 signaling are essential components ofnormal locomotor circuits. *J Neurosci.* **34**, 3841-3853 (2014).
- ☆Toyoda, Y., Shinohara, R., Thumkeo, D., Kamijo, H., Nishimaru, H., Hioki, H., Kaneko, T., Ishizaki, T., Furuyashiki, T. & *Narumiya, S. EphA4-dependent axon retraction and midline localization of Ephrin-B3 are disrupted in the spinal cord of mice lacking mDia1 and mDia3 in combination. *Genes Cells* **18**, 873-885 (2013).
- ☆*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.* **106**, 1782-1792 (2011).

並木 繁行

- Isa, M., Namiki, S., Asanuma, D. & Hirose, K. Spatiotemporal control of receptor tyrosine kinase activity by caged ligands. *Chem Lett.* in press
- Takikawa, K., Asanuma, D., Namiki, S., Sakamoto, H., Ariyoshi, T., Kimpara, N. & Hirose, K. High-throughput development of hybrid-type fluorescent glutamate sensor for analysis of synaptic transmission. *Angew Chem Int Ed Engl.* **53**, 13439-13443 (2014).
- Isa, M., Asanuma, D., Namiki, S., Kumagai, K., Kojima, H., Okabe, T., Nagano, T. & Hirose, K. High-Throughput Screening System To Identify Small Molecules That Induce Internalization and Degradation of HER2. *ACS Chem Biol.* **9**, 2237-2241 (2014).

- Asanuma, D., Takaoka, Y., **Namiki, S.**, Takikawa, K., Kamiya, M., Nagano, T., Urano, Y. & Hirose, K. Acidic-pH-Activatable Fluorescence Probes for Visualizing Exocytosis Dynamics. *Angew Chem Int Ed Engl.* **53**, 6085-6089 (2014).

喜多村 和郎

- Tsutsumi, S., Yamazaki, M., Miyazaki, T., Watanabe, M., Sakimura, K., *Kano, M. & **Kitamura, K.** Structure-function relationships between aldolase C/zebrin II expression and complex spike synchrony in the cerebellum. *J. Neurosci.* in press
- Inoue, M., Takeuchi, A., Horigane, S.I., Ohkura, M., Gengyo-Ando, K., Fujii, H., Kamijo, S., Takemoto-Kimura, S., Kano, M., *Nakai, J., **Kitamura, K.** & *Bito, H. Rational design of a high-affinity, fast, red calcium indicator R-CaMP2. *Nat Methods* **12**, 64-70 (2015).
- ☆Masamizu, Y., Tanaka, Y.R., Tanaka, Y.H., Hira, R., Ohkubo, F., **Kitamura, K.**, Isomura, Y., Okada, T. & **Matsuzaki, M.** Two distinct layer-specific dynamics of cortical ensembles during learning of a motor task. *Nat Neurosci.* **17**, 987-994 (2014).
- Tada, M., Takeuchi, A., Hashizume, M., **Kitamura, K.** & *Kano, M. A highly sensitive fluorescent indicator dye for calcium imaging of neural activity in vitro and in vivo. *Eur J Neurosci.* **39**, 1720-1728 (2014).

- Kawamura, Y., Nakayama, H., Hashimoto, K., Sakimura, K., **Kitamura, K.** & *Kano, M. Spike timing-dependent selective strengthening of single climbing fibre inputs to Purkinje cells during cerebellar development. *Nat Commun.* **4**, 2732 (2013).

深澤 吾吾

- *Rubio, M.E., **Fukazawa, Y.**, Kamasawa, N., Clarkson, C., Molnar, E. & Shigemoto, R. Target- and input-dependent organization of AMPA and NMDA receptors in synaptic connections of the cochlear nucleus. *J Comp Neurol.* **522**, 4023-4042 (2014).
- ☆Beppu, K., Sasaki, T., Tanaka, K., Yamanaka, A., **Fukazawa, Y.**, Shigemoto, R. & **Matsui, K.** Optogenic counterling of glial acidosis suppresses glial glutamate release and ischemic brain damage. *Neuron* **81**, 314-320 (2014).
- Aziz, W., Wang, W., Kesaf, S., Mohamed, A.A., ***Fukazawa, Y.**, & Shigemoto, R. Distinct kinetics of synaptic structural plasticity, memory formation and memory decay in massed and spaced learning. *PNAS.* **111**, E194-202 (2014).
- Wang, W., Nakadate, K., Masugi-Tokita, M., Shutoh, F., Aziz, W., Tarusawa, E., Lorincz, A., Aziz, W., Molnar, E., Kesaf, S., Li, Y-Q., **Fukazawa, Y.**, Nagao, S. & *Shigemoto, R. Distinct cerebellar engrams in short-term and long-term motor learning. *PNAS.* **111**, E188-193 (2014).
- Parajuli, L.K., Nakajima, C., Kulik, A., Matsui, K., Schneider, S., Shigemoto, R. & ***Fukazawa, Y.** Quantitative regional and ultrastructural localization of Cav2.3 subunit of R-type calcium channel in mouse brain. *J Neurosci.* **32**, 13555-13567 (2012).

八木 健

- ☆Kaneko, R., Abe, M., Hirabayashi, T., Uchimura, A., Sakimura, K., **Yanagawa, Y.** & ***Yagi, T.** Expansion of stochastic expression repertoire by tandem duplication in mouse Protocadherin-a cluster. *Scientific Reports* **4**, 6263 (2014).
- ☆Toyoda, S., Kawaguchi, M., Kobayashi, T., Tarusawa, E., Toyama, T., Okano, M., Oda, M., Nakauchi, H., **Yoshimura, Y.**, Sanbo, M., Hirabayashi, M., Hirayama, T., Hirabayashi, T. & ***Yagi, T.** *Developmental* epigenetic modification regulates stochastic expression of clustered Protocadherin genes, generating single neuron diversity. *Neuron* **82**, 94-108 (2014).
- ☆Yoshitake, K., Tsukano, H., Tohmi, M., Komagata, S., Hishida, R., **Yagi, T.** & ***Shibuki, K.** Visual map shifts based on whisker-guided cues in the young mouse visual cortex. *Cell Rep.* **5**, 1365-1374 (2013).
- ☆Hirayama, T., Tarusawa, E., **Yoshimura, Y.**, Galjart, N. & ***Yagi, T.** CTCF is required for neural development and stochastic expression of clustered Podh genes in neurons. *Cell Rep.* **2**, 345-357 (2012).
- ***Yagi, T.** Molecular codes for neuronal individuality and cell assembly in the brain. *Front Mol Neurosci.* **5**, 45 (2012).

宋 文杰

- Nishimura, M. & ***Song, W.-J.** Greenwood frequency-position relationship in the primary auditory cortex in guinea pigs. *NeuroImage* **89**, 181-191 (2014).
- Takemoto, M., Hasegawa, K., Nishimura, M. & ***Song, W.-J.** The insular auditory field receives input from the lemniscal subdivision of the auditory thalamus in mice. *J Comp Neurol.* **522**, 1373–1389 (2014).
- Nishimura, M. & ***Song, W.-J.** Temporal sequence of visuo-auditory interaction in multiple areas of the guinea pig visual cortex. *PLoS ONE* **7**, e46339 (2012).
- Lu, M.-H., Takemoto, M., Watanabe, K., Luo, H., Nishimura, M., Yano, M., Tomimoto, H., Okazaki, T., Oike, Y. & ***Song, W.-J.** Deficiency of sphingomyelin synthase-1 but not sphingomyelin synthase-2 causes hearing impairments in mice. *The Journal of Physiology* **590**, 4029-44 (2012).
- Sawatari, H., Tanaka, 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.* **34**, 1944-52 (2011).

高田 則雄

- Takata, N.**, Yoshida, K., Komaki, Y., Xu, M., Sakai, Y., Hikishima, K., Mimura, M., Okano, H. & **Tanaka, K.F.** Optogenetic Activation of CA1 Pyramidal *Neurons* at the Dorsal and Ventral Hippocampus Evokes Distinct Brain-wide

Responses Revealed by Mouse fMRI. *PLoS ONE* in press

- Aida, T., Yoshida, J., Nomura, M., Tanimura, A., Iino, Y., Soma, M., Bai, N., Ito, Y., Cui, W., Aizawa, H., Nagai, T., **Takata, N.**, **Tanaka, K.F.**, Takayanagi, R., Kano, M., Götz, M., Hirase, H. & *Tanaka, K. Astroglial glutamate transporter deficiency increases synaptic excitability and leads to pathological repetitive behaviors in mice. *Neuropsychopharmacology.* in press
- *Hirase, H., Iwai, Y., **Takata, N.**, Shinohara, Y. & Mishima, T. Volume transmission signaling via astrocytes. *Phil Trans R Soc B.* **369**, 20130604, (2014).
- Takata, N., Shinohara, Y., Ohkura, M., Mishima, T., Nakai, J. & *Hirase, H. Imaging of Astrocytic Activity in Living Rodents. *Neuromethods* **85**,191-207 (2014). (book chapter)
- ***Takata, N.**, Nagai, T., Ozawa, K., Oe, Y., Mikoshiba, K. & *Hirase, H. Cerebral blood flow modulation by basal forebrain or whisker stimulation can occur independent of large cytosolic Ca2+ signaling in astrocytes. *PLoS ONE* **8**, e66525 (2013).
- 松井 広
 - ☆Beppu, K., Sasaki, T., Tanaka, K.F., **Yamanaka, A.**, **Fukazawa, Y.**, Shigemoto, R. & ***Matsui, K.** Optogenetic countering of glial acidosis suppresses glial glutamate release and ischemic brain damage. *Neuron* **81**, 314-320 (2014).
 - ☆Budisantoso, T., Harada, H., Kamasawa, N., **Fukazawa, Y.**, Shigemoto, R. & ***Matsui, K.** Evaluation of glutamate concentration transient in the synaptic cleft of the rat calyx of Held. *J Physiol.* **591**, 219-239 (2013).
 - ☆Sasaki, T., Beppu, K., Tanaka, K.F., **Fukazawa, Y.**, Shigemoto, R. & ***Matsui, K.** Application of an optogenetic byway for perturbing neuronal activity via glial photostimulation. *Proc Natl Acad Sci. U S A* **109**, 20720-20725 (2012).
 - ☆☆Tanaka, K.F., **Matsui, K.**, Sasaki, T., Sano, H., Sugio, S., Fan, K., Hen, R., Nakai, J., Yanagawa, Y., Hasuwa, H., Okabe, M., Deisseroth, K., Ikenaka, K. & **Yamanaka, A.** Expanding the repertoire of optogenetically targeted cells with an enhanced gene expression system. *Cell Reports* **2**, 397-406 (2012).
 - ☆Budisantoso, T., ***Matsui, K.**, Kamasawa, N., **Fukazawa, Y.**, Shigemoto, R. Mechanisms underlying signal filtering at a multi-synapse contact. *J Neurosci.* **32**, 2357-2376 (2012).

大塚 岳

- ***Otsuka, T.** & Kawaguchi, Y. Common excitatory inputs to electrically connected cortical fast-spiking cell networks. *J Neurophysiol.* **110**, 795-806 (2013).
- Ueta, Y., Hirai, Y., **Otsuka, T.** & *Kawaguchi, Y. Direction- and distance-dependent interareal connectivity of pyramidal cell subpopulations in the rat frontal cortex. *Front Neural Circuits.* Oct **11**:7:164 (2013).
- Ueta, Y., **Otsuka, T.**, Morishima, M., Ushimaru, M., & *Kawaguchi, Y. Multiple layer 5 pyramidal cell subtypes relay cortical feedback from secondary to primary motor areas in rats. *Cereb Cortex* **24**(9), 2362-2376 (2014).

風間 北斗

- ***Kazama, H.** Systems neuroscience in Drosophila: Conceptual and technical advantages. Neuroscience doi:10.1016/j.*neuroscience*.2014.06.035 (2014). (review)

星野 幹雄

- Hori, K., Nagai, T., Shan, W., Sakamoto, A., Taya, S., Hashimoto, R., Hayashi, T., Abe, M., Yamazaki, M., Nakao, K., Nishioka, T., Sakimura, K., Yamada, K., Kaibuchi, K. & ***Hoshino, M.** Cytoskeletal regulation by AUTS2 in neuronal migration and neuroitogenesis. *Cell Reports* **9**, 2166-2179 (2014).
- Seto, Y., Nakatani, T., Masuyama, N., Taya, S., Kumai, M., Minaki, Y., Hamaguchi, A., Inoue, YU., Inoue, T., Miyashita, S., Fujiyama, T., Yamada, M., Chapman, H., Campbell, K.J., Magnuson, MA., Wright, CV., Kawaguchi, Y., Ikenaka, K., Takebayashi, H., Ishiwata, S., Ono, Y. & ***Hoshino, M.** Temporal identity transition from Purkinje cell progenitors to GABAergic interneuron progenitors in the cerebellum. *Nature Communications* **5**, 3337 (2014).
- Yamada, M., Seto, Y., Taya, S., Owa, T., Inoue, YU., Inoue, T., Kawaguchi, Y., Nabeshima, Y. & ***Hoshino, M.** Specification of spatial identities of cerebellar neuronal progenitors by Ptf1a and Atoh1 for proper production of GABAergic and glutamatergic neurons. *J Neurosci.* **34**, 4786-4800 (2014).
- *Worzfeld, T., Swiercz, JM., Sentürk, A., Genz, B., Korostylev, A., Deng, S., Xia, J., **Hoshino, M.**, Epstein, JA., Chan, AM., Vollmar, B., Acker-Palmer, A., Kuner, R. & Offermanns, S. Genetic dissection of plexin signaling in vivo. *Proc Natl Acad Sci. USA* **111**, 2194-2199 (2014).
- Esposito, G., Yoshida, S., Ohnishi, R., Tsuneoka, Y., Rostagno, MD., Yokota, S., Okabe, S., Kamiya, K., **Hoshino, M.**, Shimizu, M., Venuti, P., Kikusui, T., Kato, T. & *Kuroda, KO. Infant calming responses during maternal carrying in humans and mice. *Curr Biol.* **23**, 739-745 (2013).

東島 眞一

- ☆Amo, R., Fredes, F. Kinoshita, M., Aoki, R., Aizawa, H., Agetsuma, M., Aoki, T., Shiraki, T., Kakinuma, H., Matsuda, M., Yamazaki, M., Takahoko, M., Tsuboi, T., **Higashijima, S.**, Miyasaka, N., Koide, T., Yabuki, Y., Yoshihara, Y., **Fukai, T.** & *Okamoto H. The habenulo-raphe serotonergic circuit encodes an aversive expectation value essential for adaptive active avoidance of danger. *Neuron* **84**, 1034-1048 (2014).
- Kimura, Y., Hisano, Y., Kawahara, A. & ***Higashijima, S.** Efficient generation of knock-in transgenic zebrafish carrying reporter/driver genes by CRISPR/ Cas9-mediated genome engineering. *Scientific Reports* **4**, 6545 (2014).

- Satou, C., Kimura, Y., Hirata, H., Suster, M.L, Kawakami, K. & ***Higashijima, S.** Transgenic tools to characterize neuronal properties of discrete populations of zebrafish neurons. *Development* **140**, 3927-3931 (2013).
- ☆Kimura, Y., Satou, C., Fujioka, S., Shoji, W., Umeda, K., Ishizuka, T., **Yawo, H.**, & ***Higashijima, S.** Hindbrain V2a neurons in the excitation of spinal locomotor circuits during zebrafish swimming. *Current Biology* **23**, 843-849 (2013).
- Shimozono, S., Iimura, T., Kitaguchi, T., **Higashijima, S.** & *Miyawaki A. Visualization of an endogenous retinoic acid gradient across embryonic development. *Nature* **496**, 363-366 (2013).

國友 博文

- Satoh, Y., Sato, H., **Kunitomo, H.**, Fei, X., Hashimoto, K., & *Iino, Y. Regulation of experience-dependent bidirectional chemotaxis by a neural circuit switch in *Caenorhabditis elegans*. *J Neurosci.* **34**, 15631-15637 (2014).
- Ohno, H., Kato, S., Naito, Y., **Kunitomo, H.**, *Tomioka, M., & *Iino, Y. Role of synaptic phosphatidylinositol 3-kinase in a behavioral learning response in *C elegans* *Science* **345**, 313-317 (2014).
- Kunitomo, H.**, Sato, H., Iwata, R., Satoh, Y., Ohno, H., Yamada, K., & *Iino, Y. Concentration memory-dependent synaptic plasticity of a taste circuit regulates salt concentration chemotaxis in *Caenorhabditis elegans*. *Nat Commun.* **4**, 2210 (2013).

山口 正洋

- Komano-Inoue, S., Manabe, H., Ota, M., Kusumoto-Yoshida, I., Yokoyama, T.K., Mori, K. & ***Yamaguchi, M.** Top-down inputs from the olfactory cortex in the postprandial period promote elimination of granule cells in the olfactory bulb. *Eur J Neurosci.* **40**, 2724-2733 (2014).
- *Sakamoto, M., Ieki, N., Miyoshi, G., Mochimaru, D., Miyachi, H., Imura, T., **Yamaguchi, M.**, Fishell, G., Mori, K., Kageyama, R. & *Imayoshi, I. Continuous postnatal neurogenesis contributes to formation of the olfactory bulb neural circuits and flexible olfactory associative learning. *J Neurosci.* **34**, 5788-5799 (2014).
- Klein, D., Meissner, N., Kleff, V., Jastrow, H., **Yamaguchi, M.**, Ergün, S. & *Jendrossek, V. Nestin(+) tissue-resident multipotent stem cells contribute to tumor progression by differentiating into pericytes and smooth muscle cells resulting in blood vessel remodeling. *Front Oncol.* **4**, 169 (2014).
- ***Yamaguchi, M.** & *Mori, K. Critical periods in adult neurogenesis and possible clinical utilization of new neurons. *Front Neurosci.* **8**, 177 (2014). (review)
- ***Yamaguchi, M.**, Manabe, H., Murata, K. & *Mori, K. Reorganization of neuronal circuits of the central olfactory system during postprandial sleep. *Front Neural Circuits.* **7**, 132 (2013). (review)

殿城 垂矢子

- Tonoki, A.** & Davis, RL. Aging impairs protein synthesis-dependent long-term memory in Drosophila. *J Neuroscience*. in press
- *Chihara, T., Kitabayashi, A., Morimoto, M., Takeuchi, K., Masuyama, K., **Tonoki, A.**, Davis, RL., Wang, JW. & *Miura M. Caspase inhibition of select olfactory neurons rejuvenates innate attraction behavior in aged Drosophila. *Plos Genetics.* **10**(6) (2014).
- Takeishi, A., Kuranaga, E., **Tonoki, A.**, Misaki, K., Yonemura, S., Kanuka, H. & *Miura, M. Homeostatic epithelial renewal in the gut is required for dampening a fatal systemic wound response in Drosophila. *Cell Reports* **3**(3): 919-30 (2013).

小田 洋一

- Watanabe, T., Shimazaki, T., Mishiro, A., Suzuki, T., Hirata, H., Tanimoto, M. & ***Oda, Y.** Coexpression of auxilliary Kvb2 subunits with Kv1.1 channels is required for developmental acquisition of unique firing properties of zebrafish Mauthner cells. *J Neurophysiol.* **111**, 1153-1164 (2014).
- Neki, D., Nakayama, H., Fujii T, Matsui-Furusho, H. & ***Oda, Y.** Functional motifs composed of morphologically homologous neurons repeated in the hindbrain segments. *J Neurosci.* **34**, 3291-3302 (2014).
- Inoue, M., *Tanimoto, M. & ***Oda, Y.** The role of ear stone size in hair cell acoustic sensory transduction. *Scientific Reports* **3**, 2114. doi: 10.1038/srep02114. (2013).
- Kohashi, T., Nakata, N. & ***Oda, Y.** Effective sensory modality activating an escape triggering neuron switches during early development in zebrafish. *J Neurosci.* **32**, 5810-20 (2012).
- 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**, 7384-7394 (2011).

平野 丈夫

- Nagasaki, **N., Hirano, T.** & *Kawaguchi, S. Opposite regulation of sustained CaMKII activity by *α* and *β* subunits impacts inhibitory synaptic plasticity. *J Physiol.* **592**, 4891-4909 (2014).
- Tanaka, H., Fujii, S. & ***Hirano, T.** Live-cell imaging of receptors around postsynaptic membrane formed on adhesion-protein-coated glass. *Nature Protocols* **9**, 76-89 (2014).
- *Kawaguchi, S. & **Hirano, T.** Gating of long-term depression by CaMKII through enhanced cGMP signaling in cerebellar Purkinje cells. *J Physiol.* **591**, 1707-1730 (2013).

- Yamashita, M., Kawaguchi, S. & ***Hirano, T.** Contribution of postsynaptic GluD2 to presynaptic R-type Ca2+ channel function, glutamate release and long-term potentiation at parallel fiber to Purkinje cell synapses. *Cerebellum* **12**, 657-666 (2013).
- Tanaka, S., Kawaguchi, S. Shioi, G. & ***Hirano, T.** Long-term potentiation of inhibitory synaptic transmission onto cerebellar Purkinje neurons contributes to adaptation of vestibulo-ocular reflex. *J Neurosci.* **33**, 17209-17220 (2013).

安部 健太郎

- Ishiyama, N., Tanaka, N., **Abe, K.**, Yang, Y.-J., Abbas, Y.M., Umitsu, M., Nagar, B., Bueler, S.A., Rubinstein, J.L., Takeichi, M. & *Ikura, M. An Autoinhibited Structure of *α*-catenin and Its Implications for Vinculin Recruitment to Adherens Junctions. *J Biol Chem.* **288**(22), 15913-15925 (2013).

木村 文隆

- ☆Malyshavskaya, O., Shiraishi, Y., **Kimura, F.** & ***Yamamoto, N.** Role of electrical activity in horizontal axon growth in the developing cortex: a time-lapse study using optogenetic stimulation. *PLoS One* DOI: 10.1371/journal.pone.0082954 (2013).
- Itami, C & ***Kimura, F.** *Developmental* switch in spike timing-dependent plasticity at layers 4-2/3 in the rodent barrel cortex. *Journal of Neuroscience* **32**: 15000-15011(2012).
- *Ikezoë, K., Tamura, H., **Kimura, F.** & *Fujuta, I. Decorrelation of sensory-evoked neuronal responses in rat barrel cortex during postnatal development. *Neuroscience Research* **73**:312-320 DOI: 10.1016/j.neures.2012.05.009(2012).

森田 賢治

- ***Morita, K.** & Kato, A. Striatal dopamine ramping may indicate flexible reinforcement learning with forgetting in the cortico-basal ganglia circuits. *Front Neural Circuits.* **8**, Article36 (2014).
- ***Morita, K.** Differential cortical activation of the striatal direct and indirect pathway cells: reconciling the anatomical and optogenetic results by using a computational method. *J Neurophysiol.* **112**, 120-146 (2014).
- ***Morita, K.**, Morishima, M., Sakai, K. & Kawaguchi, Y. Dopaminergic control of motivation and reinforcement learning: a closed-circuit account for reward-oriented behavior. *J Neurosci.* **33**, 8866-8890 (2013).
- Li, X., **Morita, K.**, *Robinson, H.P.C. & Small, M. Control of layer 5 pyramidal cell spiking by oscillatory inhibition in the distal apical dendrites: a computational modeling study. *J Neurophysiol.* **109**, 2739-2756 (2013).
- ***Morita, K.**, Morishima, M., Sakai, K. & Kawaguchi, Y. Reinforcement learning: computing the temporal difference of values via distinct corticostriatal pathways. Trends Neurosci. **35**, 457-467 (2012). (opinion (査読あり))

田中 琢真

- *Fujiwara, K., **Tanaka, T.** & Nakamura, K. Invariant Multiparameter Sensitivity to Characterize Dynamical Systems on Complex Networks. J Phys Soc Japan. in press
- ***Tanaka, T.** Solvable model of the collective motion of heterogeneous particles interacting on a sphere. New J Phys. **16**, 023016 (2014).
- ***Tanaka, T.** & Nakamura, K. Information maximization principle explains the emergence of complex cell-like neurons. Front Comput Neurosci. **7**, 165 (2013).
- ☆☆**Tanaka, T.**, **Aoyagi, T.** & Kaneko, T. Replicating receptive fields of simple and complex cells in primary visual cortex in a neuronal network model with temporal and population sparseness and reliability. Neural Comput. **24**(10), 2700-2725 (2012).
- ☆☆**Tanaka, T.** & **Aoyagi, T.** Multistable attractors in a network of phase oscillators with three-body interaction. Phys Rev Lett. **106**, 224101 (2011).

篠本 滋

- Onaga, T. & **Shinomoto, S.** Bursting transition in a linear self-exciting point process. *Physical Review E*, **89**, 042817 (2014).
- Mochizuki, Y. & **Shinomoto, S.** Analog and digital codes in the brain. *Physical Review E*, **89**, 022705 (2014).
- Koyama, S., Omi, T., Kass, R.E. & **Shinomoto, S.** Information transmission using non-Poisson regular firing. *Neural Computation*, **25**, 854-876 (2013).
- Shinomoto, S.**, Omi, T., Mita, A., Mushiake, H., Shima, K., Matsuzaka, Y. & Tanji, J. Deciphering elapsed time and predicting action timing from neuronal population signals. Frontiers in *Computational Neuroscience* **5**, 29 (2011).
- Kobayashi, R., **Shinomoto, S.** & Lansky, P. Estimation of a time-dependent input from the voltage of leaky integrate fire neuron. *Neural Computation* **23**, 3070-3093 (2011).

青柳 富誌生

- ☆☆Hayakawa, T., **Kaneko, T.** & **Aoyagi, T.** A Biologically Plausible Learning Rule for the Infomax on Recurrent Neural Networks. Frontiers in Comp. *Neurosci.* **8**, 143 (2014).
- Saito, M., Tanaka, T., Sato, H., Toyoda, H., **Aoyagi, T.** & *Kang, Y. A mathematical model of negative covariability of inter-columnar excitatory synaptic actions caused by presynaptic inhibition. European *J Neurosci.* **38**, 2999-3007(2013).

- *Aoki, T. & [Aoyagi, T.](#), Scale-free structures emerging from co-evolution of a network and the distribution of a diffusive resource on it, *Physical Review Letters* **109**, 208702 (2012).
- ☆*[Tanaka, T.](#), [Aoyagi, T.](#) & [Kaneko, T.](#), Replicating receptive fields of simple and complex cells in primary visual cortex in a neuronal network model with temporal and population sparseness and reliability, *Neural Computation* **24**, 2700–2725 (2012).
- ☆Tanaka, T. & [Aoyagi, T.](#), Multi-stable attractors in a network of phase oscillators with three-body interactions, *Physical Review Letters* **106**, 224101 (2011).

八木 哲也

- Okuno, H., Hasegawa, J., Sanada, T. & *[Yagi, T.](#) Real-time emulator for reproducing graded potentials in vertebrate repina. *IEEE transactions on biomedical circuits and systems* **99**, (2014).
- Yasukawa, S., Okuno H., Kameda S. & *[Yagi, T.](#) A vision sensor system with a real-time multi-scale filtering function. *Int. J. Mechatronics and Automation* **4** (4), 248-258 (2014).
- Yasukawa, S., Okuno, H., Kameda, S. & *[Yagi, T.](#), High-Speed Multiple Spatial Band-Pass Filtering using a Resistive Network. *Mechtronics and Automation(ICMA), 2013 IEEE International Conference on* 1299-1304, (2013).

小林 亮太

- [Kobayashi, R.](#) & *Kitano, K. Impact of network topology on inference of synaptic connectivity from multi-neuronal spike data simulated by a large-scale cortical network model. *J Comput Neurosci.* **35**(1), 109-124 (2013).
- [Kobayashi, R.](#), Namiki, S., Kanzaki, R., Kitano, K., Nishikawa, I. & Lansky, P. Population coding is essential for rapid information processing in the moth antennal lobe. *Brain Res.*, **1536**(6), 88-96 (2013).

塚田 祐基

- Uehara, R., [Tsukada, Y.](#), Kamasaki, T., Poser, I., Yoda, K., Gerlich, D. W. & *Goshima G. Aurora B and Kif2A control microtubule length for assembly of a functional central spindle during anaphase. *J Cell Biol.* **202**:623-636 (2013).
- Sasakura, H., [Tsukada, Y.](#), *Takagi, S. & *Mori, I. Japanese studies on neural circuits and behavior of *Caenorhabditis elegans*. *Front. Neural Circuits* **7**:187. doi: 10.3389/fncir.2013.00187 (2013). (review)
- *[Tsukada, Y.](#), Hashimoto, K. Feedback regulation of microscopes by image processing. *Develop Growth Differ.* **55**:550-562 (2013). (review)
- Miyara, A., Ohta, A., Okochi, Y., [Tsukada, Y.](#), Kuhara, A. & *Mori, I. Novel and Conserved Protein Maccolin Is Required for Diverse *Neuronal* Functions in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Genetics* **7**(5): e1001384 (2011).

平田 たつみ

- ☆Mita, S., Monasterio-Schrader,P., Fünfschilling, U., Kawasaki, T., Mizuno, H., [Iwasato, T.](#), Nave, K.-A., *Werner, H. B. & *[Hirata, T.](#) Transcallosal projections require glycoprotein M6-dependent neurite growth and guidance. *Cerebral Cortex* doi: 10.1093/cercor/bhu129 (2014).
- *Suzuki, I. K., Kawasaki, T., Gojobori, T. & *[Hirata, T.](#) The temporal sequence of the mammalian neocortical neurogenetic program drives mediolateral pattern in the chick pallium. *Dev Cell* **22**, 863-870 (2012).
- ☆*[Hirata, T.](#), Kumada, T., Kawasaki, T., Furukawa, T., Aiba, A., Conquet, F., Saga, Y. & [Fukuda, A.](#) Guidepost neurons for the lateral olfactory tract: expression of metabotropic glutamate receptor 1 and innervation by glutamatergic olfactory bulb axons. *Dev Neurobiol.* **72**, 1559-1576 (2012).
- 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., Watanabe, N., Fukushima, N., Mita, S. & *[Hirata, T.](#), T. Actin-independent behavior and membrane deformation exhibited by the four-transmembrane protein M6a. *PLoS One* **6**, e26702. doi:10.1371/journal.pone.0026702 (2011).

作田 拓

- Suzuki, R., Matsumoto, M., Fujikawa, A., Kato, A., Kuboyama, K., Shintani, T., [Sakuta, H.](#) & *Noda, M. SPIG1 negatively regulates BDNF maturation. *J Neurosci.* **34**, 3443-3453 (2014).
- *Noda, M. & [Sakuta, H.](#) Central regulation of body-fluid homeostasis. *Trends Neurosci.* **36**, 661-673 (2013). (review)

平瀬 肇

- *[Hirase, H.](#), Iwai, Y., Takata, N., Shinohara, Y. & Mishima, T. Volume transmission signalling via astrocytes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* **369**, 20130604 (2014). (review)
- Takata, N., Nagai, T., Ozawa, K., Oe, Y., Mikoshiba, K. & *[Hirase, H.](#) Cerebral blood flow modulation by basal forebrain or whisker stimulation can occur independently of large cytosolic Ca2+ signaling in astrocytes. *PLoS One.* **8**, e66525 (2013).
- *Shinohara, Y., Hosoya, A. & *[Hirase, H.](#) Experience enhances gamma oscillations and interhemispheric asymmetry in the hippocampus. *Nat Commun.* **4**, 1652 (2013).
- Shinohara, Y., Hosoya, A., Yahagi, K., Ferecsko, A.S., Yaguchi, K., Sik, A.,

Itakura, M., Takahashi, M. & *[Hirase, H.](#) Hippocampal CA3 and CA2 have distinct bilateral innervation patterns to CA1 in rodents. *Eur J Neurosci.* **35**, 702-710 (2012).

- Takata, N., Mishima, T., Hisatsune, C., Nagai, T., Ebisui, E., Mikoshiba, K. & *[Hirase, H.](#) Astrocyte calcium signaling transforms cholinergic modulation to cortical plasticity in vivo. *J Neurosci.* **31**, 18155-18165 (2011).

柳川 右千夫

- Fogarty, M.J., [Yanagawa, Y.](#), Obata, K., Bellingham, M.C. & *Noakes, P. Genetic Absence of the Vesicular Inhibitory Amino Acid Transporter Differentially Regulates Respiratory and Locomotor Motor *Neuron Development. Brain Struct Funct.* (2015). in press
- Kayakabe, M., *Kakizaki, T., Kaneko, R., Sasaki, A., Nakazato, Y., Shibasaki, K., Ishizaki, Y., Saito, H., Suzuki, N. & *[Yanagawa, Y.](#) Motor dysfunction in cerebellar Purkinje cell-specific vesicular GABA transporter knockout mice. *Front Cell Neurosci.* **7**, 286 (2014).
- ☆*Tanaka, K.F., [Matsui, K.](#), Sasaki, T., Sano, H., Sugio, S., Fan, K., Hen, R., Nakai, J., [Yanagawa, Y.](#), Hasuwa, H., Okabe, M., Deisseroth, K., Ikenaka, K. & Yamanaka, A. Expanding the repertoire of optogenetically targeted cells with an enhanced gene expression system. *Cell Rep.* **2**, 397-406 (2012).
- *Hirono, M., Saitow, F., Kudo, M., Suzuki, H., [Yanagawa, Y.](#), Yamada, M., Nagao, S., *Konishi, S. & Obata, K. Cerebellar globular cells receive monoaminergic excitation and monosynaptic inhibition from purkinje cells. *PLoS One* **7**, e29663 (2012).
- Augustinaite, S., [Yanagawa, Y.](#) & *Heggelund, P. Cortical feedback regulation of input to visual cortex: role of intrageniculate interneurons. *J Physiol.* **589**, 2963-2977 (2011).

福田 敦夫

- ☆Uchida, T., Furukawa, T., Iwata, S., Yanagawa, Y. & *[Fukuda, A.](#) Selective loss of parvalbumin-positive GABAergic interneurons in the cerebral cortex of maternally stressed Gad1-heterozygous mouse offspring. *Transl Psychiatry* **4**, e371 (2014).
- ☆Wang, T., Kumada, T., Morishima, T., Iwata, S., Kaneko, T., Yanagawa, Y., Yoshida, S. & *[Fukuda, A.](#) Accumulation of GABAergic neurons, causing a focal ambient GABA gradient, and downregulation of KCC2 are induced during microgyrus formation in a mouse model of polymicrogyria. *Cereb Cortex* **24**, 1088-1101 (2014).
- ☆Egawa, K., Yamada, J., Furukawa, T., Yanagawa, Y. & *[Fukuda, A.](#) Cl-homeodynamics in gap-junction-coupled astrocytic networks on activation of GABAergic synapses. *J Physiol* **591**, 3901-3917 (2013).
- Egawa, K., Kitagawa, K., Inoue, K., Takayama, M., Takayama, C., Saitoh, S., Kishino, T., Kitagawa, M. & *[Fukuda, A.](#) Decreased tonic inhibition in cerebellar granule cells causes motor dysfunction in a mouse model of Angelman syndrome. *Science Transl Med.* **4**, 163ra157 (2012).
- Inoue, K., Furukawa, T., Kumada, T., Yamada, J., Wang, T., Inoue, R. & *[Fukuda, A.](#) Taurine inhibits the K+-Cl- cotransporter KCC2 to regulate embryonic Cl- homeostasis via the with-no-lysine (WNK) protein kinase signaling pathway. *J Biol Chem.* **287**, 20839-20850 (2012).

惣谷 和広

- Ebina, T., [Sohya, K.](#), Imayoshi, I., Yin, S.T., Kimura, Rui, Yanagawa, Y., Kameda, H., Hioki, K., Kaneko, T. & *Tsumoto, T. 3D clustering of GABAergic neurons enhances inhibitory actions on excitatory neurons in mouse visual cortex. *Cell Reports* **9**: 1896-1907 (2014).
- Kimura, Rui, Safari, M.S., Mirnajafi-Zadeh, J., Kimura Rie, Ebina, T., Yanagawa, Y., *[Sohya, K.](#) & *Tsumoto, T. Curtailing effect of awakening on visual responses of cortical neurons by cholinergic activation of inhibitory circuits. *The Journal of Neuroscience* **34**: 10122-10133 (2014).
- Arami, M.K., [Sohya, K.](#), Sarihi, A., Jiang, B., Yanagawa, Y. & *Tsumoto, T. Reciprocal Homosynaptic and heterosynaptic long-term plasticity of corticogeniculate projection neurons in layer VI of the mouse visual cortex. *The Journal of Neuroscience* **33**: 7787-7798 (2013).
- Sarihi, A., Mirnajafi-Zadeh, J., Jiang, B., [Sohya, K.](#), Safari, M.S., Arami, M.K., Yanagawa, Y. & *Tsumoto, T. Cell type-specific, presynaptic LTP of inhibitory synapses on fast-spiking GABAergic neurons in the mouse visual cortex. *The Journal of Neuroscience* **32**: 13189-13199 (2012).
- Takahashi, H., Katayama, K., [Sohya, K.](#), Miyamoto, H., Prasad, T., Matsumoto, Y., Ota, M., Yasuda, H., Tsumoto, T., *Aruga, J. & *Craig, A.M. Selective control of inhibitory synapse development by Slitrk3-PTPδ trans-synaptic interaction. *Nature Neuroscience* **15**: 389-398 (2012).

竹川 高志

- *[Takekawa, T.](#), Ota, K., Murayama, M. & *Fukai, T. Spike detection from noisy neural data in linear-probe recordings. *European Journal of Neuroscience (Impact Factor: 3.75)* (2014).
- *Isomura, Y., [Takekawa, T.](#), Harukuni, R., Hanada, T., Aizawa, H. & Takada, M. Reward-modulated motor information in identified striatum neurons. *Journal of Neuroscience (Impact Factor: 6.91)* (2013).
- *Aizawa, H., Yanagihara, S., Kobayashi, M., Niisato, K., [Takekawa, T.](#) & Harukuni, R. The Synchronous Activity of Lateral Habenular *Neurons* Is Essential for Regulating Hippocampal Theta Oscillation. *Journal of Neuroscience (Impact Factor: 6.91)* (2013).
- *[Takekawa, T.](#), Isomura, Y. & *Fukai, T. Spike sorting of heterogeneous neuron types by multimodality-weighted PCA and explicit robust variational Bayes. *Frontiers in Neuroinformatics* (2012).

松尾 直毅

- *[Matsuo, N.](#), Irreplaceability of neuronal ensembles after memory allocation. *Cell Reports*, in press

石原 健

- Tokunaga, T., Hirose, O., Kawaguchi, S., Toyoshima, Y., Teramoto, T., Ikebata, H., Kuge, S., [Ishihara, T.](#), Iino, Y. & *Yoshida, R. Automated detection and tracking of many cells by using 4D live-cell imaging data. *Bioinformatics* **12**, i43-i51 (2014).

伊佐 正

- Murata, Y., *Higo, N., Hayashi, T., Nishimura, Y., Sugiyama, Y., Oishi, T., Tsukada, H., [Isa, T.](#) & Onoe, H. Temporal plasticity involved in recovery from manual dexterity deficit after motor cortex lesion in macaque monkeys. *J Neurosci.* **35**, 84-95 (2015).
- Phongphanphanee, P., Marino, R., Kaneda, K., Yanagawa, Y., Munoz, D.P., & *[Isa, T.](#) Distinct local circuit properties of the superficial and intermediate layers of the rodent superior colliculus. *European Journal of Neuroscience*, **40**, 2329-2343 (2014).
- *[Isa, T.](#), Kinoshita, M. & Nishimura, Y. Roles of direct vs indirect pathways from the motor cortex to spinal motoneurons in the control of hand dexterity. *Frontiers in Neurology* **4**, 191 (2013). (review)
- Sooksawate, T., Isa, K., Matsui, R., Kato, S., Kinoshita, M., Kobayashi, K., Watanabe, D., Kobayashi, K. & *[Isa, T.](#) Viral vector-mediated selective and reversible blockade of the pathway for visual orienting in mice. *Frontiers in Neural Circuits* **11**, 7:162 (2013).
- Sugiyama, Y., *Higo, N., Yoshino-Saito, K., Murata, Y., Nishimura, Y., Oishi, T. & [Isa, T.](#) Effects of early rehabilitative training on manual dexterity after corticospinal tract lesion in macaque monkeys. *J Neurophysiol.* **109**, 2853-2865 (2013).