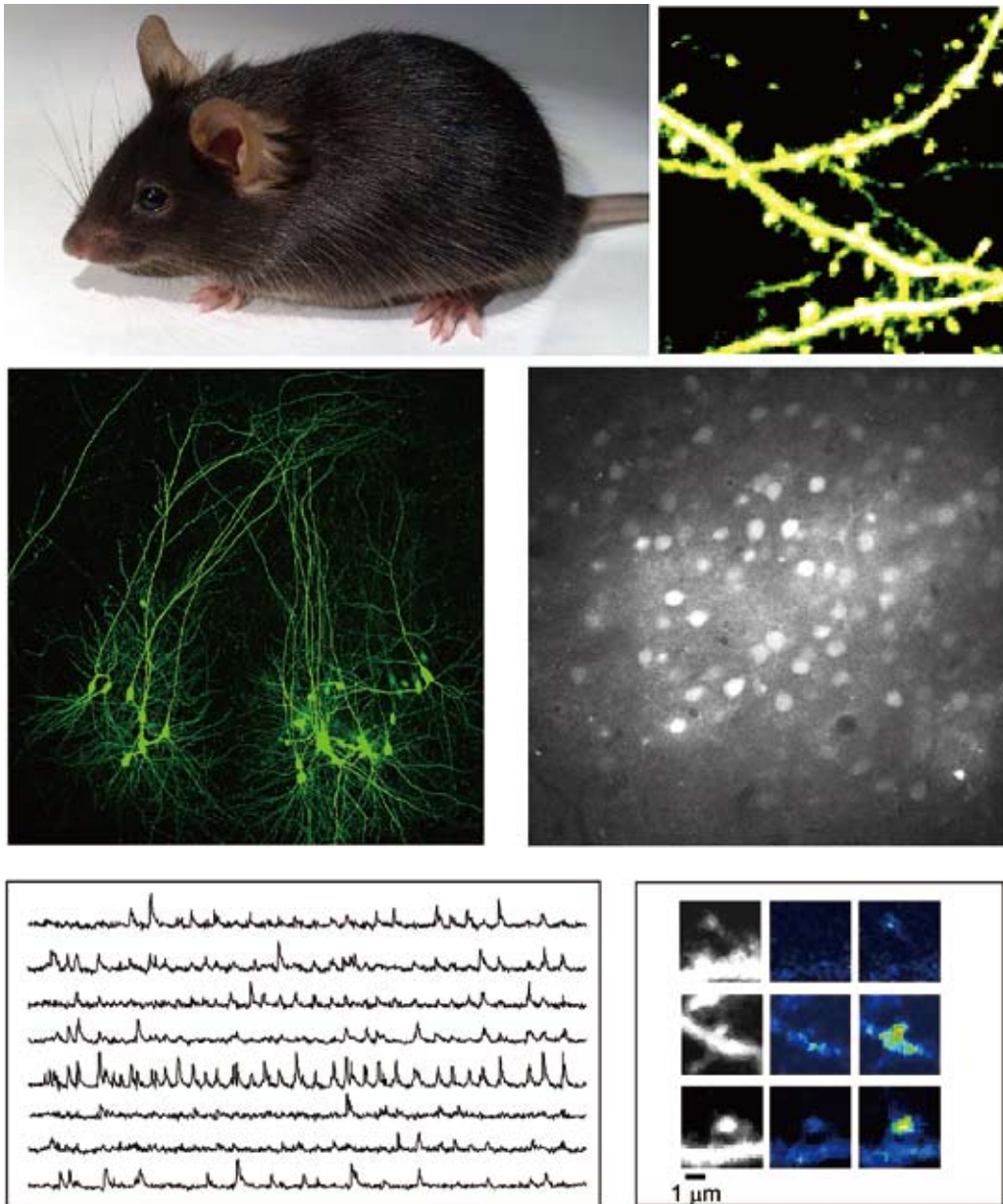


光技術を駆使して大脳回路の動作原理に迫る

動物は、様々な環境に適応するためにそれに見合った様々な行動を取る、という戦略を進化させてきた。動物は環境からの情報を脳の中でコード化し、それを保持しつつ過去の記憶と照らし合わせて、いくつかの選択肢から行動を決定する。また環境からの情報なしに、内発的に行動パターンを作り出すことも出来る。そしてこのような行動は学習を通じて実現され、繰り返すことで熟練していく。この時、脳の中で回路—神経細胞—シナプスのレベルでどのようなことが起こっているのか。脳内の神経細胞の複雑なネットワークの実体、可塑性、そしてその動作原理を、2光子イメージングや光遺伝学、電気生理学、分子生物学などの方法論を組み合わせることで明らかにすることを目標としている。



上段右図は生きた個体マウスの大脳皮質の2光子蛍光イメージ。神経細胞の樹状突起スパインが観察される。中段左図は海馬神経細胞の広域イメージ。中段右図は生きた個体マウスの大脳皮質の2光子カルシウム蛍光イメージ。下段左図は随意運動（レバー引き課題実行）中に観察された細胞の活動を示す蛍光強度の時間変化、下段右図は、3つのシナプス後部スパインでのカルシウム流入前後での蛍光イメージ。

Members

教授
松崎 政紀

助教
平 理一郎
正水 芳人

日本学術振興会特別研究員
田中 康代
田中 康裕

特別協力研究員
近藤 将史

研究員
竹田 悠太

特別訪問研究員
平川 玲子

総合研究大学院大学
大学院生
大久保 文貴
長谷川 亮太
鈴木 絢診

特別共同利用研究員
寺田 晋一郎（京都大学）
菅原 裕輝（京都大学）

技術支援員
姫野 美貴
齋藤 順子
杉浦 悠
小谷 慶子
岩瀬 悦子
井本 英子
高橋 陽一

事務支援員
杉山 朋美

大脳における随意運動の情報表現の解明

随意運動はその名の通り、意思に随った運動である。この運動を獲得するためには、ある行動と報酬の関連性を認知学習を通じて理解する必要がある。またその行動を行うかどうかは、外的状況や内的状況に対する価値判断を行ったうえで決定する。繰り返すことでその運動は熟練していく。随意運動を実現するためには、大脳一次運動野だけでなく、高次運動野、線条体や小脳などを含む広域なネットワークが必要であることが、ヒトやサルの研究からわかっている。しかしこれらの領域のどの細胞群がどのようにシナプス結合して信号を受け渡ししているか、各細胞がどのようにシナプス可塑性を起こして、どのような情報表現を獲得しているのか、というネットワークの実体、そして神経疾患におけるネットワーク異常の機構については技術的限界もあり、殆どわかっていない。

本研究室では、最先端のイメージング法や光遺伝学、電気生理学、分子生物学などを行うことが可能な哺乳動物、主としてマウスを用いて、随意運動の大脳情報表現を明らかにすることを目標に研究を行っている。第1層から第5層まで2光子カルシウムイメージング法を用いて、一度に数十～数千個の大脳神経細胞の活動をリアルタイムに計測し、細胞活動のダイナミクスを解析している。光照射すると細胞内外間にイオンを通すチャネルロドプシン2(ChR2)やハロロドプシンというタンパク質を神経細胞に導入することで、シナプス活動や神経細胞活動を自在に操作し、神経ネットワーク活動と随意運動の間の因果律を調べている。特に運動を発現する前での神経細胞の持続的な活動やワーキングメモリといった短期記憶保持がどのような反響回路によって形成され、どのような情報を担っているのか、を調べている。

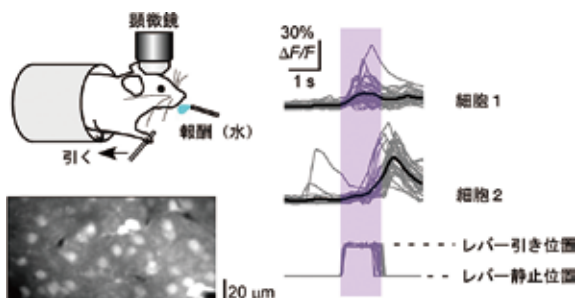


図1. 頭部固定マウスがレバー引き前肢運動課題遂行中の大脳運動野の2光子イメージング。

頭部固定マウスに右前肢を使ってレバーを規定時間引くと水がもらえる課題を学習させ（左上）、課題遂行中の大脳運動野の多細胞活動をカルシウム蛍光指示薬を用いて2光子イメージングした（左下）。代表的な細胞活動を右下に示す。細胞1はレバー引き時に活動し、細胞2はレバーを戻した直後に活動する。

運動学習におけるシナプス構造・機能可塑性の研究

高等動物の学習・記憶の素過程は、神経細胞間の情報伝達の場合であるシナプスの可塑性であると考えられている。特に興奮性シナプス後部の突起構造であるスパインの構造・機能が、記憶・学習が起こるときの刺激によって急速に変化し、それが維持されることが私たちのこれまでの研究によって明らかになった。そこで次にこのシナプス可塑性が、随意運動学習過程において、どのような神経回路のどの神経細胞をつなぐシナプスで起こるのかを明らかにする研究を行っている。特に運動学習中に、どのようにシナプス構造・機能が変化するかをリアルタイムで追跡している。また神経細胞に伝わった複数の情報が統合されるときには、シナプス活動の時空間分布が重要な役割を担っていると予想されており、この実体を2光子イメージングを使って調べている。また多くの神経疾患は分子レベルではシナプスの異常と関連しているが、それがどのような特性を持つ回路異常を引き起こすのかを調べている。

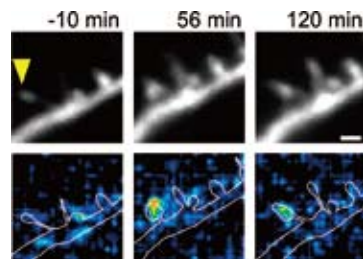


図2. 単一シナプス可塑性の光学的誘発。

2光子励起法によるグルタミン酸投与を単一スパイン（黄色矢）に頻回投与すると、構造の肥大化（上図）とグルタミン酸受容体の反応性（下図、擬似カラー）の増強が起こり、それが2時間にわたって持続する（文献より）。

参考文献

1. Masamizu, Y., Tanaka, Y.R., Tanaka, Y.H., Hira, R., Ohkubo, F., Kitamura, K., Isomura, Y., Okada, T., and Matsuzaki, M. (2014). Two distinct layer-specific dynamics of cortical ensembles during learning of a motor task. *Nat. Neurosci.* 17, 987-994.
2. Hira, R., Ohkubo, F., Tanaka, Y.R., Masamizu, Y., Augustine, G.J., Kasai, H., and Matsuzaki, M. (2013). In vivo optogenetic tracing of functional corticocortical connections between motor forelimb areas. *Front. Neural Circuits* 7, 55.
3. Hira, R., Ohkubo, F., Ozawa, K., Isomura, Y., Kitamura, K., Kano, M., Kasai, H., and Matsuzaki, M. (2013). Spatiotemporal dynamics of functional clusters of neurons in the mouse motor cortex during a voluntary movement. *J. Neurosci.* 33, 1377-1390.
4. Matsuzaki, M., Hayama, T., Kasai, H., and Ellis-Davies, G.C.R. (2010). Two-photon uncaging of gamma-aminobutyric acid in intact brain tissue. *Nat. Chem. Biol.* 6, 255-257.
5. Matsuzaki, M., Honkura, N., Ellis-Davies, G.C.R., and Kasai, H. (2004). Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. *Nature* 429, 761-766.

教授
松崎 政紀



助教
平 理一郎



助教
正水 芳人

