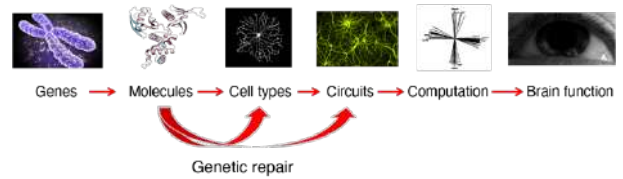


2021年10月に DANDRITE, Dept. of Biomedicine, Aarhus University, Denmark から移動して来る新しい研究室です。視覚神経回路研究の世界拠点を三島に確立することを目指しています。

1. 研究概要

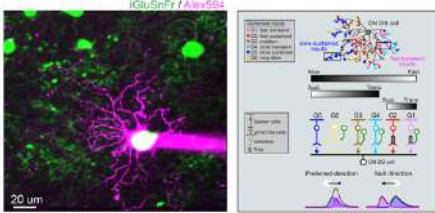
感覚系による外部環境の情報抽出は動物の生存にとって重要です。私たちはマウスやサルの視覚系を遺伝子、分子、細胞種、回路、神経演算、行動などの多階層で研究することにより、感覚機能創発やその基盤構造に関する普遍的原理あるいは多様性を理解することを目指しています。このために、遺伝学、分子生物学、2光子イメージング、電気生理学、トランスシナプス標識、1細胞遺伝子発現解析、機械学習など多様な技術を組み合わせます。このような研究により感覚疾患の原因細胞種の特定やその修復などへの道も拓かれると考えています。



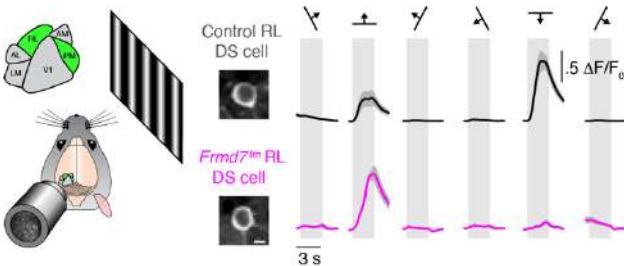
2. 研究背景

視覚運動の方向や速度を検知することは視覚の重要な働きの一つであり、天敵や獲物の察知や空間ナビゲーションに重要です。視覚運動演算は視覚の第一ステージである網膜で行われますが、その神経演算機構や回路発達機構にはまだまだ不明な点が多くあります。また、網膜で処理された運動情報がどのように下流の中枢領域で更に処理されて行動が誘起されるのかは大きな謎です。更には、マウスで解析されてきた視覚情報処理機構がどの程度サルやヒトなどの霊長類で保存されているのかも不明です。私たちは視覚運動情報処理を担う神経回路をモデルとして用いて多階層で研究することにより、神経回路の発達や演算の基本原則に関して遺伝子から局所回路生理、行動まで一貫した理解を得ることを目指します。また最近、ヒトの先天性眼振が網膜の視覚運動情報処理の破綻から生じることを示唆する証拠をマウス研究から得ました。この発見を動機として、マウスとマーモセットの細胞腫や神経回路を生理応答や遺伝子発現のレベルで詳細に比較することで、マウス研究を医学的知見に結び付けるための研究も行います。

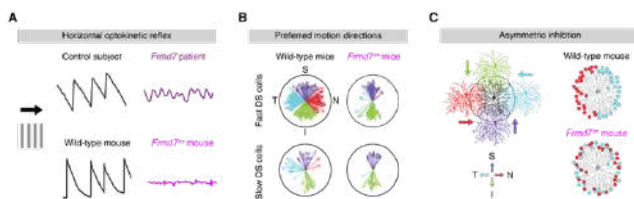
3. 最近の研究の例



摘出網膜の方向選択性細胞の樹状突起から2光子グルタミン酸イメージングを行い、遅く持続的な入力と早く一過性の入力が空間的に分離していることを発見した。数理モデリングにより、この時空間構造が速度と方向へのチューニングを生み出す基盤となっていることが示唆された。Matsumoto A, Briggman KL, Yonehara K. (2019) Spatiotemporally asymmetric excitation supports mammalian retinal motion sensitivity. *Curr Biol* 29: 3277-3288. 博士研究員(松本)の業績



網膜の細胞種特異的遺伝学的操作とマウス視覚皮質からの生体2光子カルシウムイメージングを組み合わせることで、網膜の方向選択性細胞からのシグナルが Rostrolateral (RL) と呼ばれる高次視覚領野に選択的に到達することを発見。視覚情報処理の基盤構造の一端が明らかに。Rasmussen R.*, Matsumoto A.*, Dahlstrup Sietam M, Yonehara K. (2020) A segregated cortical stream for retinal direction selectivity. *Nat Commun* 11: 831. *equally contributed. 大学院生(Rasmussen)の業績



先天性眼振の原因遺伝子である FRMD7 が網膜の水平方向への方向選択性の形成に必須であることを明らかにした。神経疾患の原因細胞腫が同定されたレアな事例となった。重要なことに、マウスとヒトで網膜の運動方向処理を司る神経回路機構が保存されていることが示唆された。Yonehara K, et al. (2016) Congenital nystagmus gene FRMD7 is necessary for establishing a neuronal circuit asymmetry for direction selectivity. *Neuron* 89: 177-193. Selected for "Best of Neuron 2016".

4. 遺伝研での研究テーマの例

1. 神経回路の非対称性を生じさせる分子機構の解明; とりわけ FRMD7 や関連分子の回路発達機能
2. 網膜神経回路による視覚運動情報の処理; とりわけ方向選択性回路の生理応答と基盤構造の解明
3. 上丘における視覚一運動変換; 遺伝学的に標識された上丘細胞種の生理応答、回路構造、行動の連関の探索など
4. 視覚依存性行動の環境適応の遺伝子メカニズム: 野生由来マウス系統の逃避行動の系統差の遺伝子基盤

5. 大脳視覚皮質における情報処理; とりわけ他の感覚刺激や内部感覚とのマルチモーダル統合などに関して
6. マーモセット視覚系(網膜、上丘、大脳皮質)の遺伝学的細胞種と神経回路生理の大規模同定
7. トランスシナプス神経回路標識の新技术開発 (JST さきがけプロジェクト)

5. 代表的な研究業績

Sethuramanujam S[§], Matsumoto A[§], McIntosh JM, Jing M, LiY, Berson D, **Yonehara K**^{*}, Awatramani GB[†]. (2021) Rapid 'multi-directed' cholinergic transmission at central synapses. *Nat Commun* 12: 1374. *§ equally contributed. *shared-corresponding authors.*
博士研究員の業績

Rasmussen R[§], Matsumoto A[§], Arvin S, **Yonehara K**. (2021) Binocular integration of retinal motion information underlies optic flow processing by the cortex. *Curr Biol* Online ahead of print. *§ equally contributed.* **大学院生の業績**

Rasmussen R, **Yonehara K** (2020) Contributions of retinal direction selectivity to central visual processing. *Curr Biol* 30: R897-R903.
大学院生の業績

Rasmussen R.^{*}, Matsumoto A.^{*}, Dahlstrup Sietam M, **Yonehara K**. (2020) A segregated cortical stream for retinal direction selectivity. *Nat Commun* 11: 831. **equally contributed.* **大学院生の業績**

Matsumoto A, Briggman KL, **Yonehara K**. (2019) Spatiotemporally asymmetric excitation supports mammalian retinal motion sensitivity. *Curr Biol* 29: 3277-3288. **博士研究員の業績**

Yonehara K, et al. (2016) Congenital nystagmus gene FRMD7 is necessary for establishing a neuronal circuit asymmetry for direction selectivity. *Neuron* 89: 177-193. *Selected for "Best of Neuron 2016".*

Yonehara K, et al. (2013) The first stage of cardinal direction selectivity is localized to the dendrites of retinal ganglion cells. *Neuron* 79: 1078-1085.

Yonehara K, et al. (2011) Spatially asymmetric reorganization of inhibition establishes a motion-sensitive circuit. *Nature* 469: 407-410.

6. 研究室の性格、目指す教育

視覚神経回路の多階層での理解という共通の課題のもとに、様々な手法を動員して問題解決を行う研究を行っています。そのため、色々な実験技術の習得や、ラボ内や国内、国際コラボをする機会が多くあります。研究において重要な技能、すなわち分野全体を俯瞰し、何が重要な問題なのかを定義し、問題解決への計画立案や実験遂行、データ解析を個人あるいはチームとして行い、プレゼンテーションや論文作成により成果を売り込みフィードバックを受け、申請書を作成して研究費を獲得し次に繋げる、などの一通りの技能を習得していただくことを目指します。とりわけ問題を定義し解決するためには深く長く考え抜くことが重要であり、この習慣は研究以外の仕事でも重要になると考えています。ラボ内では英語を公用語として用い、国際学会に参加して頂くことで、卒業後に海外でも直ぐに通用する国際性を涵養して頂きます。自身のモチベーションに従い、メンタルや体の健康に留意しながら研究を楽しんでやるのが結果として最大限の成長と成果を引き出すことになると考えています。

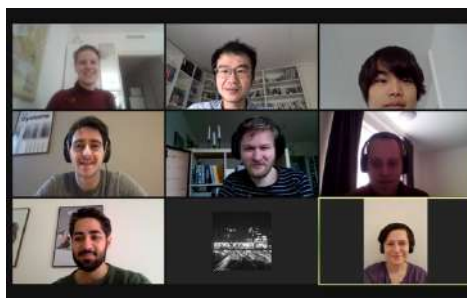
当面は JST さきがけ(2020-2024)と帰国発展研究(2021-2023)からの支援を主な財政基盤としてラボが運営されます。当面はデンマーク・オーフス大学医学部ダンドライト研究所との兼任になりますので、希望者にはデンマークのラボに短期滞在して実験や解析をしていただくことも考慮いたします。兼任終了の 2023 年頃にデンマークのラボメンバーの数名が遺伝研に移籍してくることが想定されています。

7. 連絡先

電話(デンマーク): +45 9350 8084 Eメール: keisuke.yonehara@dandrite.au.dk
 質問にはいつでもお答えしますので、気軽にご連絡下さい。詳しくはHPをご覧ください。
http://www.yoneharalab.com/?page_id=901



オーフス大学の2光子顕微鏡ラボの様子。
同様の設備が遺伝研にも設置される。



オーフス大学のラボの zoom 全体写真。