

本件の取り扱いについては、下記の解禁時間以降でお願い申し上げます。

TV・ラジオ・WEB … 日本時間 平成 30 年 1 月 3 日(水) 午前 2 時

新 聞 … 日本時間 平成 30 年 1 月 3 日(水) 朝刊

平成 29 年 12 月 27 日

成長期の神経の「試運転」を可視化 —赤ちゃんマウスの脳で発見された新しいタイプの自発神経活動—

■ 概要

ヒトをはじめとする哺乳動物の脳では多数の神経細胞がネットワークを形成し、様々な情報処理をおこなっています。神経細胞のネットワークは、胎児期に遺伝情報によって大まかに作られた後、子供の時期に「試運転」(使いながら調整)するステップを経て完成します。しかしながら、試運転の実態はよくわかっていませんでした。

情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所の水野秀信助教、岩里琢治教授らの研究グループは、マウスのヒゲの感覚を処理する神経回路をモデルとして、この課題に取り組みました。マウスをはじめとするげっ歯類のヒゲの感覚を処理する神経は、脳内で対応するヒゲごとに集まって「バレル⁽¹⁾」とよばれるクラスターを形成しています(図 1a, b)。バレルの神経の興奮状態を蛍光タンパク質によって可視化したところ、ネットワークの調整が活発におこなわれる生後 5 日目の赤ちゃんマウスで、同じバレルに属する神経細胞が「ヒゲの刺激なし」で同時に興奮(自発発火)し、全体では「パッチワーク状」に見えることがわかりました(図 1c, d)。一方、ネットワーク完成後の生後 11 日目では同じバレルに属する神経細胞であってもばらばらに興奮(発火)するようになったことから、パッチワーク状の発火はネットワークの試運転中にだけみられる特徴でした。

本研究結果が、子供の脳の発達、および、その破綻による発達障害や精神疾患の理解の基盤になることが期待されます。

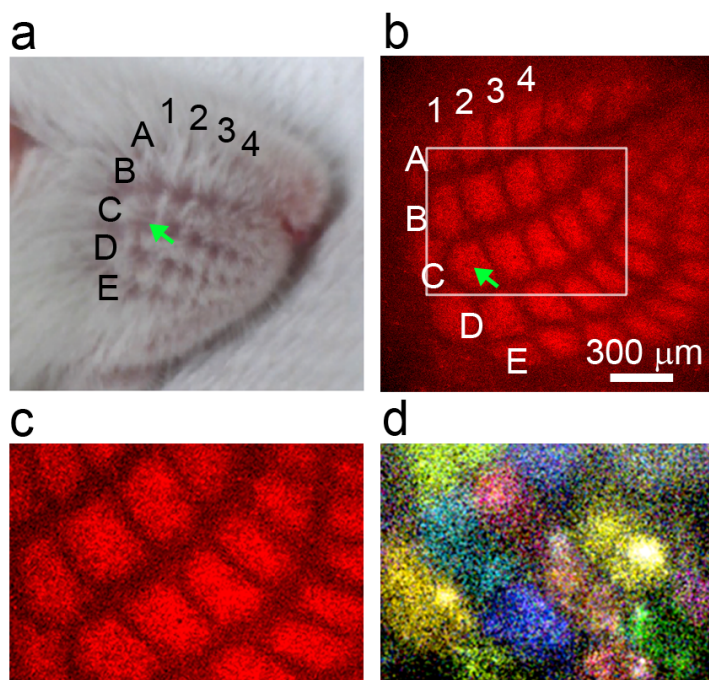


図 1:マウスのヒゲの感覚を処理する神経回路の地図

- (a) マウスの頬の拡大図。それぞれのヒゲには名前が付いており、上から順に A から E、左から順に数字が割り当てられる。例えば矢印はヒゲ C1 と呼ばれる。
- (b) マウスのヒゲの感覚を処理する脳内の神経回路。赤く光って見えるクラスターがバレルと呼ばれる神経集団。バレルは、頬でのヒゲと同じ位置関係で配置している。例えば矢印はバレル C1 と呼ばれ、ヒゲ C1 からの感覚情報の処理を行う数百個の神経細胞が集まってできている。このマウスではバレルが赤色タンパク質で標識されている。
- (c) b の一部を拡大したもの
- (d) 生後 5 日目のマウスの脳で神経細胞がバレル単位でパッチワーク状に自発発火する様子。経時的に発火を観察し、同時に発火した神経に同じ疑似カラーをつけた。

■ 成果掲載誌

本研究成果は、米国科学誌「Cell Reports」に平成 30 年 1 月 2 日（米国東部標準時間）に掲載されます。

論文タイトル : Patchwork-type spontaneous activity in neonatal barrel cortex layer 4 transmitted via thalamocortical projections

（新生児マウスの体性感覚野第 4 層には、視床から伝わるパッチワーク状の自発的神経活動が存在する）

著者 : Hidenobu Mizuno, Koji Ikezoe, Shingo Nakazawa, Takuya Sato, Kazuo Kitamura, Takuji Iwasato

（水野秀信、池添貢司、中沢信吾、佐藤拓也、喜多村和郎、岩里琢治）

■ 研究の詳細

● 研究の背景

ヒトをはじめとする哺乳動物の脳には膨大な数の神経細胞があります。それらが適切につながり、ネットワークとして働くことによって、我々は多様な情報を処理し複雑な行動をとることができます。こうした高性能な神経回路が作られる仕組みを知ることは神経科学の重要な課題です。

哺乳動物の脳では胎児期に遺伝情報によって神経回路が大まかに作られた後、胎児期の後期から子供の時期にかけて、それらを「使いながら調整」して完成させるというステップが必要であることがわかっています。つまり子供の脳では神経回路の「試運転」がおこなわれているわけです。しかしながら、そのときに脳の中で実際に何が起きているのか、言い換えれば、神経細胞がどのように興奮（発火）しているのか、についてはよくわかっていませんでした。

● 本研究の成果

本研究では、マウスのヒゲ感覚を担う大脳皮質体性感覚野⁽²⁾をモデルとしてこの課題に取り組みました（図 2）。

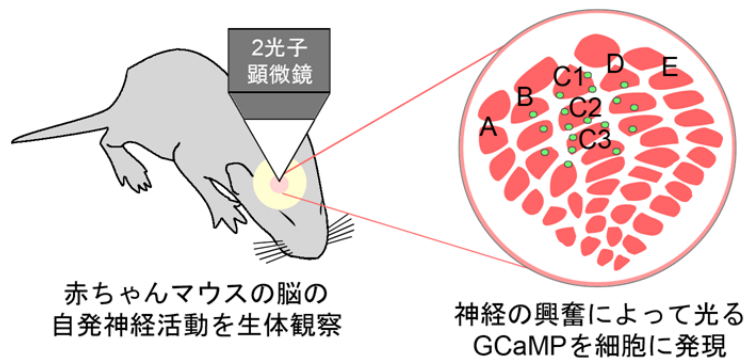


図2：実験の内容

バレルを赤色タンパク質で光らせた上で神経細胞にGCaMPを発現させて、ヒゲから刺激が入らない状態で、二光子顕微鏡を用いて神経細胞の興奮を観察しました。

夜行性動物であるマウスは優れたヒゲ感覚をもっていて、個々のヒゲからの感覚情報を処理する数百個の神経細胞は体性感覚野において集まって「バレル」とよばれる構造を形成します。バレル神経の活動パターン（発火パターン）を観察するために、神経細胞の興奮によって緑色に光る GCaMP⁽³⁾を発現させて二光子顕微鏡⁽⁴⁾を用いて観察したところ、神経回路の調整が活発におこなわれる生後 5 日目の赤ちゃんマウスでは、ヒゲの刺激なしに体性感覚野の神経細胞がバレル毎に同期して発火することがわかりました(図3、図4左)。

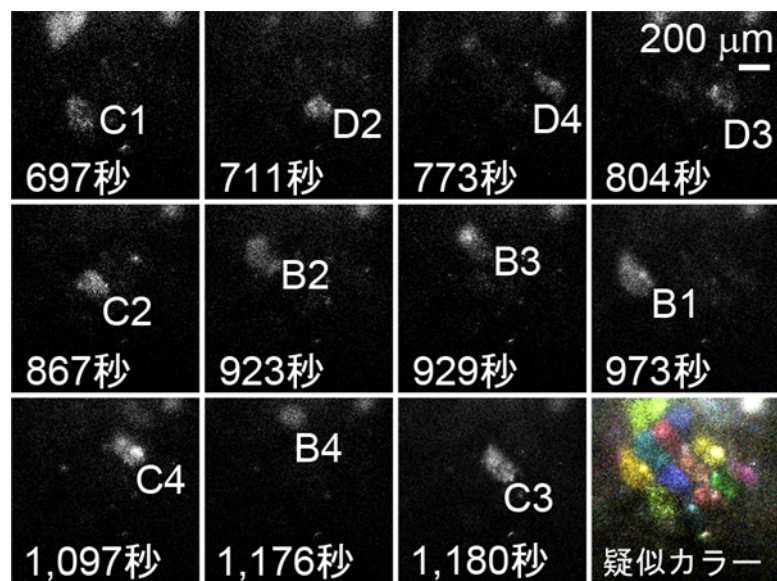


図3：赤ちゃんマウスの脳で見つかったパッチワーク状の自発的神経活動

生後 5 日齢の赤ちゃんマウス（イメージング中、ヒゲは何にも触れていない）の体性感覚野における、1,200 秒間の経時的イメージングの例。発火した（緑色に光った）バレルが白色で示されている。例えば左中図はイメージング中の 867 秒目にバレル C2 が発火したことを示す。異なる時間でそれぞれのバレルが独立に発火したことがわかる。11 枚の白黒画像に異なった疑似カラーを付けて合成すると、パッチワークのような画像が得られる（右下）ことから、この新規の活動を「パッチワーク活動」と名付けた。

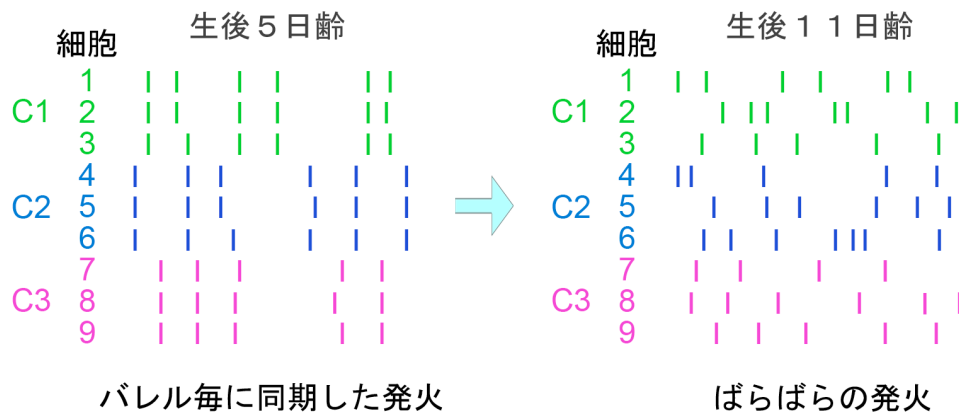


図4： 回路の調整がおきている時期に同じバレルに属する神経細胞は同時に発火する。

生後 5 日齢では同じバレルに属する神経細胞は同時に発火(活動)する。一方、生後 11 日齢では同じバレルの神経細胞もばらばらに発火する。同じバレルに属する神経細胞の発火パターンを同じ色で示した。

この新しいタイプの自発的神経活動は体性感覚野全体でみるとパッチワーク状に見えることから、「パッチワーク活動」と名付けました(図 3)。一方、ネットワーク完成後の生後 11 日目では同じバレルの神経細胞であってもばらばらに発火して(図4右)、パッチワーク型の発火パターンが消失することから、パッチワーク活動はネットワークの調整に重要な役割を担うことが示唆されました。

● 今後の期待

ヒトを含む高等動物の赤ちゃんの脳の中では神経回路の試運転がおこなわれています。そうした試運転によって脳の神経回路が調整されて、完成していきます。その仕組みを明らかにすることは、正常な子供の脳の発達の理解、および、その破綻による発達障害や精神疾患の理解につながることを期待されます。

■ 用語解説

(1) バレル

げっ歯類の体性感覚野において 1 本のヒゲからの入力进行处理する神経回路の集団(ユニット)。バレルは頬におけるヒゲの配置と同じ配置をする。高等動物の神経回路が形成され機能するしくみの解明のための優れたモデルとして有名。

(2) 体性感覚野

ヒゲからの触覚情報は脳皮質では最初に体性感覚野で処理される。体性感覚野はマウスの大脳皮質の大きな領域を占めるが、その中でもヒゲに対応する領域は特に大きいことから、夜行性動物であるマウスにおけるヒゲ感覚の重要性がわかる。

(3) GCaMP

GCaMP は細胞内カルシウム濃度の上昇に反応して緑色の蛍光を出すタンパク質であり、ノーベル賞の対象となった緑色蛍光タンパク質(GFP)を基に中井淳一博士(現・埼玉大学教授)らによって開発された。神経細胞が発火すると細胞内のカルシウムの濃度が上昇するため、GCaMP の蛍光変化を観察することで神経細胞の活動の様子がわかる。本研究では GCaMP 遺伝子は体性感覚野第 4 層の神経細胞に導入された。

(4) 2 光子顕微鏡

生きた動物の脳深部の蛍光を観察できる顕微鏡。長波長の光を使用することで脳の奥深くの蛍光タンパク質を励起することができる。

■ 研究体制と支援

本研究は、国立遺伝学研究所形質遺伝研究部門 岩里琢治研究室にて、山梨大学医学部・大学院総合研究部生理学講座神経生理学教室 喜多村和郎研究室との共同研究としておこなわれました。

科学研究費補助金(15K14322, 16H06143, 16K14559, 15H04263, 15H01454)、新学術領域「スクラップ&ビルドによる脳機能の動的制御」(16H06459)、武田科学振興財団、新潟大学脳科学研究所共同利用・共同研究(2017-2923)からのご支援に感謝いたします。

■ 問い合わせ先

<研究に関すること>

- 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 形質遺伝研究部門
教授 岩里琢治(いわさと たくじ)

<報道担当>

- 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 リサーチ・アドミニストレーター室
清野 浩明(せいの ひろあき)