

2025年4月10日

本件の報道については、下記の解禁時間以降でお願い申し上げます。

報道解禁時間 … 日本時間 2025年4月15日(火)午後8時00分

## “ものを見る”ために重要な抑制性神経伝達物質GABAの網膜での働きを解明

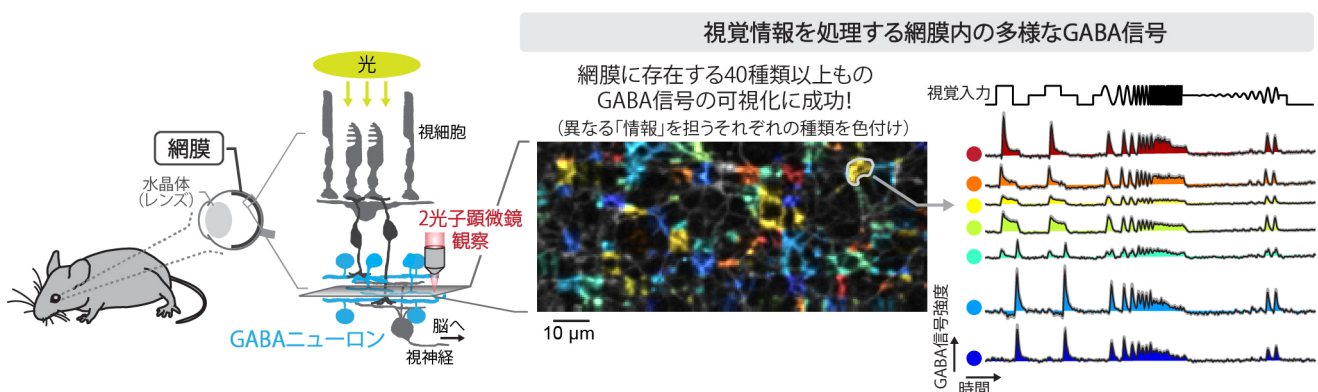
### ■ 概要

本研究は、網膜内でのGABA( $\gamma$ -アミノ酪酸)の多様な役割を世界で初めて明らかにしました。GABAは中枢神経系の主要な抑制性神経伝達物質<sup>(注1)</sup>であり、神経回路の興奮性を調整することで情報処理に重要な働きをするほか、その伝達異常は様々な神経疾患の原因となることが知られています。しかし、GABA信号の多様性については不明でした。

研究グループは、新たに開発した蛍光GABAセンサー「iGABASnFR2」<sup>(注2)</sup>を用い、ネズミの網膜のGABA信号を2光子顕微鏡で観察しました。これにより、40種類以上もの多様なGABA信号を一網打尽に可視化することに世界で初めて成功しました。機械学習や数理モデルを駆使した解析によって、個々のGABA信号が視覚的な動きや輪郭など異なる視覚情報の抽出を担うことを明らかにしました。網膜にはいくつもの神経伝達物質が存在しますが、GABAが機能的に最も多様であり、私たちが知覚する豊かな視覚世界を形成する基盤となっていると考えられます。この成果は、神経伝達物質の動態と機能の理解を深めるだけでなく、GABA異常が関与する神経疾患の新たな治療法デザインへの道を開くものと期待されます。

本成果は、国立遺伝学研究所/オースタ大学生物医学部DANDRITE研究所の松本彰弘助教、米原圭祐教授、米国カリフォルニア大学サンディエゴ校/ハワードヒューズ医学研究所Loren L. Looger教授らとの国際共同研究によるものです。

本研究は、2025年4月15日に「Nature Neuroscience」に掲載されます。



図：網膜での視覚情報処理に貢献する40種類以上ものGABA信号の可視化、同定に成功

(左図)網膜は、眼球の底(脳側)に張り付いたシート状の神経組織です。外界からの光は、角膜や水晶体で屈折し、網膜に結像すると、視細胞で神経信号に変換され、網膜内の多種多様なニューロンによる処理を経て、視神経を介して脳へと伝送されます。(右図)こうした網膜での情報処理に重要なGABAニューロンについて、GABA信号を可視化し、機械学習などの数理解析を活用することで、40以上もの機能的に異なる種類が存在することを明らかにしました。

## ■ 成果掲載誌

本研究成果は、国際科学雑誌「Nature Neuroscience」に2025年4月15日(日本時間)に掲載されます。

論文タイトル:

Functionally distinct GABAergic amacrine cell types regulate spatiotemporal encoding in the mouse retina

著者:

Akihiro Matsumoto (松本彰弘)、Jacqueline Morris、Loren L. Looger、Keisuke Yonehara (米原圭祐)

DOI: 10.1038/s41593-025-01935-0

## ■ 研究の詳細

### ● 研究の背景

ニューロン間での情報のやり取りは、多種多様な神経伝達物質が担います。とりわけGABA(γ-アミノ酪酸)は、脊椎動物の脳における主要な抑制性神経伝達物質です。GABAを放出する(GABA作動性)ニューロンは、興奮性ニューロンに比べて数が少ないものの、神経回路の興奮性を調節し、回路演算に多様性を生み出す役割を果たします。GABA伝達の異常は、自閉スペクトラム症や認知障害など、様々な神経疾患の原因になることが分かっています。

脊椎動物の網膜は、生体からそのまま取り出し、生体と同じように入力(光刺激)に対する出力(神経活動)を記録、解析することのできる優れたモデルです。網膜は、視覚系の感覚器官であり、ものの形や色、動きなど様々な視覚情報を抽出し脳へと伝送します。こうした情報処理には、網膜内層のGABA作動性ニューロンであるアマクリン細胞が重要とされますが、これまではGABAの動態を直接的に測定する手法がなく、機能的同定がされてきませんでした。

### ● 本研究の成果

研究グループは、米国カリフォルニア大学サンディエゴ校のLoren L. Loogerラボと協同して、網膜でのGABA信号の機能的作用を明らかにしました。米国ハワード・ヒューズ医学研究所GENIEプロジェクトで新たに開発されたGABAセンサーとして機能する蛍光タンパク質「iGABASnFR2」を網膜に用い、高い空間解像度での観察が可能な2光子顕微鏡イメージングによるGABA信号の可視化を行いました。取得したGABA信号の大規模データを、機械学習による特徴抽出<sup>(注3)</sup>、確率モデルによるクラスタリング、情報理論などの数理解析を活用し、40種類以上もの放出動態の異なるアマクリン細胞を同定しました。さらに、それぞれが明暗、物体の形、動きなど異なる視覚情報を担っており、視野の安定化や視線の制御など視覚機能に寄与することが示唆されました。網膜にはいくつもの神経伝達物質が存在しますが、GABAが機能的に最も多様であり、私たちが知覚する豊かな視覚世界を形成する基盤となっていると考えられます。

### ● 今後の期待

神経伝達物質の理解は、脳などの中枢神経系がどのように働くのか、という神経科学の根本的な謎を解き明かす助けとなります。とりわけ、GABAは情報演算において抑制という重要な役割を果たしており、その作用不全は様々な神経疾患の原因とされています。今後は、それらの疾患と関連する脳の領域へも同様の機能同定を試みることで、GABAニューロンのタイプごとに個別化された治療、という新たな治療法デザインの開発につながる可能性があります。

## ■ 用語解説

### (注1) 神経伝達物質

アミノ酸や神経ペプチド、モノアミン、一酸化窒素など、ニューロン間での化学的な情報伝達を介在する物質。ニューロン間の接合部(シナプス)において、シナプス前細胞(情報の送信側)から放出され、シナプス後細胞(受信側)の受容体で受け取られる。神経伝達物質の種類ごとに作用が異なっており、例えば、アミノ酸の一種であるグルタミン酸が介する神経伝達では、正電荷をもつ陽イオンを細胞内へ流入が生じるため、後細胞の興奮(活動の活性化)が促進される。一方、GABAによる神経伝達では負電荷をもつ陰イオンの流入が生じるため、後細胞へ抑制性の信号が伝達される。

### (注2) 蛍光タンパク質「iGABASnFR2」

米国ハワード・ヒューズ医学研究所GENIEプロジェクトで開発された蛍光タンパク質。GABAと結合すると緑色蛍光の強度が増加するセンサーとして機能する。iGABASnFR2の遺伝情報を搭載したアデノ随伴ウイルスを眼球内に注入し、網膜内層の神経細胞に感染させ、細胞膜にiGABASnFR2を発現させることで、網膜におけるGABA信号の網羅的な可視化に成功した。

### (注3) 機械学習による神経活動の特徴抽出

ニューロンには非常に多くの異なる種類が存在し、それぞれ発現する受容体、イオンチャネル、神経突起の構造、シナプス入力など様々な特性に応じて神経活動の動態が異なっている。それら異なるニューロンを同定するために、神経活動データに存在する“顕著”な特徴を、確率モデルを用いて統計学的に推測、抽出する数理解析手法。本研究では、GABAニューロンの視覚刺激に対する大規模神経活動データから、機械学習を活用して顕著な視覚応答特徴を推定し、クラスタリング分類を行った。

## ■ 研究体制と支援

本研究は、情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 多階層感覚構造研究室、およびデンマーク王国オーフス大学生物医学部 DANDRITE研究所(いずれも米原圭祐教授が主宰)において、松本彰弘助教が中心となり、米国カリフォルニア大学サンディエゴ校/ハワードヒューズ医学研究所Loren L. Looger研究室との協同体制によって行われました。

本研究は、松本彰弘助教がVELUX FONDEN (27786)、科研費(23K19412)、JST戦略的創造研究推進事業さきがけ(JPMJPR2489)、糧食研究会(2023A12)、成茂神経科学研究助成基金から支援を受け、米原圭祐教授がLundbeck Foundation (DANDRITE-R248-2016-2518; R344-2020-300)、European Research Council Starting Grant (638730)、Novo Nordisk Foundation (NNF15OC0017252; NNF20OC0064395)、科研費(20K23377; 22K21353; 23H04241; 24H02311)、中外創薬科学財団、第一三共生命科学研究振興財団、持田記念医学薬学振興財団、三菱財団、東レ科学振興会、内藤科学技術振興財団の支援を受けて行われました。

## ■ 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 多階層感覚構造研究室

教授 米原 圭祐 (よねはら けいすけ)

メール: keisuke.yonehara@nig.ac.jp

<報道担当>

● 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 広報室

メール: prkoho@nig.ac.jp

配付先

文部科学記者会、科学記者会、三島記者クラブ