
生体情報研究系
DEPARTMENT OF INFORMATION PHYSIOLOGY

●概要

分子生物学的研究により神経系の機能素子やシナプスの研究が飛躍的に進む一方、脳機能イメージングの進歩により大脳皮質等の機能局在の研究が進んでいる。しかしマイクロとマクロのレベルをつなぐ神経回路でどのように情報が処理されているかについては未解明な事が多く残されている。本研究系では、脳における情報処理機構をトップダウンとボトムアップの両面から研究している。

●Outline

Molecular approach has been very successful in identifying and elucidating functional elements and their functions, and imaging techniques have provided a large amount of information of the functional localization of the cerebral cortex and other brain structures. It remains largely unknown, however, how information is processed in the neuronal networks, which connect the microscopic and macroscopic levels of the brain. In the Department of Information Physiology, both of top-down and bottom-up approaches are taken to investigate the mechanism of information processing of the brain.

<目次>

感覚認知情報研究部門 P.43
神経シグナル研究部門 P.45
神経分化研究部門 P.49
(時系列生命現象研究領域)

Division of Sensory and Cognitive Information P.43
Division of Neural Signaling P.45
Division of Developmental Neurophysiology P.49
(Department of Development Differentiation and Regeneration)

感覚認知情報研究部門 Division of Sensory and Cognitive Information

職員 (Staff)



教授 小松 英彦

静岡大学理学部卒，大阪大学大学院基礎工学研究科博士課程修了，工学博士。弘前大学医学部助手，同講師，米国 NIH 客員研究員，電子技術総合研究所主任研究官を経て平成6年10月から教授（併任），平成7年4月から現職。
専攻：神経生理学。

Professor: KOMATSU, Hidehiko, PhD

1982 Completed the doctoral course in Osaka University. 1982-1988 Hirosaki University. 1985-1988 National Eye Institute, U.S.A. 1988-1995 Electrotechnical Laboratory. 1995 Professor, NIPS.
Speciality: Neurophysiology

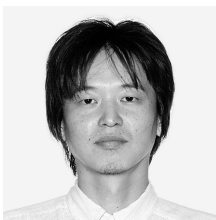


准教授 伊藤 南

大阪大学基礎工学部卒，同大学大学院基礎工学研究科博士課程修了，工学博士。理化学研究所フロンティア研究員，米国ロックフェラー大学博士研究員を経て平成10年1月から現職。
専攻：神経生理学。

Associate Professor: ITO, Minami, PhD

1989 Completed the doctoral course in Osaka University. 1989-1994 Riken Institute. 1994-1998 Rockefeller University. 1998 Associate Professor, NIPS.
Speciality: Neurophysiology



助教 郷田 直一

京都大学工学部卒，同大学大学院人間・環境学研究科博士課程修了，博士（人間・環境学）。(株)国際電気通信基礎技術研究所研究員を経て平成15年9月から現職。
専攻：視覚心理物理学。

Assistant Professor: GODA, Naokazu, PhD

1998 Completed the doctoral course in Kyoto University. 1998-2003 ATR. 2003 Assistant Professor, NIPS.
Speciality: Visual Psychophysics

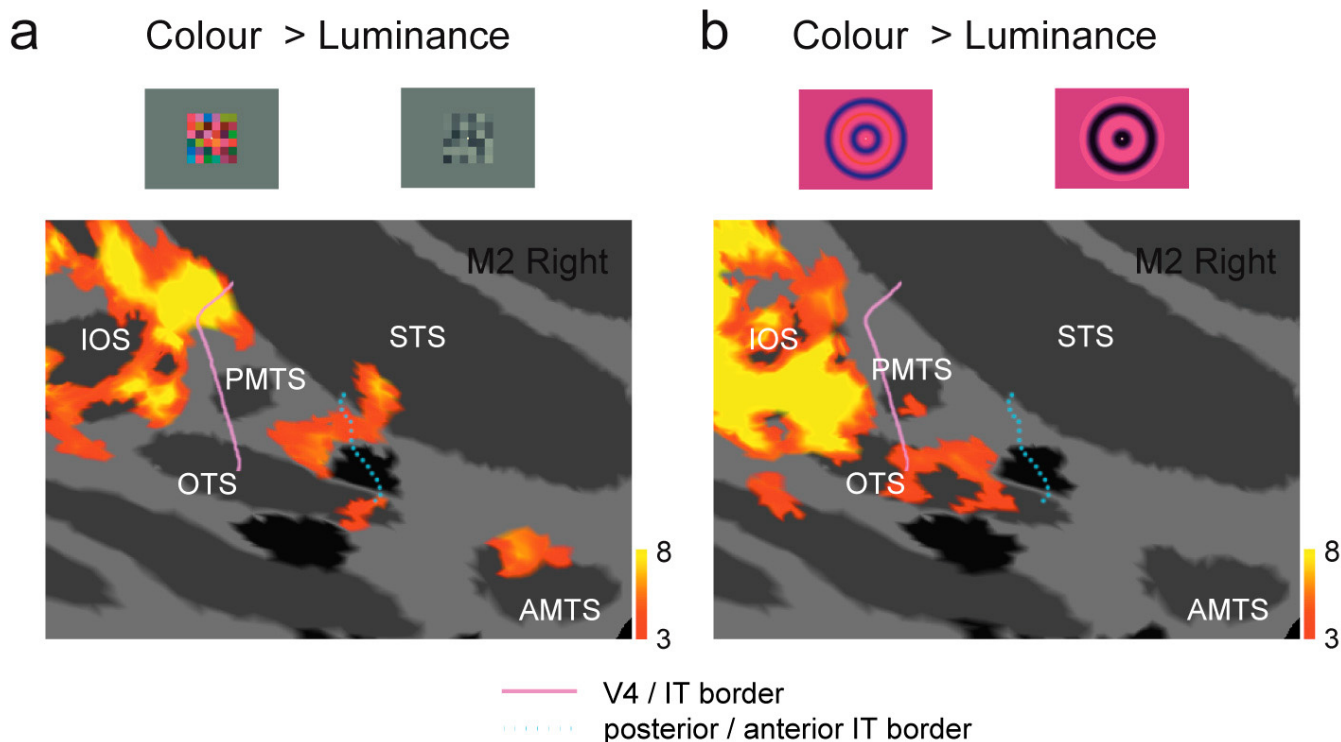
研究内容

感覚認知情報部門は視覚および視覚認知の神経機構を研究対象としている。主にサルの視覚野からニューロン活動を記録し，ニューロンの刺激選択性や，異なる種類の刺激への反応の分布を調べることで，視覚情報の脳内表現を明らかにすることを試みると共に，さまざまな行動課題時のニューロン活動を分析することにより，それらの視覚情報が知覚や行動にどのように関係しているかを調べている。また最近無麻酔のサルの機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) による視覚関連脳活動の解析を進めている。具体的な課題としては

- (1) 物体の表面の属性(色や明るさ)が大脳皮質でどのように表現されているか，
 - (2) それらの情報がどのように知覚や行動に関係しているか，
 - (3) 視野の離れた場所に存在する要素刺激を統合して一つの物体として認知する仕組み，
 - (4) さまざまな向きや局所の輪郭の情報がどのように組み合わせられて図形パターンが表現されるか，
- といった問題に関して実験を行っている。

Research works

The main purpose of this division is to study the neural mechanisms of visual perception. The human visual system is a complicated parallel and distributed system where several neural structures play different roles, but are still able to generate a unified and integrated percept of the outer world. This system also has sophisticated mechanisms that enable reconstruction of three-dimensional structures from two-dimensional retinal images. To understand the neural substrates of these abilities in our visual system, we are recording neuronal activities from the primary visual cortex and extrastriate visual areas. We are analyzing the stimulus selectivity of neurons to determine the representation of various kinds of visual features, such as color, motion, shape and depth. We are also studying the dynamics of visual information processing in the cortex by analyzing the temporal pattern of neural activities. In addition, to explore the ways in which various visual features contribute to visual perception, psychophysical experiments are conducted in this laboratory.



サル下側頭皮質(IT)は色情報処理において重要な役割を果たしている脳領域である。本研究ではサル IT において色情報がどのように分布しているかを機能的 MRI を用いて明らかにした。図は二種類の視覚刺激 (a: モンドリアン刺激, b: グレーティング刺激)を用いて得られた色選択的活動を示したものである。色選択的活動は IT 前部及び後部のそれぞれ数 mm の小領域に局在していた。IT 前部の活動はモンドリアン刺激によってのみ観察され、IT 後部の活動は両刺激によって観察されたがその位置は異なっていた。これらの結果は、IT には色選択性の高い小領域が複数存在し、それらは刺激選択性において異なっていることを示している。

Inferior temporal (IT) cortex in monkey plays an important role in color processing. However, little is known about how colour information is distributed in these cortical regions. We explored the distribution of colour-selective activity in alert macaque monkeys using functional magnetic resonance imaging (fMRI) with two types of stimuli: a multicoloured ('Mondrian') pattern (a) and a colour grating (b). We found that colour-selective activities in the IT cortex are not distributed uniformly, but are localized in discrete regions, each extending several millimetres in the anterior or posterior part of the IT cortex. The colour-selective activation in the anterior IT was observed only with the Mondrian stimuli, whereas the colour-selective activation in the posterior IT was observed with both the Mondrian and grating stimuli, with little overlap. These findings suggest that there are multiple subregions with differing stimulus selectivities distributed in the IT cortex.

神経シグナル研究部門 Division of Neural Signaling

職員 (Staff)



教授 井本 敬二

京都大学医学部卒，医学博士。国立療養所宇多野病院医師，京都大学医学部助手，講師，助教授，マックス・プランク医学研究所研究員を経て，1995年4月から現職。
専攻：神経生理学。

Professor: IMOTO, Keiji, MD, PhD

Graduated from Kyoto University Faculty of Medicine. Medical Staff, National Utano Hospital. Instructor, Lecturer, and Associate Professor, Kyoto University Faculty of Medicine. Research Associate, Max-Planck-Institut für medizinische Forschung. 1995 Professor, NIPS.
Specialty: Neurophysiology



准教授 古江 秀昌

九州工業大学大学院情報工学研究科博士課程修了，情報工学博士。佐賀医科大学助手，九州大学医学研究助手，助教を経て，2009年2月から現職。
専攻：神経生理学。

Associate Professor: FURUE, Hidemasa, PhD

Graduated from Kyushu Institute of Technology Graduate School of Computer Science and System Engineering. Research Associate, Saga Medical School. Research Associate and Assistant Professor, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences. 2009 Associate Professor, NIPS.
Specialty: Neurophysiology

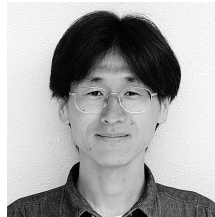


助教 山 肩 葉子

京都大学大学院医学研究科博士課程修了，医学博士。京都大学医学部助手，ロックフェラー大学研究員を経て，1991年9月より現職。
専攻：生化学，神経化学。

Assistant Professor: YAMAGATA, Yoko, MD, PhD

Graduated from Kyoto University Graduate School of Medicine. Research Associate, Kyoto University Faculty of Medicine. Postdoctoral Fellow, The Rockefeller University. 1991 Assistant Professor, NIPS.
Specialty: Biochemistry, Neurochemistry

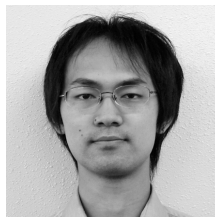


助教 佐竹 伸一郎

名古屋大学大学院理学研究科博士課程修了，博士(理学)。三菱化学生命科学研究科博士研究員，科学技術振興事業団 CREST 研究員を経て，2002年9月より現職。
専攻：神経生理学。

Assistant Professor: SATAKE, Shin'Ichiro, PhD

Graduated from Nagoya University Graduate School of Science. Postdoctoral Fellow of Mitsubishi Kagaku Institute of Life Sciences, Research Fellow of CREST (JST). 2002 Assistant Professor, NIPS.
Specialty: Neurophysiology



生理研研究員 加勢 大輔

総合研究大学院大学生命科学研究科博士課程修了，博士(理学)。2009年4月より現職。
専攻：神経生理学。

NIPS Postdoctoral Fellow: KASE, Daisuke, PhD

Graduated from The Graduate University for Advanced Studies School of Life Sciences. 2009 Postdoctoral Fellow, NIPS.
Specialty: Neurophysiology



研究員 歌 大介

九州大学大学院医学系学府博士課程単位取得退学。2010年4月より現職。
専攻：神経生理学。

Postdoctoral Fellow: UTA, Daisuke

Graduated from Kyushu University Graduate School of Medical Sciences. 2010 Research Fellow, NIPS.
Specialty: Neurophysiology

研究内容

神経シグナル部門では，神経細胞間および局所神経回路を形成する細胞集団における情報処理のメカニズムを，主に電気生理学的な立場から解析している。また，分子の異常と個体の異常を結びつけるひとつの手段として，自然発症の遺伝子変異もしくは遺伝子改変モデル動物などを用い，複雑な生体システムにおける分子の機能を明らかにしてきている。実験手法としては脳のスライスおよび *in vivo* パッチクランプ法を用いて，神経回路の機能を系統的に検討している。またカルシウム・カルモデュリン依存性キナーゼ II の遺伝子改変マウスの機能解析を行っている。その他に，分子・細胞レベルからの神経回路理解に向けて，コンピュータを組み込んだ実験(ダイナミッククランプ法)や

計算論的なアプローチなども導入しつつある。

主に現在行っている研究は以下のとおりである。

(1) 電位依存性カルシウムチャネルの異常により起こる神経疾患の病態解明

本チャネルの異常により、ヒト、マウスで小脳失調症やてんかんなどの神経疾患が起こることが知られている。しかし変異がいかに神経疾患を起こすかに関してはほとんど知見がない。われわれはいろいろな測定方法をあわせて用い、単一の分子の異常が脳機能にどのような影響を与えるかを検討している。

カルシウムチャネルに変異があるてんかんモデルマウスの *tottering* マウスでは、視床から大脳皮質へのフィードフォワード抑制が顕著に障害されていることを明らかにした(図1)。

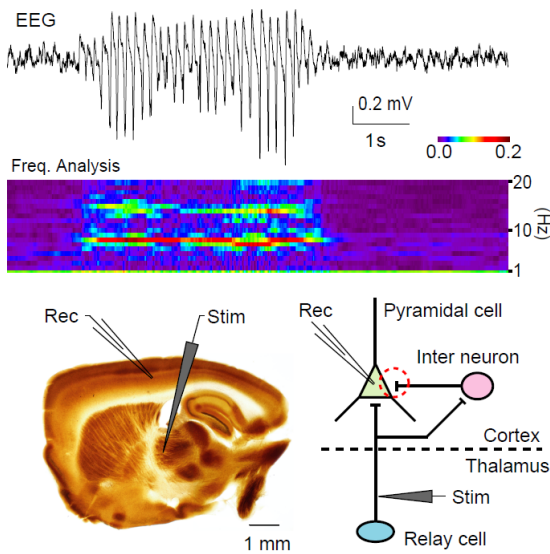


図1. Tottering マウスの欠神発作の脳波(上)。この脳波を周波数解析すると発作中は 6 - 7 Hz の周波数成分の増強が見られる(中)。大脳皮質と視床を結ぶ神経線維を保った脳スライス標本(下左)。Tottering マウスでは、視床から大脳皮質細胞への 2 シナプス性抑制性入力低下していた(下右、赤破線部)。

Figure 1. EEG of a tottering mouse during absence seizure (top). Frequency analysis of this EEG shows enhanced spectrum around 6 - 7 Hz during the absence seizure (middle). A brain slice preparation in which the connection between the thalamus and the cerebral cortex is preserved (bottom left). The disynaptic inhibitory input to cortical cells from the thalamus was reduced in tottering mice (bottom right, red dashed circle).

(2) *In vivo* パッチクランプ法を用いた痛覚抑制機構とその異常の解明

独自に開発した *in vivo* パッチクランプ法を用い、感覚情報、特に痛みや痒みの伝達と、未だ不明なことの多いその抑制機構を解明している(図2)。痛みや痒み情報の中枢への入り口である脊髄後角細胞から記録を行い、生理的な刺激によって誘起される興奮性および抑制性シナプス応答を詳細に解析し、脊髄内における抑制回路を同定している。また、脳幹青斑核からの *in vivo* パッチクランプ法の開発に成功し、脊髄へ下行性に投射す

るノルアドレナリン神経を介した抑制機構、さらに、これら内因性抑制系を対象に鎮痛薬や抗搔痒薬の評価を行っている。また、末梢神経(A δ やC線維)におけるNaチャネルの解析や行動薬理的、免疫組織学的解析を併せて行って統合的な解析を行うとともに、神経因性やガン性疼痛の発症メカニズムの解明もを行っている。

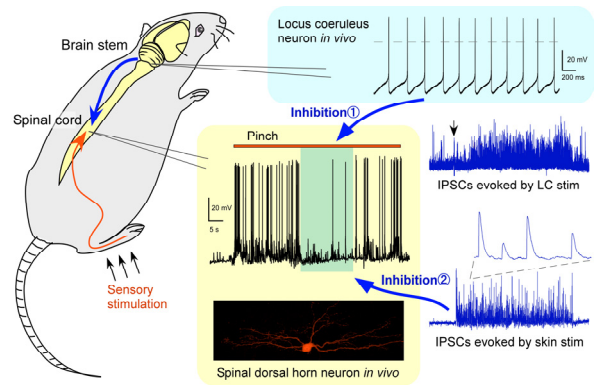


図2. 脳幹および脊髄からの *in vivo* パッチクランプ記録法。痛覚刺激によって発生した脊髄後角細胞の活動電位の抑制機構。①青斑核から下行性にノルアドレナリン神経を介して、②皮膚への触刺激によって、GABA 作動性抑制性シナプス応答(IPSC)が賦活化された。

Figure 2. *In vivo* patch-clamp analysis of inhibitory mechanisms of nociceptive transmission. Activation of locus coeruleus neurons resulted in an inhibition of spinal nociceptive transmission by enhancement of inhibitory synaptic responses. Cutaneous innocuous stimuli also elicited a barrage of inhibitory synaptic responses in the spinal dorsal horn.

(3) 異種シナプス間拡散性クロストークの分子的基盤

神経細胞は、シナプスを介して単一方向のみならず逆行性や拡散性にも情報を伝達する可能性が指摘されている。私たちは、①脳幹の下オリーブ核から小脳プルキンエ細胞へ投射する登上線維の反復刺激に伴い、籠細胞から同じプルキンエ細胞に入力する GABA 作動性シナプス伝達が一過性に抑制されることを発見し、②この異種シナプス抑制は、登上線維終末から拡散したグルタミン酸が籠細胞の軸索終末に存在する AMPA 受容体を活性化することにより惹起されていることを報告した。現在、この“拡散というユニークな情報伝達機構”が、神経細胞やグリア細胞のグルタミン酸輸送体(EAAT4, GLAST, GLT-1)によって制御されるメカニズムを追究している(図3)。

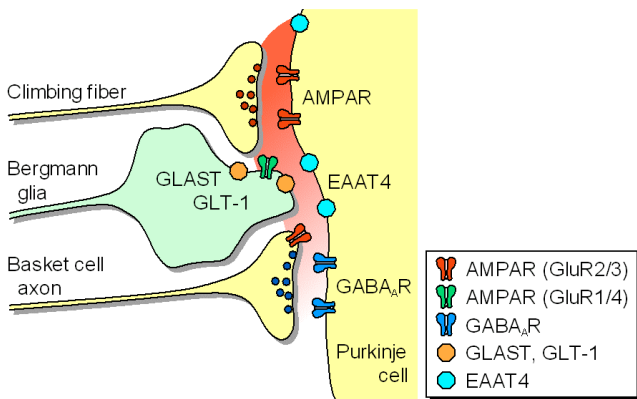


図3. 登上線維から放出されたグルタミン酸は、拡散して籠細胞の前シナプス性 AMPA 受容体 (GluR2/3) に作用することにより、籠細胞の GABA 放出を阻害する。グルタミン酸のシナプス外拡散は、グルタミン酸輸送体 (EAAT4/GLAST/GLT-1) によって厳密に制御されている。
Figure 3. Glutamate released from the climbing fibers diffuses from the synaptic cleft and activates presynaptic AMPA receptors (GluR2/3) of the basket cell terminals, leading to inhibition of GABA release from the basket cells. Extrasynaptic glutamate concentration is controlled by glutamate transporters (EAAT4/GLAST/GLT-1).

(4) 蛋白質リン酸化によるシナプス可塑性, 学習・記憶の制御
 Ca^{2+} /カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ II α (CaMKII α) は、特に海馬に多く存在する蛋白質リン酸化酵素で、脳機能の調節、中でもシナプス可塑性, 学習・記憶の制御に重要な役割を果たすと考えられている。我々は、CaMKII α のキナーゼ活性をなくした不活性型ノックインマウス [CaMKII α (K42R)] を作製し、その解析を行うことにより、CaMKII α による蛋白質リン酸化が脳機能に果たす役割を解析している。CaMKII α (K42R) ノックインマウスでは、CaMKII α の蛋白発現や刺激によるシナプス部への移行が保たれているにも拘わらず、海馬シナプス可塑性, 海馬依存性の学習・記憶が強く障害されていた (図4)。現在、これら障害に関わる分子メカニズムの解明と、海馬以外が関与する学習・記憶への影響について研究を重ねている。

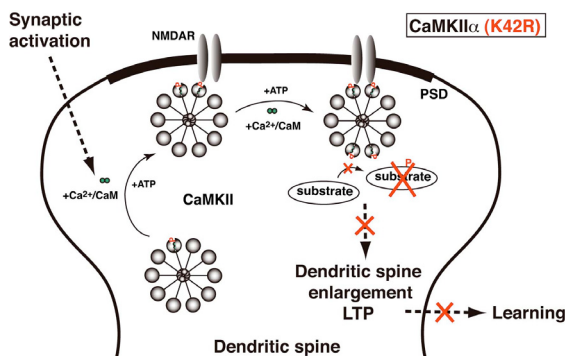


図4. CaMKII α キナーゼ活性による海馬シナプス可塑性, 学習・記憶の制御。不活性型 CaMKII α (K42R) ノックインマウスでは、シナプスの活性化の際に、CaMKII α のシナプス部への移行は起こるが、そこで基質蛋白質をリン酸化できないために、樹状突起スパインの増大やシナプス

の長期増強が起こらず、また、学習・記憶も成立しない。

Figure 4. Kinase activity of CaMKII α is essential for hippocampal synaptic plasticity and behavioral learning. In the kinase-dead CaMKII α (K42R) knock-in mouse, synaptic activation induces binding of Ca^{2+} /CaM to CaMKII α and its postsynaptic translocation, but CaMKII α (K42R) cannot phosphorylate substrate proteins, and therefore, dendritic spine enlargement, long-term potentiation and behavioral learning are all impaired.

Research works

Our main interest lies in elucidation of the mechanism of transduction and integration of neural information in the nervous system. More specifically, we are trying to understand the basic properties of neural information processing between neurons or among a group of neurons constituting a local network. We are also interested in the pathophysiological mechanism how a single gene mutation leads to a symptom (such as ataxia, epilepsy and learning and memory deficits), particularly in Ca^{2+} channel mutant and Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II α mutant mice. Additionally, we have recently started to make a computational approach, incorporating computer-based neurons into brain slice measurements (dynamic clamp), together with computational simulation of network functions. The following are currently ongoing major projects.

(1) Studies of neurological disorders caused by calcium channel mutations. Mutations of the voltage-gated calcium channels are associated with neurological disorders of human and mice, which include cerebellar ataxia and some forms of seizure disorders. We study the relation how a single mutation causes neurological manifestations, mainly using brain slice preparations.

Recently, we identified a dramatic impairment in the neural circuit of feedforward inhibition in the thalamocortical projection in epileptic calcium channel mutant mice *tottering* (Fig. 1).

(2) Analysis of inhibitory synaptic circuits in the spinal dorsal horn and its plastic change. We investigate the modulatory mechanism of spinal nociceptive transmission by using *in vivo* patch-clamp recording techniques from spinal dorsal horn and locus coeruleus neurons (Fig. 2). The underlying mechanism for the development of chronic pain is also a topic of our current interest.

(3) Transmitter diffusion-mediated crosstalk between heterologous neurons. We previously reported that the excitatory transmitter glutamate diffused from climbing fibers (CFs) [projection to cerebellar Purkinje cells (PCs) from the inferior olive in the brain stem] presynaptically inhibited the GABAergic information flow from basket cells to the same PCs. Recently, we found that glutamate transporters (EAAT4/GLAST/GLT-1) take unique part in determining the degree of CF-induced inhibition by

influencing the glutamate concentration in the route of its intersynaptic diffusion (Fig. 3).

(4) Role of protein phosphorylation in neuronal functions. Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II α (CaMKII α) is an enzyme that adds phosphates to a variety of protein substrates to modify their functions. It is believed to be an essential mediator for activity-dependent synaptic plasticity and memory functions.

We recently generated a kinase-dead CaMKII α (K42R) knock-in mouse, and found that both hippocampal synaptic plasticity and behavioral learning are severely impaired in this mutant mouse (Fig. 4). We are now trying to analyze further molecular mechanisms for such impairments and examine other aspects of learning and memory in the K42R knock-in mouse.

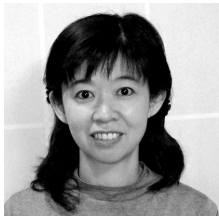
神経分化研究部門
Division of Developmental Neurophysiology

岡崎統合バイオサイエンスセンター
時系列生命現象研究領域
Department of Development
Differentiation and Regeneration,
OKAZAKI INSTITUTE FOR
INTEGRATIVE BIOSCIENCE

兼務

職員 (Staff)

教授 吉村 由美子
(生理学研究所兼務)



大阪府立大学卒, 大阪大学大学院医学研究科修士課程終了, 同博士課程修了, 医学博士, 日本学術振興会特別研究員(大阪バイオサイエンス研究所), 名古屋大学環境医学研究所助手, ソーク生物学研究所研究員, 名古屋大学環境医学研究所准教授を経て平成21年2月から現職。
専攻: 神経生理学。

Professor (concurrent, NIPS): YOSHIMURA, Yumiko, PhD
1989 Graduated from Osaka Prefecture University. 1995 Completed the doctoral course, Osaka University, Faculty of Medicine. 1995 Postdoctoral Fellow, Osaka Bioscience Institute. 1997 Assistant Professor, Nagoya University. 2006 Associate Professor, Nagoya University. 2009 Professor, NIPS.
Speciality: Neurophysiology

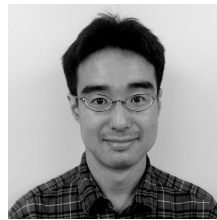
准教授 東島 眞一
(生理学研究所兼務)



東京大学理学部生物化学科卒, 同大学院博士課程修了, 理学博士。基礎生物学研究所助手, 科学技術振興事業団さきがけ研究専任研究員, ニューヨーク州立大学ストーニーブルック校客員研究員を経て平成15年11月から現職。
専攻: 神経生理学, 発生神経科学。

Associate Professor (concurrent, NIPS):
HIGASHIJIMA, Shin-ichi, PhD

1989 Graduated from University of Tokyo, Faculty of Science. 1994 Completed the doctoral course in Science, University of Tokyo. 1994 Research Associate, National Institute for Basic Biology. 1996 PREST Researcher. 1998 Research Scientist, State University of New York at Stony Brook. 2003 Associate Professor, NIPS.
Speciality: Developmental Neurobiology, Neurophysiology

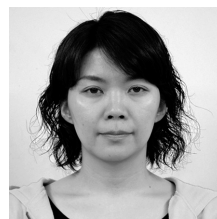


助教 森 琢磨

京都大学理学部卒, 同大学院理学研究科博士課程修了, 博士(理学)。京都大学霊長類研究所博士研究員, ソーク研究所博士研究員を経て, 平成21年3月より現職。
専攻: 神経生理学, ウイルス学。

Assistant professor: MORI, Takuma, PhD

Graduated from Faculty of Science, Kyoto University. Completed the doctoral course in Science, Kyoto University. Postdoctoral fellow, Primate Research Institute, Kyoto University. Research associate, Salk Institute for Biological Studies. Assistant Professor, NIPS.
Speciality: Neurophysiology, Virology



生理研研究員 足澤 悦子

総合研究大学院大学生命科学研究科卒, 理学博士。平成18年4月から現職。
専攻: 神経解剖学。

NIPS Postdoctoral Fellow: TARUSAWA, Etsuko, PhD

2006 Graduated from School of Life Science, the Graduate University for Advanced Studies. 2006 Postdoctoral Fellow at NIPS.
Speciality: Neuroanatomy

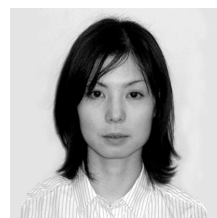


研究員 木村 有希子

埼玉大学卒, 東京大学理学系研究科修了, 理学博士, 生理研研究員を経て平成19年4月から現職。
専攻: 発生生物学。

Postdoctoral Fellow: KIMURA, Yukiko, PhD

1999 Graduated from Saitama University. 2004 Completed the doctoral course in biological sciences, the University of Tokyo. 2004 Research fellow, NIPS.
Speciality: Developmental Biology

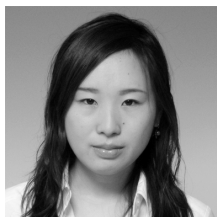


生理研研究員 石川 理子

大阪大学基礎工学部卒, 大阪大学生命機能研究科博士課程終了, 理学博士。日本学術振興会特別研究員を経て, 平成21年4月から現職。
専攻: 神経生理学。

NIPS Postdoctoral Fellow: ISHIKAWA, Ayako, PhD

2008 Completed the doctoral course in Osaka University. 2008 Research Fellow, JSPS. 2009 Postdoctoral Fellow, NIPS.
Speciality: Neurophysiology



研究員 佐藤 千恵

早稲田大学教育学部卒，総合研究大学院大学生命科学研究科修了，理学博士。平成22年4月から現職。

専攻：神経生理学。

Postdoctoral Fellow: SATOU, Chie, PhD

2005 Graduated from Waseda University. 2010 Completed the doctoral course in the Graduate University for Advanced Studies.

Specialty: Neurophysiology

研究内容

(1) 大脳皮質視覚野の神経回路の解析

大脳皮質の中でも一次視覚野は，個々の細胞の視覚刺激に対する反応選択性やコラム構造が明確であるため，脳機能とシナプス・神経回路の関係を直接対応付けて解析するのに適した脳領域であると考えられる。そこで，我々は，マウスやラットの大脳皮質視覚野から作成したスライス標本を用い，複数の細胞からの同時ホールセル記録法，ケージドグルタミン酸によるレーザーสキャン局所刺激法等を組み合わせ，その神経回路を解析し，以下のような成果を上げている。1) 2/3層錐体細胞へ入力を送る細胞の空間分布を調べた結果，興奮性結合している錐体細胞ペアは，別の2/3層錐体細胞や4層細胞からも高い割合で共通の興奮性入力を受けており，非常に微細なスケールの神経回路網を形成している結果を得た。2) 興奮性錐体細胞の単発発火によって，近傍の別の錐体細胞に非常に短潜時の抑制性反応が生じることを見出した。2/3層において解析した結果，錐体細胞の軸索が抑制性細胞の樹状突起・細胞体を介さずに，直接抑制性細胞の軸索終末を活性化し，伝達物質を放出させるという全く新しいタイプの回路による抑制反応であることが判明した。現在，このようなシナプス・神経回路の特性や制御機構の解析をさらに進めると共に，視覚情報処理における役割を明らかにするために，遺伝子工学的手法を併用した解析や，麻酔動物を用いた視覚生理実験を行っている。

(2) 大脳皮質視覚野の経験依存的発達メカニズム

個々の一次視覚野ニューロンは，特定の視覚刺激に選択的に反応するが，この反応選択性を作り出す機能的神経回路の形成には，遺伝的に定められた神経結合形成と，生後の視覚体験に依存した可塑的調整の2つの段階がある。このため，生まれた時点では未熟な選択性は，発達に伴い成熟する。我々は，視覚反応の経験依存的な発達機構を明らかにするために，様々な発達段階にある動物および暗室飼育等により視覚入力を操作した動物，分子生物学的手法により特定の分子の発現を制御した動物の視覚野を用いて，その神経回路やシナプス可塑性および視覚反応可塑性を調べている。

(3) 運動機能の基盤となる神経回路の形成

神経回路は，転写因子の発現と活動依存的な修飾機構により規定される個々のニューロンにより構成される。特定のニューロンは神経回路機能に見合った特性(イオンチャネルによる膜興奮性や伝達物質の種類)を獲得する。発生過程において個々のニューロンが生まれ神経機構が成立するメカニズムを，トランスジェニックゼブラフィッシュなどを用いて解析している(東島准教授ほか)。

Research works

1. Analysis of the neuronal circuits in visual cortex

Primary visual cortex is one of the best areas to study the relationship between brain functions and synapses/neural circuits, because the visual responsiveness of each neuron and the functional columnar structures are well characterized in this area. Therefore, we have analyzed the synapses and neuronal circuits in this cortical area, and clarified their basic properties. For example, we tested for fine-scale specificity of connections in rat visual cortex using cross-correlation analyses of synaptic currents evoked by laser scanning photostimulation. Recording simultaneously from adjacent layer 2/3 pyramidal cells, we found that when the cells were connected they shared inputs from individual excitatory neurons in layer 4 and layer 2/3. Thus, excitatory connections from layer 4 to layer 2/3 and within layer 2/3 form fine-scale assemblies of selectively interconnected neurons. To characterize connection properties further and elucidate the role of the fine-scale circuit in visual information processing, we are currently conducting electrophysiological analyses of neural circuits using slice preparations prepared from transgenic mice in which cells responding to particular visual stimulation can be visualized by fluorescent proteins expressed in an activity-dependent manner.

2. The activity-dependent developmental of visual responsiveness and neuronal circuits

It is known that visual function matures under the strong influence of postnatal experience. We have been examining the effect of manipulation of visual inputs on the development of synaptic connections and neuronal circuits, to unravel the synaptic mechanisms of activity-dependent maturation of cortical functions.

3. Neuronal basis of locomotion and its development

Recent molecular genetic studies suggest that the expression of transcription factors in the developing spinal cord helps determine the morphological and physiological properties of neurons. Using the zebrafish preparation, we have been examining the electrophysiological and morphological properties of neurons specified by individual or sets of transcription factors.

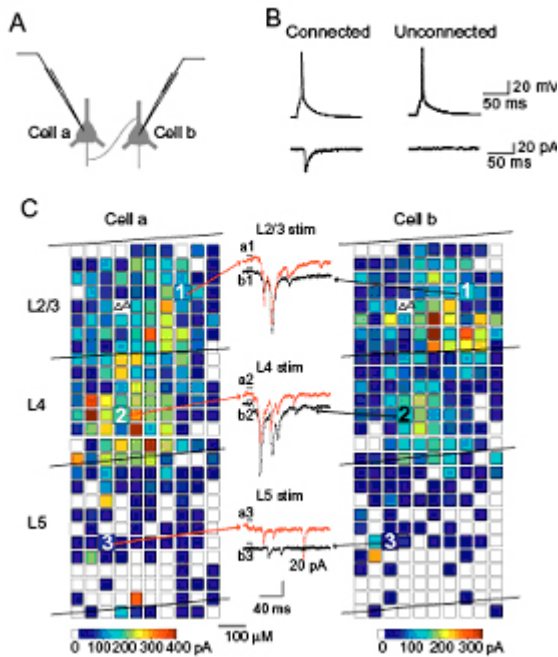


図1 ケージドグルタミン酸を用いた光刺激法による局所神経回路の解析

シナプス結合がみられた 2 個の 2/3 層錐体細胞への興奮性入力のマップを左右にそれぞれ示す。2 つの△は記録したニューロンペアの位置を示す。中央は矢印で示した場所の刺激に伴い 2 個の細胞から同時に記録された EPSC の例。興奮性結合しているペアにおいては、2/3 層刺激および 4 層刺激による EPSC のタイミングがかなり一致している。マップ上の各口で示した部位をそれぞれ刺激したときに生じた EPSC の大きさを擬似カラー表示している。

Analyses of photostimulation-evoked excitatory postsynaptic currents (EPSCs) simultaneously recorded in a pair of layer 2/3 pyramidal neurons that was synaptically connected.

For each of the two cells, reconstructions of the locations of photostimulation sites (coloured squares) relative to the locations of laminar borders and cell bodies of recorded pyramidal neurons (triangles) are shown. The colour of each square indicates the sum of amplitudes of EPSCs that were observed in response to photostimulation at that site.

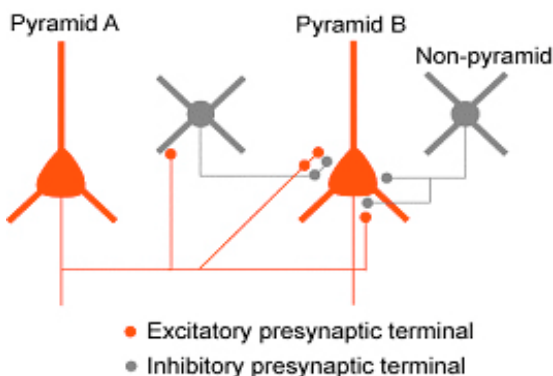


図2 抑制性細胞の細胞体・樹状突起ドメインをバイパスする錐体細胞間の抑制性伝達

Inhibition between nearby pyramidal neurons via inhibitory synaptic terminals

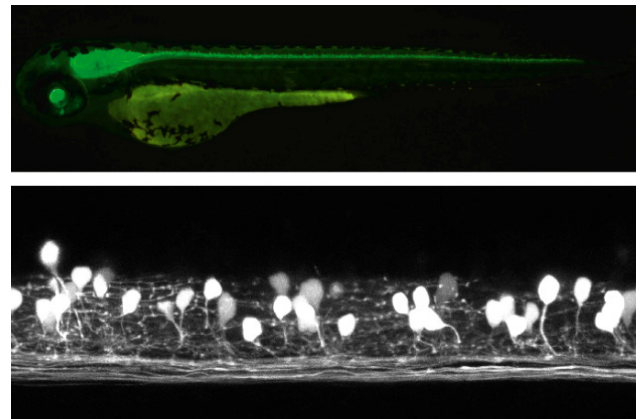


図3 生きたままニューロンを蛍光タンパクの発現によって可視化したトランスジェニックゼブラフィッシュ。上図は通常の蛍光写真。下図は共焦点顕微鏡画像。

Studies with zebrafish as a model system to understand molecular mechanisms underlying development of neuronal wiring and neurophysiology of locomotion.

In the transgenic zebrafish, a class of interneurons are easily identified by fluorescence of GFP in live animals. The upper panel is an image using a regular fluorescent microscope. The bottom panel is an image by a confocal microscopy.