

セミナー報告

1. Color-Related Signals in the Primate Superior Colliculus

Brian J. White (クイーンズ大学)

(2009.4.6)

Color is important for segmenting objects from backgrounds, which can in turn facilitate visual search in complex scenes. However, brain areas that control overt visual orienting (i.e., saccadic eye movements) are not believed to have access to color (Schiller et al., 1979), despite massive visual corticotectal projections (Lock et al. 2003), which include areas traditionally associated with color processing (e.g., V4). Here, we show the first evidence that neurons from the intermediate layers of the monkey superior colliculus (SC), a critical structure for both overt and covert visual orienting (Fecteau & Munoz, 2006; Ignashchenkova et al., 2004), can respond to pure chromatic stimuli with the same magnitude as a maximum contrast luminance stimulus.

In contrast, neurons from the superficial SC layers showed little color response. Crucially, visual onset latencies were approximately 30ms longer for color, implying that luminance and chrominance information reach the SC through distinct pathways, and that the color response cannot be due to residual luminance signals. Furthermore, these differences in visual latency translated directly into differences in saccadic reaction time (SRT) between color and luminance, which closely match SRT differences reported in humans (White et al., 2006). These results demonstrate that the saccadic eye movement system can signal the presence of pure chromatic stimuli only one stage from the brainstem premotor circuitry that drives the eyes.

2. ヒト聴覚野における雑音下の音信号処理

Auditory processing under noisy environments in the human auditory cortex

岡本秀彦 (ドイツ ミュンスター大学 生体磁気研究室)

(2009.4.13)

日常生活において、通常ヒトは様々な必要な音声情報と、不必要な音声情報を同時に受け取っている。しかしながら、我々は簡単に自分に必要な音情報を不必要なものから分離、解析することが可能である。今回、さまざまな周波数特性を持つ雑音を用いて、それらの雑音が、類似または非類似の周波数特性を持つ刺激音にどのような効果をもたらすか、また、注意 (Attention) が、異なった潜時を持つ 3 つの聴覚誘発磁場成分 (auditory steady state (25 ms), N1m (100 ms), sustained-field (300-700 ms)) に、どのような効果をもたらすか、を脳磁図を用いて記録計測した。その結果、注意は聴覚野における神経活動を賦活する (gain effect) だけでなく、その周波数特異性をあげる (sharpening) ことが確認され、また、右半球に比し左半球の神経活動が雑音により抑制されにくい結果が得られた。この結果は左半球が音の系時変化により敏

感であることを反映しているものと考えられる。

1. Okamoto H, Stracke H, Draganova R, Pantev C: Hemispheric Asymmetry of Auditory Evoked Fields Elicited by Spectral versus Temporal Stimulus Change. Cereb Cortex. In press
2. Okamoto H, Stracke H, Zwitserlood P, Roberts LE, Pantev C: Frequency-specific modulation of population-level frequency tuning in human auditory cortex. BMC Neurosci. 10: 1, 2009, online journal.
3. Okamoto H, Stracke H, Pantev C: Neural interactions within and beyond the critical band elicited by two simultaneously presented narrow band noises: a magnetoencephalographic study. Neuroscience. 151(3): 913-20, 2008
4. Okamoto H, Stracke H, Ross B, Kakigi R, Pantev C: Left

- hemispheric dominance during auditory processing in a noisy environment. BMC Biol. 2007 Nov 15; 5: 52, online journal. 2007, .
5. Okamoto H, Stracke H, Wolters CH, Schmael F, Pantev C: Attention improves population-level frequency tuning in human auditory cortex. J Neurosci. 27(39): 10383-90, 2007.
6. Okamoto H, Kakigi R, Gunji A, Pantev C: Asymmetric lateral inhibitory neural activity in the auditory system: a magnetoencephalographic study. BMC Neurosci. 8: 33, 2007, online journal.
7. Okamoto H, Kakigi R, Gunji A, Kubo T, Pantev C: The dependence of the auditory evoked N1m decrement on the bandwidth of preceding notch-filtered noise. Eur J Neurosci. 21(7): 1957-61, 2005.

3. 単一細胞転写産物解析を用いたマーカー遺伝子の検索法

児玉貴史 (Salk 研究所)

(2009.4.13)

神経回路内の特定の神経細胞を同定及び操作する上で、細胞に特異的に発現している遺伝子（マーカー遺伝子）の同定は不可欠である。近年ゲノムスケールの遺伝子発現プロファイルに基づいたマーカー遺伝子の検索が多く試みられているが、適用の範囲は限定されている。その主要な理由は、(1) 解析に十分な数の細胞を選択的に単離することができるケースが限られていること、また (2) 得られた遺伝子発現プロファイルから実際に有用なマーカー遺伝子を効率よく選抜する手段がないこと、である。これらの問題は、単一細胞から遺伝子発現プロフ

ァイルを同定することができれば同時に解決できる。本セミナーでは、単一細胞転写産物解析法を応用したマーカー遺伝子の検索手法について概説する。具体的には、マウスの内側前庭核（水平前庭動眼反射を制御する脳幹の神経核）の様々な細胞群に対するマーカー遺伝子同定の試みについて紹介する。

一時帰国された機会に、神経細胞の遺伝子発現プロフ
ァイリングに関する研究の状況を話していただきます。

4. 生後脳の発達を促す Otx2 の作用

杉山清佳 (Harvard Medical School)

(2009.4.16)

5. 脊髄における痛みの抑制メカニズムスライスパッチ法と

in vivo パッチクランプ法から得られた結果の解釈の相違について

古江秀昌 (神経シグナル研究部門)

(2009.4.23)

10 年ほど前にスライス標本を用いて痛みの研究を始めた頃は、脊髄後角浅層は痛みを伝える一次求心性線維が密に投射していることから、触覚入力を受ける後角深層とは異なり痛み特異的な層であると考えられていた。従って、脊髄スライスに薬物を投与し、表層細胞に誘起される EPSC を抑制するものはすべて鎮痛薬である確信し

ていた。ところが、in vivo パッチクランプ法を開発して同じ後角浅層の細胞から記録を行い、皮膚への生理的感覚刺激を加えると、以外にも痛み刺激のみならず非侵害性の触刺激に応答する細胞が多数観察された。

このことからスライス標本を用いた実験において抑制作用が見られる時に、単純に鎮痛作用があるなどと解釈す

るのは極めて危険であると感じている。In vivo パッチクランプ法は生理的感覚刺激によって誘起されるシナプス応答をモダリティ別に解析できるため、行動学実験とスライス標本などの vitro の実験系の中に位置し、病的なモデル動物や遺伝子操作動物でみられる行動の異常の成

因を、シナプスレベルの変化として容易に説明できると考えている。本セミナーでは、脊髄における痛みの抑制メカニズムを紹介し、in vivo でパッチクランプ法をやると何かできるかをお話したいと思います。

6. フィンランド神経科学セミナー Seminar by Finnish NEURO team

(2009.5.27)

研究交流のため、フィンランドから神経科学の研究チームが来所します。彼らの研究を紹介するためにセミナーを企画しました。是非、御来聴下さい。

14:00-14:30 所長挨拶、生理研の紹介（南部）

14:30-15:30 NEURO team の研究紹介（10 min x 6）

・ Prof. Jari Hietanen (University of Tampere)

Social gaze: How your eyes affect my brain

・ Prof. Mikko Sams (Helsinki University of Technology)

Active hearing

・ Prof. YuanYe Ma (CAS Kunming Institute of Zoology)

The different reference frames used in the primate prefrontal cortex

・ Prof. Synnove Carlson, University of Helsinki

Influence of distraction on neuronal activity in the primate prefrontal cortex

・ Prof. Aapo Hyvarinen (University of Helsinki)

Source separation and causal modeling in EEG/MEG data

・ Dr. Veikko Jousmaki (Helsinki University of Technology, Hari lab)

Natural tactile stimulation in magnetoencephalography

15:30-17:00 生理研見学

7. 触覚による物体の認識は、ヒトの脳でどのように処理されているのか？

北田 亮（心理生理研究部門）

(2009.5.27)

ヒトは手で触れるだけでハサミや腕時計など身近な物体を認識することができます。しかし近年まで触覚の物体の認識に関する能力は見過ごされ、物体の認識を支える脳内メカニズムについてはよく分かっていませんでした。私どもは心理物理学的に得られた知見を手掛かりに、機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) を用いて、ヒトの触覚による物体の認識を支える脳内基盤について調べてきました。本セミナーでは今まで得られた研究成果から、物体の物理的な特徴は強度を持つ特徴と空間的な特徴で分散的に処理され、処理された情報は最終的に視覚の腹側皮質視覚路に収束する可能性についてご紹介したいと思います。

【文献】

1. Ryo Kitada, Ingrid S Johnsrude, Takanori Kochiyama, Susan J. Lederman ‘Functional specialization and

convergence in the occipitotemporal cortex supporting haptic and visual identification of human faces and body parts: An fMRI study.’ Journal of Cognitive Neuroscience (in press)

2. Ryo Kitada, Tomonori Kito, Daisuke N. Saito, Takanori Kochiyama, Michikazu Matsumura, Norihiro Sadato, Susan J. Lederman ‘Multisensory activation of the intraparietal area during the classification of grating orientation: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study’ Journal of Neuroscience (2006) vol. 26, 7491-7501.

3. Ryo Kitada, Toshihiro Hashimoto, Takanori Kochiyama, Tomonori Kito, Tomohisa Okada, Michikazu Matsumura, Susan J. Lederman and Norihiro Sadato ‘Tactile estimation of the roughness of gratings yields a graded

response in the human brain: an fMRI study'

NeuroImage (2005) vol. 25, 90-100.

8. (1) Septal neurons in barrel cortex derive their receptive field input from the lemniscal pathway

(バレル皮質中隔領域に存在するニューロンは毛帯経路から受容野の情報を受け取る)

(2) 大脳基底核で見落としているものの検索

古田貴寛 (京都大学医学研究科高次脳形態学教室)

藤山文乃 (京都大学医学研究科高次脳形態学教室)

(2009.5.28)

(1)

Barrel-related circuits in the somatosensory cortex of rodents process vibrissal information conveyed through the lemniscal pathway. Yet, the origin of vibrissal input to interbarrel regions (septa) remains an unsettled issue. A recurring proposal that never received conclusive experimental support is that septa-related circuits process paralemniscal inputs conveyed through the posterior group of

the thalamus. Here we show that the receptive field of septal cells is independent of paralemniscal inputs, and that septal cells derive their receptive field input from neurons in the dorsal part of the thalamic barreloids. This result provides the missing piece of evidence for a separate pathway of vibrissal information that projects to septal columns of the barrel cortex.

(2)

パーキンソン病やハンチントン病の病態の理解は、大脳基底核ネットワークを直接路・間接路のバランスとして捉えることで大きく進歩してきたが、このロジックが完璧なものではないと感じている研究者は多いと思われる。また、大脳基底核は随意運動の調節のみならず強化学習や報酬系などの高次機能にも深く関わっているということが報告されてきているものの、運動と学習、この両者を同時に実現するための神経回路は未だ見えていない。私たちは従来知られている大脳基底核スキームの中

で見落とされているものを捜している途中であり、その一つの候補として線条体のストリオソーム・マトリックス構造を考えていた。しかし、その検証の過程で、従来の大脳皮質-基底核-視床ループ（大ループ）の他に、共振が観察されている淡蒼球・視床下核を中心としたループ（小ループ）が存在する可能性を思い付き、その検証のための研究を始めたところである。本セミナーでは、私たちの悪戦苦闘ぶりを紹介し、専門家の皆様のご意見を仰ぎたいと考えている。

9. Experience dictates stem cell fate in the adult hippocampus

Alex Dranovsky (Clinical Psychiatry Division of Integrative Neuroscience Columbia University)

(2009.6.4)

コロンビア大学の Dr. Alex Dranovsky は、海馬 neurogenesis とうつ、不安の関係について先駆的な仕事をした Rene Hen Lab から最近独立した研究者兼精神科医で、

淡路で開かれる CREST シンポジウム（大隅典子、宮川剛先生オーガナイズ）の演者として来日しました。多数、御来聴下さい。

10. Excitatory/inhibitory balance and rhythmicity in the cortical network

Maria V. Sanchez-Vives (Instituto de Neurociencias (INA) Barcelona, Spain)

(2009.6.5)

The cerebral cortex generates spontaneous activity in the form of a slow rhythm while maintained in vitro [1]. This activity is organized in alternating up and down states similarly to the cortical activity occurring during anesthesia and slow wave sleep [2]. Different studies of conductance suggest that there is an excitatory / inhibitory balance during up states, although some give a predominant role to inhibition. Previous results from our laboratory suggest that the accumulation of excitatory and inhibitory events at the beginning of up states is remarkably synchronized in the cortex both in vitro and in vivo [3]. The same pattern prevails during the transition from up to down states. The absolute number of detected synaptic events is also compatible with excitation and inhibition being well balanced during up states (Compte et al., Springer, 2009, in press). In this seminar I will also present how the progressive blockade of inhibition affects

different properties of up states as well as their propagation rate, in an attempt to understand how inhibition modulates cortical spontaneous activity.

- [1] Sanchez-Vives, M.V. and D.A. McCormick, Cellular and network mechanisms of rhythmic recurrent activity in neocortex. *Nat Neurosci*, 2000. 3(10): p. 1027-34.
- [2] Steriade, M., A. Nunez, and F. Amzica, A novel slow (< 1 Hz) oscillation of neocortical neurons in vivo: depolarizing and hyperpolarizing components. *J Neurosci*, 1993. 13(8): p. 3252-65.
- [3] Compte, A., Reig, R., Descalzo, V.F., Harvey, M. A., Puccini, G.D., and Sanchez-Vives, M. V. (2008). Spontaneous high-frequency (10-80 Hz) oscillations during up states in the cerebral cortex in vitro. *J Neurosci* 28, 13828-13844.

11. クライオ電子顕微鏡法によるバイオモレキュラーイメージング (Biomolecular imaging by cryo-electron microscopy)

Kazuyoshi Murata (Department of biochemistry and molecular biology, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA)

(2009.6.10)

Cryo-electron microscopy is a unique technique to visualize biomolecules in near-natural environments. However, because of the inherent noisy image, the application of this method has so far been restricted to some protein arrays, such as 2-D crystals of transmembrane proteins or helical tubes of proteins. In my seminar, I will introduce two state-of-the-art technologies to overcome this restriction; cryo-electron tomography (cryoET) and Zernike phase contrast cryo-electron microscopy (ZPC-cryoEM). As an example, I will present the infectious process of P-SSP7 phage on *Prochlorococcus* host cell using cryoET and a structural analysis of epsilon 15 phage at subnanometer resolution using ZPC-cryoEM.

クライオ電子顕微鏡法は、生物分子を自然に近い環境で可視化する唯一の方法である。しかし、本来ノイズの多い像しか得られないことから、これまでこの方法の応用例は、膜貫通タンパク質の二次元結晶やタンパク質のらせん状結晶などの特殊な試料に限られてきた。本セミナーでは、この問題を打開する最新の二つの方法、クライオ電子線トモグラフィー法 (cryoET)、ゼルニケ位相コントラストクライオ電子顕微鏡法 (ZPC-cryoEM) を使った研究例を紹介する。

1. cryoET を使ったファージ P-SSP7 の宿主細胞 *Prochlorococcus* への感染過程。
2. ZPCcryoEM を使った epsilon 15 ファージのサブナノメートル分解能の構造解析。

12. Towards an integrated model of Basal Ganglia

V. Srinivasa Chakravarthy (Department of Biotechnology, Indian Institute of Technology, Madras, India)
(Amari Unit, RIKEN Brain Science Institute)

(2009.6.11)

Basal ganglia (BG) constitute a network of 7 deep brain nuclei involved in a variety of crucial brain functions including: action selection, action gating, reward based learning, motor preparation, timing etc. In spite of the immense amount of data available today, researchers continue to wonder how such a small deep brain circuit performs such a bewildering range of functions. Computational models of BG have focused on individual functions and fail to give an integrative picture of BG function. A major breakthrough in our understanding of BG function is perhaps the insight that activities of mesencephalic dopaminergic cells represent some form of 'reward' to the organism. This insight enabled application of tools from 'reinforcement learning' (RL), a branch of machine learning, in the study of BG function. Of the key pathways that constitute the BG circuit - the Direct and the Indirect Pathways - the function of the latter pathway has been given a variable and tentative interpretation.

Exploration, a key RL mechanism, is shown to have a cortical substrate but no counterpart in BG circuit has been found. We hypothesize that the STN-GPe part of BG is the Explorer and show using simulations, how such an assumption completes the picture. Presenting a series of models describing how BG is involved in control of spatial navigation, reaching, handwriting, saccade generation etc., we outline an approach towards development of an integrated computational model of Basal Ganglia.

大脳基底核は、神経生理学、神経解剖学、臨床神経学ばかりでなく、数理工学からも注目を集めており、ホットな分野の一つです。様々な数理モデルが提唱され、それによって大脳基底核の機能の一端が明らかになりつつあります。Chakravarthy 博士は、現在、理研 BSI の甘利研に滞在しており、今回、生理研を訪問されるので、セミナーをお願いしました。是非、御来聴下さい。

13. 大脳皮質視覚野における特異的神経結合とその発達

吉村由美子 (神経分化研究部門)

(2009.6.26)

大脳皮質一次視覚野の機能発達には生後の視覚体験が重要であることが知られており、その基盤として、視覚野の神経回路が神経活動に応じて調整されることが報告されている。これまでに、我々は、ラット視覚野切片標本を用いた解析を行い、興奮性シナプスで結合している2/3層錐体細胞ペアは、その周辺の細胞からの興奮性入力

を高い割合で共有しており、非常に微細なスケールの神経回路網を形成していることを報告した。今回の昼食セミナーでは、この微小神経回路網形成の視覚体験依存性について、最近の解析結果を紹介するとともに、その機能的役割について議論したい。

14. Zernike Phase Contrast Cryo-EM at Subnanometer Resolution

Wah Chiu (National Center for Macromolecular Imaging, Baylor College of Medicine)

(2009.7.6)

A Zernike phase contrast (ZPC) electron microscope was used to image the known structures of purple membrane 2-D

crystal and $\epsilon 15$ phage particles. The reconstructions of these two specimens show the feasibility of resolving long alpha

helices of the protein subunits at subnanometer resolutions. The ZPC single particle images of $\epsilon 15$ phage particles allows us to obtain a higher resolution structure with lesser number of particles than that determined with conventional images. In a cryo-electron tomography study, post-tomographic

averaging of subtomograms from a single tilt series of ice embedded $\epsilon 15$ phages yields a density map at a resolution better than that with conventional images. These results demonstrate the potential advantages of this novel imaging modality for molecular and cellular structure research.

15. IBRO の活動に関する紹介と脳内時計に関するお話

Marina Bentivoglio (University of Verona, Verona, Italy; IBRO)

(2009.7.10)

国際脳研究機構 IBRO の Secretary General を務めておられますイタリア・Verona 大学の Marina Bentivoglio 教授が生理研を訪問されますので、セミナーをお願いしました。

IBRO の活動に関するご紹介とご自身の研究テーマである脳内時計に関するお話しをしていただきます。多数ご来聴ください。

The International Brain Research Organization (IBRO) and worldwide neuroscience The presentation will briefly highlight the activities of IBRO, the world federation of neuroscience societies, associations, groups (www.ibro.info). IBRO, a non-profit organization, was founded in 1961 (at the birth of the modern era of the “neurosciences”) to facilitate communication among neuroscientists worldwide and to promote scientific exchanges and training in brain research. Since the mid-1990s IBRO has concentrated efforts and resources on the promotion of the neurosciences (and especially the training and networking of young investigators) worldwide, with a special focus on disadvantaged countries of the world. Main IBRO programs will be presented and discussed. Brain clocks, inflammation and ageing Life flows over time, the fourth dimension of life, which shapes our days, months and years, and clocks tick in the brain to measure time. In mammals, biological rhythms are controlled by the suprachiasmatic nuclei (SCN) of the anterior hypothalamus which function as a master biological clock. The SCN thus governs the sleep-wake cycle, as well as of endogenous

rhythms in behavioral, hormonal and immune functions. Other neural cell groups act as “switches” of biological functions. For example, orexin-containing neurons in the dorsolateral hypothalamus play a key role in wake regulation and are involved in circuits underlying the transition from sleep to wake. Despite the wealth of knowledge accumulated in the last years on the regulation of the SCN and brain “switches”, the effect exerted by inflammatory signalling on these cell groups has been relatively neglected, though it can be implicated in diverse pathological and physiological conditions. Paradigmatic is, in this context, a severe neuroinflammatory condition represented by African trypanosomiasis or sleeping sickness. This neglected parasitic disease, which is fatal if uncured, is hallmarked in humans by alterations of the sleep-wake cycle. Findings which implicate a dysregulation of brain clock/s in experimental models of this disease will be discussed. On the other hand, in the context of physiological conditions, a number of data in the last years have pointed out that normal aging is hallmarked by low-grade chronic inflammatory activity, with increased production of proinflammatory cytokines peripherally and in the brain and decreased anti-inflammatory mediators. A puzzling aspect of aging is represented by the frequent dysregulation of endogenous biological rhythms, and especially of the sleep/wake cycle, and data will be presented on aging-related changes of brain clock/s. The talk will thus delineate an itinerary of research focusing on neural-immune interactions in the brain timing machinery.

16. 合同セミナー

Takuma Mori and Edward Callaway, Nelson Spruston, Dan Nicholson, Yael Katz,
Vilas Menon, Jason Hardie, Jackie Schiller, Masanori Murayama

(2009.7.22)

来る 7 月 22 日水曜日の午後 1 時半より, 下記の要領で,
所長招聘セミナーと部門公開セミナーとして, 4 名の先
生方に講演を連続でお願いしました。演者は, IUPS2009
や京都大学国際シンポジウムでの講演の為に来日されて
いる先生方を初めとする最先端のお仕事をされている
方々です。非常に興味深いお話をしていただけたと思い
ます。ご興味ある方は, ぜひ参加していただけますよう
よろしくお願いします。

部門公開セミナー 13:30-14:20

Glycoprotein-deficient rabies virus vector

Takuma Mori and Edward Callaway

Salk Institute for Biological Studies, La Jolla, U.S.A.

We have developed recombinant rabies viruses that can
express various transgenes and are therefore useful for linking
together cell types, connectivity, and function. By introducing
the coding sequence for other genes (than GFP) into the
genome of the glycoprotein-deleted rabies virus, we have
created additional vectors with further utility. New
recombinant rabies viruses include one encoding an
epitope-tagged red fluorescent protein mCherry-myc
(SAD-delta; G-mCherry-myc), and another encoding the
troponin C based calcium biosensor TN-XL (SAD-delta;
G-TN-XL). Both viruses can be used as described previously
for GFP expressing virus, to label specific types of projection
neurons. The SAD-Δ G-mCherry-myc virus has the
additional advantage that it can be used in combination with
GFP expressing transgenic mice or viral vectors. The
SAD-delta; G-TN-XL virus can be used not only to visualize
the morphology of neurons as finely as with SAD-delta;
G-GFP, but it would also allow optical monitoring of the
activity of specific projection neurons or interconnected
populations. These new rabies viral vectors will therefore

enable us to understand morphological and physiological
aspects of neural circuits at a finer scale.

所長招聘セミナー 14:20-15:20

DENDRITIC LOCATION AFFECTS SYNAPTIC
INTEGRATION AND PLASTICITY VIA MULTIPLE
MECHANISMS IN HIPPOCAMPAL CA1 PYRAMIDAL
NEURONS

Nelson Spruston, Dan Nicholson, Yael Katz, Vilas Menon,
Jason Hardie

Dept. Neurobiology & Physiology, Northwestern
University, Evanston, U.S.A

Excitatory synapses contact the dendrites of hippocampal
CA1 pyramidal neurons at a variety of locations. We have
used a combination of patch-clamp recording in hippocampal
slices, serial-section electron microscopy, and immunogold
localization of AMPA and NMDA receptors to study the
properties of these synapses in different dendritic domains of
CA1 neurons. We have also used computational modeling to
develop testable predictions concerning how inputs onto these
dendritic domains are integrated and converted to output
(action potential firing in the axon) and used patch-clamp
recording to understand the mechanisms responsible for
dendritic integration and plasticity in these neurons. This
lecture will describe the results of several studies that have led
to a working model of synaptic integration and plasticity in
CA1 pyramidal neurons. Specifically, we will present
evidence that synaptic specializations and voltage-gated
channels in CA1 dendrites are critical for ensuring that
synapses on disparate dendritic domains can contribute to
output via the axon and that some combinations of inputs are
particularly effective for driving action potential firing or
synaptic plasticity in these neurons.

Coffee break 15:20-15:40

所長招聘セミナー 15:40-16:40

Dendritic processing in neocortical pyramidal neurons

Jackie Schiller

Dept. of Physiology, Bruce Rappaport Faculty of Medicine,
The Technion, Israel

The layer-5 pyramidal neuron receives information from all cortical layers through its elaborated dendritic arborization and conveys the main output of the cortical hemisphere. Understanding the way this neuron is integrating its vast synaptic inputs is fundamental to understanding sensory-motor processing in the cortex. More than 80% of synapses contact the fine dendrites of the tree. In the past decade direct patch-clamp recordings were routinely performed from thicker portions of the dendritic tree. In this talk I will present data from our direct recordings in the fine dendrites of the tree. The integrative properties and plasticity rules will be presented with special emphasis on the importance of NMDA spikes.

部門公開セミナー 16:40-17:30

Top-down inputs drive large dendritic activity with animal behavior

Masanori Murayama

Institute of Physiology, Bern University, Bern, Switzerland

Very little is known about dendritic activity in awake animals and even less about its relationship to behavior. Anatomical and physiological studies have shown that top-down inputs, vital to awake behavior, projects to the upper layers of the cortex where it can synapse onto the tuft dendrites of pyramidal neurons. Here, we measured dendritic calcium activity in layer 5 (L5) pyramidal neurons in the sensorimotor cortex of awake and anesthetized rats following sensory stimulation by using a fiberoptics imaging method. Dendrites of L5 pyramidal cells were bolus-loaded with Oregon Green 488 BAPTA-1 AM. Bi-phasic dendritic responses evoked by hindlimb stimulation were extremely dependent on brain state. In the awake state, there was a prominent slow, delayed response whose integral was ~14 fold larger than in the anesthetized state. These changes were confined to L5 pyramidal dendrites and were not reflected in the activity of layer 2/3 neurons in general. Inactivating a higher cortical brain area, the supplementary motor area (SMA), with tetrodotoxin suppressed dendritic activity as did transecting the region between the two cortical areas. Conversely, stimulation of the same region resulted in increases in dendritic activity. Anterogradely labeling of L5 neurons with a neural tracer in the SMA showed corticocortical projections to primary sensory area. These physiological and anatomical findings demonstrate the SMA drives the large dendritic activity in sensory area. We conclude that during the awake state, top-down connections control the duration of dendritic activity which is functionally related to behavior.

17. 視床下部－交感神経系による糖代謝調節機構 ～神経ペプチド・オレキシンによる作用を中心に～

志内哲也（生殖・内分泌系発達機構）

(2009.7.24)

視床下部は、脳の最深部に位置し、ヒトでは非常に小さな脳領域を占めるに過ぎないが、食欲や性欲、睡眠など、本能行動を司る大変重要な部位である。さらに、情動系や報酬系などの高次脳機能に関わる神経系とも相互

作用して、ヒトの複雑な行動様式と関係が深い。また視床下部は、内分泌系や自律神経系の調節中枢として末梢組織におけるエネルギー代謝を調節し、様々な行動と連動しながら各組織の代謝を制御する。

視床下部による代謝調節作用が注目されるようになったのは、レプチンの発見が大きい。レプチンは、脂肪細胞から血中に分泌され、視床下部に豊富に発現するレプチン受容体に直接作用を及ぼして摂食を抑制するとともに、末梢組織におけるエネルギー消費の亢進を引き起こし、エネルギー代謝を個体レベルで制御する。

その後、視床下部に作用するホルモンや神経ペプチドが次々に発見され、視床下部によるエネルギー代謝調節作用の重要性が改めて注目されるようになった。中でも、神経ペプチドであるオレキシンは、摂食促進物質であるとともに、睡眠・覚醒レベルを制御するという、ユニー

クな役割を有する。さらに、オレキシン遺伝子欠損マウスやオレキシンニューロンが脱落しているナルコレプシー患者が肥満傾向を示すことから、オレキシンは末梢組織でのエネルギー代謝調節にも関与すると考えられる。今回、我々は、オレキシンによるエネルギー代謝調節作用の一部が交感神経系を介することを見出した。そこで本セミナーでは、視床下部によるエネルギー代謝調節機構について簡単に紹介した後、視床下部オレキシンによる交感神経を介した骨格筋における糖代謝調節について報告したい。

18. 質感の知覚と可視化 (Envisioning the material world)

James A. Ferwerda (Munsell Color Science Laboratory, Center for Imaging Science, Rochester Institute of Technology)

(2009.7.24)

Efforts to understand human vision have largely focused on our abilities to perceive the geometric properties of objects such as shapes, sizes, and distances, and have neglected the perception of materials. However correctly perceiving materials is at least as important as perceiving objects, and human vision allows us to tell if objects are hard or soft, smooth or rough, clean or dirty, fresh or spoiled, and dead or alive. Understanding the perception of material properties is therefore of critical importance in many fields. In this talk I will first show how we have been using image synthesis

techniques to develop psychophysical models of material perception that can relate the physical properties of materials to their visual appearances. I will then describe how we have been taking advantage of the limits of material perception to develop new techniques for efficiently rendering complex scenes. Finally I will discuss some recent efforts to develop advanced display systems that allow more realistic visualization of complex objects and materials, and allow hands-on interaction

19. Reinforcement mechanisms in the basal ganglia

Peter Redgrave (Sheffield 大学, 英国)

(2009.7.24)

The basal ganglia are one of the fundamental processing units of the brain and have been associated with processes of reinforcement learning. A strong line of supporting evidence comes from the recording of dopamine (DA) neurones in behaving monkeys. Unpredicted, biologically salient events, including reward cause a stereotypic short latency, short duration burst of DA activity the phasic response. A currently dominant hypothesis is that such responses represent reward prediction errors which are used as teaching signals in

appetitive learning. However, the comparative response latencies of DA neurones (~100ms) and orienting gaze-shifts (150-200ms) indicates that phasic DA responses are triggered by pre-attentive, pre-saccadic sensory processing. The discovery that subcortical sensory structures like the superior colliculus provide the main, if not exclusive short-latency visual inputs to DA neurones is consistent with this view. Therefore, in natural circumstances it is unlikely that the identity of an unexpected event is known at the time of DA

signalling. The limited quality of afferent sensory processing and the precise timing of phasic DA signals, suggests an alternative hypothesis that phasic DA signals may instead reinforce the discovery of sensory events for which the

organism is responsible. In cases where the event is caused by the organism, it is proposed that DA-dependent neural plasticity acts to promote the discovery of novel actions.

20. K2P CHANNEL AND ASSOCIATED PROTEINS: - MOLECULAR AND FUNCTIONAL PROPERTIES -

Florian Lesage (Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire - CNRS, Sophia Antipolis, 06560 Valbonne, France)

(2009.8.7)

今回、国際生理学会参加およびシンポジウムでの発表のために来日されます。この機会を活かして、生理研での講演をお願いしました。

K⁺ channels regulate neuronal signaling, heart rate, vascular tone, and hormone secretion. They also regulate cell volume and K⁺ uptake, and control the flow of salt across epithelia. We have identified a particular class of K⁺ channels, called two-P-domain K⁺ channels (K2P). They produce background conductances that are a major determinant of resting potential and input resistance, two key components of neuronal excitability. K2P channels are targets of many physiological stimuli, including pH and temperature

variations, hypoxia, bioactive lipids, and neurotransmitter modulation. They are also activated by clinically-relevant drugs such as volatile anesthetics and neuroprotective agents. K2P channels interact with trafficking, addressing and scaffolding proteins. The identification of such proteins provides useful information on the cellular and molecular context in which these channels act.

【参考文献】

- ・ J Neurosci (2009) 29: 2528-2533
- ・ J Neurosci (2008) 28: 8545-8552
- ・ Cell (2007) 130: 563-569
- ・ EMBO J (2006) 25: 5864-5872

21. クライオ電子顕微鏡法による生体分子イメージング

村田和義 (Baylor College of Medicine, USA)

(2009.9.3)

22. 電子顕微鏡による生体高分子の立体構造解析

平井照久 (理化学研究所 播磨研究所 放射光科学総合研究センター
構造生理学研究グループ 三次元顕微鏡法研究チーム)

(2009.9.3)

23. 極性輸送の細胞、組織、個体における役割

原田彰宏 (大阪大学大学院医学系研究科・細胞生物学教室
(群馬大学・生体調節研究所・生体情報部門細胞構造分野))

(2009.9.11)

細胞の極性は組織の発生、機能ひいては個体の維持に

も重要な役割を持つ。近年細胞極性に関わる細胞内小胞

輸送（極性輸送）に関わる分子が同定されてきたが、これらの分子の研究は主に培養細胞を用いて行われており、組織や個体における役割は明らかでない。

我々はこれらの分子の組織、個体における機能を調べ

るため、これらの分子を組織特異的に欠損するマウスを作製し、その組織の解析を行ってきた。今回はそれらのマウスの解析の成果について発表したい。

24. Theta oscillations provide temporal windows for local circuit computation in the entorhinal-hippocampal loop

水関健司 (ラトガース大学)

(2009.9.14)

Theta oscillations provide temporal windows for local circuit computation in the entorhinal-hippocampal loop

The engagement of the entorhinal (EC)-hippocampal circuitry is critical for the formation and retrieval of episodic memories. Theta oscillations are believed to play an important role in the coordination of neuronal firing in the EC-hippocampal system but the underlying mechanisms are not known. We simultaneously recorded from neurons in multiple regions of the EC-hippocampal loop and examined their temporal relationships. Theta coordinated synchronous

spiking of EC neuronal populations predicted the timing of current sinks in target layers in the hippocampus. However, the temporal delays between population activities in successive anatomical stages were longer (typically by a half theta cycle) than expected from axon conduction velocities and passive synaptic integration of feed-forward excitatory inputs. We hypothesize that the temporal windows set by the theta cycles allow for local circuit interactions and thus a considerable degree of computational independence in subdivisions of the EC-hippocampal loop.

25. Retinotopic Mapping and Binocular Matching: Functional Studies of Visual System Development in Mice

Jianhua Cang (Department of Neurobiology and Physiology; Northwestern University)

(2009.9.14)

Neurons in the visual system respond to specific features of the visual scene in their receptive fields. The receptive field, characterized by its position, size, orientation/direction selectivity, spatial/temporal preference and ocular dominance, arises from selective and precise wiring between neurons. In this talk, I will present two discoveries that we have made in the functional study of receptive field development. First, we have studied the roles of the molecular guidance cues ephrins and structured activity in the development of retinocollicular maps. By studying the overall structure of the retinotopic maps with intrinsic signal imaging, comparing the

experimental data with a computational model, and determining receptive field structures in several lines of mutant mice, we have revealed the contributions of ephrin-As and activity-dependent mechanisms in retinocollicular map formation. Second, we have demonstrated that activity-dependent changes induced by normal visual experience during the well-studied critical period serve to match eye-specific inputs in the visual cortex, thus revealing a physiological role for critical period plasticity during normal development.

26. Reactivation of Hippocampal Cell Assemblies Following Spatial Learning

Jozsef Csicsvari (MRC Anatomical Neuropharmacology Unit, Oxford)

(2009.9.15)

David Dupret, Joe O'Neill, Barty Pleydell-Bouverie, and Jozsef Csicsvari

The hippocampus is a key brain region for spatial memory. This has been related to the fact that hippocampal principal cells fire in relation to space and these "place cells" collectively provide a map-like representation of the environment, which can be used for solving spatial problems. In order to examine how place cell representations might enable solving spatial memory tasks, we recorded place cell activity in behaving rats during a matching-to-multiple-places task that requires frequent updating of memories for goal locations. The task took place on a cheeseboard maze where rats had to find a set of rewarded wells whose locations changed from day-to-day but stayed fixed within successive learning trials on each day. On each day, rats covered longer distances before finding the rewards during the first trial than in subsequent trials suggesting that rats search for the baited

wells on the first trial, while they rapidly encode and remember locations for the remaining trials. The place-related firing patterns in CA1 region reorganised to over-represent the learnt goal locations whereas such reorganisation did not take place in CA3. Moreover the learning-related CA1 population firing patterns representing learnt locations predict memory performances in subsequent memory retention tests. During learning, place cells that encoded goal locations exhibited a higher sharp-wave/ripple associated firing response compared to those place cells that did not encode goal locations. During the post-learning sleep period, the firing patterns of goal-centric cells exhibited stronger reactivation than other place cells and their reactivation predicted subsequent memory performances. Altogether, these results suggest that reorganisation and reactivation of goal-related population firing patterns sustain spatial learning and memory retention abilities.

27. Intracortical circuitry mechanism underlying self-initiation of voluntary movements

磯村宜和 (理研 BSI)

(2009.9.15)

It is known that motor cortex neurons are activated at a variety of timing during self-initiated voluntary movement. However, how excitatory and inhibitory neurons in distinct cortical layers of motor cortex participate in organizing the voluntary movement has been poorly understood. Here, we performed juxtacellular and multiunit recordings from motor cortex of actively behaving rats to demonstrate temporally and functionally distinct activations of excitatory pyramidal cells and inhibitory fast-spiking (FS) interneurons. Across cortical layers, pyramidal cells were activated diversely for sequential motor phases (e.g., preparation, initiation, execution). In contrast, FS interneurons, including parvalbumin-positive

basket cells, were recruited predominantly for motor execution with pyramidal cells producing a command-like activity. Thus, FS interneurons may underlie command-shaping by balanced inhibition or recurrent inhibition, rather than command-gating by temporally alternating excitation and inhibition. Furthermore, our cross-correlation analysis of multiunit activity suggested that initiation-associated pyramidal cells discharged synchronously with similar and different functional classes of neurons through direct (or indirect) synaptic connections. It implies that these cells do not just initiate voluntary movement but also coordinate sequential motor information.

28. Single-particle reconstruction of a membrane protein in a membrane:

cryo-EM structure of the BK potassium channel

Frederick Sigworth (Yale University)

(2009.9.18)

今回、永山研究室に3ヶ月滞在されました Sigworth 先生のご帰国に際して、先月 Nature に掲載された電子顕微鏡による膜蛋白質構造解析の結果を中心にご講演いただ

くことになりました。

<http://www.nature.com/nature/journal/v461/n7261/full/nature08291.html>

29. Waking Up the Brain

Donald W. Pfaff (The Rockefeller University)

(2009.9.18)

The most powerful and essential force in the central nervous system is 'generalized CNS arousal' (Harvard University Press, 2006). The first part of the talk will give its precise definition and evidence for its existence. Also, a quantitative behavioral assay for mice will be shown, a computer-controlled assay. Then we will look at how generalized CNS arousal mechanisms impact the hypothalamic neurons that are responsible for regulating the first-worked-out mammalian behavior, a female sex behavior (older work reviewed in Drive, MIT Press, 1999). We are

currently working on 4 chemical systems that manage the effect of generalized arousal on sexual arousal: histamine (through H1 receptors), norepinephrine (through alpha 1b receptors), opioid peptides (through mu receptors) and prostaglandin D. Finally, we will consider raising CNS arousal after brain damage, and the possible usefulness of using non-linear dynamics (BioEssays, 2007) to design pulse trains for deep brain stimulation. All of these studies deal with what we consider to be the most fundamental property of vertebrate nervous systems.

30. (1) Second Harmonic Generation イメージングを用いた神経細胞細部での定量的膜電位計測 (2) 蛍光タンパク質を巧妙に用いた生理機能・動態の可視化

塗谷睦生 (慶應義塾大学医学部薬理学教室)

永井健治 (北海道大学電子科学研究所ナノシステム生理学研究分野)

(2009.9.25)

(1) セミナー1

多光子顕微鏡はその応用により、生物学、特に脳科学にこれまでにない多くの知見をもたらして来ました。しかし2光子励起顕微鏡に比べ、その他の多光子顕微鏡技術の生物学への応用はまだまだ遅れをとっています。Second Harmonic Generation (SHG, 光第二次高調波発生) もそのような光学現象の一つと言えます。私達はこれま

でこの SHG イメージングが細胞膜電位の定量的な可視化に利用できる事を示してきました。これを応用すれば、これまで電極を用いた電気生理学的手法での解析が困難であった微細構造における電位の定量的な視化が可能となると期待されます。そこで本セミナーにおいては、この SHG イメージングの神経細胞膜電位計測への応用とその結果についてお話しします。

(2) セミナー2

GFP と言えば 2008 年度のノーベル化学賞の受賞対象

となった分子であり、今や生物学の様々な研究領域で使用されているポピュラーなツールです。とはいえ、まだ

まだその性能を如何なく発揮させて使用している研究者は少ないと言えるかもしれません。我々は GFP の物理化学的特性に基づいてエンジニアリングし、細胞内の様々な機能・動態を可視化するための蛍光プローブを開発してきました。半合理的デザインにより開発された最短波長蛍光を発する群青色蛍光タンパク質 Sirius がその良い例です。Sirius の蛍光は pH 感受性がないため、これまで困難であった酸性環境下でのタンパク質動態追跡を可能にしました。Sirius と CFP などの異なる波長変異体の間で生じる FRET を利用すれば生理機能を可視化するプローブを作ることも可能です。しかしながら、高性能な生理機能プローブを作成するのは容易くはありません。GFP 間 FRET に潜む落とし穴があるからです。そこで、本セミナーでは蛍光タンパク質間 FRET を実践する上で、見落としはけない重要なポイントを解説します。このようなポイントを十分に踏まえた上で合理的設計に基づいて開発された光変換蛍光タンパク質やタンパク質動態

を簡便に定量化する方法、さらには蛍光プローブを迅速に作成するためのワンステップ DNA コンストラクション法などについてもお話しします。

1. W. Tomosugi et al. *Nature Methods* 6 (2009) 351.
2. M. Iwano et al. *Plant Physiol.* 150 (2009) 1322.
3. T. Matsuda, A. Miyawaki and T. Nagai. *Nature Methods* 5 (2008) 339.
4. K. Saito K et al.. *Cell Struct Funct.* 33 (2008) 133.
5. I. Kotera and T. Nagai. *J. Biotechnol.* 13 (2008) 1.
6. K. Takemoto et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104 (2007) 13367.
7. K. Okamoto et al.. *Nature Neurosci* 7 (2004) 1104.
8. T. Nagai et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101 (2004) 10554.
9. T. Nagai et al. *Nature Biotechnol.* 20 (2002) 87.
10. T. Nagai et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98 (2001) 3197.

31. Switching gears: new perspectives on movement control from the zebrafish

David McLean (Northwestern University)

(2009.9.25)

We understand relatively little about how interneurons regulate motoneuron activity during different movements. Here, I will present evidence that interneurons are organized differently from motoneurons, using the spinal control of swimming in young zebrafish as a model. Spinal motoneurons follow the size principle, with more and more cells added to the active pool as zebrafish swim faster. This pattern is not only related to the size of motoneurons, but also to their input resistance and their position in the spinal cord. For spinal excitatory interneurons, cells are also recruited topographically according to input resistance, but not to size. In addition, unlike motoneurons there are switches in the pools of active interneurons during increases in speed. More

ventral excitatory interneurons are inhibited as more dorsal cells are engaged. This inhibition occurs not only between classes of excitatory interneuron, but also within a single class. Thus, increases in movement intensity are achieved by activating more motoneurons, but different interneurons. I will discuss the relevance of this pattern to other vertebrates.

【参考文献】

- ・ McLean et al, (2008). Continuous shifts in the active set of spinal interneurons during changes in locomotor speed. *Nature Neuroscience* 11, 1419-29.
- ・ McLean et al, (2007). A topographic map of recruitment in spinal cord. *Nature* 446, 71-5.

32. 本能機能を司る視床下部ペプチド神経の研究

山中章弘 (細胞生理研究部門)

(2009.9.28)

視床下部は摂食行動, 性行動, 睡眠覚醒などの本能行動の中枢である。これらの本能行動は個体の生存や生物種の維持に極めて重要な機能であるが, それを調節する神経機構については未だに十分解明されていない。視床下部にはペプチドを神経伝達物質として含有する神経が多く存在し, その神経ペプチドが本能機能発現の本態と考えられている。このことは, 神経ペプチド遺伝子の発現調節領域 (プロモーター) を用いると, 特定神経へ外来遺伝子発現を誘導できることを示唆している。これまでに, 緑色蛍光タンパク質, カルシウム感受性タンパク質などを特定の神経に発現する遺伝子改変マウスを作成

し, 電気生理学的解析やカルシウムイメージングを用いて, 神経回路網とその動作機構について明らかにしてきた。しかしながら, 本能行動は個体でのみ生じる現象のため, その回路機能の解明には個体を用いた検証が不可欠である。そこで, 光によって神経活動操作を可能にする分子をペプチド作動性神経に発現させた遺伝子改変マウスを作成し, 神経活動の操作の結果として惹起される行動を解析することによって, その神経回路が担っている生理機能の解明を試みる。現在オレキシン神経を中心にして進めている解析について紹介するほか, 新規神経ペプチド QRFP についても紹介する (予定である)。

33. 「魅力的に科学を伝えるための ABC」"イケてる研究者"になりますか?"

橋本裕子, 三ツ橋知沙 (日本科学未来館科学コミュニケーション推進室)

(2009.10.6)

10 月 6 日 13:30-14:30

岡崎コンファレンスセンター小会議室

日本科学未来館より講師をお招きして, 研究者が一般向けにイベントを行う際にどのようなことを注意すべきか, また研究アウトリーチの意義について講演していただきます。

講師: 日本科学未来館科学コミュニケーション推進室
科学コミュニケーター

橋本裕子, 三ツ橋知沙

主催: 岡崎 3 研究所アウトリーチ活動連絡委員会

34. 自閉症スペクトラム障害における自己認知機能

守田知代 (感覚運動調節)

(2009.10.26)

近年, 社会性の障害を主症状とする自閉症スペクトラム障害者の脳機能が注目を集めている。その多くは, 他者理解という視点から自閉症の病態解明および脳機能について検討したものである。その一方で自己の側面に注目した脳機能研究は非常に少ない。しかしながら, 行動学的研究によると, 自閉症者の自己に対する関心の低さ

が指摘されており, それに関わる脳機能障害が予想される。そこで, 機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) を用いて高機能自閉症者の「自己」に関連する神経基盤の機能を調べた。本セミナーではその研究結果を報告するとともに, 自閉症者における「自己感」について考える。

35. Cholinesterase contributions to body- to-brain signaling in health and disease

Hermona Soreq (The Hebrew University of Jerusalem, Department of Biological Chemistry)

(2009.11.9)

Body to brain signalling underlies the neuro-immune pathway, but the proteins involved are incompletely characterized. Research in our lab focuses on the contribution to such signalling of human cholinesterases. In the brain, the acetylcholinesterase AChE gene yields several protein products with different N- and C-termini. While all variants hydrolyze acetylcholine, they show different sub-cellular localizations, protein-protein interactions and physiological roles (1). Inherited and acquired changes in the expression of AChE variants and the homologous butyrylcholinesterase BChE gene induce diverse effects on the progression of

Alzheimer's disease (2, 3). Moreover, antisense suppression of AChE improves myasthenia gravis symptoms (4) and facilitates the suppression of inflammation by acetylcholine. Recently, we discovered that inflammatory stimuli induce over-expression of the AChE-targeting micro-RNA-132, which is a functional regulator of the brain-to-body resolution of inflammation (5). RNA-based drugs targeting specific cholinesterases, which may have yet unknown glycosylation differences can hence open new avenues for study and therapeutic manipulations of brain-to-body communication processes.

36. A behavioral neurophysiologist's attempt at creating a laterally-inhibitory accumulating reticular model

Brian Coe (カナダ・クイーンズ大学)

(2009.11.17)

37. A molecular correlate of ocular dominance (OD) columns in the developing mammalian visual cortex: a discovery of a molecule specific for ipsilateral OD columns

富田江一 (生理学研究所 行動・代謝分子解析センター)

(2009.11.27)

視覚系の発達した哺乳類において、同側眼・反対側眼からの視覚情報は別々に分かれて、大脳皮質第一次視覚野上の同側・反対側眼優位カラムに入力する。眼優位カラム形成は、大脳皮質発生・発達研究のよいモデル系であり、長い間視覚刺激あるいは自発性神経活動に依存した activity-dependent mechanism によるとされてきた。しかしながら、最近、通常の視覚刺激がない開眼前よりすでに眼優位カラム様の構造物が認められる、あるいは網膜の自発性神経活動をブロックしても眼優位カラム形成は阻害されないなど、この説を否定する報告が増えてきている。これより、同側・反対側眼優位カラムの初期分

離は何らかの分子メカニズムによるのではと考えられ始めたが、現在までこの分子の実体は全く分かっていない。私は、ある分子シャペロンが眼優位カラム形成初期より第一次視覚野上でパッチ状に発現していること、このパッチ状の発現が同側眼優位カラムに一致していることを発見したのでここに示す。さらに、分子シャペロンのパッチ状発現は開眼前の出生直後よりすでに認められることも明らかにした。これらの結果をまとめると、発生初期の同側・反対側眼優位カラム分離形成は、それぞれに発現する分子の差異によるものと強く示唆される。

38. 視覚グルーピングと頭頂間溝皮質ニューロンの活動

横井 功 (生理学研究所 生体情報研究系 感覚認知情報部門)

(2009.12.18)

視覚グルーピングとは視野上に存在する離散的要素をつなぎ合わせ、単一の視覚対象としてとらえることである。例えば、同じ色を持つ複数の点が等間隔で一直線に並んでいると、複数の点はつなぎ合わされて一本の線として認識することが出来る。このつなぎ合わせは離散的要素間の連続性や類似性などによって生じる。またグルーピングには事前の知識や経験によるトップダウンのメカニズムも働くことも知られている。しかしながら、トップダウン的なグルーピングがどのような神経メカニズムによって生じているのかは分かっていない。グルーピングを必要とする課題をサルにトレーニングし、細胞外電気生理記録法を用いて頭頂間溝皮質 (L-IPS) から単一ニューロン活動を記録した。L-IPS ニューロンは離散

的な複数のドットによって構築される視覚特徴に選択的な反応を示し、その選択性は注意を向けることによって強められた。また、その活動はサルの行動パフォーマンスとよく相関していた。これらの結果から、L-IPS のニューロン群が視覚グルーピングに重要な役割を果たしていることが示唆された (Yokoi and Komatsu, J Neurosci 29: 13210-13221, 2009)。さらに L-IPS のニューロンデータを活動電位の持続時間に基づいて錐体細胞または介在細胞と推測されるクラスに分類し、ニューロンクラス間で反応特性の比較を行った。本セミナーでは、論文に掲載された視覚グルーピングに関与する頭頂間溝皮質ニューロンの活動と、最近解析したニューロンクラス間での反応特性の違いについて紹介します。

39. 非線形光学現象を用いたバイオフィotonics: 超短パルスレーザを用いた応用と研究展望

山岡禎久 (京都府立医科大学, 大学院医学研究科, 細胞分子機能病理学, 医学研究法システム学)

(2010.1.19)

非線形光学現象はレーザ集光点のような光子密度の高い空間的に限定された領域でのみ起こるため、高空間分解能を持つイメージングやタンパク分子機能の時空間制御等に利用することが可能である。本発表では、私が今

まで行ってきた非線形光学現象を用いた精密光計測技術や生体イメージング技術、特に、多光子励起と光音響効果を利用した新しい生体深部イメージングに関して言及し、超短パルスレーザを用いた研究展望について述べる。

40. In vivo imaging and reverse genetic analysis of oligodendrocyte development in zebrafish

高田智夫/Norio Takada (University of Colorado Denver Health Sciences Center)

(2010.1.19)

脊椎動物の中樞神経系の発生において、多様な神経細胞やグリア細胞は、活発に細胞分裂を行う multipotent neural precursor から分化し、神経系の構築に寄与する。成体期においては、ゆっくりと細胞分裂を行う少数の幹細胞によって、神経細胞やグリア細胞がつくられる。Precursor や幹細胞から生じた細胞は、どのようにして神経系に組み込まれていくのだろうか？ 私は、発生中の中樞神経系において、細胞の振る舞いを制御するメカニズムについて研究を行っている。現在、主に、中樞神経

系におけるミエリン形成細胞であるオリゴデンドロサイトの発生に関する研究に取り組んでいる。ミエリン鞘の役割や解剖学的特徴はよく理解されているが、生体内におけるオリゴデンドロサイトの分化メカニズムは、まだ十分に理解されているとは言えない。私は、ゼブラフィッシュをモデルに、オリゴデンドロサイトがどのように中樞神経系内を移動し、どのように標的となる神経軸索を認識し、そして、どのようにミエリンへと分化するか、の3点について主に研究を行っている。ゼブラフィ

ッシュ胚やその幼生は透明であるため、蛍光タンパク質で細胞を標識することによって、中枢神経系内におけるイベントを生体の状態で観察することができる。この利点を活かし、オリゴデンドロサイトを特異的に標識するトランスジェニックラインを作成し、共焦点顕微鏡を用いてオリゴデンドロサイトの動態の解析を行ってきた。一方、オリゴデンドロサイトの分化の分子メカニズムを理解するために、ゼブラフィッシュのオリゴデンドロサイトに特異的に発現する新規遺伝子のスクリーニングを行った。現在、loss-of-function と gain-of-function, および生

体イメージングの技術を組み合わせて、得られた遺伝子のオリゴデンドロサイトの発生における機能を調べている。これまでの解析によって、その内の一つは, spinal cord の precursor domain において細胞分化に関わるとともに、オリゴデンドロサイトの分化を正に制御している因子であることが示唆された。今後、オリゴデンドロサイトの発生制御のメカニズムに関する研究をさらに深めるとともに、そのメカニズムの不具合が、どのように中枢神経系全体の構築や機能に影響するか、という問題にアプローチしていきたいと考えている。

41. 1 分子観察でみてきた細胞膜ラフトが働くしくみ

鈴木健一（京都大学 物質－細胞統合システム拠点）

(2010.1.19)

最近、生きている細胞膜上で分子の運動、局在、信号分子の活性化を 1 分子レベルで観察できるようになってきた。その結果、多分子の観察からは想像もできなかったような分子機構がどんどん明らかになってきている。本講演ではその一例として細胞膜上のシグナル伝達プラットフォームとして働くラフトと、そこでのシグナル変

換の機構についての研究を紹介する。また、バルクで見ると数十分間は続くラフト上の信号が、1 分子毎に見ると 0.1 秒間程のパルス状に活性化されていることから、バルクの長時間信号はパルスの積算として起こるという「デジタル式信号伝達仮説」を提案しているが、それについても議論したい。

42. バゾプレッシン産生ニューロンにおける電気生理学的検討

大淵豊明（産業医科大学 医学部 第 1 生理学）

(2010.1.25)

バゾプレッシンを産生する大細胞性神経分泌ニューロンの細胞体は視床下部室傍核および視索上核に局在し、下垂体後葉へ投射した軸索終末から循環血中に分泌される。その分泌は、浸透圧などの細胞外環境および多数のシナプス入力によって修飾・調節される。我々はバゾプレッシン遺伝子に緑色蛍光タンパク遺伝子を挿入した融合遺伝子を用いてトランスジェニックラットを作出し、バゾプレッシンニューロンを緑色蛍光により生細胞の状態で同定することに成功した。これを契機に、単離後およそ 24 時間培養したバゾプレッシンニューロンを蛍光

顕微鏡下に同定した上での電気生理学的アプローチが可能となった。その後の解析により、(1) バゾプレッシンニューロンの GABA 応答は Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) により減弱する、(2) バゾプレッシンニューロンに Acid-sensing ion channel (ASIC) が発現しており、乳酸によりその活動性が変化する、(3) 単離したバゾプレッシンニューロンはおよそ 12 時間培養後までシナプス後電流の性質を保持している、などの新たな知見を見出した。

43. Frontiers of Science by Dr Barbara Jasny, Science magazine/AAAS

Barbara R. Jasny (Commentary, Science/AAAS)

(2010.2.2)

Science magazine, the journal of the American Association for the Advancement of Science, has been at the forefront of communicating and interpreting advances in all areas of science to multidisciplinary researchers, the news media, teachers, decision-makers and the general public. Because we serve a general audience, the manuscripts that we publish must meet certain standards that are higher than those for specialty journals. I will describe the inner workings of Science magazine so that the audience can understand what it is that we consider to be the best scientific research and how to write for Science magazine. The research landscape is

changing rapidly - with new tools and new questions opening up - and I will describe some of the revolutionary advances and frontiers. The way science is being conducted is changing, with larger collaborations and increasing amounts of data—which pose unprecedented challenges for researchers.

The landscape for publishing is also changing and I will discuss some of the challenges that journals are facing and how we are evolving.

Barbara R. Jasny, Ph.D.

Deputy Editor for Commentary

Science/AAAS

44. 視床下部と大脳皮質による睡眠覚醒調節

Thomas S Kilduff (SRI インターナショナル, スタンフォード大学)

(2010.2.2)

1998 年, 二つの研究グループがほぼ同時に視床下部に発現する新しい神経ペプチド「ハイポクレチン/オレキシン」を同定した。オレキシン神経系は脳の広範囲に興奮性の投射をし, 睡眠覚醒調節, 代謝, 内分泌, 依存, ストレスによる鎮痛 (SIA) などに関与している。オレキシン神経系の破綻によって, ナルコレプシーという睡眠障害を呈する。そのため, オレキシン神経系の入出力神経系を明らかにすることによって, 睡眠覚醒調節機構が明らかになると考えられる。我々は, オレキシン神経特異的に EGFP を発現する遺伝子改変マウスを用いて, コルチコトロピン遊離ファクター (CRF) がオレキシン神経を活性化すること, ノシセプチン/オーファニン FQ が抑制することを見いだした。

これらの二つのシステムは, SIA において協調的に働

いていた。また, TRH はオレキシン神経を複雑に調節し, この経路が TRH による覚醒作用に重要であることを見いだした。覚醒から徐波睡眠 (ノンレム睡眠) に移行したときに, 脳波では徐波が出現する。睡眠中枢は視床下部に存在するが, 徐波睡眠時に活性化される大脳皮質の神経はよく知られていなかった。我々は哺乳類において, 徐波睡眠時に活性化される大脳皮質神経群を同定することに成功した。これらの神経は nNOS を発現する GABA 作動性神経であった。皮質の nNOS 陽性神経では, 神経活動の指標である Fos の発現が徐波睡眠時に観察され, また, 他の睡眠覚醒調節に関わる神経から投射を受けていることを示した。これらのことは, 皮質の nNOS 陽性神経が睡眠覚醒調節において重要な役割を担っていることを示唆している。

45. アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクター: 基礎から応用まで

水上浩明 (自治医科大学分子病態治療研究センター)

(2010.2.3)

アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターに関する基礎知

識からパーキンソン病臨床研究による経験などについて

ご講演いただきます。

46. How Schwann cells assemble nodes of Ranvier

Elior Peles (Hanna Hertz Professorial Chair for Multiple Sclerosis and Neuroscience,
Department of Molecular Cell Biology, The Weizmann Institute of Science)

(2010.2.4)

Saltatory conduction requires high-density accumulation of Na^+ channels at nodes of Ranvier. Nodal Na^+ channel clustering in the peripheral nervous system is regulated by myelinating Schwann cells through unknown mechanisms. We have recently found that channel clustering at heminodes bordering each myelin segment requires gliomedin, NrCAM and neurofascin 186, three cell adhesion molecules that mediate the interaction between Schwann cells and the axon. Furthermore, in the absence of heminodal clustering, Na^+ channels still accumulate in mature nodes, a process that

depends on axoglial contact at the adjacent paranodal junctions. Genetic removal of both nodal and paranodal axoglial contacts abolishes Na^+ channel accumulation. Thus, Schwann cells serve a dual role in the assembly of the nodes of Ranvier by capturing Na^+ channels at the edges of the forming myelin unit and by constraining their distribution between two myelin segments. Together, these two cooperating mechanisms ensure fast conduction in myelinated nerves.

47. Human neural stem cell-based gene therapy in neurological diseases

Seung U. Kim (Department of Neurology, UBC Hospital, University of British Columbia Vancouver, Canada)

(2010.2.4)

Cell replacement therapy and gene transfer to the diseased or injured brain have provided the basis for the development of potentially powerful new therapeutic strategies for a broad spectrum of human neurological diseases. In recent years, neurons and glial cells have successfully been generated from stem cells such as embryonic stem cells, mesenchymal stem cells and neural stem cells, and extensive efforts by investigators to develop stem cell-based brain transplantation therapies have been carried out. Recently we have generated continuously dividing immortalized cell lines of human NSCs by introduction of v-myc oncogenes and these immortalized NSC lines have advantageous characteristics for basic studies on neural development and cell replacement therapy or gene therapy studies. Immortalized human NSCs were genetically manipulated in vitro, survive, integrate into host tissues and

differentiate into both neurons and glial cells after transplantation to the intact or damaged animal brain. Both in vivo and in vitro human NSCs were able to differentiate into neurons and glial cells and populate the developing or degenerating CNS. Cell replacement and gene transfer to the diseased or injured CNS using NSCs have provided the basis for the development of potentially powerful new therapeutic strategies for a broad spectrum of human neurological diseases including Parkinson disease (PD), Huntington disease (HD), Alzheimer disease (AD), amyotrophic lateral sclerosis (ALS), multiple sclerosis (MS), stroke, spinal cord injury and brain tumors. Steady and solid progress in stem cell research in both basic and pre-clinical settings should support the hope for development of stem cell-based therapies for neurodegenerative diseases.

48. 代謝型グルタミン酸受容体の多様なシグナル伝達およびその制御様式

立山充博 (神経機能素子研究部門)

(2010.2.19)

要旨：代謝型グルタミン酸受容体 1 型 (mGluR1) は、神経のシグナル伝達を担う膜上機能分子であり、遺伝子欠損マウスを用いた研究などから記憶や学習に関係する「神経回路の可塑性」、すなわち、小脳における神経シナプス伝達効率の長期抑圧や海馬における長期増強に重要な役割を果たしていることが知られている。

mGluR1 は G 蛋白質共役型受容体であるが、細胞外にリガンド結合部位を有する大きな構造を持ち、二量体として機能するという特徴を持つ family C に分類される。また、この受容体は、発現環境に依存して複数の G 蛋白質と共役することが知られている。我々は、これまで、

リガンドの差異、C 末端領域の関与および結合蛋白質などにより、これらの多様なシグナル伝達経路が制御されることを報告してきた。これに加え、最近、mGluR1 の二量体構造に由来する新たな制御機構を見出したので、この機構について報告する。

また、mGluR1 の多様なシグナル伝達をより直接的に捉えるという目的のもとに、現在、G 蛋白質共役型受容体と G 蛋白質の会合を FRET 法により可視化することを試みているので、この点についても紹介したい。

所内対応：等誠司准教授 (分子神経生理研究部門)

49. in vivo 2 光子イメージングとパッチクランプ法

喜多村和郎 (東京大学医学研究科 科学技術振興機構 さきがけ研究者「脳情報の解読と制御」領域)

(2010.2.23)

最近の 2 光子顕微鏡を利用した in vivo patch の成果に加えて、神経科学研究とともに、独自に構築した光学顕

微鏡システムの構築に関してお話していただきます。

50. A three-dimensional spatio-temporal model of MT neurons that predicts responses to natural movies

Decoding visual experiences from brain activity evoked by natural movies

西本伸志 (カリフォルニア大学バークレー校 Jack Gallan 研究室)

(2010.2.24)

トピック 1 要旨

Area MT is an important site of motion processing, and many studies have used simple parametric stimuli to investigate mechanisms of motion processing in MT. How do area MT neurons encode information under natural viewing conditions? To address this issue we recorded from single MT neurons during stimulation with complex movies that simulate natural visual stimulation. We used these data to estimate spatio-temporal receptive field profiles for each neuron. Spectral profiles of individual neurons tend to lie on a single plane in the three-dimensional frequency domain, but the coverage of the plane differs across neurons. Most

neurons form a partial ring in the plane, avoiding the region near zero temporal frequency. This suggests that MT neurons are optimized to represent velocity information in natural movies while simultaneously minimizing false alarms from static textures oriented parallel to the direction of motion.

トピック 2 要旨

Decoding perceptual experiences from brain activity is a challenging goal in applied neuroscience. Several recent studies have shown that it is possible to decode static monochromatic images from BOLD signals measured using fMRI. However, BOLD signals are extremely slow, so a

decoder that can reconstruct continuous perceptual experiences from BOLD signals has been assumed beyond reach. Here we present a Bayesian decoder that combines voxel-based motion-energy encoding models with an implicit natural movie prior in order to reconstruct perceptual experiences from BOLD signals evoked by continuous natural movies. To construct this decoder we first evaluated several motion-energy encoding models. Each model was fit to BOLD signals of single voxels in posterior and ventral occipito-temporal visual cortex of fixating human subjects

who viewed natural movies. We found that an encoding model that includes local directional motion information provides the most accurate predictions of BOLD signals. We then combined this motion encoding model with an implicit natural movie prior in order to reconstruct movies from BOLD signals. Our Bayesian decoder provides reconstructions of the spatio-temporal structure of natural movies. Further applications of the encoding and decoding framework will be discussed.

51. The Enteric Nervous System and enteric disorders induced by inflammation and ischemia

John B Furness (Department of Anatomy and Cell Biology and Centre for Neuroscience,
University of Melbourne, Australia)

(2010.2.26)

The enteric nervous system is a specialised part of the autonomic nervous system that contains full reflex circuits (intrinsic sensory neurons, interneurons and motor neurons that integrate information about the state of the intestine and provide suitable outputs). It can thus operate independently of the CNS, but under normal circumstances the ENS and CNS act co-operatively in digestive system control. The ENS contains a very large number of neurons, around 400 million in human, belonging to around 17 functional types. The circuits for enteric reflex control have been largely worked out, and all the neuron types have been accounted for. This work will be summarised.

Knowledge of the circuitry and neuron types provides a sound basis for investigation of animal models of enteric neuropathies and for identifying possible neuronal target molecules for therapies. In this presentation, I will discuss the enteric neuron changes that follow inflammation in animal

models. These parallel changes observed in human (post-inflammatory irritable bowel syndrome, IBS). The remarkable change seen in models of IBS is the profound hyperexcitability of intrinsic sensory neurons (known as intrinsic primary afferent neurons, or IPANs). This hyperexcitability substantially outlasts the period of inflammatory damage - it is a neuropathy. I will discuss another type of damage that is under investigation, the damage that accompanies ischemia/ reperfusion injury to the intestine.

If damage to neurons is irreversible, is it possible to replace the enteric neurons, using neural stem cells? I will describe experiments in which we have prepared neurospheres from the intestine and have transplanted them into normal and enteric neuron deficient colon. The transplanted neuron precursors proliferate, migrate, differentiate and innervate targets.

52. 脳の複雑ネットワークとクラスター型プロトカドヘリン

八木 健 (大阪大学 大学院生命機能研究科)

(2010.3.2)

脳は複雑なシステムであり、個々に個性をもった神経細胞が複雑ネットワークを形成している。これまでの理

論的研究では、神経細胞が緊密な関係をもちながら、全ての神経細胞が短距離で繋がり合う複雑ネットワーク

(スモールワールド)の形成には、神経細胞間の規則的な繋がりと確率的(ランダム)な繋がり両方の性質を兼ね備えたネットワーク形成が必要となる。私たちが研究している CNR/プロトカドヘリン(cPcdh)ファミリーは、脳神経系で発現するカドヘリン様の細胞膜分子群であり、約 60 種の遺伝子がゲノム上で遺伝子クラスターとあてコードされている。この cPcdh タンパク質は、細胞接着活性を示すとともに、興味深いことに、個々のメンバーが、神経細胞ごとに異なった発現をし、確率的(ラ

ンダム)な発現をしていることが明らかになっている(Esumi et al, 2005; Esumi et al, 2006; Kaneko et al, 2006)。この CNR/cPcdh ファミリーが脳の複雑ネットワーク形成に関わる遺伝的プログラムに参与しているのではないかと考え、1) CNR/cPcdh ファミリーの脳システム形成における役割(Hasegawa et al 2008; Katori et al 2009), 2) CNR/cPcdh ファミリーの確率的な遺伝子制御機構を明らかにすることにより、脳の複雑ネットワークを形成する遺伝的プログラムを明らかにしたいと考えている。

53. Propagating waves of local field potentials in motor cortex and their relations to unit spiking activities and motor behavior

高橋和貴(シカゴ大学)

(2010.3.16)

High-frequency oscillations in the beta range (10-45 Hz) are most active in motor cortex during motor preparation and are postulated to reflect the steady postural state or global attentive state of the animal. By simultaneously recorded multiple local field potential (LFP) signals across the primary motor cortex of monkeys (*Macaca mulatta*) trained to perform an instructed-delay reaching task and a random pursuit target (RTP) task, we found that these oscillations propagated as waves across the surface of the motor cortex along dominant spatial axes characteristic of the local circuitry of the motor cortex under both tasks.

Moreover, during the RPT task we preliminary found that the spiking activity of a class of neurons, classified based on the widths of spike waveform, in motor cortical ensembles also exhibit a tendency to propagate as planar waves with statistical properties similar to that of the LFP waves. An evoked LFP for each channel was obtained by averaging LFP signals around each target hit that triggered the next target appearance over all successful target hits. An evoked spike response for each unit was also obtained by binning spike counts into 1 ms bins ranging over the same time window as that for the evoked LFPs. We found that both evoked LFPs

and evoked spike rates in the beta frequency range propagate transiently as waves across both cortical areas for ~100-150 ms after the target hit. Furthermore, the distribution of propagation directions of the LFP and spike waves were found to be similar to each other. These results suggest that both aggregate synaptic inputs and spiking outputs share common spatiotemporal structure in motor cortex.

Furthermore, we found that at each stable LFP wave occurrence the speed of an LFP wave and the hand speed were correlated with a certain lag range. This may indicate that a cortical LFP wave speed may be a measure of the speed of the recruitment of neurons for an upcoming movement speed.

In conclusion, we showed for the first time in cortex that copropagation of evoked planar waves of LFP and spike rates of a certain class of neurons. Furthermore, a relation between individual stable LFP wave speed and hand speed was found to be weakly linear. This speed relation was found only over a certain range of lag. Taken together, the spatiotemporal dynamics in motor cortex integrates the relation among LFP, spiking activities of a class of neurons, and behavioral output.

54. 前頭皮質 V 層錐体細胞の投射先に依存した局所回路

森島美絵子（大脳神経回路論）

(2010.3.31)

大脳皮質 V 層の錐体細胞は、発火特性及び、軸索の投射先によってサブグループに分類される。これらの分類に依存した錐体細胞のサブネットワークは、大脳皮質の情報処理に重要であると考えられている。しかしながら、軸索の出力先によって分類した錐体細胞サブタイプ間の神経回路については、未だ、明らかでないことが多い。そこで、前頭皮質 5 層における投射先の異なる 2 種類の錐体細胞に着目して、シナプス結合特性及び、形態的特性について調べた。前頭皮質 5 層の錐体細胞には、反対

側の線条体に軸索を伸ばすグループ、及び、橋核へと軸索を伸ばすグループがある。これらの細胞を逆行性色素によって標識し、2 種類の錐体細胞間のシナプス結合特性を、2 細胞同時ホールセル・パッチクランプ法を用いて調べた。その結果、出力先に依存してシナプス電流、及び、短期可塑性が異なり、サブタイプ間の相互結合性が異なることが明らかとなった。また、形態的特性とあわせて、投射先に依存した錐体細胞の局所回路について紹介します。