

平成 16 年度生理学研究所研究会
第3回「大脳皮質・視床・基底核の神経回路」

日時：2004年10月6日(水)14:00～7日(木)13:00

場所：生理学研究所1階 会議室(明大寺地区)

提案代表者：金子 武嗣(京都大学大学院 医学研究科)

所内対応教官：川口 泰雄(大脳神経回路論研究部門)

10月6日(水) 座長：福田敦夫、川口泰雄

14:00-15:00 「大脳皮質発達過程におけるGABA応答性の変化と制御機構」
山田 順子 (静岡大学大学院電子科学研究科 生体情報処理)

15:00-15:30 コーヒーブレイク

15:30-16:30 「Depolarization waveによる中枢神経系の機能発達制御機構」
佐藤 勝重 (東京医科歯科大学大学院 細胞生理学分野)

16:30-17:30 「GABA性シナプス入力とGlutamate性シナプス入力の相互作用
の非形ダイナミクスとその数理モデル」
森田賢治 (東京大学大学院新領域創成科学研究科 複雑理工学専攻)

17:30-18:30 ディスカッション

18:30- 懇親会 職員会館2階

10月7日(木) 座長： 姜英男、金子武嗣

9:00-10:00 「From neural stem cell to the human neocortex: A potential
mechanism to produce the human thick neocortex」
玉巻伸章 (熊本大学大学院医学薬学研究部 先端生命医療科学 脳・神
経科学脳回路構造学)

10:00-10:30 コーヒーブレイク

10:30-11:30 「視床微小神経回路における情報処理機構」
井上剛 (生理学研究所 生体情報研究系 神経シグナル研究部門)

11:30-13:00 ディスカッション

「大脳皮質発達過程における GABA 応答性の変化と制御機構」

演者：山田順子

所属：静岡大学大学院・電子科学研究科・生体情報処理講座

抑制性伝達物質として知られる GABA は、脳の発達初期ではむしろ興奮性に働く。この原因として、逆方向に働く Cl⁻-輸送体 NKCC1 と KCC2 のバランスが発達に伴い変わり、[Cl⁻]_i が変化する為ではないかと考えた。これら輸送体の発達に伴う発現変化と GABA 応答性を調べる為、ラット脳スライス標本を用いて、グラミシジン穿孔パッチクランプ法により [Cl⁻]_i を計測し、記録細胞の各輸送体 mRNA の発現の差を single-cell multiplex RT-PCR 法により解析した。その結果、幼若細胞では [Cl⁻]_i は成熟細胞に比べ有意に高く、GABA による脱分極と [Ca²⁺]_i 上昇がみられた。また、[Cl⁻]_i に対して NKCC1 は負の、KCC2 には正の相関が見られた。以上の結果より、幼若期のニューロンでは NKCC1 が [Cl⁻]_i を維持し、発達に伴い KCC2 が主に働くようになるため、GABA の応答性が変化するという可能性が示唆された。

「Depolarization wave による中枢神経系の機能発達制御機構」

演者：佐藤 勝重

所属：東京医科歯科大学大学院細胞生理学分野

中枢神経系の個体発生過程は大きく 2 つの phase に分けられている。1 つは遺伝情報に基づく activity-independent phase であり、他方はニューロン群の時空間的活動パターンに依存する activity-dependent phase である。後者に関して、視覚系で行われた研究で、critical period が存在することが示され、個体発生のある特異的な一時期に、ある特定のニューロン群が同期して発火することが、神経回路網形成の制御因子として重要であることが明らかにされた。

我々は、これまでニューロン電位活動の光学的イメージング法を用いて、中枢神経系の機能発生・機能形成・機能構築過程について解析を行ってきた。その過程で、脳・脊髄神経を介した外来性入力、あるいは中枢神経系の自発興奮活動によって、大脳から脊髄まで中枢神経系のほぼ全領域にわたって広範に伝播する脱分極波(depolarization wave)が誘発されることを発見した。この脱分極波は、発生のある一時期に特異的に出現し、これまで報告がない数々の特性を備えており、限局した領域の特定のニューロン群/シナプスに関して想定されていた従来の activity-dependent developmental regulation とは異なる、新しい機能的役割を担っているものと考えられる。

「GABA 性シナプス入力と Glutamate 性シナプス入力の相互作用の非線形ダイナミクスとその数理モデル」

演者：森田賢治・津元国親・合原一幸

所属：東京大学大学院 新領域創成科学研究科複雑理工学専攻

これまで成熟脊椎動物の大脳皮質錐体細胞における GABA_A チャンネルの反転電位は、いわゆる静止電位とほぼ等しい程度の値であるとされてきたが、近年、陰イオン濃度の攪乱を抑えた測定法 (Gramicidin-perforated patch-clamp) では、GABA-A チャンネルの反転電位は静止電位よりも 10 mV 程度高いことが報告された (Gulledge & Stuart 2003)。これが妥当かつ普遍的な事実だとするとき、その機能的意義はどこにあるであろうか。これまで GABA-A 入力が単一神経細胞の入出力関係 (興奮性入力と出力発火率の関係) に及ぼす効果とその機能的意義について多くの研究がなされてきたが、そのほとんどは GABA-A チャンネルの反転電位が静止電位とほぼ等しいという仮定に基づくもの (実験研究では dynamic clamp 法で反転電位を静止電位と同じ値に設定するという意味で) であった。本研究では、神経細胞の conductance-based の数理モデル (Hodgkin-Huxley タイプで変数が二次元のもの) を用いて、反転電位が静止電位よりも 10mV 程度高い GABA-A 入力が単一神経細胞の入出力関係に与える影響を調べ、その機能的意義について仮説を提示する。

「From neural stem cell to the human neocortex: A potential mechanism to produce the human thick neocortex」

演者：玉巻伸章

所属：熊本大学大学院医学薬学研究部先端生命医療科学 脳神経科学講座
脳回路構造学

これまでの既成概念を少しの間忘れて語るならば、大脳皮質の形成は、神経上皮の肥厚化と特殊化により形成されたと考えることができる。神経上皮細胞は非常に長く伸びて放射状グリアと呼ばれるようになり、神経細胞は、神経上皮細胞体層と基底膜の間に、生まれた順番に堆積する。

これまでに、マウス大脳皮質で興奮性神経細胞と抑制性神経細胞がどのように分化してくるかを、ウイルスによる細胞標識を利用して調べてきた。結果、神経幹細胞が分裂して大脳皮質神経細胞が作られることは永くは続かず、多くの場合、中間の分裂能を保持した神経前駆細胞が作られることが明らかとなった。前駆細胞は分裂能を保持しているが、興奮性神経細胞のみを産生したり、抑制性神経細胞を産生したりする。つまり、分裂能を保持しつつ段階分化の階段を降り、分化の範囲が狭まった細胞が脳実質内に多く存在することを示唆していた。このような分裂能を保持した神経前駆細胞の性質を調べるためには、確認する標識が必要となるが、興奮性神経前駆細胞は、NEX (Math2) bHLH 分子を発現している細胞集団に含まれ、抑制性神経細胞は、GABA 合成酵素の GAD67 陽性細胞の集団に含まれていた。これらの標識分子の発現に伴って細胞運命は規定され、さらに分裂を繰り返す間に細胞運命の範囲が狭められるとする仮説を提唱する。

「視床微小神経回路における情報処理機構」

演者：井上 剛

所属：生理学研究所・神経シグナル研究部門

脳（神経回路）形成を理解するためには、神経細胞同士の 1 対 1 のシナプス結合 (point-to-point connections) の理解に加え、多対多のシナプス結合 (divergent/convergent connections) の理解が必須である。しかし後者を電気生理学的に調べるには最低でもトリプルパッチクランプ記録を必要とし、その技術的困難故に報告例は非常に少ない。ここで我々は、この発散性結合 (divergent connections) を容易に測定することが可能となる新しい実験手法を紹介する。我々は 2 つのポストシナプス細胞からのパッチクランプ同時記録と、単一のプレシナプス細胞由来繊維を刺激する 'minimal stimulation' 法を併用することにより、この問題を解決した。この手法を用いることにより、nucleus reticularis 由来の単一抑制性繊維は体性感覚野における複数の視床神経細胞群 (thalamic relay cells) に投射していることがわかった。しかし対照的に、上行性の単一興奮性繊維 (lemniscal fiber) は複数の視床神経細胞群に投射していないことが明らかになった。これらの結果は、なぜ視床が感覚情報を大脳皮質に 'リレー' し、またなぜ視床がその視床細胞群の神経活動を '同期' させるのか、そのシナプス結合様式を実証している。