

令和 2 年 5 月 24 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K07025

研究課題名(和文)小脳非運動機能の領域同定と神経回路基盤の解析

研究課題名(英文)Area identification and neuronal circuit analysis for non-motor function of the cerebellum

研究代表者

杉原 泉(Sugihara, Izumi)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：60187656

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトやサルの小脳において非運動機能にかかわるとされる第I脚・第II脚と呼ばれる部分は、齧歯類の小脳では、第I脚と呼ばれる部分だけがこれに相当することを、形態解析、軸索投射解析や、分子発現解析から発見した。このことにより、齧歯類を用いて小脳非運動機能(認知機能など)の解析が正確に行えるようになった。齧歯類の第I脚は、非運動機能の基盤として橋核の吻側部分から投射を受け、さらに、プロトカドヘリン10の発現が強く、発達過程で外側への移動を示すなど、特異な領域であることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小脳は、運動制御機能に関与するが、近年、非運動機能にもかかわることが明らかにされ、小脳に原因のある自閉症や高次機能障害も注目されている。小脳に機能区分が存在するので、小脳非運動機能の実験や解析を齧歯類モデルで行う場合、ヒトでの非運動機能領域に相当する場所を正しく同定した上で行う必要がある。本研究においては、齧歯類の小脳において、非運動機能領域を小脳の第I脚に同定し、さらに、そこがいかなる特徴を持つ領域なのかを軸索投射、分子発現および形成過程の点から解析して、小脳非運動機能の基盤を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We showed that crus I in the rodent cerebellum is homologous with the combination of crus I and crus II in the human and primate cerebellums, which are involved in non-motor function, by morphological analysis, neural projection analysis, and molecular expression analysis. This result enables studies on non-motor functions such as cognitive function accurately in the rodent cerebellum. We also showed that crus I in rodents receives innervation of the rostral part of the pontine nucleus, as the basis of its involvement in non-motor functions, has a strong expression of protocadherin 10, and shift laterally during embryonic development, indicating peculiarities of this area in the cerebellum.

研究分野：神経科学

キーワード：げっ歯類 橋核 小脳 非運動機能 第I脚 軸索投射 プルキンエ細胞 Pcdh10

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

小脳は、画像技術の発達により認知プロセスを含む非運動機能に関与することが明らかにされている (Schmahmann, *Neuropsychol Rev*, 2010)。さらに、小脳病変によって注意障害、遂行機能障害、記憶障害、視空間認知障害、感情変化等の小脳性高次機能障害 (Cerebellar cognitive affective syndrome, CCAS と呼ばれる) が現れ、また、自閉症 (ASD) において小脳の障害が最も高頻度に認められることから、小脳の非運動機能は臨床的にも注目されている (Schmahmann, *Neuropsychol Rev*, 2010)。画像解析によると、ヒト小脳の中で大きな体積を占める後葉半球部 (第 I 脚、第 II 脚) と後葉虫部 (第 VI 小葉など) が特に非運動機能に関与する部位であり、ASD における構造や活動の異常が頻繁に検出される部位でもある (Fatemi et al., *Cerebellum*, 2013)。

小脳の機能は従来、運動に関連した調節・適応・学習機能とされていたため、その非運動機能に関しては、その神経回路機構などはまだ十分には明らかにされていない。ウイルス性経シナプストレーサーにより、サル第 I 脚、第 II 脚と大脳連合野との連絡が報告されたが (Strick et al., 2009, *Annu Rev Neurosci.*)、その経路が途中でどのように分岐しどのように収束するか、小脳の他の小葉とどのように異なるかは不明な所が多く、小脳非運動機能の小脳全体の入出力構築のなかでの位置づけははっきりしない。小脳の非運動機能の神経回路基盤について理解を深め、CCAS や小脳性の自閉症の発症メカニズムを探るためには、系統的な生理学的・解剖学的解析を行うことができ、また、モデル動物作製にも発展できる (例: 小脳特異的な遺伝子変異による ASD モデルマウス、Tsai et al., *Nature*, 2012) 齧歯類を用いて解析することが有用である。

ヒト、サル、齧歯類の間で、小脳機能を比較する場合、同じ機能局在を持つ相同な部位を正しく同定する必要があるが、これは簡単ではない。上記の通り、第 I 脚、第 II 脚が非運動機能に関して重要と思われる部位の一つであるが、サル (マカク類とマーモセット) において、論文や図譜により第 I 脚、第 II 脚の定義が一致していないことを私たちは指摘している。おそらく、ヒト小脳の第 I 脚、第 II 脚に相当するのは、サルでは、文献により第 I 脚、第 II 脚または第 I 脚とされている部分で、齧歯類では、その小葉は第 I 脚とされている部分だけではないかと私たちは推定している。外形の緻密な観察に、軸索投射パターンや分子発現パターンの解析を加えることにより、これまでヒトとサルで示された小脳非運動機能関連領域 (に相当する部位) を齧歯類小脳において同定できるということが、本研究の仮説である。

申請者らは、これまで、単一軸索のレベルから小脳入力線維 (登上線維、苔状線維) の投射パターンとプルキンエ細胞の投射パターンを解析してきた (Sugihara and Shinoda, *J. Neurosci.* 2004, 2007; Sugihara et al., *J Comp Neurol*, 2009)。また、小脳の分子発現パターンの解析も詳しく行い、(発表#4)、入出力線維との関係も明らかにした。齧歯類 (ラット、マウス) のみならず、マーモセット小脳 (発表#38) やニワトリ小脳 (発表#1) でも分子発現パターンと軸索投射パターンの解析を行った。また、小脳の区画構築の形成過程も、マウス胎児 (胎生 17.5 日齢) において明らかにした (発表#25)。現在、小脳の区画構造と軸索投射パターンの関係に関して、世界で最も正確な解析をしている研究室である。私たちは、小脳は、各小葉が特徴的な分子発現パターンを持ち、それに関連した特徴的な軸索投射パターンを持っていることをこれまでに示している。従って、小葉の相対的な位置関係の他に、小葉毎の分子発現パターンと神経投射パターンを確認してこそ、異なる動物種間での相同な小葉の同定が可能となり小脳機能の比較が意味を持つようになる。

ヒト小脳で特異的に非運動機能に関わる第 I 脚、第 II 脚と相同の小葉が齧歯類小脳に同定されれば、これまでヒトとサルでしか行われて来なかった小脳の非運動機能の解析が齧歯類で可能になる。特に、神経回路的基盤を探る系統的な解析が、私たちの得意とする単一軸索の投射パターンからの解析も含め、可能になる。さらに、将来的には遺伝子改変マウスでの動物モデルを用いて、ヒトの CCAS および自閉症の分子・小脳神経回路メカニズムを解析することも可能となる。このように、齧歯類モデルを用いて、これまでヒトまたはサルでしか行われなかった小脳非運動機能の解析を展開していくことが可能になる。

2. 研究の目的

上記の背景の下で、本研究は、以下の 5 項目を主な目的としている。

(1) ヒト、サル (マカク)、マーモセット、ラット、マウス小脳間において相同な小葉を同定する。ヒトを含む霊長類と齧歯類とは、哺乳類の中でも近縁で共に Euarchontoglires 属に属するとされる。そこでこれらの動物で、高解像度 MR 撮影データなどを用いて立体構造から小葉構造の相同性を検討し、マウスにおける非運動機能領域を推定する。神経投射パターンと分子発現パターンに関するマーモセットでの過去の実験データと齧歯類での解析から、その推定に対し検討

を加える。

(2) 神経系の形成発達過程の理解は成獣での神経機能の理解のために大きく貢献するので、私たちは2012年以降小脳構造の発達過程の解析系を立ち上げこれまで継続している(Fujita et al., 2012)。小脳非運動機能領域は、哺乳類小脳に独特の特殊な部位である可能性がある。マウスを用いた小脳の形成発達過程の解析により、その部位の特殊性を明らかにする。小脳非運動機能関連部位は、哺乳類に特有で、独特の形成発達過程があるのではないかとすることが、基本的な仮説である。マウスで非運動機能関連部位である可能性がある第I脚と虫部第VI、VIIに特有の縞構造を作って発現するプロトカドヘリン10 (Pcdh10)の発現がlacZ発現により可視化されたOL-KOマウス(Pcdh10-lacZマウス)での解析が特に有用と考えている。

(3) 小脳皮質における各種マーカー分子発現パターンを観察し、非運動領域に特異的に発現している可能性のある分子に関して、その発現パターンをzebrin (aldolase C)パターンと比較することで正確に同定する。下オリブ - 小脳皮質 - 小脳核間の部位対应的投射を解析することにより、小脳皮質の非運動領域が下オリブ核のどこから入力を得、小脳核のどこに投射するかを同定し、その出力が視床のどの部分を経て、大脳のどこに投射するかを推定する根拠データをえる。

(4) マウスにおいて推定された小脳非運動機能領域に特異的な入出力神経回路、特に大脳 - 小脳間の回路を構成する橋核からの投射と、プルキンエ細胞・小脳核細胞の投射に関して、私たちが得意とする単一軸索再構築法によって枝分かれパターンを含めた投射を明らかにし、小脳全体の中でのこの領域入出力投射の特殊性を検討する。

(5) スライスパッチクランプ法を用いて、プルキンエ細胞亜集団の中に(例えば、運動機能と非運動機能に関わる亜集団)シナプス伝達や細胞の興奮性に違いがないかどうかを解析する。

その他、当初においては、次の2項目も検討していたが、これらは、十分な成果を挙げるには至らなかった。マウスにおいて推定された小脳非運動機能領域を部分的に破壊し、生じる行動異常を行動解析実験で明らかにし、マウスにおいてCCASモデルが作れないかどうかを検討する。小脳核の一部の細胞集団にCreが発現するマウスを導入し、Cre依存性AAVベクターによる標識法をもちいて、推定された小脳非運動機能領域に由来する小脳出力投射に関して、より精緻な解析を行い、その出力が視床のどの部分を経て、大脳のどこに投射するかを明らかにする。

以上の研究目的として挙げた項目は、私たちがこれまで培ってきた精緻な神経回路解析法、その他の研究手法を適用できるものである。これらの項目を並行して行い、小脳非運動機能の神経回路基盤を明らかにし、小脳の神経回路全体の中での非運動領域の位置づけを確認しようとする発想が本研究の特徴である。研究に用いる主要な手法は私たちの研究室においてこれまでに開発されてきた手法である。本研究に至る発想も、私たちの研究室のこれまでの小脳の区画構造と軸索投射パターンに関する研究と霊長類と齧歯類の小脳の比較研究などから得られたところが大きい。

本研究の予想される意義としては、小脳の運動機能だけでなく非運動機能に関しても、齧歯類での研究が可能となるということを証明できる可能性があることである。研究の結果、小脳認知機能に関するマウスモデルの作製が可能になり、小脳の臨床症状の理解に結びつくと予想される。さらに、本研究の意義としては、哺乳類小脳の基本的なデザインが明らかにできると思われる。おそらく、半球部に非運動機能領域が存在するということは霊長類の小脳に始まったことではなく、哺乳類の小脳に共通して進化の初期からデザインされていたと推定しているが、そのことの根拠が得られる可能性がある。そのようにして、脳の理解の基盤を広げることができると考えている。

3. 研究の方法

研究は、申請者が5名~7名の大学院生と研究室配属の学部学生を指導して行う。

(1) ヒト、霊長類、齧歯類の間での小脳小葉構造の相同性の確認し、霊長類と齧歯類の小脳の非運動機能領域に相当する部位を推定する。ヒト小脳の各小葉、特に非運動機能関連とされる第I脚、第II脚、虫部第VI小葉が、それぞれ齧歯類小脳のどの小葉と相同であるかを検討するため、ヒト小脳標本(解剖献体に由来)およびニホンザル、マーモセット、ラット、マウスの固定小脳標本(既に作製済み)にて、7T静止MR画像撮影を行い(協力者:放射線医学総合研究所、青木チームリーダー)三次元的小葉構造の詳細を解析する。ヒト小脳の各小葉が、霊長類やマウスではどの小葉に相当するかを形態的特徴から推定する。マーモセットの過去の実験データと齧歯類でのデータの間で、神経投射パターンと分子発現パターンから、その推定に対し検討を加える。

(2) マウスを用いた小脳非運動領域の発達形成過程の解析:上の解析から推定されたマウス小

脳における非運動機能部位に関して、そこが遺伝学的方法によって標識されているマウスが入手できないかどうかを検討する。(Pcdh10-lacZ マウス、別名 OL-KO マウスが1つの候補である。このマウスと類似の 1NM13 マウスも候補である。) そのようなマウスを用いることで、プルキンエ細胞集団の出現から移動・再配置の過程を経て最終的に各小葉の各縦縞に編成される過程を追跡することができる。そのマウスにつき、分子発現パターンによって示される小脳非運動領域の発達形成過程を、胎仔期 (E) 14.5 日齢から E17.5 日齢まで、whole mount 標本、および連続切片標本から三次元的に詳細に解析する。全小脳標本と連続切片における発現パターン観察からの三次元再構築による追跡を行う。これを、プルキンエ細胞が生まれる胎生 12 日以降、すべての日齢において解析することで、小脳非運動機能領域の形成発達過程を観察することができる。この解析には、他のマーカー分子の免疫染色、ウエスタンブロットでのタンパク発現解析も含めて系統的に取り組む。

(3) 上の項目で見出されたマウスに関して、成獣における分子発現パターンを、whole mount 標本、および連続切片標本から三次元的に詳細に解析する。連続切片における zebrin (aldolase C) との二重染色により、SSAA (serial section alignment analysis) の解析を行う。さらに、zebrin パターンが標識されている Aldoc-Venus マウスを用いて、蛍光トレーサーでの投射パターン解析を加え、下オリブ - 小脳皮質 - 小脳核間の部位対応的投射を解析する

(4) ピオチン化デキストランアミン (BDA) 標識・単一軸索再構築法によるの大脳小脳連関の神経回路に関する入出力軸索投射の解析。BDA 標識単一軸索再構築解析は、私たちの得意とする解析手法である(発表#5、#11、#28、Sugihara et al., 1999, 2009, J Comp Neurol など)。非運動機能の神経基盤としては、橋核からの非運動関連領域への苔状線維、そして、非運動関連領域から小脳核へのプルキンエ細胞投射の解析、そしてそこから小脳出力軸索投射が重要課題である。これらの解析により、小脳の入出力神経回路の全体像の中で、小脳非運動関連領域の入出力神経回路がどのような特徴があるのかが判明すると考えられる。これらの解析が、小脳の非運動機能の神経基盤の解明の中心的部分となる。野生型マウスにおいて、橋核の中のさまざまな部位に BDA の微量注入を行う。摘出脳において連続切片標本を作製し、ABC キットにて BDA のジアミノベンチジン発色反応を行い、明視野光学顕微鏡標本を作製する。カメラルシダ装置付き顕微鏡をもちいて、単一軸索の形態を再構築する。橋核のみならず、脊髄、前庭神経核等、他の苔状線維起始核でもこの実験を行い、結果を比較する。

(5) Aldoc-Venus マウスを用いたスライスパッチクランプ法の実験を行い、zebrin 陽性プルキンエ細胞と zebrin 陰性プルキンエ細胞の、興奮性とその可塑性、そしてシナプス伝達の可塑性の違いを観察する。

その他、当初の計画では、小脳特定区画の破壊による行動解析・機能解析。Cre マウスと Cre 依存性 GFP 発現 AAV ベクターを用いた、非運動機能領域のニューロン特異的小脳出力回路の解析などの方法も検討していた。

以上の研究方法に必要な備品は研究室に整備されており、また、技術的にはこれまでに研究室において、確立している。

4. 研究成果

全研究期間 (2016 から 2018 年度、及び、延長した 2019 年度) の主要な成果としては、大きく以下の 5 点にまとめられる。(1) ヒト・非ヒト霊長類小脳において非運動機能関連とされる第 I 脚・第 II 脚は、齧歯類小脳では、第 I 脚と呼ばれる小葉がこれに相当することを発見し、(2) 非運動領域と考えられる虫部第 VI-VII 小葉と第 I 脚、傍片葉において、小脳区画構造の特異な形成過程を解明し、(3) 小脳におけるプロトカドヘリン 10 (Pcdh10) の発現陽性領域が、非運動領域の多くを含んでいることを明らかにし、(4) 単一軸索再構築解析により、非運動機能の神経基盤として大脳から小脳への入力を中継する橋核からの小脳投射に関して、非運動関連領域と考えられる第 I 脚・傍片葉・虫部 VIb-VII 小葉へは、特に橋核の吻側、内側、外側が投射することを明らかにした。(5) zebrin 陽性プルキンエ細胞と zebrin 陰性プルキンエ細胞の電気生理学的性質の違いを明らかにした。この 5 点につき記す。

(1) ヒト、霊長類、齧歯類の間での小脳小葉構造の相同性を確認した。ヒト小脳の各小葉、特に非運動機能関連とされる第 I 脚、第 II 脚、虫部第 VI 小葉が、それぞれ齧歯類小脳のどの小葉と相同であるかを検討するため、ヒト小脳標本、およびニホンザル、マーモセット、ラット、マウスの固定小脳標本にて、7T 静止 MR 画像撮影を行い、三次元的小葉構造の詳細を解析した。ヒト小脳において非運動機能を担当するとされる第 I 脚・第 II 脚の小葉が、霊長類では命名法が一定しておらず、マウス等のげっ歯類では第 I 脚のみに相当することを、形態的特徴・神経投

射パタンおよび分子発現パタンから確認した。それにより、げっ歯類小脳では、第 I 脚が、ヒト第 I 脚、第 II 脚、の非運動領域に相当することが明らかになった（論文発表、Luo et al., 2017, Brain Struct Funct）。ヒト・非ヒト霊長類小脳において非運動機能関連とされる第 I 脚・第 II 脚は、齧歯類小脳では、第 I 脚と呼ばれる小葉がこれに相当するという初年度の成果に関して、他の研究者の発表とも比較して一般性を検討した（総説発表、Sugihara, 2018, Cerebellum）。

(2) 次に、マウスにおいて、非運動領域と考えられる虫部第 VI-VII 小葉と第 I 脚と傍片葉を中心にして、区画構造の形成過程を解析した。マーカー分子としてプロトカドヘリン 10 (Pcdh10) を発現するプルキンエ細胞の区画がこの領域の多くを占めていることを利用し、Pcdh10 発現が lacZ により標識されている遺伝子改変マウス(OL-KO マウス)を利用した。胎仔期(E)14.5 日目から E17.5 までの小脳の大きな形態形成が見られる時期に Pcdh10 陽性領域がどのように変化するかを立体的に観察した。小脳の中央深部に存在する Pcdh10 陽性領域と傍虫部の外側に存在する Pcdh10 陽性領域がそれぞれ外側方向に突出・移動することで、第 I 脚の外側にシフトした特異な区画構造が形成されることを明らかにした（論文発表、Vibulyaseck et al., 2017）。一方、傍片葉に関しては、胎仔期においては、半球部の一部のようにして第 II 脚・傍正中小葉に近接して存在するが、その後生後 5 日目(P5)までの期間に回旋しながら大きく外側に突出していくことが明らかになった。このように、非運動領域は、特異な発達形成過程を持っていた。

(3) さらに、マウス成獣小脳におけるプロトカドヘリン 10 (Pcdh10)の発現パタンを詳細に解析した。小脳皮質の縞構造の標準のマーカー分子として知られている zebrin (alsolase C)の免疫染色パタンとの比較を行った。虫部の第 VIb-c 小葉、第 VII 小葉、第 I 脚と傍片葉に大きな面積を占めるが、隣接する小葉へも伸びる 4 本ほどの縦縞領域に Pcdh10 陽性領域の大部分が集中していた。さらに、小脳皮質から小脳核へ、また下オリブ核から小脳皮質への軸索投射パタンの解析も加え、この陽性領域が、非運動領域の多くを含んでいることを明らかにした（論文発表、Sarpong et al., 2018）。

(4) 非運動機能の神経基盤として、橋核からの非運動関連領域と考えられる第 I 脚への苔状線維の投射パタンの解析、非運動関連領域第 I 脚から小脳核へのプルキンエ細胞投射の解析による小脳核内の非運動関連領域が同定されつつある。これらの解析により、小脳の入出力神経回路の全体像の中で、小脳非運動関連領域の入出力神経回路がどのような特徴があるのかを明らかにする解析が進んでいる。具体的には、ピオチン化デキストランアミン(BDA)による標識単一軸索再構築解析により、非運動機能の神経基盤として大脳から小脳への入力を中継する橋核からの小脳投射を解析した。その結果、非運動関連領域と考えられる第 I 脚・傍片葉・虫部 VIb-VII 小葉へは、特に橋核の吻側、内側、外側が投射することを明らかにした（論文発表、Biswas et al., 2019）。それと対比されるべき脊髄からの体性感覚に関係する苔状線維、そして、前庭神経核からの苔状線維の単一軸索投射パタンを再構築した。その結果、脊髄からの投射には 3 種類が区別され、前庭神経核からの投射にも 3 種類が区別されたが、いずれも非運動関連領域と想定される区域には全く枝を送らず、入力線維の点からも小脳非運動関連領域の特異性が明らかとなった（論文発表、Luo et al., 2019; 2020、Ando et al., 2019）。

(5) 小脳が場所により非運動機能と運動機能という異なる機能に関わる要因は、主として神経の連絡の違いであるが、それに加えて、小脳皮質のシナプスレベル・細胞レベルの動作機構も異なる機能に適したように性質が異なるかもしれない。それを調べるために、異なる区画のプルキンエ細胞の電気生理学的な性質を、スライスパッチクランプ法にて比較した。その結果、非運動機能領域に多いタイプの zebrin 陽性プルキンエ細胞よりも、zebrin 陰性プルキンエ細胞の方が、興奮性、自発活動の長期増強、平行線維 - プルキンエ細胞シナプス伝達の長期増強のいずれも程度が強いことが判明した（論文発表、Viet et al., 2019）。

以上のように、本研究では、ヒト小脳での非運動機能部位を霊長類とげっ歯類の小脳において正確に同定した上で、マウスを用いた系統的解析（特異的神経標識による神経回路解析、マウス行動解析、形成発達機構解析）により、小脳の非運動機能の神経基盤を解明することを目指すという当初の目的をおおむね達成することができた。さらに、研究期間中に開発された実験手技・解析手法やマウス系統を次の研究につなげるべく維持した。一方、第 I 脚の破壊後の行動異常に関する行動実験を行ったが、単純な運動機能・社会行動には変化が見られず、まだ結果を発表するには至らなかった。また、本研究の期間以前から研究代表者が行っていた関連したプロジェクトから得られた結果も、本研究の実験結果を解釈する上で本研究に密接に関わっているため、本研究の一部として継続して論文発表に関わる作業を続けた。それらの軸索投射や分子発現の解析結果を論文として本研究期間中に発表することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Sarpong Gideon A., Vibulyaseck Suteera, Luo Yuanjun, Biswas Mohammad S., Fujita Hirofumi, Hirano Shinji, Sugihara Izumi	4. 巻 526
2. 論文標題 Cerebellar modules in the olivo-cortico-nuclear loop demarcated by pcdh10 expression in the adult mouse	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Comparative Neurology	6. 最初と最後の頁 2406 ~ 2427
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cne.24499	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Nguyen-Minh Viet T., Tran-Anh Khoa, Luo Yuanjun, Sugihara Izumi	4. 巻 12
2. 論文標題 Electrophysiological Excitability and Parallel Fiber Synaptic Properties of Zebrin-Positive and -Negative Purkinje Cells in Lobule VIII of the Mouse Cerebellar Slice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 513: 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncel.2018.00513	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Biswas Mohammad Shahangir, Luo Yuanjun, Sarpong Gideon Anokye, Sugihara Izumi	4. 巻 527
2. 論文標題 Divergent projections of single pontocerebellar axons to multiple cerebellar lobules in the mouse	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Comparative Neurology	6. 最初と最後の頁 2488 ~ 2511
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cne.24662	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Na Jie, Sugihara Izumi, Shinoda Yoshikazu	4. 巻 527
2. 論文標題 The entire trajectories of single pontocerebellar axons and their lobular and longitudinal terminal distribution patterns in multiple aldolase C positive compartments of the rat cerebellar cortex	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Comparative Neurology	6. 最初と最後の頁 2488 ~ 2511
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cne.24685	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Luo Yuanjun, Patel Radhika Pooja, Sarpong Gideon Anokye, Sasamura Kazuma, Sugihara Izumi	4. 巻 526
2. 論文標題 Single axonal morphology and termination to cerebellar aldolase C stripes characterize distinct spinocerebellar projection systems originating from the thoracic spinal cord in the mouse	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Comparative Neurology	6. 最初と最後の頁 681 ~ 706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cne.24360	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tang Tianyu, Xiao Jianqiang, Suh Colleen Y., Burroughs Amelia, Cerminara Nadia L., Jia Linjia, Marshall Sarah P., Wise Andrew K., Apps Richard, Sugihara Izumi, Lang Eric J.	4. 巻 595
2. 論文標題 Heterogeneity of Purkinje cell simple spike-complex spike interactions: zebrin- and non-zebrin-related variations	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 5341 ~ 5357
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/JP274252	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Vibulyaseck Suteera, Fujita Hirofumi, Luo Yuanjun, Tran Anh Khoa, Oh-Nishi Arata, Ono Yuichi, Hirano Shinji, Sugihara Izumi	4. 巻 525
2. 論文標題 Spatial rearrangement of Purkinje cell subsets forms the transverse and longitudinal compartmentalization in the mouse embryonic cerebellum	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Comparative Neurology	6. 最初と最後の頁 2971 ~ 2990
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cne.24250	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Sugihara Izumi	4. 巻 17
2. 論文標題 Crus I in the Rodent Cerebellum: Its Homology to Crus I and II in the Primate Cerebellum and Its Anatomical Uniqueness Among Neighboring Lobules	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Cerebellum	6. 最初と最後の頁 49 ~ 55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12311-017-0911-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Luo Y, Fujita H, Nedelescu H, Biswas MS, Sato C, Ying S, Takahashi M, Akita K, Higashi T, Aoki I, Sugihara I.	4. 巻 222
2. 論文標題 Lobular homology in cerebellum hemispheres of humans, non-human primates and rodents: a structural, axonal tracing and molecular expression analysis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Brain Structure and Function	6. 最初と最後の頁 2449 ~ 2472
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00429-017-1436-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Panzai Saddam K., Luo Yuanjun, Vibulyaseck Suteera, Sarpong Gideon A., Nguyen Minh Viet T., Nedelescu Hermina, Hirano Shinji, Sugihara Izumi	4. 巻 528
2. 論文標題 Reorganization of longitudinal compartments in the laterally protruding paraflocculus of the postnatal mouse cerebellum	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Comparative Neurology	6. 最初と最後の頁 1725 ~ 1741
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cne.24849	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ando Takahiro, Ueda Mitsuhiro, Luo Yuanjun, Sugihara Izumi	4. 巻 528
2. 論文標題 Heterogeneous vestibulocerebellar mossy fiber projections revealed by single axon reconstruction in the mouse	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Comparative Neurology	6. 最初と最後の頁 1775 ~ 1802
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cne.24853	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Luo Y, Onozato T, Wu X, Sasamura K, Sakimura K, Sugihara I	4. 巻 225
2. 論文標題 Dense projection of Stilling's nucleus spinocerebellar axons that convey tail proprioception to the midline area in lobule VIII of the mouse cerebellum.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Structure and Function	6. 最初と最後の頁 621 ~ 638
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00429-020-02025-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Lang EJ, Apps R, Bengtsson F, Cerminara NL, De Zeeuw CI, Ebner TJ, Heck DH, Jaeger D, Jorntell H, Kawato M, Otis TS, Ozyildirim O, Popa LS, Reeves AM, Schweighofer N, Sugihara I, Xiao J	4. 巻 16
2. 論文標題 The roles of the olivocerebellar pathway in motor learning and motor control. A consensus paper.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cerebellum	6. 最初と最後の頁 230 ~ 252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12311-016-0787-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Apps R, Hawkes R, Aoki S, Bengtsson F, Brown AM, Chen G, Ebner TJ, Isope P, Jorntell H, Lackey EP, Lawrenson C, Lumb B, Schonewille M, Sillitoe RV, Spaeth L, Sugihara I, Valera A, Voogd J, Wylie DR, Ruigrok TJH	4. 巻 17
2. 論文標題 Cerebellar modules and their role as operational cerebellar processing units: A consensus paper.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cerebellum	6. 最初と最後の頁 654 ~ 682
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12311-018-0952-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Sugihara I	4. 巻 17
2. 論文標題 Crus I in the rodent cerebellum: its homology to crus I and II in the primate cerebellum and its anatomical uniqueness among neighboring lobules.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cerebellum	6. 最初と最後の頁 49 ~ 55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12311-017-0911-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 杉原泉	4. 巻 37
2. 論文標題 登上線維が作る小脳のマイクロゾーン .	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 928 ~ 931
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計27件(うち招待講演 2件/うち国際学会 10件)

1. 発表者名 Sugihara I, Biswas MS, Sarpong GA, Luo Y
2. 発表標題 The lobular and striped organization of the cerebellar hemisphere in relation to projection patterns of afferent and efferent axons in rodents, with a special focus on crus I.
3. 学会等名 The 75th Fujihara Seminar 'cerebellum as a CNS hub', Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan. December 1-4, 2018, December 3. Tokyo (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sugihara I.
2. 発表標題 The ansiform lobule (crus I in the rodent cerebellum) is unique in its conformation, axonal connection, striped pattern, evolution and development in the mammalian cerebellum.
3. 学会等名 The 8th International Symposium of the Society for Research on the Cerebellum and Ataxias (SRCA): from Development to Disease (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sugihara I, Luo Y, Fujita H.
2. 発表標題 Historical inconsistency in definitions of cerebellar hemispheric lobules (crus I and crus II of the ansiform lobule) of non-human primates.
3. 学会等名 Neuroscience 2018, November 3-7 in San Diego, CA.
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sugihara I, Luo Y.
2. 発表標題 Single axon morphology of the spinocerebellar projection in the mouse.
3. 学会等名 Neuroscience 2018, November 3-7 in San Diego, CA.
4. 発表年 2017年

1 . 発表者名 Gideon A Sarpong GA, Fujita H, Vibulyaseck S, Hirano S, Sugihara I .
2 . 発表標題 Identification of compartments in the cerebellar nuclei and inferior olive based on molecular expression patterns and topography of Purkinje cell axonal projections.
3 . 学会等名 40th Annual Meeting of Japanese Neuroscience Society, Yokohama International Conference Hall .
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Viboonyasek S, Fujita H, Luo Y, Ono Y, Hirano S, Sugihara I .
2 . 発表標題 Separation and migration of Purkinje cell subsets observed in the OL-KO mouse embryonic cerebellar cortex.
3 . 学会等名 40th Annual Meeting of Japanese Neuroscience Society, Yokohama International Conference Hall .
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Biswas MS, Luo Y, Sugihara I .
2 . 発表標題 Morphology of single pontocerebellar axons reconstructed in the mouse cerebellum.
3 . 学会等名 40th Annual Meeting of Japanese Neuroscience Society, Yokohama International Conference Hall .
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Luo Y, Sugihara I .
2 . 発表標題 Morphology of single spinocerebellar axons in the mouse.
3 . 学会等名 40th Annual Meeting of Japanese Neuroscience Society, Yokohama International Conference Hall .
4 . 発表年 2017年

1. 発表者名 Luo Y, Sugihara I.
2. 発表標題 Single axon morphology revealed distinct groups of spinocerebellar projections.
3. 学会等名 第10回CBIR/ONSA/大学院セミナー共催若手インスパイアシンポジウム2018年2月13日東京医科歯科大学
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Vibulyaseck S, Sarpong GA, Fujita H, Hirano S, Sugihara I
2. 発表標題 Early development of the longitudinal striped compartments in the prenatal mouse cerebellum studied with three-dimensional mapping of Protocadherin 10 expression
3. 学会等名 Neuroscience 2016, The 39th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Luo Y, Fujita H, Hermina N, Sato C, Ying S, Takahashi M, Biswas MS, Akita K, Aoki I, Sugihara I
2. 発表標題 Identification of the cerebellar lobules that are homologous to human crus I/II in macaque, marmoset, rat and mouse
3. 学会等名 Neuroscience 2016, The 39th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Sarpong GA, Fujita H, Vibulyaseck S, Furuichi T, Hirano S, Sugihara I
2. 発表標題 Comparison of expression patterns of different marker molecules of the cerebellar longitudinal striped compartments in the mouse
3. 学会等名 Neuroscience 2016, The 39th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Ando T, Sugihara I
2. 発表標題 Diversity of the mossy fiber projection to the cerebellum from the medial vestibular nucleus.
3. 学会等名 41th Annual Meeting of Japanese Neuroscience Society (Neuroscience 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Biswas MS, Luo Y, Sugihara I.
2. 発表標題 Projection of single pontocerebellar axons in relation to aldolase C stripes and lobules in the mouse cerebellum.
3. 学会等名 41th Annual Meeting of Japanese Neuroscience Society (Neuroscience 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sarpong GA, Hirano S, Sugihara I
2. 発表標題 Protocadherin 10 expression reveals topographic axonal connection among positive compartments in the mouse cerebellar system.
3. 学会等名 41th Annual Meeting of Japanese Neuroscience Society (Neuroscience 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sarpong GA, Viboonyasek S, Luo Y, Biswas MS, Fujita H, Hirano S, Sugihara I
2. 発表標題 Cerebellar modules in the olivo-cortico-nuclear loop labeled by pcdh10 expression in the adult mouse.
3. 学会等名 Neuroscience 2018, Society for Neuroscience 48th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Viet T Nguyen-Minh, Khoa Tran-Anh, Yuanjun Luo, Izumi Sugihara
2. 発表標題 Comparison of electrophysiological characteristics of Zebrin-positive and -negative Purkinje cells.
3. 学会等名 The 75th Fujihara Seminar, Cerebellum as a CNS hub.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Biswas MS, Luo Y, Sugihara I
2. 発表標題 Morphology of single pontocerebellar axons in relation to zebrin stripes and lobules in the mouse cerebellum.
3. 学会等名 The 75th Fujihara Seminar, Cerebellum as a CNS hub.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Viet T Nguyen-Minh, Izumi Sugihara
2. 発表標題 Electrophysiological properties and parallel fiber synaptic transmission of Purkinje cells of zebrin-positive and -negative zones
3. 学会等名 CBIR 若手インスパイアシンポジウム.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tran-Anh K, Izumi Sugihara
2. 発表標題 Early development of cerebellar compartmentalization, analysis with birthday-specific neuronal labeling.
3. 学会等名 CBIR 若手インスパイアシンポジウム.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Khoa Tran-Anh, Tatsumi Hirata, Viet Nguyen-Minh, Izumi Sugihara
2. 発表標題 Development of Purkinje cell compartmentalization in the embryonic mouse cerebellum, analysis with birthday-specific neuronal labeling.
3. 学会等名 42th Annual Meeting of Japanese Neuroscience Society (Neuroscience 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Viet T Nguyen-Minh, Khoa Tran-Anh, Izumi Sugihara.
2. 発表標題 Purkinje cell intrinsic excitability and plasticity linked with longitudinal compartmentalization in the mouse cerebellar cortex.
3. 学会等名 42th Annual Meeting of Japanese Neuroscience Society (Neuroscience 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahiro Ando, Izumi Sugihara
2. 発表標題 Single axon morphology of medial vestibular nucleus neurons that project to the cerebellum.
3. 学会等名 42th Annual Meeting of Japanese Neuroscience Society (Neuroscience 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuanjun Luo, Jingyun Zhang, Khoa Tran-Anh, Tatsumi Hirata, Izumi Sugihara
2. 発表標題 The topographic neuronal connection in the cerebellum does not match with the order of neuronal birth.
3. 学会等名 The 13th Biennial Conference of Chinese Neuroscience Society (CNS 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安藤貴弘、杉原泉
2. 発表標題 単一前庭神経核細胞における小脳への軸索投射様式の解析
3. 学会等名 めまい平衡学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Saddam K. Panezai, Yuanjun Luo, Viet T. Nguyen-Minh, Izumi Sugihara.
2. 発表標題 Organization of longitudinal compartments in the developing paraflocculus of the postnatal mouse cerebellum.
3. 学会等名 CBIR 若手インスパイアシンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Viet T Nguyen-Minh, Khoa Tran-Anh, Izumi Sugihara
2. 発表標題 Purkinje cell intrinsic excitability and plasticity linked with longitudinal compartmentalization in the mouse cerebellar cortex.
3. 学会等名 CBIR 若手インスパイアシンポジウム
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Luo Y, Sugihara I	4. 発行年 2016年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 7
3. 書名 The Olivocerebellar Tract. in: Gruol DL. Et al. Ed Essentials of Cerebellum and Cerebellar Disorders. A Primer For Graduate Students.	

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 システム神経生理学分野
<http://www.tmd.ac.jp/med/phy1/phy1.html>
 TMDU, Department of Systems Neurophysiology
<http://www.tmd.ac.jp/med/eng/eng/phy1-E.html>
 東京医科歯科大学 システム神経生理学分野
<http://www.tmd.ac.jp/med/phy1/phy1.html>
 TMDU, Department of Systems Neurophysiology
<http://www.tmd.ac.jp/med/eng/eng/phy1-E.html>
 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 システム神経生理学分野
<http://www.tmd.ac.jp/med/phy1/phy1.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----