

機関番号：63905

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009 ~ 2010

課題番号：21700438

研究課題名 (和文) 大脳皮質の特異的結合回路の解明

研究課題名 (英文) Connection Specificity in Cortical Circuits

研究代表者

大塚 岳 (OTSUKA TAKESHI)

生理学研究所・大脳皮質機能研究系・助教

研究者番号：10390692

研究成果の概要 (和文)：

大脳皮質の興奮性ネットワークが抑制性介在細胞によってどのように制御されているの理解することを目標に研究を進めた。そのために、ラットの大脳皮質 (前頭皮質) スライス標本を用いて、5層錐体細胞と介在細胞を同時に記録し、錐体細胞と介在細胞間の層内・層間の結合特異性について解析した。その結果、5層介在細胞は、介在細胞タイプに依存して錐体細胞と層内・層間で異なるサブネットワークを形成することがわかった。

研究成果の概要 (英文)：

I investigated how inhibitory interneurons are incorporated into excitatory subnetworks in cortical circuits to understand information processing of the cortex. Whole-cell recordings were obtained from layer 5 (L5) pyramidal cells and inhibitory interneurons in rat frontal cortical slices. I examined connection specificity between pyramidal cells and inhibitory interneurons. My results suggest that L5 interneurons form distinct intralaminar and interlaminar subnetworks with pyramidal cells, depending on inhibitory cell types.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経・筋肉生理学

キーワード：大脳皮質、錐体細胞、介在細胞、FS細胞、マルチノッティ細胞

1. 研究開始当初の背景

脳の情報処理を理解するには、神経回路を構成する個々の細胞の性質と細胞間の機能

的な結合を明らかにする必要がある。研究代表者は、これまでに脳の高次機能を担っている大脳皮質の錐体細胞間の興奮性ネットワ

ークに着目し、錐体細胞の皮質下構造や他の皮質領野への投射先に依存して層内・層間の結合回路がサブネットワークを形成していることを示した。しかし、皮質回路は興奮性の錐体細胞と様々なタイプで分類される抑制性介在細胞から構成されており、興奮性と抑制性の入力によって制御されている。錐体細胞と介在細胞の結合回路は認知などの高次機能に関係した様々な周波数の活動や不安症や癲癇などの病気と関係していることが示唆されている。しかし、錐体細胞間のサブネットワークと抑制性介在細胞の結合との間にどのような関係があるのかは明らかにされていない。

2. 研究の目的

5層錐体細胞は様々な皮質下構造に投射しており、大脳皮質の皮質下構造への主な情報出力を担っている。そこで、本研究では、錐体細胞と5層の抑制性介在細胞間の結合特異性と、サブネットワーク形成における錐体細胞サブタイプと介在細胞タイプの依存性を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、ラットの大脳皮質（前頭皮質）スライス標本を用い、5層の介在細胞からホールセル記録を行った。抑制性介在細胞は、電気的性質を第一義の指標としたが、Biocytinを用いて記録した細胞の形態を可視化することで細胞タイプをさらに検討した。介在細胞は、電流注入に対する発火パターンから Fast Spiking (FS)細胞と non-FS細胞に分類した（図-1）。

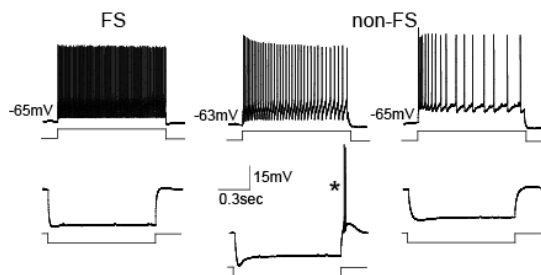


図1. 5層の介在細胞の発火特性

また、記録している細胞にシナプス結合をする細胞を探すために、グルタミン酸を先端

が細いガラス管を用いて短時間投与した。この方法は、単一または同時記録する複数の細胞へのシナプス前細胞を、簡便に多数の細胞の中から検索することができる利点がある。

4. 研究成果

記録した5層の介在細胞は、電流注入に対する応答からFS細胞と non-FS細胞に分類した。記録した non-FS細胞の多くは、形態的特徴からマルティノッチ細胞であった（図-2）。

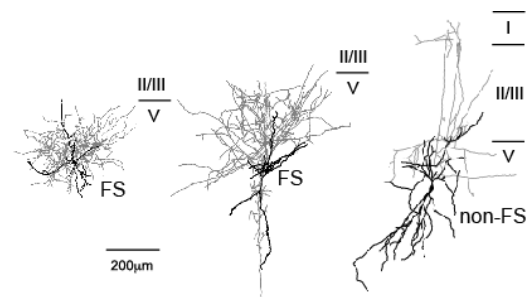


図2. 細胞内染色された5層介在細胞

まず、5層内のシナプス結合特異性を検討するために、錐体細胞と介在細胞を同時に記録した。その結果、FS/錐体細胞間では、両方向のシナプス結合パターンが多く見られた。しかし、non-FS/錐体細胞間では、両方向の結合が殆ど見られなかった（図-3）。

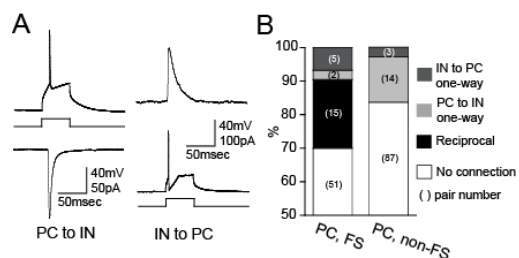


図3. 5層錐体細胞と介在細胞間の結合パターン

また、FS/錐体細胞間のシナプス強度について、シナプス結合パターンによる違いで比較した。その結果、両方向の結合パターンを示す細胞ペアの方が、一方向の結合ペアよりも興奮性、抑制性シナプス電流の振幅が共に大きく、シナプス結合強度が細胞間の結合パターンに依存していた（図-4）。

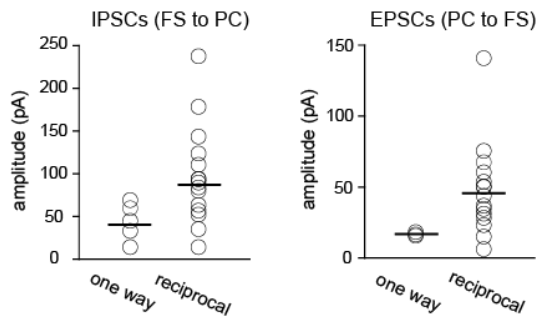


図4. FS/錐体細胞ペアにおける結合パターンに依存したシナプス結合強度

次に、層間のシナプス結合特異性について検討した。5層の錐体細胞と介在細胞を同時記録し、グルタミン酸刺激法を用いて2/3層錐体細胞を興奮させ、5層の細胞へのシナプス入力確率について解析した。その結果、5層の non-FS/錐体細胞間でシナプス結合がある場合に2/3層錐体細胞からの共通入力を受ける確率が高かった。しかし、FS/錐体細胞ペアでは、5層細胞間のシナプス結合の有無にかかわらず、共通入力が高いことがわかった(図-5)。以上から、5層の介在細胞は細胞タイプに依存して錐体細胞と層内・層間の異なるサブネットワークを形成することが明らかになった(図-6)。

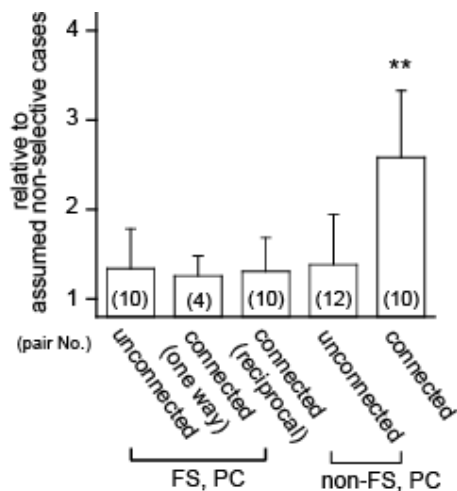


図5. 5層錐体細胞と介在細胞への共通入力確率

FS、マルティノッチ細胞は、錐体細胞の細胞体と尖頂樹状突起にそれぞれシナプスを形成することが知られている。従って、5層FS細胞は5層錐体細胞の発火タイミングを、non-FS細胞は2/3層錐体細胞からのシナプ

ス入力の統合をそれぞれ異なるサブネットワークを形成することによって制御していると考えられる。

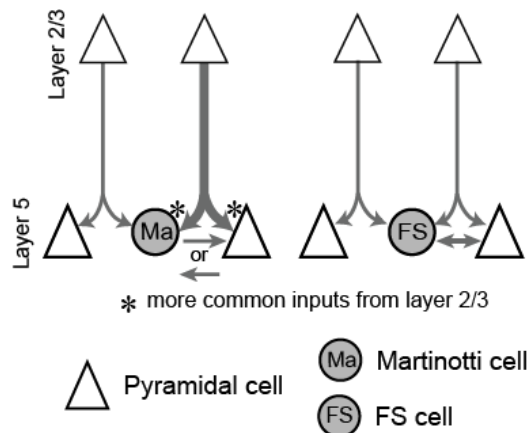


図6. 介在細胞タイプに依存した層内・層間のサブネットワーク

5層内でFS細胞は、錐体細胞と両方向性のシナプス結合パターンを多く示し、層内で結合特異性があることがわかった。5層錐体細胞は、皮質下構造や他の皮質領野に情報を出力することが知られている。そこで、5層FS細胞への5層錐体細胞の入力において、投射先で分類される錐体細胞サブタイプ依存性について検討した。異なる投射先に逆行性トレーサを注入して錐体細胞サブタイプを同定し、2つの異なる錐体細胞のFS細胞への入力確率について比較した。その結果、5層FS細胞は、錐体細胞サブタイプに依存せず、錐体細胞から入力を受けることがわかった。最近のIN VIVOにおける知見で、大脳皮質の介在細胞は刺激に対する応答特異性が低いことが知られている。FS細胞が錐体細胞サブタイプに依存しないという今回の結果は、IN VIVOにおける知見と一致する結果であると考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

- ① 大塚岳、川口泰雄、Cell diversity and connection specificity between callosal projection neurons in the frontal cortex. J Neurosci., 査読有, Vol. 31, 2011,

② 大塚岳、川口泰雄、Cortical Inhibitory cell types differentially form intralaminar and interlaminar subnetworks with excitatory neurons. J. Neurosci., 査読有, Vol. 29, 2009, 10533-10540

[学会発表] (計 3 件)

① 前頭皮質における交連性投射ニューロンの性質と結合特異性、日本神経科学大会、2010、神戸国際会議場 (兵庫県)

② Cell diversity and connections between callosal projection neurons in the frontal cortex、4 th International Neural Microcircuitry Conference、2010、カヌチャリゾート (沖縄)

③ 大脳皮質の抑制性介在細胞タイプに依存した結合特異性、日本神経科学大会、2009、名古屋国際会議場 (愛知県)

[その他]

ホームページ等

部門ホームページ

<http://www.nips.ac.jp/circuit/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大塚 岳 (OTSUKA TAKESHI)

生理学研究所・大脳皮質機能研究系・助教
研究者番号：10390692