

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：63905

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15193

研究課題名（和文）大脳皮質興奮性・抑制性細胞間双方向性結合の発達と機能的意義

研究課題名（英文）Development of reciprocal connections between excitatory and inhibitory neurons in the cerebral cortex

研究代表者

山本 真理子（Yamamoto, Mariko）

生理学研究所・基盤神経科学研究領域・特任研究員

研究者番号：70898824

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000 円

研究成果の概要（和文）：大脳皮質のパルブアルブミン陽性Fast-spiking抑制性細胞（PV-FS細胞）は周囲の多くの錐体細胞と相互に神経結合を形成することが知られる。本研究ではPV-FS細胞 錐体細胞間の相互結合の発達について、同時ホールセル記録法により解析した。その結果、視覚経験や正常な視覚応答がPV-FS細胞 錐体細胞間の結合強度の均衡に必要なことを明らかにした。また、PV-FS細胞 錐体細胞間の結合強度の均衡に対するNMDA受容体の関与を示唆する結果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PV-FS細胞 錐体細胞間では相互に結合する細胞同士が共通入力を受けることが知られ、これらの相互結合は大脳皮質の情報処理機能において重要な構成単位であることが考えられる。本研究では、この相互結合が互いに結合強度の均衡を保持していること、その均衡には感覚経験や正常な神経活動やNMDA受容体の関与が必要であることを明らかにした。これらの結果は、PV-FS細胞 錐体細胞間神経回路の機能成熟には結合均衡の形成や保持が重要であるという視点を新たにもたらしものである。抑制性神経結合の機能は、自閉症や統合失調症などの精神神経疾患への関連が示唆されており、これらの疾患メカニズムの理解にも貢献する可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Cortical fast-spiking inhibitory neurons (PV-FS cells) are known to form reciprocal connections with many surrounding pyramidal cells. In this study, we analyzed the development of reciprocal connections between PV-FS cells and pyramidal cells using simultaneous whole-cell recording. The results showed that visual experience and normal visual responses are necessary for balancing the strength of the connections between PV-FS cells and pyramidal cells. In addition, the results suggest that NMDA receptors are involved in balancing the strength of the connections between PV-FS cells and pyramidal cells.

研究分野：神経科学

キーワード：抑制性神経細胞 錐体細胞 大脳皮質 発達 神経結合

1. 研究開始当初の背景

ヒトを含む多くの哺乳類の感覚機能は、生後に発達する。そのため感覚の情報処理を担う神経回路は、生後発達に伴い編成されることで、適切に働くようになると考えられる。それを裏付けるように、大脳皮質感覚野では生後の神経結合の発達変化が多数報告されているが、発達過程における神経回路編成の理解は十分でない。とりわけ抑制性細胞のもつ神経結合は、近年マーカー遺伝子を利用した分類により各サブタイプにおける詳細な解析が進められつつある状況で、発達に関する理解は不足している。大脳皮質で最も多く存在する種類の抑制性細胞である、パルプアルブミン陽性の Fast-spiking 抑制性細胞 (PV-FS 細胞) は近傍の錐体細胞と相互に結合し、発火タイミングの制御や感覚応答のゲインコントロールなど、大脳皮質の感覚情報処理機能に重要な働きをすることが知られている。これらの機能は発達に伴い生じると考えられるが、神経回路のどのような発達変化によるものなのかは分かっていない。本課題では、発達過程において PV-FS 細胞と近傍の錐体細胞が神経結合をどのように形成し、結合の発達がどのような機能をもたらすのかという問いに迫る。

2. 研究の目的

大脳皮質では、PV-FS 細胞 錐体細胞間では相互に結合する細胞同士が共通入力を受けることが知られ、これらの相互結合は大脳皮質の情報処理機能において重要な構成単位であることが考えられる。発達過程においてこの相互な結合がいつ、どのような過程を経て出現するのかを知ることは、大脳皮質の機能発達と神経結合発達を結びつけるうえで重要であると考えられる。本研究では、視覚入力が大きく変化する開眼直後から開眼一週間後のマウス一次視覚野における PV-FS 細胞 錐体細胞間の神経結合の発達過程を調べる。また、視覚経験の影響を調べるため、暗室飼育マウスにおける PV-FS 細胞 錐体細胞間の神経結合を解析する。さらに、神経活動が PV-FS 細胞 錐体細胞間の神経結合にもたらす影響を調べるため、視覚野の神経活動を亢進させたマウスにおいても結合解析を行う。最後に、PV-FS 細胞 錐体細胞間の神経結合へのシナプス可塑性関連分子の関与について検討する。

3. 研究の方法

開眼一週間後のマウス一次視覚野における PV-FS 細胞—錐体細胞間の相互結合の解析は急性スライスにおける両細胞の同時ホールセル記録により行った。また、視覚経験の PV-FS 細胞—錐体細胞間結合への影響を調べるため、生後直後から暗室飼育したマウスでも同様の解析を行った。

さらに、視覚入力に応じた正常な神経活動が、PV-FS 細胞 錐体細胞間結合に必要なかを調べるため、神経活動を亢進させる操作として、視覚野錐体細胞特異的に興奮性 DREADD を発現させ、活性化させたマウスにおいても結合解析を同様に行った。また、*in vivo* 2 光子顕微鏡観察下で錐体細胞を活性化させた際の錐体細胞と PV-FS 細胞のカルシウム応答を記録し、PV-FS 細胞 錐体細胞間結合の均衡が破綻する際の神経活動を記録した。

最後に、シナプス可塑性関連分子である NMDA 受容体の必須サブユニットである GluN1 を視覚野全体および錐体細胞または抑制性神経細胞特異的に欠損させたマウスを作製し、PV-FS 細胞 錐体細胞間結合を解析することで、PV-FS 細胞 錐体細胞間の相互結合均衡への GluN1 の関与を調べた。

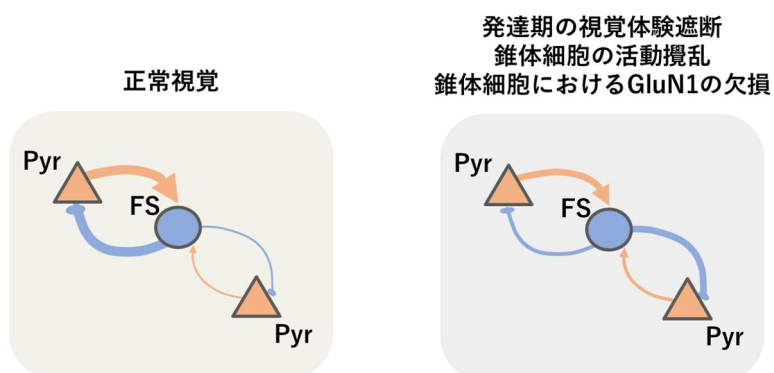
4. 研究成果

1) 開眼一週間後のマウス一次視覚野では、PV-FS 細胞は自身に強い興奮性入力を送る錐体細胞へは強い抑制性結合を、弱い興奮性入力を送る錐体細胞へは弱い抑制性結合を形成しており、相互に結合強度のバランスがとられていることを明らかにした。また、これらの均衡は、開眼直後や暗室飼育したマウスでは観察されず、視覚経験に依存することが分かった。

2) 視覚野錐体細胞特異的に興奮性 DREADD を発現させ、活性化させたマウスでは、PV-FS 細胞 錐体細胞間の結合強度の相互均衡は観察されず、視覚入力に応じた正常な神経活動が相互均衡に必要なことが示唆された。また、*in vivo* 2 光子顕微鏡観察下で錐体細胞を活性化させた際の錐体細胞と PV-FS 細胞のカルシウム応答を調べたところ、錐体細胞を亢進させた場合、錐体細胞 PV-FS 細胞間の同期活動が亢進することが分かった。同期活動の亢進が PV-FS 細胞 錐体細胞間の結合強度の相互均衡を破綻させる可能性が考えられた。

3) シナプス可塑性関連分子である NMDA 受容体の必須サブユニットである GluN1 を視覚野で非特異的および錐体細胞特異的に欠損させたマウスでは、PV-FS 細胞 錐体細胞間の結合強度の相互均衡は観察されなかった。一方で、欠損させないマウスや抑制性細胞特異的に欠損させ

たマウスでは、PV-FS 細胞 錐体細胞間の相互均衡は保持されていた。このことから、錐体細胞における GluN1 受容体が PV-FS 細胞 錐体細胞間の結合強度の相互均衡に重要であることが示唆された。



5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

| |
|--|
| 1 . 発表者名 山本 真理子 |
| 2 . 発表標題 マウス一次視覚野におけるfast-spiking抑制性細胞 - 錐体細胞間結合の発達 |
| 3 . 学会等名 NEURO2022 (国際学会) |
| 4 . 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1 . 発表者名 山本 真理子 |
| 2 . 発表標題 マウス一次視覚野におけるfast-spiking抑制性細胞 - 錐体細胞間結合の発達 |
| 3 . 学会等名 第12回 生理研-脳研-ヒト進化研究センター合同シンポジウム |
| 4 . 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1 . 発表者名 Mariko Yamamoto |
| 2 . 発表標題 Neuronal activity regulates the connections between fast-spiking interneurons and pyramidal neurons in mouse visual cortex |
| 3 . 学会等名 KUCM-YUCM-YUCD-NIPS joint symposium (国際学会) |
| 4 . 発表年 2022年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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 |
|--|-------------------------------|-------------------------|----|

7 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|