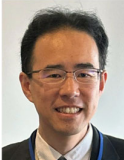


【学術変革領域研究（A）】

動的コネクトームに基づく脳機能創発機構の解明（動的脳機能創発）

	研究代表者	九州大学・大学院医学研究院・教授 今井 猛（いまい たけし）	研究者番号：70509851
	研究課題 情報	課題番号：24A305 キーワード：神経回路、脳発達、学習・記憶、コネクトーム	研究期間：2024年度～2028年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

神経系においては、他の多くの臓器とは異なり、細胞間の情報処理の多くはニューロン同士の配線とシナプス結合によって担われている。このため、脳機能の多くは、ニューロン間シナプス結合の全体（コネクトーム）によって実現しているといえる。近年では、電子顕微鏡や光学顕微鏡を用いて、コネクトームを明らかにする試みが進みつつある。また、1細胞解析技術などを駆使して回路の要素となる細胞群を同定し、光遺伝学や薬理遺伝学を駆使して、回路要素を人為的に操作し、その役割を調べる実験も行われている。こうした要素還元主義的なアプローチによって、神経回路の要素同定が進み、その動作原理は徐々に明らかになりつつある。一方で、多数の要素が組み合わさった時に、それらの単なる足し算以上の性質が表出する例も多く知られており、こうした脳機能の「創発性」にこそ、脳機能発現の本質が隠されているものと考えられる。興味深いことに、創発的に生じる脳機能は、生まれながらにして我々のコネクトームに備わっている訳ではない。我々のコネクトームは初めから完成形として作られる訳では決してなく、発達や学習の過程で時間発展しながら徐々に作られていく。コネクトームは生涯に亘って常に変化し続けるのである。その結果として、それまでできなかったことができるようになったり、それまでになかった知識が積み上げられたりしていく。

従来、発達過程や学習過程におけるシナプス可塑性の研究は、要素に着目した素過程の研究が中心であった。一方で、このような創発性を理解するには、神経回路の全体に亘ってシナプス可塑性をとらえることが重要である（ヘテロシナプス可塑性による機能創発の例：図1）。そこで本領域では、脳発達や学習の過程で、シナプスやニューロン、回路構造が総体としてどのように変化するのか、そして、それによって創発現象や脳機能発現をもたらす原理や法則とは何なのかを理解する。

具体的には、以下のようなストラテジーで研究を進める予定である。まずは、神経回路構造の全体像、コネクトームを、複数のタイムポイントで計測し、動的変化について明らかにする。次に、それに伴う機能的変化（カルシウム、グルタミン酸、膜電位など）について包括的な計測を行う。そして、これらを定量的に解析することで、機能レベルの創発現象を支える構造的変化を明らかにし、数理モデルや再構成系での実証へとつなげていく（図2）。

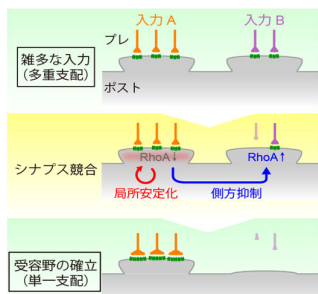


図1 多シナプス協調に基づく樹状突起刈り込みの例
多数のシナプスの形態と機能を同時計測することで、ニューロンレベルで生じる創発現象の原理（ここでは樹状突起間側方抑制）を明らかにすることができる。

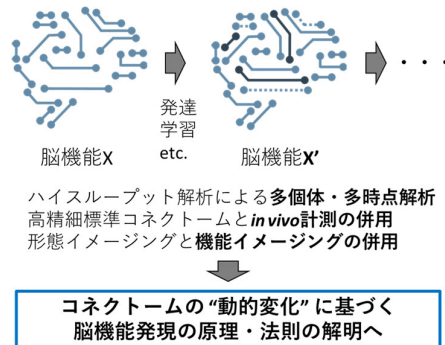


図2 本領域研究の方向性
従来のコネクトーム研究は一個体一時点の、いわば静的な標準コネクトーム情報に基づいて脳機能の理解を目指してきた。本領域では動的コネクトームの観点から脳機能発現の理解を目指す。

●研究項目A01『ニューロン機能創発』

ニューロンレベルで生じる創発現象にはシナプスの空間、強度、時間分布などの変化が関わっていると考えられる。そこで、A01では、シナプス分布に関する定量的な性質と樹状突起演算やニューロン機能の関係を創発現象に基づいて理解する。

●研究項目A02『脳回路機能創発』

回路レベルで生じる創発現象には、効率的な情報伝達を可能とするネットワーク構造の形成に始まり、記憶の基盤とされるセルアセンブリの形成、さらには多段階の可塑性に基づく高次ネットワーク形成が挙げられる。A02ではネットワーク構造の定量的な性質に基づいて回路～全脳スケールの機能発現を創発現象に基づいて理解する。

●研究項目A03『脳機能創発の構成的理解』

ニューロンスケールあるいは回路スケールで生じる脳機能創発について、シミュレーションや神経オルガノイドを活用し、構成的理解を目指した研究を行う。創発現象のもっとも本質的な部分だけを取り出して、作り出すことで理解をめざす。また、動物実験では難しい人為的操作を再現するのに用いるほか、疾患モデルにおける機能創発の異常を理解する。

これらに加え、支援班では電子顕微鏡によるマイクロコネクトーム解析、光学顕微鏡によるシナプススケール～全脳スケールのコネクトーム解析、超広視野二光子顕微鏡による大規模機能計測、計算機シミュレーション解析などの技術支援を行う（図3）。

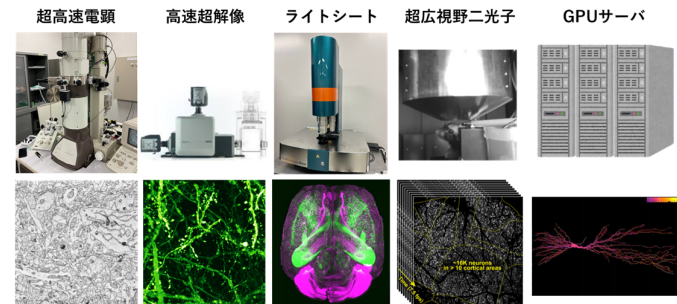


図3 支援班活動

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

●本研究領域の目標

A01では、シナプス強度や分布の制御、自発神経活動の制御、樹状突起における入力の統合、といった異なる観点から、ニューロンレベルで生じる創発現象の理解を目指す。A02では、運動学習、空間学習、歌学習をモデルとし、特に神経回路ネットワークが順序よく段階的に再編しながら機能獲得する過程における創発現象の理解を目指す。A03では、膜電位・分子活性のシミュレーションのほか、神経オルガノイドを用いた脳機能創発過程の再構成を目指す。

●期待される成果と波及効果

本領域では、多階層に亘る形態・機能動態イメージングの融合という、生命科学としても先端的なアプローチを通して、脳機能を生み出しているニューロンスケール、神経回路スケールの原理や法則の解明に取り組む。こうした研究により、我々の脳機能発達や疾患を理解し、*in silico*での再現や、より合理的な脳機能のデコーディング、治療戦略へとつなげることができるようになると期待される。また、いずれはこうした成果がAI技術とも融合して、社会を大きく変革していくことが期待される。

ホームページ等

動的脳機能創発領域ホームページ <https://plaza.umin.ac.jp/dynamic-brain>
領域X <https://twitter.com/dynbrain>