
行動適応を担う脳神経回路の機能シフト機構

領域番号：3603

平成26年度～30年度
科学研究費助成事業（科学研究費補助金）
（新学術領域研究（研究領域提案型））
研究成果報告書

令和2年 3月
領域代表者 小林 和人
福島県立医科大学・医学部・教授

1. はしがき

私たちの脳機能の基盤は、膨大な数の神経細胞が結びついたネットワーク（神経回路）である。神経回路は、動物の発達や学習の段階に応じて、柔軟な変化を繰り返すことが知られている。たとえば、動物が試行錯誤によって行動を学ぶ際には、脳内の神経回路がダイナミックな遷移を起こし、脳や脊髄の一部の損傷により運動機能が損なわれた際には、訓練やリハビリテーションの過程で、脳内において大規模な回路の再編が誘導される。このような遷移と再編を含めた回路の機能シフトは、環境変化に応じて行動を柔軟に調節するために、また、失われた機能を代償し、回復するために、動物にとって極めて重要な適応戦略である。また、回路機能の障害は、さまざまな神経・精神疾患の発病や病態に深く関わっていることから、神経回路研究の成果は、学術的な重要性ばかりでなく、臨床医学的にも重要な意義を持ち、疾患の病態を改善し、回復させるための合理的な治療法やリハビリテーションのアプローチの開発に繋がることが期待される。

「行動適応を担う脳神経回路の機能シフト機構(略称:適応回路シフト)」領域では、神経回路を操作し、解析するための新しい技術を駆使して、行動の調節に重要な神経回路の発達や遷移、病態時の回路の変化、損傷に対する回路の機能代償と再編成のメカニズムを明らかにすることを目的に、平成26年度から30年度までの5年間、この研究課題に取り組んできた。この目的のために、脳全体や複数の領域にまたがる神経活動やその関係性を記録・解析しつつ、その構成要素である個々の神経路や細胞種の機能を操作し、それによって大規模神経回路全体の動的特性がどのように変化するかを行動の変容と関連づけて解析しようと試みた。「A01 項目：神経回路動態制御の基盤技術」では、経路選択的な神経回路の操作・制御技術、神経活動の非侵襲的イメージング技術、行動と神経活動を結ぶ数理計算モデル技術を中心に、分子遺伝学的ツール、遺伝子の発現誘導系、形態・記録技術の開発に取り組み、「A02 項目：行動制御回路の発達と遷移」では、種々の行動の獲得や実行フェーズにおいて学習機能を媒介する神経ネットワークを同定するために、オペラント学習による行動獲得と転換、運動学習に関わる神経回路の構造基盤と機能変化、社会学習による音声スキルの獲得と固定化を中心に、回路や知覚の発達、運動制御、記憶形成、認知・情動系の研究に取り組んだ。「A03 項目：行動制御回路の障害と再編」では、脳や脊髄の損傷モデルにおいて障害時とそこから回復した際に機能する神経ネットワークを同定するために、脳・脊髄損傷後の機能回復過程における神経回路の変容、情動・注意の制御に関わる大脳皮質間神経回路の適応、ストレス対処行動の障害と回復を中心に、脳機能障害や脊髄損傷からの回復やさまざまな疾患に関わる分子病態の研究に取り組んだ。このような3つの項目間で情報交換を密にするとともに、各研究班で連携して、発達・学習や障害からの回復過程の基盤となる神経回路の機能シフトに関わる機構の解明に迫った。

適応回路シフト領域の5年間の活動により、神経回路動態を制御する基盤技術とし

て、神経回路操作や記録に有益な新規ウイルスベクターの開発やバージョンアップが進み、脳機能イメージングによる活動動態の高解像度化や数理モデルによる信号源推定、活動同期の時系列パターン検出などの新たな技術開発が進展した。これらの技術の向上は、領域内の連携研究に大きな推進力を与えた。行動制御回路の発達と遷移として、運動や認知機能の基盤となる神経回路にこれまで知られていなかった詳細な神経連絡の存在することが明らかとなり、オペラント学習、運動学習、社会学習などの種々の学習の獲得、固定化、切り替えを媒介する神経回路の機構やそこで働く分子の役割が次々と明らかになった。回路の発達過程での投射パターン変化やその基盤となる分子機構、特徴的な神経活動を支えるシナプスレベルの研究も多く成果を得た。行動制御回路の障害と再編では、脳や脊髄の損傷モデルにおいて障害時とそこから回復する場合に、他の神経回路が代替する、または、軸索投射の拡大の起こる機構が明らかとなり、認知・情動機能を媒介する脳内機構が回路レベルで明らかになるとともに、ストレス障害を媒介する新規の回路機構やその基盤となる分子細胞機構が見出された。領域全体で、多数の国際論文、国内論文、メディア報道などがあり、当初の設定目的に関しておおよその課題を達成できたと考えている。各班の研究の詳細について報告書の「研究成果」に示す。

行動制御回路の遷移や再編の研究は、学術的な重要性ばかりでなく、その回路機能の障害は、さまざまな精神・神経疾患の発病や病態に深く関わっているため、臨床医学的にも重要な課題である。これまでに脳機能イメージングの技術が進み、脳・神経外傷による運動障害からの回復期や、統合失調症やうつ病等の精神・神経疾患において脳領域の活動性や複数の領域間の結合性が変化していることが報告されてきたが、これらの変化と病態の因果関係は証明されておらず、病態発現のメカニズムは十分に明らかされていない。本研究課題では、学習による回路の発達や遷移のメカニズムの解明に加え、運動制御、情動・注意機能、ストレス応答に関わる障害とそれに対する回路再編のメカニズムの解明に取り組んできた。運動機能の回復については、皮質脊髄路の機能を代替する神経回路の仕組みや軸索投射を促進するメカニズムの存在が明らかになり、実際に、軸索伸長阻害因子に対する抗体を投与することにより脊髄損傷からの回復が促進することも示された。さらに、精神障害に関係する認知機能の基礎となる神経回路の理解も進み、神経細胞の役割ばかりでなくその領域で働くグリア細胞も重要な役割を担う事が新たにわかってきた。実際に、本領域の成果報告シンポジウム（一般公開：平成30年12月開催）においても、活動の成果を発表するとともに、精神科およびリハビリテーションに関する臨床医学の専門家にも参加していただき、病態や障害回復の基礎となる神経回路研究の重要性について議論することができた。このような研究がさらに発展することにより、高次脳機能障害の病態を発現するメカニズムや脳や脊髄の損傷後に起こる機能代償のメカニズムについて、神経回路レベルでの全容の理解に結びつくものと考えられ、詳細な回路動態の解明は、疾患の病態を改善し、回復させるための科学的エビデンスに基づいた合理的な治療法やリハビリテーションの開発に繋がり、将来的に、

こころの健康、長寿社会の実現を導くことに繋がるものと期待される。

一方、本領域の進展により、行動制御を担う神経回路の構造はより複雑であり、神経活動も多様性を示し、適応の過程における機能シフトも脳のより広い領域で起こる複雑な過程であることも明らかとなり、当初推測できなかった、新たな課題も発生した。これらの課題を解決し、その全容を解明するためには新たなステージの研究が必要となることを付加えたいと考える。

令和2年3月

領域代表 小林 和人

2. 研究組織

【計画研究】

領域代表者 小林 和人（福島県立医科大学・医学部・教授）

総括班:「行動適応を担う脳神経回路の機能シフト機構」

研究代表者: 小林 和人（福島県立医科大学・医学部・教授）

研究分担者: 尾上 浩隆（京都大学・医学研究科・附属脳機能総合研究センター・
特定教樹）

研究分担者: 小池 康晴（東京工業大学・科学技術創成研究院・教授）

研究分担者: 磯村 宜和（玉川大学・脳科学研究所・教授）

研究分担者: 藤山 文乃（同志社大学・脳科学研究所・教授）

研究分担者: 渡邊 大（京都大学・医学研究科・教授）

研究分担者: 伊佐 正（京都大学・医学研究科・教授）

研究分担者: 筒井 健一郎（東北大学・生命科学研究科・教授）

研究分担者: 相澤 秀紀（広島大学・医歯薬保健学研究科・教授）

国際活動支援班:「行動適応を担う脳神経回路の機能シフト研究を推進するための国際連携活動」

研究代表者: 小林 和人（福島県立医科大学・医学部・教授）

研究分担者: 尾上 浩隆（京都大学・医学研究科・附属脳機能総合研究センター・
特定教樹）

研究分担者: 小池 康晴（東京工業大学・科学技術創成研究院・教授）

研究分担者: 磯村 宜和（玉川大学・脳科学研究所・教授）

研究分担者: 藤山 文乃（同志社大学・脳科学研究所・教授）

研究分担者: 渡邊 大（京都大学・医学研究科・教授）

研究分担者: 伊佐 正（京都大学・医学研究科・教授）

研究分担者: 筒井 健一郎（東北大学・生命科学研究科・教授）

研究分担者: 相澤 秀紀（広島大学・医歯薬保健学研究科・教授）

研究項目 A01「神経回路動態制御の基盤技術」

「経路選択的な神経回路の操作・制御技術」

研究代表者: 小林 和人（福島県立医科大学・医学部・教授）

「神経回路活動を計測する非侵襲的イメージング技術」

研究代表者: 尾上 浩隆（京都大学・医学研究科・附属脳機能総合研究センター・
特定教樹）

研究分担者： 疋島 啓吾（沖縄科学技術大学院大学・実験動物セクション・
スペシャリストリスト）

研究分担者： 崔 翼龍（理化学研究所・生命機能科学研究センター・ユニットリーダー）

研究分担者： 林 拓也（理化学研究所・生命機能科学研究センター・チームリーダー）

研究分担者： 水間 広（理化学研究所・生命機能科学研究センター・研究員）

「行動と脳の神経活動を結ぶ数理計算モデル技術」

研究代表者： 小池 康晴（東京工業大学・科学技術創成研究院・教授）

研究項目 A02「行動制御回路の発達と遷移」

「オペラント学習による行動獲得と転換を実現する神経回路制御」

研究代表者： 磯村 宜和（玉川大学・脳科学研究所・教授）

研究分担者： 酒井 裕（玉川大学・脳科学研究所・教授）

「運動学習の獲得と実現に関わる神経回路の構造基盤と機能変化」

研究代表者： 藤山 文乃（同志社大学・脳科学研究科・教授）

研究分担者： 窪田 芳之（生理学研究所・大脳皮質機能研究系・准教授）

「社会学習による音声スキルの獲得と固定化を媒介する神経回路制御」

研究代表者： 渡邊 大（京都大学・医学研究科・教授）

研究項目 A03「行動制御回路の障害と再編」

「脳・脊髄損傷後の回復過程における神経回路の動的変容」

研究代表者： 伊佐 正（京都大学・医学研究科・教授）

「情動・注意の制御にかかわる大脳皮質間神経回路の適応動態」

研究代表者： 筒井 健一郎（東北大学・生命科学研究科・教授）

研究分担者： 泰羅 雅登（東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・教授）

研究分担者： 臼井 信男（東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・助教）

「ストレス対処行動におけるモノアミン制御経路の障害と回復」

研究代表者： 相澤 秀紀（広島大学・医歯薬保健学研究科・教授）

【公募研究】

研究項目 A01「神経回路動態制御の基盤技術」

「光遺伝学を用いた霊長類の視覚－運動変換系の神経経路選択的な伝達遮断法の確立」

研究代表者：木下 正治（弘前大学・医学研究科・准教授）

「ショウジョウバエ求愛行動の経験依存的指向性シフトの神経基盤の解明」

「ショウジョウバエ求愛解発機構に対するセロトニンによる社会的経験の刻印」

研究代表者：小金澤 雅之（東北大学・生命科学研究科・准教授）

「遺伝子改変マウスとウイルスによる抑制性ニューロン選択的遺伝子発現システムの構築」

「遺伝子改変マウスとウイルスによる抑制性ニューロン選択的遺伝子発現システムの確立」

研究代表者：柳川 右千夫（群馬大学・医学系研究科・教授）

「行動適応における海馬場所細胞の再生パターンの解析」

「目的志向型の適応行動における海馬回路表象の解析」

研究代表者：佐々木 拓哉（東京大学・薬学系研究科・助教）

「行動適応にかかわる覚醒システムの機能解明」

研究代表者：櫻井 武（筑波大学・医学医療系・教授）

「大脳皮質領野間フィードバック結合の層特異的な機能の解析」

「大脳皮質の領野特異的かつ層特異的なフィードバック結合の神経活動操作法と機能解明」

研究代表者：小坂田 文隆（名古屋大学・創薬科学研究科・准教授）

「回路シフトの制御・可視化・構造解析の効率化に向けた基盤技術の開発」

研究代表者：日置 寛之（京都大学・医学研究科・助教）

「神経回路の選択的可視化と操作を実現するウイルスベクターシステムの開発」

研究代表者：井上 謙一（京都大学・霊長類研究所・助教）

「二次嗅覚並行回路の機能的シフトの研究」

研究代表者：平田 たつみ（国立遺伝学研究所・総合遺伝研究系・教授）

「qAIM-MRI による大脳皮質-基底核-視床ループの神経回路シフト解析法の確立」

研究代表者：小山内 実（東北大学・医学系研究科・准教授）

「記憶学習において作動する神経回路の遷移」

研究代表者：谷本 拓（東北大学・生命科学研究科・教授）

「リン酸化シグナルに基づいた報酬系神経回路の操作技術開発」

研究代表者：貝淵 弘三（名古屋大学・医学系研究科・教授）

「海馬から海馬外への情報出力経路の行動適応」

研究代表者：北西 卓磨（大阪市立大学・医学研究科・講師）

研究項目 A02「行動制御回路の発達と遷移」

「発達期神経回路再編成の定量コネクティクス解析」

研究代表者：八尾 寛（東北大学・生命科学研究科・教授）

「モノアミン作動性ニューロンによる嗅覚嗜好性制御機構の解明」

研究代表者：榎本 和生（東京大学・理学系研究科・教授）

「サル前頭葉一側頭葉ネットワークにおける光制御と多細胞同時記録による想起回路の解明」

研究代表者：平林 敏行（量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所・主幹研究員）

「発達に伴う大脳基底核回路変遷におけるモノアミン入力の影響」

「発達に伴うモノアミンニューロンの代謝シフト機構の解明」

研究代表者：一瀬 宏（東京工業大学・生命理工学院・教授）

「運動制御・運動記憶における大脳-小脳動的連関の解明とその操作」

「運動適応における大脳小脳連関の回路シフト解明と操作」

研究代表者：喜多村 和郎（山梨大学・総合研究部・教授）

「大脳皮質における神経活動依存的な遺伝子発現による回路シフト制御」

「大脳皮質ニューロンの後天的な軸索投射シフトの制御機構」

研究代表者：山本 亘彦（大阪大学・生命機能研究科・教授）

「両眼立体視における腹側経路・背側経路の適応的機能制御」

研究代表者：藤田 一郎（大阪大学・生命機能研究科・教授）

「弱視とその回復に伴う視覚系神経回路の再編」

研究代表者：畠 義郎（鳥取大学・医学系研究科・教授）

「学習による大脳皮質異モダリティー応答獲得の神経機構に関する研究」

研究代表者：宋 文杰（熊本大学・生命科学研究部・教授）

「柔軟な判断を可能にする神経回路シフトメカニズムの解明」

研究代表者：宇賀 貴紀（山梨大学・総合研究部・教授）

「臨界期を有する学習神経回路の遷移メカニズムの解明」

研究代表者：本間 光一（帝京大学・薬学部・教授）

「行動戦略依存的な動的神経回路シフトの解明」

研究代表者：船水 章大（沖縄科学技術大学院大学・神経計算ユニット・研究員）

「新生仔マウス体性感覚野における回路機能シフトの動態と機構」

研究代表者：岩里 琢治（国立遺伝学研究所・個体遺伝研究系・教授）

「文脈依存的な行動シフトを実現する大脳皮質運動回路の解明」

「文脈依存的な行動シフトを実現する脳神経回路の機能遷移の解明」

研究代表者：松崎 政紀（東京大学・医学系研究科・教授）

「前頭皮質の動的経路変更機構」

「前頭皮質の経路依存的制御機構」

研究代表者：川口 泰雄（生理学研究所・基盤神経科学研究領域・教授）

「知覚学習の大脳皮質神経回路基盤」

研究代表者：吉村 由美子（生理学研究所・基盤神経科学研究領域・教授）

「母親特有の適応的社会行動を司る神経回路の解析」

研究代表者：小川 園子（筑波大学・人間系・教授）

「性的二型回路シフト:シナプスレベルの性差とその発生機構」

研究代表者：宮道 和成（理化学研究所・生命機能科学研究センター・チームリーダー）

「体性感覚フィードバックによる発生期運動回路の編成と機能シフト」

研究代表者：能瀬 聡直（東京大学・新領域創成科学研究科・教授）

「プレシナプス分子の動作原理から捉える適応回路メカニズム」

研究代表者：大塚 稔久（山梨大学・総合研究部・教授）

「ノルアドレナリンによる反射性眼球運動の入力依存性シフト機構」

研究代表者：平野 丈夫（京都大学・理学研究科・教授）

「動物の環境適応における機能シフト機構」

研究代表者：平田 普三（青山学院大学・理工学部・教授）

「運動学習をささえる小脳シナプス回路シフト」

研究代表者：掛川 渉（慶應義塾大学・医学部・准教授）

「恐怖から消去への回路シフトのスイッチ機構の解明」

研究代表者：喜田 聡（東京農業大学・生命科学部・教授）

「先天的と後天的な恐怖情動を制御する神経メカニズム」

研究代表者：小早川 令子（関西医科大学・附属生命医学研究所・学長特命教授）

“Hypothalamic control of hippocampal action selection”

研究代表者：Thomas McHugh（理化学研究所・脳神経科学研究センター・チームリーダー）

研究項目 A03「行動制御回路の障害と再編」

「経路選択的シナプス遮断法を用いた随意性眼球運動系の神経回路の障害とその再編」

研究代表者：高橋 真有（東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・助教）

「オレキシン神経脱落による機能シフトが情動脱力発作を引き起こすメカニズム解明」(A03)

「視床下部 MCH 神経脱落による機能シフトは記憶力を向上させる」(A02)

研究代表者：山中 章弘（名古屋大学・環境医学研究所・教授）

「嗅内皮質-海馬歯状回シナプス分子欠乏による空間失認と適応的代償機構の解析」

「嗅内皮質-海馬歯状回シナプス機能不全による空間弁別障害と適応的代償機構の解析」

研究代表者：木下 専（名古屋大学・理学研究科・教授）

「サル脊髄損傷モデルを用いた代償性神経回路再編メカニズムの解明」

「サル脊髄損傷モデルにおける大脳運動関連領野の可塑的神経メカニズムの解明」

研究代表者：高田 昌彦（京都大学・霊長類研究所・教授）

「随意運動神経回路の機能シフト」

研究代表者：山下 俊英（大阪大学・医学系研究科・教授）

「大脳新皮質神経細胞の脱落に伴って起きる神経細胞の新生現象の解明」

研究代表者：玉巻 伸章（熊本大学・生命科学研究部・教授）

「脳出血後のリハビリによる上肢機能の回復過程における皮質赤核路の関与に関する研究」

「脳出血後のリハビリによる上肢機能の回復過程に関与する神経回路の解析」

研究代表者：飛田 秀樹（名古屋市立大学・医学研究科・教授）

「成体神経新生を利用した障害脳神経回路の機能的再建」

「脳梗塞モデルマウスを用いた病態時における適応回路シフトの機構解明」

研究代表者：坪井 昭夫（奈良県立医科大学・医学部・教授）

「脳脊髄損傷後再生における神経回路再編の動態解析－細胞外環境制御とウイルス導入系－」

「細胞外環境制御による脳・脊髄損傷後の再生治療とその機能回路回復」

研究代表者：武内 恒成（愛知医科大学・医学部・教授）

「大脳基底核変性疾患における回路変動と不随意運動出現の因果関係」

「大脳基底核変性疾患におけるシグナル伝達異常、回路変動と不随意運動の因果関係」

研究代表者：佐野 裕美（生理学研究所・システム脳科学研究領域・助教）

「内臓痛の鎮痛適応を起こす神経回路シフト」

研究代表者：福土 審（東北大学・医学系研究科・教授）

「脳障害後の神経回路再編促進モデルによる回路シフトの解析」

研究代表者：上野 将紀（新潟大学・脳研究所・特任教授）

「ストレス抵抗性を司る神経回路の同定と内側前頭前皮質神経細胞形態変化の役割」

研究代表者：古屋敷 智之（神戸大学・医学研究科・教授）

「新規睡眠制御遺伝子 SIK3 による視索前野を介した本能行動制御機構の解明」

研究代表者：船戸 弘正（東邦大学・医学部・教授）

3. 交付決定額（配分額）

（金額単位：千円）

	直接経費	間接経費	合 計
平成 26 年度	197,100	59,130	256,230
平成 27 年度	255,200	76,560	331,760
平成 28 年度	260,600	78,180	338,780
平成 29 年度	266,000	79,800	345,800
平成 30 年度	265,400	79,620	345,020
平成 31 年度	300	90	390
総 計	1,244,600	373,380	1,617,980

4. 研究発表

【論文・総説、図書】（研究代表者、研究分担者、*責任著者）

計画研究 A01 小林 和人

1. Enhanced flexibility of place discrimination learning by targeting of striatal cholinergic interneurons. Okada K, Nishizawa K, Fukabori R, Kai N, Shiota A, Ueda S, Tsutsui Y, Sakata S, Matsushita N, *Kobayashi K. **Nat Commun** 5: 3778 (2014). doi: 10.1038/ncomms4778.
2. Simultaneous visualization of extrinsic and intrinsic axon collaterals in Golgi-like detail for mouse corticothalamic and corticocortical cells: a double viral infection method. Watakabe A, Takaji M, Kato S, Kobayashi K, Mizukami H, Ozawa K, Ohsawa S, Matsui R, Watanabe D, *Yamamori T. **Front Neural Circuits** 8:110 (2014). doi: 10.3389/fncir.2014.00110.
3. Differential roles of the nucleus accumbens shell neurons containing dopamine D1 and D2 receptors in behavioral sensitization. Kai N, Nishizawa K, Ueda S, *Kobayashi K. **J Neurochem** 135: 1232-1241 (2015). doi: 10.1111/jnc.13380.
4. Distinct roles of basal forebrain cholinergic neurons in spatial and object recognition memory. Okada K, Nishizawa K, Kobayashi T, Sakata S, *Kobayashi K. **Sci Rep** 5: 13158 (2015). doi:10.1038/srep13158.
5. Involvement of cholinergic system in hyperactivity in dopamine-deficient mice. Hagino Y, Kasai S, Fujita M, Setogawa S, Yamaura H, Yanagihara D, Hashimoto M, Kobayashi K, Meltzer HY, *Ikeda K. **Neuropsychopharmacology** 40: 1141-1150 (2015). doi: 10.1038/npp.2014.295.
6. An avian sarcoma leukosis virus receptor-envelope system for simultaneous dissociation of multiple neural circuits in mammalian brain. Matsuyama M, Ohashi Y, Tsubota T, Yaguchi M, Kato S, Kobayashi K, *Miyashita Y. **Proc Natl Acad Sci USA** 112: E2947-E2956 (2015). doi: 10.1073/pnas.1423963112.
7. Double virus vector infection to the prefrontal network of the macaque brain. Oguchi M, Okajima M, Tanaka S, Koizumi M, Kikusui T, Ichihara N, Kato S, Kobayashi K, *Sakagami M. **PLoS One** 10: e0132825 (2015). doi:10.1371/journal.pone.0132825.
8. Differential contribution of Ih to the integration of excitatory synaptic inputs in substantia nigra pars compacta and ventral tegmental area dopaminergic neurons. Masi A, Narducci R, Resta F, Carbone C, Kobayashi K, *Mannaioni G. **Eur J Neurosci** 42: 2699-2706 (2015). doi:10.1111/ejn.13066.
9. Causal link between the cortico-rubral pathway and functional recovery through forced impaired limb use in rats with stroke. Ishida A, Isa K, Umeda T, Kobayashi K, Kobayashi K, Hida H, *Isa T. **J Neurosci** 36: 455-467 (2016). doi: 10.1523/JNEUROSCI.2399-15.2016.

10. Phosphoproteomics of the dopamine pathway enables discovery of Rap1 activation as reward signal in vivo. Nagai T, Nakamuta S, Kuroda K, Nakauchi S, Nishioka T, Takano T, Zhang X, Tsuboi D, Funahashi Y, Nakano T, Yoshimoto J, Kobayashi K, Uchigashima M, Watanabe M, Miura M, Nishi A, Kobayashi K, Yamada K, Amano M, *Kaibuchi, K. **Neuron** 89: 550-565 (2016). doi: 10.1016/j.neuron.2015.12.019.
11. Dopamine synapse is a neuroligin-2-mediated contact between dopaminergic presynaptic and GABAergic postsynaptic structures. Uchigashima M, Ohtsuka T, Kobayashi K, *Watanabe M. **Proc Natl Acad Sci USA** 113: 4206-4211 (2016). doi: 10.1073/pnas.1514074113.
12. Involvement of mesolimbic dopaminergic network in neuropathic pain relief by Treadmill exercise: A study for specific neural control with Gi-DREADD in mice. Wakaizumi K, Kondo T, Hamada Y, Narita M, Kawabe R, Narita H, Watanabe M, Kato S, Senba E, Kobayashi K, Kuzumaki N, Yamanaka A, Morisaki H, Narita M. **Mol Pain** 12: pii:1744806916681567 (2016). doi: 10.1177/1744806916681567.
13. Survival of corticostriatal neurons by small GTPase Rho. *Kobayashi K, Sano H, Kato S., Kuroda K, Nakamuta S, Isa T, Nambu A, Kaibuchi K, Kobayashi K. **Neurosci Lett** 630: 45-52 (2016). doi: 10.1016/j.neulet.2016.07.020.
14. Altering entry site preference of lentiviral vectors into neuronal cells by pseudotyping with envelope glycoproteins. Kobayashi K, Kato S, Inoue K, Takada M, *Kobayashi K. **Methods Mol Biol** 1382: 175-186 (2016). doi: 10.1007/978-1-4939-3271-9_12.
15. Contribution of propriospinal neurons to recovery of hand dexterity after corticospinal tract lesions in monkeys. Tohyama T, Kinoshita M, Kobayashi K, Isa K, Watanabe D, Kobayashi K, Liu M, *Isa T. **Proc Natl Acad Sci USA** 114: 604-609 (2017). doi: 10.1073/pnas.1610787114.
16. Distinct neural mechanisms for the control of thirst and salt appetite in the subfornical organ. Matsuda T, Hiyama T Y, Nimura F, Matsusaka T, Fukamizu A, Kobayashi K, Kobayashi K, *Noda M. **Nat Neurosci** 20: 230-241 (2017). doi: 10.1038/nm.4463.
17. Using a novel PV-Cre rat model to characterize pallidonigral cells and their terminations. Oh Y-M, Karube F, Takahashi S, Kobayashi K, Takada M, Uchigashima M, Watanabe M, Nishizawa K, Kobayashi K, *Fujiyama F. **Brain Struct Funct** 222: 2359-2378 (2017). doi: 10.1007/s00429-016-1346-2.
18. The use of an optimized chimeric envelope glycoprotein enhances the efficiency of retrograde gene transfer of a pseudotyped lentiviral vector in the primate brain. Tanabe S, Inoue K-I, Tsuge H, Uezono S, Nagaya K, Fujiwara M, Kato S, Kobayashi K, *Takada M. **Neurosci Res** 120:45-52 (2017). doi: 10.1016/j.neures.2017.02.007.

19. Segregated excitatory-inhibitory recurrent subnetworks in layer 5 of the rat frontal cortex. Morishima M, Kobayashi K, Kato S, [Kobayashi K](#), *Kawaguchi Y. **Cereb Cortex** 27: 5846-5857 (2017). doi: 10.1093/cercor/bhx276.
20. Action selection and flexible switching controlled by the intralaminar thalamic neurons. Kato S, Fukabori R, Nishizawa K, Okada K, Yoshioka N, Sugawara M, Maejima Y, Shimomura K, Okamoto M, Eifuku S, *[Kobayashi K](#). **Cell Rep** 22: 2370-2382 (2018). doi: org.10.1016/j.cellrep.2018.02.016.
21. In vivo spiking dynamics of intra- and extratelencephalic projection neurons in rat motor cortex. Saiki A, Sakai Y, Fukabori R, Soma S, Yoshida J, Yawo H, [Kobayashi K](#), Kimura M, *Isomura Y. **Cereb Cortex** 28:1024-1038 (2018). doi: 10.1093/cercor/bhx012.
22. Targeted expression of step-function opsins in transgenic rats for optogenetic studies. Igarashi H, Ikeda K, Onimaru H, Kaneko R, Koizumi K, Beppu K, Nishizawa K, Takahashi Y, Kato F, Matsui K, [Kobayashi K](#), Yanagawa Y, Muramatsu SI, Ishizuka T, *Yawo H. **Sci Rep** 8:5435 (2018). doi: 10.1038/s41598-018-23810-8.
23. Task-dependent function of striatal cholinergic interneurons in behavioural flexibility. Okada K, Nishizawa K, Setogawa S, Hashimoto K, *[Kobayashi K](#). **Eur J Neurosci**. 47: 1174-1183 (2018). doi: 10.1111/ejn.13768.
24. Monitoring and updating of action selection for goal-directed behavior through the striatal direct and indirect pathways. Nonomura S, Nishizawa K, Sakai Y, Kawaguchi Y, Kato S, Uchigashima M, Watanabe M, Yamanaka K, Enomoto K, Chiken S, Sano H, Soma S, Yoshida J, Samejima K, Ogawa M, [Kobayashi K](#), Nambu A, Isomura Y, *Kimura M. **Neuron** 99: 1302-1314.e5 (2018). doi: 10.1016/j.neuron.2018.08.002.
25. Pseudotyped lentiviral vectors for retrograde gene delivery into target brain regions. Kobayashi K, Inoue K, Tanabe S, Kato S, Takada M, *Kobayashi K. **Front Neuroanat** 11:65 (2018). doi: 10.3389/fnana.2017.00065.
26. Genetic manipulation of specific neural circuits by use of a viral vector system. Kobayashi K, Kato S, *Kobayashi K. **J Neural Transm** 125: 67-75 (2018). doi: 10.1007/s00702-016-1674-7.
27. Enhancement of the transduction efficiency of a lentiviral vector for neuron-specific retrograde gene delivery through the point mutation of fusion glycoprotein type E. Kato S, Sugawara M, Kobayashi K, Kimura K, Inoue K, Takada M, *[Kobayashi K](#). **J Neurosci Methods** 311: 147-155 (2019). doi: 10.1016/j.jneumeth.2018.10.023.
28. Ipsilateral-dominant control of limb movements in rodent posterior parietal cortex. Soma S, Yoshida J, Kato S, Takahashi Y, Nonomura S, Sugimura Y, Ríos A, Kawabata M, [Kobayashi K](#), Kato F, Sakai Y, *Isomura Y. **J Neurosci** 39: 485-502 (2019). doi: 10.1523/JNEUROSCI.1584-18.2018.

29. [Na⁺] Increases in Body Fluids Sensed by Central Nax Induce Sympathetically Mediated Blood Pressure Elevations via H⁺-Dependent Activation of ASIC1a. Nomura K, Hiyama T Y, Sakuta H, Matsuda T, Lin CH, Kobayashi K, Kobayashi K, Kuwaki T, Takahashi K, Matsui S, *Noda M. **Neuron** 101: 60-75.e6 (2019). doi: 10.1016/j.neuron.2018.11.017.
30. Motor skills mediated by cerebellothalamic tracts projecting to the central lateral nucleus. Sakayori N, Kato S, Sugawara M, Setogawa S, Fukushima H, Ishikawa R, Kida S, *Kobayashi K. **Mol Brain** 12: 13 (2019). doi: 10.1186/s13041-019-0431-x.
31. Dissecting the circuit for blindsight to reveal the critical role of pulvinar and superior colliculus. Kinoshita M, Kato R, Isa K, Kobayashi K, Kobayashi K, Onoe H, *Isa T. **Nat Commun** 10: 135 (2019). doi: 10.1038/s41467-018-08058-0.
32. A note on retrograde gene transfer efficiency and inflammatory response of lentiviral vectors pseudotyped with FuG-E vs. FuG-B2 glycoproteins. Tanabe S, Uezono S, Tsuge H, Fujiwara M, Miwa M, Kato S, Nakamura K, Kobayashi K, Inoue K, *Takada M. **Sci Rep** 9: 3567 (2019). doi: 10.1038/s41598-019-39535-1.
33. 未来をつなぐ風：新しい研究領域が創るサイエンス！「新学術」代表者の声から：行動と神経回路のシフトをつなぐしくみに挑む。 小林和人. **実験医学** 32: 2658 (2014).

計画研究 A01 尾上 浩隆

1. A voxel-based analysis of brain activity in high-order trigeminal pathway in the rat induced by cortical spreading depression. *Cui YL, Toyoda H, Sako T, Onoe K, Hayashinaka E, Wada Y, Yokoyama C, Onoe H, Kataoka Y, Watanabe Y. **NeuroImage** 108: 17-22 (2015). doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.12.047.
2. Optogenetic activation of CA1 pyramidal neurons at the dorsal and ventral hippocampus evokes distinct brain-wide responses revealed by mouse fMRI. *Takata N, Yoshida K, Komaki Y, Xu M, Sakai Y, Hikishima K, Mimura M, Okano H, *Tanaka KF. **PLoS One** 10: e0121417 (2015). doi: 10.1371/journal.pone.0121417.
3. Parkinson disease: diffusion MR imaging to detect nigrostriatal pathway loss in a marmoset model treated with 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. Hikishima K, Ando K, Yano R, Kawai K, Komaki Y, Inoue T, Itoh T, Yamada M, Momoshima S, Okano HJ, *Okano H. **Radiology** 275: 430-7 (2015). doi: 10.1148/radiol.14140601.
4. Temporal plasticity involved in recovery from manual dexterity deficit after motor cortex lesion in macaque monkeys. *Murata Y, Higo N, Hayashi T, Nishimura Y, Sugiyama Y, Oishi T, Tsukada H, Isa T, Onoe H. **J Neurosci** 35: 84-95 (2015). doi:10.1523/JNEUROSCI.1737-14.2015.
5. Voxel-based morphometry of the marmoset brain: In vivo detection of volume loss in the substantia nigra of the MPTP-treated Parkinson's disease model. Hikishima K, Ando K,

- Komaki Y, Kawai K, Yano R, Inoue T, Itoh T, Yamada M, Momoshima S, Okano HJ, *Okano H. **Neuroscience** 300: 585-92 (2015). doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.041.
6. Function of the nucleus accumbens in motor control during recovery after spinal cord injury. Sawada M, Kato K, Kunieda T, Mikuni N, Miyamoto S, Onoe H, Isa T, *Nishimura Y. **Science** 350: 98-101 (2015). doi: 10.1126/science.aab3825.
 7. Application of q-space diffusion MRI for the visualization of white matter. Fujiyoshi K, Hikishima K, Nakahara J, Tsuji O, Hata J, Konomi T, Nagai T, Shibata S, Kaneko S, Iwanami A, Momoshima S, Takahashi S, Jinzaki M, Suzuki N, Toyama Y, *Nakamura M, *Okano H. **J Neurosci** 36: 2796-808 (2016). doi: 10.1523/JNEUROSCI.1770-15.2016.
 8. Cytoarchitecture-dependent decrease in propagation velocity of cortical spreading depression in the rat insular cortex revealed by optical imaging. *Fujita S, Mizoguchi N, Aoki R., Cui YL, Koshikawa N, Kobayashi M. **Cereb Cortex** 26: 1580-9 (2016). doi: 10.1093/cercor/bhu336.
 9. Functional brain mapping using specific sensory-circuit stimulation and a theoretical graph network analysis in mice with neuropathic allodynia. Komaki Y, Hikishima K, Shibata S, Konomi T, Seki F, Yamada M, Miyasaka N, Fujiyoshi K, Okano HJ, Nakamura M, *Okano H. **Sci Rep** 6: 37802 (2016). doi: 10.1038/srep37802 (2016).
 10. Neural changes in the primate brain correlated with the evolution of complex motor skills. Yamazaki Y, Hikishima K, Saiki M, Inada M, Sasaki E, Lemon RN, Price CJ, *Okano H, *Iriki A. **Sci Rep** 6: 31084 (2016). doi: 10.1038/srep31084 (2016).
 11. Distinct roles for primate caudate dopamine D1 and D2 receptors in visual discrimination learning revealed using shRNA knockdown. Takaji M, Takemoto A, Yokoyama C, Watakabe A, Mizukami H, Ozawa K, *Onoe H, *Nakamura K, *Yamamori T. **Sci Rep** 6: 35809 (2016). doi: 10.1038/srep35809 (2016).
 12. In vivo microscopic voxel-based morphometry with a brain template to characterize strain-specific structures in the mouse brain. Hikishima K, Komaki Y, Seki F, Ohnishi Y, Okano HJ, *Okano H. **Sci Rep** 7: 85 (2017). doi: 10.1038/s41598-017-00148-1.
 13. Involvement of the septo-hippocampal cholinergic pathway in association with septal acetylcholinesterase upregulation in a mouse model of tauopathy. Hara Y, *Motoi Y, Hikishima K, Mizuma H, Onoe H, Matsumoto SE, Elahi M, Okano H, Aoki S, Hattori N. **Curr Alzheimer Res** 14: 94-103 (2017). doi: 10.2174/1567205013666160602235800.
 14. Serotonin rebalances cortical tuning and behavior linked to autism symptoms in 15q11-13 CNV mice. Nakai N, Nagano M, Saitow F, Watanabe Y, Kawamura Y, Kawamoto A, Tamada K, Mizuma H, Onoe H, Watanabe Y, Monai H, Hirase H, Nakatani J, Inagaki H, Kawada T, Miyazaki T, Watanabe M, Sato Y, Okabe S, Kitamura K, Kano M, Hashimoto K, Suzuki H, Takumi T. **Sci Adv** 3: e1603001 (2017). doi: 10.1126/sciadv.1603001.

15. A voxel-based analysis of neurobiological mechanisms in placebo analgesia in rats. Zeng Y, Hu D, Yang W, Hayashinaka E, Wada Y, Watanabe Y, Zeng Q. *Cui YL. **NeuroImage** 178: 602-612 (2018). doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.06.009.
16. Comprehensive analysis of area-specific and time-dependent changes in gene expression in the motor cortex of macaque monkeys during recovery from spinal cord injury. Higo N, Sato A, Yamamoto T, Oishi T, Nishimura Y, Murata Y, Onoe H, Isa T, *Kojima T. **J Comp Neurol** 526: 1110-1130 (2018). doi: 10.1002/cne.24396.
17. Individual identity and affective valence in marmoset calls: in vivo brain imaging with vocal sound playback. Kato M, Yokoyama C, Kawasaki A, Takeda C, Koike T, Onoe H, *Iriki A. **Anim Cogn** 21: 331-343 (2018). doi: 10.1007/s10071-018-1169-z.
18. Dissecting the circuit for blindsight to reveal the critical role of pulvinar and superior colliculus. Kinoshita M, Kato R, Isa K, Kobayashi K, Kobayashi K, Onoe H, Isa T*. **Nat Commun** 10: 135 (2019). doi: 10.1038/s41467-018-08058-0.
19. 神経束空間統計 Tract-based spatial statistics (TBSS). 林拓也. **Clinical Neuroscience** 32: 585-87 (2014).
20. 脳のオシレーション、循環代謝と自発的神経活動 (Cerebral oscillation, blood flow-metabolism and spontaneous neural activity). 林拓也. **Clinical Neuroscience** 32: 762-67 (2014).
21. The 3-dimensional atlas of the marmoset brain. Hashikawa T, Hikishima K, Nakatomi R (eds: Iriki A, Okano HJ, Sasaki E, Okano H) Springer, pp. 33-364 (2019).
22. PET と MRI によるタウオパチーモデルマウスにおける障害部位の可視化. 水間広, 原裕子, 疋島啓吾, 松本信英, 岡野栄之, 青木茂樹, 服部信孝, 本井ゆみ子, 尾上浩隆. **JSMI Report** 10: 57-60 (2016).
23. 脊髄損傷からの回復期における側坐核の役割. 澤田真寛, 加藤健治, 尾上浩隆, 伊佐正, 西村幸男. **脊髄外科** 28: 77-79 (2016).
24. PET による神経変性疾患における神経炎症のライブイメージング, 特集:認知症診断・根治に向けたイメージング利用. 宿里充穂, 尾上浩隆. **BIO INDUSTRY** 68: 28-34 (2016).
25. 分子イメージングの明日に向けて. 尾上浩隆. **JSMI Report** 9: 1-2 (2016).
26. ミクログリアと認知症 PET イメージングによる診断の可能性、特集:ミクログリアと精神・神経疾患. 宿里充穂, 尾上浩隆. **BRAIN and NERVE** 69: 1017-1026 (2017).
27. 機能画像. タウ蛋白編. 水間広, 尾上浩隆. **Clinical Neuroscience** 37: 78-80 (2019).
28. MRI によるミエリンイメージング. 藤吉兼浩, 畑純一, 疋島啓吾, 辻収彦, 中原仁, 中村雅也, 岡野栄之. **Annual Review 神経** (編集: 鈴木則宏, 荒木信夫, 宇川義一, 桑原聡, 塩川芳昭) 中外医学社. pp. 56-63 (2019).

計画研究 A01 小池 康晴

1. Decoding of covert vowel articulation using electroencephalography cortical currents.
*Yoshimura N, Nishimoto A, Abdelkader Nasreddine B, Shin D, Kambara H, Hanakawa T, Koike Y. **Front Neurosci** 10: 1-15 (2016). doi:10.3389/fnins.2016.00175.
2. Individual weight perception from motion on a slope. *ZINTUS-ART K, Shin D, Kambara H, Yoshimura N, Koike Y. **Sci Rep** 6: 25432 (2016). doi: 10.1038/srep25432.
3. Controlling an electromyography-based power-assist device for the wrist using electroencephalography cortical currents. *Kawase T, Yoshimura N, Kambara H, Koike Y. **Advanced Robotics** 31: 88-96 (2016). doi: 10.1080/01691864.2016.1215935.
4. Mapping ECoG channel contributions to trajectory and muscle activity prediction in human sensorimotor cortex. *Nakanishi Y, Yanagisawa T, Shin D, Kambara H, Yoshimura N, Tanaka M, Fukuma R, Kishima H, Hirata M, Koike Y. **Sci Rep** 7: 45486 (2017). doi: 10.1038/srep45486.
5. Decoding finger movement in humans using synergy of EEG cortical current signals.
*Yoshimura N, Tsuda H, Kawase T, Kambara H, Koike Y. **Sci Rep** 7: 11382 (2017). doi:10.1038/s41598-017-09770-5.
6. Decoding of emotional responses to user-unfriendly computer interfaces via electroencephalography signals. *Yoshimura N, Koga O, Katsui Y, Ogata Y, Kambara H, Koike Y. **ACTA IMEKO** 6: 93-98 (2017). doi: 10.21014/acta_imeko.v6i2.383.
7. Decoding of Ankle Flexion and Extension from Cortical Current Sources Estimated from Noninvasive Brain Activity Recording Methods. *Mejia Tobar A, Hyoudou R, Kita K, Nakamura T, Kambara H, Ogata Y, Hanakawa T, Koike Y, Yoshimura N. **Front Neurosci** 11: 1-12 (2018). doi: 10.3389/fnins.2017.00733.
8. Versatile locomotion control of a hexapod robot using a hierarchical network of non-linear oscillator. *Minati L, Frasca M, Yoshimura N, Koike Y. **IEEE Access** 6: 8042-8065 (2018). doi: 10.1109/ACCESS.2018.2799145.
9. Utilizing sensory prediction errors for movement intention decoding: A new methodology.
*Gowrishankar G, Nakamura K, Saetia S, Mejia Tobar A, Yoshida E, Ando H, Yoshimura N, Koike Y. **Sci Adv** 4: eaaq0183 1-8 (2018). doi:10.1126/sciadv.aaq0183.
10. Reduced effort does not imply slacking: Responsiveness to error increases with robotic assistance. Takagi A, Kambara H, Koike Y. **IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng** 26: 1363-1370 (2018). doi: 10.1109/TNSRE.2018.2836341.
11. Effect of the EEG sensor number on the current-source decoder performance based on a variational bayesian method (VBMEG). Mejia Tobar A, Ogata Y, Kita K, Nakamura T, Kambara H, Hanakawa T, Koike Y, Yoshimura N. **Int J Eng Res Allied Sci** 03: 25-29 (2018).

12. Classification of movement intention using independent components of premovement EEG. *Kim H, Yoshimura N, Koike Y. **Front Hum Neurosci** 13: 1-10 (2019). doi: 10.3389/fnhum.2019.00063.
13. Eye-movement-based Communication System: A Comparison between Classification of Eye Movements Using EOG and EEG Sensors. Abdelkader Nasreddine B, Yoshimura N, Shin D, Kambara H, Koike Y. **信学技報** 114: NC2014-24 19-24 (2014).
14. 脳波を用いた手指の動作識別. 奥下竜太郎, 吉村奈津江, 神原裕行, 辛徳, Abdelkader Nasreddine B, 小池康晴. **信学技報** 114: NC2014-25 1-6 (2014).
15. 脳波を用いた感性の定量化と応用に関する基礎検討. 古賀理, 吉村奈津江, Abdelkader Nasreddine B, 辛徳, 神原裕行, 小池康晴. **信学技報** 114: NC2014-30 14-30 (2014).
16. Motor control theory and brain-machine interface. Koike Y, Yoshimura N, Shin D, Kambara H. *Clinical Systems Neuroscience* (eds: Kansaku K, Cohen LG, Birbaumer N), Springer. pp. 67-81 (2015).
17. 三次元空間の到達運動学習・制御モデル. 神原裕行, 川瀬利弘, 辛徳, 吉村奈津江, 小池康晴. **信学技報** 115: NC2015-11 93-98 (2015).
18. 片麻痺患者のシナジーによる運動解析. 川瀬利弘, 西村温子, 西本敦子, 里宇文生, 神原裕行, 吉村奈津江, 小池康晴. **信学技報** 115: NC2015-38 13-18 (2015).
19. ブレインマシンインタフェースとその工学的な応用. 小池康晴. **信学技報** 115: SP2015-62 19-20 (2015).
20. 計算論的な運動制御理論. 小池康晴. *神経科学の最前線とリハビリテーション-脳の可塑性と運動* (編集者: 里宇明元、牛場潤一) 医歯薬出版, pp. 16-21 (2015).
21. 脳計算論における運動学修理論. 小池康晴. *ニューロリハビリテーション* (編集: 道免和久), 医歯薬出版. pp. 72-91 (2015).

計画研究 A02 磯村 宜和

1. Gamma oscillations and their cross-frequency coupling in the primate hippocampus during sleep. Takeuchi S, Mima T, Murai R, Shimazu H, Isomura Y, *Tsujiimoto T. **Sleep** 38: 1085-1091 (2015). doi: 10.5665/sleep.4818.
2. Anomalous neuronal responses to fluctuated inputs. *Hosaka R, Sakai Y. **Phys Rev E** 92: 042705 (2015). doi: 10.1103/PhysRevE.92.042705.
3. Balanced motor primitive can explain generalization of motor learning effects between unimanual and bimanual movements. *Takiyama K, Sakai Y. **Sci Rep** 6: 23331 (2016). doi: 10.1038/srep23331.
4. Continuous membrane potential fluctuations in motor cortex and striatum neurons during voluntary forelimb movements and pauses. Nonomura S, Fujiwara-Tsukamoto Y, Kajihara T,

- Fujiyama F, *[Isomura Y](#). **Neurosci Res** 120: 53-59 (2017). doi: 10.1016/j.neures.2017.03.002.
5. Large-scale analysis reveals populational contributions of cortical spike rate and synchrony to behavioral functions. *Kimura R, Saiki A, Fujiwara-Tsukamoto Y, [Sakai Y](#), [Isomura Y](#). **J Physiol** 595: 385-413 (2017). doi: 10.1113/JP272794.
 6. Spatiotemporal organization and cross-frequency coupling of sleep spindles in primate cerebral cortex. Takeuchi S, Murai R, Shimazu H, [Isomura Y](#), Mima T, *Tsujiimoto T. **Sleep** 39: 1719-1735 (2016). doi: 10.5665/sleep.6100.
 7. Similarity in Neuronal Firing Regimes across Mammalian Species. Mochizuki Y et al. (54 名中、8 番目 [Sakai Y](#), 9 番目 [Isomura Y](#)) **J Neurosci** 36: 5736-5747 (2016). doi: 10.1523/JNEUROSCI.0230-16.2016.
 8. In vivo spiking dynamics of intra- and extratelencephalic projection neurons in rat motor cortex. Saiki A, [Sakai Y](#), Fukabori R, Soma S, Yoshida J, Kawabata M, Yawo H, Kobayashi K, Kimura M, *[Isomura Y](#). **Cereb Cortex** 28: 1024-1038 (2017). doi: 10.1093/cercor/bhx012.
 9. Distinct laterality in forelimb-movement representations of rat primary and secondary motor cortical neurons with intratelencephalic and pyramidal tract projections. *Soma S, Saiki A, Yoshida J, Ríos A, Kawabata M, [Sakai Y](#), [Isomura Y](#). **J Neurosci** 37: 10904-10916 (2017). doi: 10.1523/JNEUROSCI.1188-17.2017.
 10. Area-specific modulation of functional cortical activity during block-based and trial-based proactive inhibition. Yoshida J, Saiki A, Soma S, Yamanaka K, Nonomura S, Ríos A, Kawabata M, Kimura M, [Sakai Y](#), *[Isomura Y](#). **Neuroscience** 388: 297-316 (2018). doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.07.039.
 11. Monitoring and updating of action selection for goal-directed behavior through the striatal direct and indirect pathways. Nonomura S, Nishizawa K, [Sakai Y](#), Kawaguchi Y, Kato S, Uchigashima M, Watanabe M, Yamanaka K, Enomoto K, Chiken S, Sano H, Soma S, Yoshida J, Samejima K, Ogawa M, Kobayashi K, Nambu A, *[Isomura Y](#), *Kimura M. **Neuron** 99: 1302-1314 (2018). doi.org/10.1016/j.neuron.2018.08.002.
 12. Ipsilateral-dominant control of limb movements in rodent posterior parietal cortex. *Soma S, Yoshida J, Kato S, Takahashi Y, Nonomura S, Sugimura YK, Ríos A, Kawabata M, Kobayashi K, Kato F, [Sakai Y](#), [Isomura Y](#). **J Neurosci** 39: 485-502 (2019).
 13. Differential changes in the lateralized activity of identified projection neurons of motor cortex in hemiparkinsonian rats. Rios A, Soma S, Yoshida J, Nonomura S, Kawabata M, [Sakai Y](#), *[Isomura Y](#). **eNeuro** 6: ENEURO.0110-19 (2019). doi: 10.1523/ENEURO.0110-19.2019.

14. 神経系の構造と機能 (1). 磯村宜和. 心理学辞典 (編集: 下山晴彦) 誠信書房, pp. 460-462 (2014).
15. Reward-modulated motor information in dorsolateral striatum neurons. Isomura Y. *Advances in Cognitive Neurodynamics (IV): Proceedings of the Fourth International Conference on Cognitive Neurodynamics - 2013* (ed: Liljenström H) Springer, pp. 459-464 (2015).
16. 習慣の神経メカニズム. 吉田純一, 磯村宜和. *生体の科学* 66: 14-18 (2015). doi.org/10.11477/mf.2425200096.
17. オペラント条件づけで脳を探る. 相馬祥吾, 川端政則, 磯村宜和. *生体の科学* 67: 42-46 (2016). doi.org/10.11477/mf.2425200396.
18. げっ歯類における機能と構造を繋ぐ運動野研究の最前線. 川端政則, 磯村宜和. *バイオメカニクス研究* 22: 56-64 (2018).
19. Multi-Linc: A new approach for exploring inter-areal spike. Isomura Y. *Advances in Cognitive Neurodynamics (VI): Proceedings of the Sixth International Conference on Cognitive Neurodynamics - 2017* (ed: Delgado-García JM) Springer, pp. 189-193 (2018).

計画研究 A02 藤山 文乃

1. Morphological elucidation of basal ganglia circuits contributing reward prediction. *Fujiyama E, Takahashi S, Karube F. *Front Neurosci* 9: 1-8 (2015). doi: 10.3389/fnins.2015.00006.
2. Functional effects of distinct innervation styles of pyramidal cells by fast spiking cortical interneurons. *Kubota Y, Kondo S, Nomura M, Hatada S, Yamaguchi N, Mohamed AA, Karube F, Luebke J, Kawaguchi Y. *eLife* 4: e07919 (2015). doi: 10.7554/eLife.07919.
3. Selective thalamic innervation of rat frontal cortical neurons. Shigematsu S, Ueta Y, Mohamed AA, Hatada S, Fukuda T, Kubota Y, *Kawaguchi Y. *Cereb Cortex* 26: 2689-2704 (2016). doi: 10.1093/cercor/bhv124.
4. New developments in electron microscopy for serial image acquisition. *Kubota Y. *Microscopy* 64: 27-36 (2015). doi: 10.1093/jmicro/dfu111.
5. Inhibitory synapses are repeatedly assembled and removed at persistent sites in vivo. Villa KL, Berry KP, Subramanian J, Cha JW, Oh CO, Kwon H-B, Kubota Y, So PT, *Nedivi E. *Neuron* 89: 756-769 (2016). doi: 10.1016/j.neuron.2016.03.035.
6. The diversity of cortical inhibitory synapses. *Kubota Y, Karube F, Nomura M, Kawaguchi Y. *Front Neural Circuits* 10: 27 (2016). doi: 10.3389/fncir.2016.00027.
7. A single-neuron tracing study of arkypallidal and prototypic neurons in healthy rats. *Fujiyama E, Nakano T, Matsuda, W, Furuta T, Udagawa J, Kaneko T. *Brain Struct Funct* 221:4733-4740 (2016). doi: 10.1007/s00429-015-1152-2.

8. Morphological and neurochemical characterization of electrophysiologically identified cells. *[Kubota Y](#). Receptor and ion channel detection in the brain: methods and protocols. (eds: Luján R, Ciruela F) Springer, pp. 277-309 (2016). ISBN 978-1-4939-3064-7.
9. Neuronal circuits and physiological roles of the basal ganglia in terms of transmitters, receptors and related disorders. Yamada K, Takahashi S, Karube F, [Fujiyama E](#), Kobayashi K, Nishi A, *Momiya T. **J Physiol Sci** 66: 435-446 (2016). doi: 10.1007/s12576-016-0445-4.
10. Quantitative analysis of the projection of individual neurons from the midline thalamic nuclei to the striosome and matrix compartments of the rat striatum. Unzai T, Kuramoto E, Kaneko T, *[Fujiyama E](#). **Cereb Cortex** 27: 1164-1181 (2017) doi: 10.1093/cercor/bhv295.
11. Substance P effects exclusively on prototypic neurons in mouse globus pallidus. Mizutani K, Takahashi S, Okamoto S, *Karube F, *[Fujiyama E](#). **Brain Struct Funct** 222: 4089-4110 (2017). doi: 10.1007/00429-017-1453-8.
12. Using a novel PV-Cre rat model to characterize pallidonigral cells and their terminations. Oh Y-M, Karube F, Takahashi S, Kobayashi K, Takada M, Uchigashima M, Watanabe M, Nishizawa K, Kobayashi K, *[Fujiyama E](#). **Brain Struct Funct** 222: 2359-2378 (2017). doi: 10.1007/s00429-016-1346-2.
13. Perineuronal nets in the deep cerebellar nuclei regulate GABAergic transmission and delay eyeblink conditioning. Hirono M, Watanabe S, Karube F, [Fujiyama E](#), Kawahara S, Nagao S, Yanagawa Y, Misonou H. **J Neurosci** 38: 6130-6144 (2018). doi: 10.1523/JNEUROSCI.3238-17.2018.
14. Parvalbumin-producing striatal interneurons receive excitatory inputs onto proximal dendrites from the motor thalamus in male mice. Nakano Y, Karube F, Hirai Y, Kobayashi K, Hioki H, Okamoto K, Kameda H, *[Fujiyama E](#). **J Neurosci Res** 96: 1186-1207 (2018). doi: 10.1002/jnr.24214.
15. A carbon nanotube tape for serial-section electron microscopy of brain ultrastructure. *[Kubota Y](#), Sohn J, Hatada S, Schurr M, Straehle J, Gour A, Neujahr R, Miki T, Mikula S, Kawaguchi Y. **Nat Commun** 9: 437 (2018). doi: 10.1038/s41467-017-02768-7.
16. Large volume electron microscopy and neural microcircuit analysis. *[Kubota Y](#), Sohn J, Kawaguchi Y. **Front Neural Circuits** 12: 98 (2018). doi: 10.3389/fncir.2018.00098.
17. Supramammillary nucleus afferents to the dentate gyrus co-release glutamate and GABA and potentiate granule cell output. Hashimoto-dani Y, Karube F, Yanagawa Y, [Fujiyama E](#), Kano M. **Cell Rep** 25: 2704-2715.e4. (2018). doi: 10.1016/j.celrep.2018.11.016.
18. Thalamostriatal projections and striosome-matrix compartments. *[Fujiyama E](#), Unzai T, Karube F. **Neurochem Int** 125: 67-73 (2019). doi: 10.1016/j.neuint.2019.01.024.

19. 大脳皮質の神経細胞と局所神経回路. 窪田芳之. **日本神経回路学会誌** 21: 122-131 (2014).
20. 単一ニューロン可視化技術でみる基底核回路. *藤山文乃. **Frontiers in Parkinson Disease** 7: 148-151 (2014).
21. 大脳基底核回路の形態学的解析. 藤山文乃. **日本神経回路学会誌** 2: 132-135 (2014).
22. 大脳基底核の神経回路. 藤山文乃. **Clinical Neuroscience** 32: 30-32 (2014).
23. 大脳基底核を巡る伝導路. 高橋晋, 藤山文乃. **Clinical Neuroscience** 33: 767-771 (2015).
24. 大脳基底核を巡る伝導路. 高橋晋, 藤山文乃. **Clinical Neuroscience** 33:767-771 (2015).
25. 大脳基底核の構造と機能. 藤山文乃, 高橋晋, 荻部冬紀. **Clinical Neuroscience** 35: 268-270 (2017).
26. Morphological and neurochemical characterization of electrophysiologically identified cells. Kubota Y. Receptor and ion channel detection in the brain: methods and protocols (eds: Luján R, Ciruela F) Springer, pp. 277-309 (2016).
27. 電子顕微鏡を使った革新的脳組織解析法—コネクトーム研究: 脳神経回路と高次脳機能 スクラップ&ビルドによる心の発達と脳疾患の謎を解く. 窪田芳之. 実験医学増刊 (編集: 榎本和生, 岡部繁男) 羊土社, pp. 158-164 (2018).
28. 3次元構築と立体画像. 窪田芳之. ライフサイエンス顕微鏡学ハンドブック (編集: 山科正平・高田邦昭他) 朝倉書店, pp. 287-294 (2018).

計画研究 A02 渡邊 大

1. A wireless neural recording system with a precision motorized microdrive for freely behaving animals. Hasegawa T, Fujimoto H, Tashiro K, Nonomura M, Tsuchiya A, *Watanabe D. **Sci Rep** 5: 7853 (2015). doi: 10.1038/srep07853.
2. Simultaneous visualization of extrinsic and intrinsic axon collaterals in Golgi-like detail for mouse corticothalamic and corticocortical cells: a double viral infection method. Watakabe A, Takaji M, Kato S, Kobayashi K, Mizukami H, Ozawa K, Ohsawa S, Matsui R, Watanabe D, *Yamamori T. **Front Neural Circuits** 8: 110 (2014). doi: 10.3389/fncir.2014.00110.
3. Critical role of the neural pathway from the intermediate medial mesopallium to the intermediate hyperpallium apicale in filial imprinting of domestic chicks (*Gallus gallus domesticus*). Aoki N, Yamaguchi S, Kitajima T, Takehara A, Katagiri-Nakagawa S, Matsui R, Watanabe D, Matsushima T, *Homma KJ. **Neuroscience** 308: 115–124 (2015). doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.09.014.

4. Transgenic songbirds with suppressed or enhanced activity of CREB transcription factor. Abe K, Matsui S, *Watanabe D. **Proc Natl Acad Sci USA** 112: 7599–7604 (2015). doi: 10.1073/pnas.1413484112.
5. mDia and ROCK mediate actin-dependent presynaptic remodeling regulating synaptic efficacy and anxiety. Deguchi Y, Harada M, Shinohara R, Lazarus M, Chérasse Y, Urade Y, Yamada D, Sekiguchi M, Watanabe D, Furuyashiki T, *Narumiya S. **Cell Rep** 17: 2405–2417 (2016). doi:10.1016/j.celrep.2016.10.088.
6. Calcium dysregulation contributes to neurodegeneration in FTL D patient iPSC-derived neurons. Imamura K, Sahara N, Kanaan NM, Tsukita K, Kondo T, Kutoku Y, Ohsawa Y, Sunada Y, Kawakami K, Hotta A, Yawata S, Watanabe D, Hasegawa M, Trojanowski JQ, Lee VMY, Suhara T, Higuchi M, *Inoue H. **Sci Rep** 6: 34904 (2016). doi: 10.1038/srep34904.
7. The Src/c-Abl pathway is a potential therapeutic target in amyotrophic lateral sclerosis. Imamura K, Izumi Y, Watanabe A, Tsukita K, Woltjen K, Yamamoto T, Hotta A, Kondo T, Kitaoka S, Ohta A, Tanaka A, Watanabe D, Morita M, Takuma H, Tamaoka A, Kunath T, Wray S, Furuya H, Era T, Makioka K, Okamoto K, Fujisawa T, Nishitoh H, Homma K, Ichijo H, Julien J-P, Obata N, Hosokawa M, Akiyama H, Kaneko S, Ayaki T, Ito H, Kaji R, Takahashi R, Yamanaka S, *Inoue H. **Sci Transl Med** 9: eaaf3962 (2017). doi: 10.1126/scitranslmed.aaf3962.
8. Contribution of propriospinal neurons to recovery of hand dexterity after corticospinal tract lesions in monkeys. Tohyama T, Kinoshita M, Kobayashi K, Isa K, Watanabe D, Kobayashi K, Liu M, *Isa T. **Proc Natl Acad Sci USA** 114: 604–609 (2017). doi: 10.1073/pnas.1610787114.

計画研究 A03 伊佐 正

1. Distinct local circuit properties of the superficial and intermediate layers of the rodent superior colliculus. Phongphananee P, Marino R, Kaneda K, Yanagawa Y, Munoz DP, *Isa T. **Eur J Neurosci** 40: 2329–2343 (2014). doi: 10.1111/ejn.12579.
2. Decoding grasp force profile from electrocorticography signals in non-human primate sensorimotor cortex. Chen C, *Shin D, Watanabe H, Nakanishi Y, Kambara H, Yoshimura N, Nambu A, Isa T, Nishimura Y, Koike Y. **Neurosci Res** 83: 1–7 (2014). doi: 10.1016/j.neures.2014.03.010.
3. Decoding of the spike timing of primary afferents during voluntary arm movements in monkeys. *Umeda T, Watanabe H, Sato M, Kawato M, Isa T, Nishimura Y. **Front Neurosci** 8: 97 (2014). doi: 10.3389/fnins.2014.00097.

4. Comparative analyses of adeno-associated viral vector serotypes 1, 2, 5, 8 and 9 in marmoset, mouse and macaque cerebral cortex. *Watakabe A, Ohtsuka M, Kinoshita M, Takaji M, Isa K, Mizukami H, Ozawa K, Isa T, Yamamori T. **Neurosci Res** 93: 144-157 (2014). doi: 10.1016/j.neures.2014.09.002.
5. Reconstruction of intracortical whisker-evoked local field potential from electrocorticogram using a model trained for spontaneous activity in the rat barrel cortex. *Watanabe H, Sakatani T, Suzuki T, Sato A, Nishimura Y, Nambu A, Kawato M, Isa T. **Neurosci Res** 87: 40-48 (2014). doi: 10.1016/j.neures.2014.06.010.
6. Brain-machine interface to control a prosthetic arm with monkey ECoGs during periodic movements. *Morishita S, Sato K, Watanabe H, Nishimura Y, Isa T, Kato R, Nakamura T, Yokoi H. **Front Neurosci** 8: 417 (2014). doi: 10.3389/fnins.2014.00417.
7. Signal detection analysis of blindsight in monkeys. *Yoshida M, Isa T. **Sci Rep** 5: 1-5 (2015). doi: 10.1038/srep10755.
8. Temporal plasticity involved in recovery from manual dexterity deficit after motor cortex lesion in macaque monkeys. Murata Y, *Higo N, Hayashi T, Nishimura Y, Sugiyama Y, Oishi T, Tsukada H, Isa T, Onoe T. **J Neurosci** 35: 84-95 (2015). doi: 10.1523/JNEUROSCI.1737-14.2015/1/7.
9. Increased expression of the growth-associated protein-43 gene after primary motor cortex lesion in macaque monkeys. Murata Y, Higo N, Oishi T, Isa T. **Neurosci Res** 98:64-69 (2015). doi: 10.1016/j.neures.2015.04.007.
10. Function of nucleus accumbens in motor control during recovery after spinal cord injury. Sawada M, Kato K, Kunieda T, Mikuni N, Miyamoto S, Onoe H, Isa T, *Nishimura Y. **Science** 350: 98-101 (2015). doi: 10.1126/science.aab3825.
11. In vivo two-photon imaging of dendritic spines in marmoset neocortex. Sadakane O, Watakabe A, Ohtsuka M, Takaji M, Sasaki T, Kasai M, Isa T, Kato G, Nabekura J, Mizukami H, Ozawa K, Kawasaki H, *Yamamori T. **eNeuro** 2: ENEURO.0019-15. (2015). doi: 10.1523/ENEURO.0019-15.2015.
12. Histological and electrophysiological analysis of the corticospinal pathway to forelimb motoneurons in common marmosets. Kondo T, Yoshihara Y, Saito-Yoshino K, Sekiguchi T, Kosugi A, Miyazaki Y, Nishimura Y, Okano HJ, Nakamura M, Okano H, Isa T, *Ushiba J. **Neurosci Res** 98: 35-44 (2015). doi: 10.1016/j.neures.2015.05.001.
13. Imaging population dynamics of surround suppression in the superior colliculus. Kasai M, *Isa T. **Eur J Neurosci** 44: 2543-2556 (2016). doi: 10.1111/ejn.13371.
14. Survival of corticostriatal neurons by Rho/Rho-kinase signaling pathway. *Kobayashi K, Sano H, Kato S, Kuroda K, Nakamuta S, Isa T, Nambu A, Kaibuchi K, Kobayashi K. **Neurosci Lett** 630: 45-52 (2016). doi: 10.1016/j.neulet.2016.07.020.

15. Causal link between the cortico-rubral pathway and functional recovery through forced impaired limb use in rats with stroke. Ishida A, Isa K, Umeda T, Kobayashi K, Kobayashi K, Hida H, [*Isa T.](#) **J Neurosci** 36: 455-467 (2016). doi: 10.1523/JNEUROSCI.2399-15.2016.
16. Emergence of visually-evoked reward expectation signals in dopamine neurons via the superior colliculus in V1 lesioned monkeys. Takakuwa N, Kato R, Redgrave P, [*Isa T.](#) **eLife** 6: e24459 (2017). doi: 10.7554/eLife.24459.
17. Informative cues facilitate saccadic localization in blindsight monkeys. *Yoshida M, Hafed ZM, [Isa T.](#) **Front Syst Neurosci** 11:5 (2017). doi: 10.3389/fnsys.2017.00005.
18. Contribution of propriospinal neurons to recovery of hand dexterity after corticospinal tract lesions in monkeys. Tohyama T, Kinoshita M, Kobayashi K, Isa K, Watanabe D, Kobayashi K, Liu M, [*Isa T.](#) **Proc Natl Acad Sci USA** 114: 604-609 (2017). doi: 10.1073/pnas.1610787114
19. Expression of secreted phosphoprotein 1 (osteopontin) in human sensorimotor cortex and spinal cord: changes in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Yamamoto T, Murayama S, Takao M, [Isa T.](#) *Higo N. **Brain Res** 1655: 168-175 (2017). doi: 10.1016/j.brainres.2016.10.030.
20. Cortical visual processing evokes short-latency reward-predicting cue responses in primate midbrain dopamine neurons. Takakuwa N, Redgrave P, [*Isa T.](#) **Sci Rep** 8: 14984 (2018). doi: 10.1038/s41598-018-33335-9.
21. Modulation of neuronal activity on intercalated neurons of amygdala might underlie anxiolytic activity of a standardized extract of centella asiatica ECa233. Wanasuntronwong A, Wanakhachornkrai O, Phongphanphanee P, [Isa T.](#) Tantisira B, *Tantisira MH. **Evid Based Complement Alternat Med** 2018:3853147 (2018). doi: 10.1155/2018/3853147.
22. Dynamic reorganization of motor networks during recovery from partial spinal cord injury in monkeys. *Chao ZC, Sawada M, [Isa T.](#) Nishimura Y. **Cereb Cortex** 29: 3059-3073 (2018). doi.org/10.1093/cercor/bhy172.
23. Comprehensive analysis of area-specific and time-dependent changes in gene expression in the motor cortex of macaque monkeys during recovery from spinal cord injury. Higo N, Sato A, Yamamoto T, Oishi T, Nishimura Y, Murata Y, Onoe H, [Isa T.](#) *Kojima T. **J Comp Neurol** 526: 1110-1130 (2018). doi: 10.1002/cne.24396.
24. Dissecting the circuit for blindsight to reveal the critical role of the pulvinar and superior colliculus. Kinoshita M, Kato R, Isa K, Kobayashi K, Kobayashi K, Onoe H, [*Isa T.](#) **Nat Commun** 10: 135 (2019). doi: 10.1038/s41467-018-08058-0.
25. Plasticity after partial spinal cord injury-Hierarchical organization-. [*Isa T.](#) Nishimura Y. **Neurosci Res** 78: 3-8 (2014). doi: 10.1016/j.neures.2013.10.008.

26. Cervical dystonia: a disorder of the midbrain network for covert attentional orienting. *Hutchinson M, Isa T, Molloy A, Williams L, Kimmich O, Molloy F, Moore H, Healy DG, Lynch T, Walsh C, Butler J, Reilly R, Walsh R, O'Riordan S. **Front Neurol** 28: 54 (2014). doi: 10.3389/fneur.2014.00054.
27. The brain is needed to cure spinal cord injury. *Isa T. **Trends Neurosci** 40: 625-636 (2017). doi: 10.1016/j.tins.2017.08.002.
28. Neural and genetic basis of dexterous hand movements. Yoshida Y, *Isa T. **Curr Opin Neurobiol** 52: 25-32 (2018). doi: 10.1016/j.conb.2018.04.005.
29. Dexterous hand movements and their recovery after central nervous system injury. *Isa T **Annu Rev Neurosci** 42:315-335 (2019). doi: 10.1146/annurev-neuro-070918-050436.

計画研究 A03 筒井 健一郎

1. Dopaminergic and serotonergic modulation of anterior insular and orbitofrontal cortex function in risky decision making. Ishii H, Ohara S, Tobler PN, Tsutsui KI, *Iijima T **Neurosci Res** 92: 53-61 (2015). doi: 10.1016/j.neures.2014.11.009.
2. Effects of G-gene deletion and replacement on rabies virus vector gene expression. Sato S, Ohara S, Tsutsui KI, *Iijima T. **PLoS One** 10: e0128020 (2015). doi: 10.1371/journal.pone.0128020.
3. Discrete coding of stimulus value, reward expectation, and reward prediction error in the dorsal striatum. Oyama K, Tateyama Y, Hernádi I, Tobler PN, Iijima T, *Tsutsui KI. **J Neurophysiol** 114: 2600-2615 (2015). doi: 10.1152/jn.00097.2015.
4. Representation of functional category in the monkey prefrontal cortex and its rule-dependent use for behavioral selection. *Tsutsui KI†, Hosokawa T†, Yamada M, Iijima T (†equally contributed) **J Neurosci** 36: 3038-3048 (2016). doi: 10.1523/JNEUROSCI.2063-15.2016.
5. Neck collar for restraining head and body movements in rat for behavioral task performance and simultaneous neural activity recording. Tateyama Y, Oyama K, Lo CWC, Iijima T, *Tsutsui KI. **J Neurosci Methods** 263: 68-74 (2016). doi: 10.1016/j.jneumeth.2016.02.005.
6. A dynamic code for economic object valuation in prefrontal cortex neurons. Tsutsui KI, *Grabenhorst F, Kobayashi S, Schultz W. **Nat Commun** 7: 12554 (2016). doi: 10.1038/ncomms12554.
7. Comparative overview of visuospatial working memory in monkeys and rats. *Tsutsui KI, Oyama K, Nakamura S, Iijima T. **Front Syst Neurosci** 10: 99 (2016). doi: 10.3389/fnsys.2016.00099.
8. Oral administration of methylphenidate (ritalin) affects dopamine release differentially between the prefrontal cortex and striatum: a microdialysis study in the monkey. Kodama T,

- Kojima T, Honda Y, Hosokawa T, Tsutsui KI, *Watanabe M. **J Neurosci** 37: 2387-2394 (2017). doi: 10.1523/JNEUROSCI.2155-16.2017.
9. Increased transgene expression level of rabies virus vector for transsynaptic tracing. Ohara S, Sota Y, Sato S, Tsutsui KI, *Iijima T. **PLoS One** 12: e0180960 (2017). doi: 10.1371/journal.pone.0180960.
 10. Robust, highly customizable, and economical multi-channel electrode for chronic multi-unit recording in behaving animals. Tateyama Y, Oyama K, Shiraishi M, Iijima T, *Tsutsui KI. **Neurosci Res** 125: 54-59 (2017). doi: 10.1016/j.neures.2017.07.003.
 11. Ventrolateral prefrontal cortex updates chosen value according to choice set size. *Fujiwara J, Usui N, Eifuku S, Iijima T, Taira M, Tsutsui KI, Tobler PN. **J Cog Neurosci** 30: 307-318 (2018). doi: 10.1162/jocn_a_01207.
 12. Sex differences in risk preference and c-fos expression in paraventricular thalamic nucleus of rats during gambling task. *Ishii H, Onodera M, Ohara S, Tsutsui KI, Iijima T. **Front Behav Neurosci** 12: 68 (2018). doi: 10.3389/fnbeh.2018.00068.
 13. Intrinsic projections of layer Vb neurons to layers Va, III, and II in the lateral and medial entorhinal cortex of the rat. Ohara S, Onodera M, Simonsen ØW, Yoshino R, Hioki H, Iijima T, Tsutsui KI, *Witter MP. **Cell Rep** 24: 107-116 (2018). doi: 10.1016/j.celrep.2018.06.014.
 14. Behavioral evidence for the use of functional categories during group reversal task performance in monkeys. Hosokawa T, Honda Y, Yamada M, Romero MDC, Iijima T, *Tsutsui KI. **Sci Rep** 8: 15878 (2018). doi: 10.1038/s41598-018-33349-3.
 15. rTMS を用いたサル内側前頭皮質における気分・情動制御メカニズムの探索. 中村晋也、筒井健一郎. **臨床精神医学** 47: 883-887 (2018).

計画研究 A03 相澤 秀紀

1. Glial dysfunction in the mouse habenula causes depressive-like behaviors and sleep disturbance. Cui W, Mizukami H, Yanagisawa M, Aida T, Nomura M, Isomura Y, Takayanagi R, Ozawa K, Tanaka K, *Aizawa H. **J Neurosci** 34: 16273–16285 (2014). doi: 10.1523/JNEUROSCI.1465-14.2014.
2. Neuronal heterotopias affect the activities of distant brain areas and lead to behavioral deficits. Ishii K, Kubo K, Endo T, Yoshida K, Benner S, Ito Y, Aizawa H, Aramaki M, Yamanaka A, Tanaka K, Takata N, Tanaka KF, Mimura M, Tohyama C, Kakeyama M, *Nakajima K. **J Neurosci** 35: 12432-45 (2015). doi:10.1523/JNEUROSCI.3648-14.2015.
3. Astroglial glutamate transporter deficiency increases synaptic excitability and leads to pathological repetitive behaviors in mice. Aida T, Yoshida J, Nomura M, Tanimura A, Iino Y, Soma M, Bai N, Ito Y, Cui W, Aizawa H, Yanagisawa M, Nagai T, Takata N, Tanaka KF,

- Takayanagi R, Kano M, Götz M, Hirase H, *Tanaka K. **Neuropsychopharmacology** 40: 1569-79 (2015). doi: 10.1038/npp.2015.26.
4. Gene cassette knock-in in mammalian cells and zygotes by enhanced MMEJ. Aida T, Nakade S, Sakuma T, Izu Y, Oishi A, Mochida K, Ishikubo H, Usami T, Aizawa H, Yamamoto T, *Tanaka K. **BMC Genomics** 17: 979 (2016). doi:10.1186/s12864-016-3331-9.
 5. Impaired striatal dopamine release in homozygous Vps35 D620N knock-in mice. Ishizu N, Yui D, Hebisawa A, Aizawa H, Cui W, Fujita Y, Hashimoto K, Ajioka I, Mizusawa H, Yokota T, *Watase K. **Hum Mol Genet** 25: 4507-4517 (2016). doi: 10.1093/hmg/ddw279.
 6. Sodium butyrate abolishes lipopolysaccharide-induced depression-like behaviors and hippocampal microglial activation in mice. *Yamawaki Y, Yoshioka N, Nozaki K, Ito H, Oda K, Harada K, Shirawachi S, Asano S, Aizawa H, Yamawaki S, Kanemastu T, Akagi H. **Brain Res** 1680: 13-38 (2018). doi: 10.1016/j.brainres.2017.12.004.
 7. Alternative splicing in the C-terminal tail of Cav2.1 is essential for preventing a neurological disease in mice. Aikawa T, Watanabe T, Miyazaki T, Mikuni T, Wakamori M, Sakurai M, Aizawa H, Ishizu N, Watanabe M, Kano M, Mizusawa H, *Watase K. **Hum Mol Genet** 26: 3094-3104 (2017). doi: 10.1093/hmg/ddx193.
 8. Region-specific deletions of the glutamate transporter GLT1 differentially affect seizure activity and neurodegeneration in mice. Sugimoto J, Tanaka M, Sugiyama K, Ito Y, Aizawa H, Soma M, Shimizu T, Mitani A, *Tanaka K. **Glia** 66: 777-788 (2018). doi: 10.1002/glia.23281.
 9. Toward an understanding of the habenula's various roles in human depression. *Aizawa H, Zhu M. **Psychiatry Clin Neurosci** 73: 607-612 (2019). doi:10.1111/pcn.12892.
 10. Phospholipase C-related catalytically inactive protein regulates lipopolysaccharide-induced hypothalamic inflammation-mediated anorexia in mice. Yamawaki Y, Shirawachi S, Mizokami A, Nozaki K, Ito H, Asano S, Oue K, Aizawa H, Yamawaki S, Hirata M, *Kanematsu T. **Neurochem Int** *in press* (2019). doi:10.1016/j.neuint.2019.104563.
 11. 恐怖と不安一脅威に対する動物の適応行動選択とその克服. 相澤秀紀, 崔万鵬, 田中光一. **生体の科学** 66: 29-32 (2015).
 12. うつ病様行動障害と脳の局所興奮性. 相澤秀紀. **分子精神医学** 17: 56-57 (2017).
 13. うつ病における手綱核の役割-これまでのヒト脳に関する知見を中心に. 吉野敦雄, 相澤秀紀, 高村真広, 市川奈穂, 柴崎千代, 山脇洋輔, 笹岡貴史, 岡本泰昌, 山脇成人. **神経研究の進歩** 70: 1017-1023 (2018).
 14. 手綱核. 相澤秀紀. **分子精神医学** 19: 45-47 (2019).

公募研究 A01 木下 正治

1. Contribution of propriospinal neurons to recovery of hand dexterity after corticospinal tract lesions in monkeys. Tohyama T, Kinoshita M, Kobayashi K, Isa K, Watanabe D, Kobayashi K, Liu M, *Isa T. **Proc Natl Acad Sci USA** 114: 604-609 (2017). doi: 10.1073/pnas.1610787114
2. Dissecting the circuit for blindsight to reveal the critical role of the pulvinar and superior colliculus. Kinoshita M, Kato R, Isa K, Kobayashi K, Kobayashi K, Onoe H, *Isa T. **Nat Commun** 10: 135 (2019). doi: 10.1038/s41467-018-08058-0.

公募研究 A01 小金澤 雅之

1. The Dmca1D channel mediates Ca²⁺ inward currents in *Drosophila* embryonic muscles. Hara Y, Koganezawa M, *Yamamoto D. **J Neurogenet** 29: 117-123 (2015). doi: 10.3109/01677063.2015.1054991.
2. Zeste tunes the timing of ecdysone actions in triggering programmed tissue degeneration in *Drosophila*. Goto T, Sato K, Sone H, Koganezawa M, Ito H, *Yamamoto D. **J Neurogenet** 29: 169-173 (2015). doi: 10.3109/01677063.2015.1098638.
3. Requirement of the Tec family tyrosine kinase Btk29A for courtship memory in *Drosophila* males. Sunouchi K, Koganezawa M, *Yamamoto D. **Arch Insect Biochem Physiol** 91: 165-174 (2016). doi: 10.1002/arch.21316.
4. The neural circuitry that functions as a switch for courtship versus aggression in *Drosophila* males. Koganezawa M, Kimura K, *Yamamoto D. **Curr Biol** 26: 1395-1403 (2016). doi: 10.1016/j.cub.2016.04.017.
5. Serotonergic neuronal death and concomitant serotonin deficiency curb copulation ability of *Drosophila* platonic mutants. Yilmazer YB, Koganezawa M, Sato K, Xu, J, *Yamamoto D. **Nat Commun** 7: 13792 (2016). doi: 10.1038/ncomms13792.
6. Antennae sense heat stress to inhibit mating and promote escaping in *Drosophila* females. Miwa Y, Koganezawa M, *Yamamoto D. **J Neurogenet** 32: 353-363 (2018). doi: 10.1080/01677063.2018.1513507.
7. ショウジョウバエの求愛行動（上）求愛を制御するフェロモン. 小金澤雅之. **現代化学** 530: 48-50 (2015).
8. ショウジョウバエの求愛行動（下）脳の性差をつくる分子・愛を生み出す神経. 小金澤雅之. **現代化学** 531: 52-55 (2015).

公募研究 A01 柳川 右千夫

1. Corticofugal GABAergic projection neurons in the mouse frontal cortex. *Tomioka R, Sakimura K, Yanagawa Y. **Front Neuroanat** 9: 133 (2015). doi: 10.3389/fnana.2015.00133.
2. A novel reporter rat strain that conditionally expresses the bright red fluorescent protein tdTomato. *Igarashi H, Koizumi K, Kaneko R, Ikeda K, Egawa R, Yanagawa Y, Muramatsu S, Onimaru H, Ishizuka T, Yawo H. **PLoS One** 11: e0155687 (2016). doi: 10.1371/journal.pone.0155687.
3. Nicotinic acetylcholine receptor-mediated responses in medial vestibular and prepositus hypoglossi nuclei neurons showing distinct neurotransmitter phenotypes. Zhang Y, Yanagawa Y, *Saito Y. **J Neurophysiol** 115: 2649-57 (2016). doi: 10.1152/jn.00852.2015.
4. Unique pH dynamics in GABAergic synaptic vesicles illuminates the mechanism and kinetics of GABA loading. Egashira Y, Takase M, Watanabe S, Ishida J, Fukamizu A, Kaneko R, Yanagawa Y, *Takamori S. **Proc Natl Acad Sci USA** 113: 10702-7 (2016). doi: 10.1073/pnas.1604527113.
5. Medullary reticular neurons mediate neuropeptide Y-induced metabolic inhibition and mastication. Nakamura Y, Yanagawa Y, Morrison SF, *Nakamura K. **Cell Metab** 25:322-334 (2017). doi: 10.1016/j.cmet.2016.12.002.
6. Distinct development of the glycinergic terminals in the ventral and dorsal horns of the mouse cervical spinal cord. Sunagawa M, Shimizu-Okabe C, Kim J, Kobayashi S, Kosaka Y, Yanagawa Y, Matsushita M, Okabe A, *Takayama C. **Neuroscience** 343: 459-471 (2017). doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.12.032.
7. Alterations in hypoglossal motor neurons due to GAD67 and VGAT deficiency in mice. Fogarty MJ, Kanjhan R, Yanagawa Y, *Noakes PG, Bellingham MC. **Exp Neurol** 289: 117-127 (2017). doi: 10.1016/j.expneurol.2016.12.004.
8. Monoaminergic modulation of GABAergic transmission onto cerebellar globular cells. *Hirono M, Nagao S, Yanagawa Y, Konishi S. **Neuropharmacology** 118: 79-89 (2017). doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.03.011.
9. Distinct response properties of rat prepositus hypoglossi nucleus neurons classified on the basis of firing patterns. *Saito Y, Yanagawa Y. **Neurosci Res** 121: 18-28 (2017). doi: 10.1016/j.neures.2017.03.003.
10. Abnormal gamma-aminobutyric acid neurotransmission in a Kcnq2 model of early-onset epilepsy. *Uchida T, Lossin C, Ihara Y, Deshimaru M, Yanagawa Y, Koyama S, Hirose S. **Epilepsia** 58: 1430-1439 (2017). doi: 10.1111/epi.13807.

11. A glycine transporter 2-Cre knock-in mouse line for glycinergic neuron-specific gene manipulation. *Kakizaki T, Sakagami H, Sakimura K, [Yanagawa Y](#). **IBRO Rep** 3: 9-16 (2017). doi: 10.1016/j.ibror.2017.07.002.
12. Comparisons of neuronal and excitatory network properties between the rat brainstem nuclei that participate in vertical and horizontal gaze holding. *Saito Y, Sugimura T, [Yanagawa Y](#). **eNeuro** 4: ENEURO.0180-17 (2017). doi: 10.1523/ENEURO.0180-17.2017.
13. Inhibitory neuron-specific Cre-dependent red fluorescent labeling using VGAT BAC-based transgenic mouse lines with identified transgene integration sites. *Kaneko R, Takatsuru Y, Morita A, Amano I, Haijima A, Imayoshi I, Tamamaki N, Koibuchi N, Watanabe M, [Yanagawa Y](#). **J Comp Neurol** 526: 373-396 (2018). doi: 10.1002/cne.24343.
14. Targeted expression of step-function opsins in transgenic rats for optogenetic studies. *Igarashi H, Ikeda K, Onimaru H, Kaneko R, Koizumi K, Beppu K, Nishizawa K, Takahashi Y, Kato F, Matsui K, Kobayashi K, [Yanagawa Y](#), Muramatsu S, Ishizuka T, *Yawo H. **Sci Rep** 8: 5435 (2018). doi: 10.1038/s41598-018-23810-8.
15. Perineuronal nets in the deep cerebellar nuclei regulate GABAergic transmission and delay eyeblink conditioning. *Hirono M, Watanabe S, Karube F, Fujiyama F, Kawahara S, *Nagao S, [Yanagawa Y](#), *Misonou H. **J Neurosci** 38: 6130-6144 (2018). doi: 10.1523/JNEUROSCI.3238-17.2018.
16. Firing responses mediated via distinct nicotinic acetylcholine receptor subtypes in rat prepositus hypoglossi nuclei neurons. Zhang Y, [Yanagawa Y](#), *Saito Y. **J Neurophysiol** 120: 1525-1533 (2018). doi: 10.1152/jn.00168.2018.
17. Differential involvement of kinase activity of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II α in hippocampus- and amygdala-dependent memory revealed by kinase-dead knock-in mouse. *Yamagata Y, [Yanagawa Y](#), Imoto K. **eNeuro** 5: ENEURO.0133-18 (2018). doi: 10.1523/ENEURO.0133-18.2018.
18. Acute sleep deprivation reduces oscillatory network inhibition in the young rat basolateral amygdala. Hashizume M, Ito R, Hojo Y, [Yanagawa Y](#), *Murakoshi T. **Neuroscience** 401: 73-83 (2019). doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.01.001.
19. GABA in the suprachiasmatic nucleus refines circadian output rhythms in mice. *Ono D, Honma KI, [Yanagawa Y](#), Yamanaka A, *Honma S. **Commun Biol** 2: 232 (2019). doi: 10.1038/s42003-019-0483-6.
20. Loss of glutamate decarboxylase 67 in somatostatin-expressing neurons leads to anxiety-like behavior and alteration in the Akt/GSK3 β signaling. *Miyata S, Kumagaya R, Kakizaki T, Fujihara K, Wakamatsu K, *[Yanagawa Y](#). **Front Behav Neurosci** 13: 131 (2019). doi: 10.3389/fnbeh.2019.00131.

21. 抑制性神経伝達物質トランスポーター. 柳川右千夫. **Clinical Neuroscience** 36: 676-679 (2018).

公募研究 A01 佐々木 拓哉

1. A new device for the simultaneous recording of cerebral, cardiac, and muscular electrical activity in freely moving rodents. Okada S, Igata H, Sakaguchi T, *Sasaki T, Ikegaya Y. **J Pharmacol Sci** 132: 105-108 (2016). doi: 10.1016/j.jphs.2016.06.001.
2. Homeostatic changes in neuronal network oscillations in response to continuous hypoperfusion in the mouse forebrain. Nishimura Y, Abe R, *Sasaki T, Ikegaya Y. **Neurosci Res** 109: 28-34 (2016). doi: 10.1016/j.neures.2016.02.007.
3. Early failures benefit subsequent task performance. Igata H, *Sasaki T, Ikegaya Y. **Sci Rep** 6: 21293 (2016). doi: 10.1038/srep21293.
4. Spatial representation of hippocampal place cells in a T-maze with an aversive stimulation. Okada S, Igata H, *Sasaki T, Ikegaya Y. **Front Neural Circuits** 11: 101 (2017). doi: 10.3389/fncir.2017.00101.
5. Simultaneous recordings of central and peripheral bioelectrical signals in a freely moving rodent. *Sasaki T, Nishimura Y, Ikegaya Y. **Biol Pharm Bull** 40: 711-715 (2017). doi: 10.1248/bpb.b17-00070.
6. Selective attenuation of electrophysiological activity of the dentate gyrus in a social defeat mouse model. Aoki Y, Nishimura Y, Hondrich T, Nakayama R, Igata H, *Sasaki T, Ikegaya Y. **J Physiol Sci** 67: 507-513 (2017). doi: 10.1007/s12576-016-0481-0.
7. Dentate network activity is necessary for spatial working memory by supporting CA3 sharp-wave ripple generation and prospective firing of CA3 neurons. Sasaki T, Piatti VC, Hwaun E, Ahmadi S, Lisman JE, Leutgeb S, *Leutgeb JK. **Nat Neurosci** 21: 258-269 (2018). doi: 10.1038/s41593-017-0061-5.
8. Characterization of peripheral activity states and cortical local field potentials of mice in an elevated plus maze test. Okonogi T, Nakayama R, *Sasaki T, Ikegaya Y. **Front Behav Neurosci** 12: 62 (2018). doi: 10.3389/fnbeh.2018.00062.
9. Time-varying synchronous cell ensembles during consummatory periods correlate with variable numbers of place cell spikes. Yagi S, Igata H, Shikano Y, Aoki Y, *Sasaki T, Ikegaya Y. **Hippocampus** 28: 471-483 (2018). doi: 10.1002/hipo.22846.
10. Monitoring brain neuronal activity with manipulation of cardiac events in a freely moving rat. Shikano Y, Ikegaya Y, *Sasaki T. **Neurosci Res** 136: 56-62 (2018). doi: 10.1016/j.neures.2018.02.004.

11. Simultaneous recordings of cortical local field potentials, electrocardiogram, electromyogram, and breathing rhythm from a freely moving rat. Shikano Y, *[Sasaki T](#), Ikegaya Y. **J Vis Exp** 134 (2018). doi: 10.3791/56980.
12. Hippocampal ripples down-regulate synapses. Norimoto H, Makino K, Gao M, Shikano Y, Okamoto K, Ishikawa T, [Sasaki T](#), Hioki H, *Fujisawa S, *Ikegaya Y. **Science** 359: 1524-1527 (2018).
13. Non-structured spike sequences of hippocampal neuronal ensembles in awake animals. *[Sasaki T](#). **Neurosci Res** 142: 1-6 (2019). doi: 10.1016/j.neures.2018.05.005.
14. The integration of goal-directed signals onto spatial maps of hippocampal place cells. Aoki Y, Igata H, Ikegaya Y, *[Sasaki T](#). **Cell Rep** 27: 1516-1527 (2019).
15. 中枢末梢連関の理解に向けた生体電気信号の網羅的解析. [佐々木拓哉](#). **日本薬理学雑誌** 149: 167-169 (2017).
16. 海馬の場所細胞と病態研究. [佐々木拓哉](#). **日本薬理学雑誌** 149: 247 (2017).
17. 海馬研究の最前線. 岡田桜, 青木勇樹, [佐々木拓哉](#), 池谷裕二. **Brain and Nerve** 69: 453-460 (2017).
18. 海馬神経細胞の時間表象. 鹿野悠, [佐々木拓哉](#), 池谷裕二. **Brain and Nerve** 69: 1233-1239 (2018).

公募研究 A01 櫻井 武

1. Motoike T, Long JM, Tanaka H, Sinton CM, Skach A, Williams SC, Hammer RE, [Sakurai T](#), *Yanagisawa M. Mesolimbic neuropeptide W coordinates stress responses under novel environments. **Proc Natl Acad Sci USA** 113: 6023-6028 (2016). doi: 10.1073/pnas.1518658113.
2. Comprehensive behavioral analysis of male Ox1r (-/-) mice showed implication of orexin receptor-1 in mood, anxiety, and social behavior. Abbas MG, Shoji H, Soya S, Hondo M, Miyakawa T, *[Sakurai T](#). **Front Behav Neurosci** 9: 324 (2015). doi: 10.3389/fnbeh.2015.00324.
3. Nighttime administration of nicotine improves hepatic glucose metabolism via the hypothalamic orexin system in mice. *Tsuneki H, Nagata T, Fujita M, Kon K, Wu N, Takatsuki M, Yamaguchi K, Wada T, Nishijo H, Yanagisawa M, [Sakurai T](#), Sasaoka T. **Endocrinology** 157:195-206 (2016). doi: 10.1210/en.2015-1488.
4. Hypocretin/orexin prevents recovery from sickness. *Tanaka S, Toyoda H, Honda Y, Seki Y, [Sakurai T](#), Honda K, Kodama T. **Biomed Rep** 3: 648-650 (2015). doi: 10.3892/br.2015.491.
5. Messenger RNA expression profile of sleep-related genes in peripheral blood cells in patients with chronic kidney disease. *Kitajima S, Iwata Y, Furuichi K, Sagara A, Shinozaki

- Y, Toyama T, Sakai N, Shimizu M, Sakurai T, Kaneko S, Wada T. **Clin Exp Nephrol** 20: 218-225 (2015). doi:
6. Associations between the orexin (hypocretin) receptor 2 gene polymorphism Val308Ile and nicotine dependence in genome-wide and subsequent association studies. Nishizawa D, Kasai S, Hasegawa J, Sato N, Yamada H, Tanioka F, Nagashima M, Katoh R, Satoh Y, Tagami M, Ujike H, Ozaki N, Inada T, Iwata N, Sora I, Iyo M, Yamada M, Kondo N, Won MJ, Naruse N, Uehara-Aoyama K, Itokawa M, Ohi K, Hashimoto R, Tanisawa K, Arai T, Mori S, Sawabe M, Naka-Mieno M, Yamada Y, Yamada M, Sato N, Muramatsu M, Tanaka M, Irukayama-Tomobe Y, Saito YC, Sakurai T, Hayashida M, Sugimura H, *Ikeda K. **Mol Brain** 8: 50 (2015). doi: 10.1186/s13041-015-0142-x.
 7. Cellular clocks in AVP neurons of the SCN are critical for interneuronal coupling regulating circadian behavior rhythm. *Mieda M, Ono D, Hasegawa E, Okamoto H, Honma K, Honma S, Sakurai T. **Neuron** 85: 1103–1116 (2015). doi: 10.1016/j.neuron.2015.02.005.
 8. Excitation of GABAergic neurons in the bed nucleus of the stria terminalis triggers immediate transition from non-rapid eye movement sleep to wakefulness in mice. Kodani S, Soya S, *Sakurai T. **J Neurosci** 37: 7164-7176 (2017). doi: 10.1523/JNEUROSCI.0245-17.2017
 9. Orexin modulates behavioral fear expression through the locus coeruleus. Soya S, Takahashi MT, McHugh T, Maejima T, Herlitz S, Abe M, Sakimura K, *Sakurai T. **Nat Commun** 8: 1606 (2017). doi: 10.1038/s41467-017-01782-z.
 10. Monoamines inhibit GABAergic neurons in ventrolateral preoptic area that make direct synaptic connections to hypothalamic arousal neurons. Saito YC, Maejima T, Nishitani M, Hasegawa E, Yanagawa Y, Mieda M, *Sakurai T. **J Neurosci** 38: 6366-6378 (2018). doi: 10.1523/JNEUROSCI.2835-17.2018.
 11. 摂食行動および食欲の神経基盤. 櫻井武. **BRAIN and NERVE** 67: 131-139 (2015).
 12. 睡眠障害のなぞを解く「眠りのしくみ」から「眠るスキル」まで (健康ライブラリー). 櫻井武. 講談社 (2015).
 13. 睡眠障害とオレキシン拮抗薬. 三枝理博, 櫻井武. **Annual Review** (編集: 寺内康夫, 伊藤裕) 中外医外社. pp. 197-205 (2016)
 14. 睡眠覚醒制御におけるオレキシンおよびオレキシン受容体の機能. 櫻井武. **臨床精神薬理** 18: 1031-1039 (2015).

公募研究 A01 小坂田 文隆

1. Challenges in retinal circuit regeneration: linking neuronal connectivity to circuit function. *Osakada F, Takahashi M. **Biol Pharm Bullet** 38: 341-357 (2015). doi: 10.1248/bpb.b14-00771.

2. Early somatostatin interneuron connectivity mediates the maturation of deep layer cortical circuits. Tuncdemir SN, Wamsley B, Stam FJ, Osakada F, Goulding M, Callaway EM, Rudy B, Fishell G. **Neuron** 89: 521-535 (2016). doi: 10.1016/j.neuron.2015.11.020.
3. Afferent Inputs to Neurotransmitter-Defined Cell Types in the Ventral Tegmental Area. Faget L, Osakada F, Duan J, Ressler R, Johnson AB, Proudfoot JA, Yoo JH, Callaway EM, Hnasko TS. **Cell Rep** 15: 2796-2808 (2016). doi: 10.1016/j.celrep.2016.05.057.
4. Diverse Representations of Olfactory Information in Centrifugal Feedback Projections. *Padmanabhan K, Osakada F, Tarabrina A, Kizer E, Callaway EM, Gage FH, Sejnowski TJ. **J Neurosci** 36: 7535-7345 (2016). doi: 10.1523/JNEUROSCI.3358-15.2016.
5. Distributed and mixed information in monosynaptic inputs to dopamine neurons. Tian J, Huang R, Cohen JY, Osakada F, Kobak D, Machens CK, Callaway EM, Uchida N, Watabe-*Uchida M. **Neuron** 91: 1374-1389 (2016) doi: 10.1016/j.neuron.2016.08.018.
6. Distinct hippocampal pathways mediate dissociable roles of context in memory retrieval. Xu C, Krabbe S, Gründemann J, Botta P, Fadok JP, Osakada F, Saur D, Grewe BF, Schnitzer MJ, Callaway EM, *Lüthi A. **Cell** 167: 961-972 (2016). doi: 10.1016/j.cell.2016.09.051
7. Stem cells in the developing and adult nervous system, *Osakada F, Takahashi M. Regenerative Medicine –from Protocol to Patient- (ed: Steinhoff G), Springer, pp. 123-149 (2016).
8. Tracing of afferent connections in the zebrafish cerebellum using recombinant rabies virus. Dohaku R, Yamaguchi M, Yamamoto N, Shimizu T, Osakada F, *Hibi M. **Front Neural Circuits** 13: 30 (2019). doi: 10.3389/fncir.2019.00030.
9. Intersectional monosynaptic tracing for dissecting subtype-specific organization of GABAergic interneuron inputs. Yetman MJ, Washburn E, Hyun JH, Osakada F, Hayano Y, Zeng H, Callaway EM, Kwon HB, *Taniguchi H. **Nat Neurosci** 22: 492-502 (2019). doi: 10.1038/s41593-018-0322-y.
10. Centrifugal inputs to the main olfactory bulb revealed through whole brain circuit-mapping. *Padmanabhan K, Osakada F, Tarabrina A, Kizer E, Callaway EM, Gage FH, Sejnowski TJ. **Front Neuroanat** 12: 115 (2019). doi: 10.3389/fnana.2018.00115.
11. 新規手法が切り拓く神経回路研究の新時代. 小坂田文隆. **化学と生物** 53: 673-680 (2015).
12. マウスを用いた視覚研究と抑制性神経回路の最前線. 鈴木俊章、小坂田文隆. **日本薬理学雑誌** 148: 162 (2015).
13. ヒト iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞を用いた新規治療法の開発. 荒川大二郎、伊藤ありさ、小坂田文隆. **日本薬理学雑誌** 148: 217 (2015).

14. 大脳皮質の層ごとに異なる方向選択性をもつ機能単位の発見. 鈴木俊章、小坂田文隆. 実験医学 33: 2600-2601 (2015).
15. 神経回路の構造と機能を明らかにする新規 G 欠損狂犬病ウイルストレーシング法. 小坂田文隆. 日本薬理学雑誌 146: 98-105 (2015).
16. 網膜再生治療に向けた新規幹細胞由来網膜細胞作成法の開発と創薬への応用. 小坂田文隆. 薬学雑誌 137: 23-29 (2017).
17. 視覚情報処理を担う神経回路の構造と機能. 恩田将成, 小坂田文隆. 日本薬理学雑誌 149: 274-280 (2017)
18. 網膜における生理・病態解明と治療開発への新展開. 小坂田文隆, 小池千恵子. 薬学雑誌 138: 667-668 (2018).
19. 網膜神経回路を解析するウイルス遺伝子工学と電気生理学的手法. 恩田将成, 三澤幸樹, 小坂田文隆. 薬学雑誌 138: 667-668 (2018).

公募研究 A01 日置 寛之

1. Different cortical projections from three subdivisions of the rat lateral posterior thalamic nucleus: a single neuron tracing study with viral vectors. Nakamura H, *Hioki H, Furuta T, Kaneko T. **Eur J Neurosci** 41: 1294-1310 (2015). doi: 10.1111/ejn.12882.
2. Sequence of molecular events during maturation of developing mouse prefrontal cortex. Ueda S, Niwa M, Hioki H, Sohn J, Kaneko T, Sawa A, *Sakurai T. **Mol Neuropsychiatry** 1: 94-104 (2015). doi: 10.1159/000430095.
3. Convergence of Lemniscal and Local Excitatory Inputs on Large GABAergic Tectothalamic Neurons. *Ito T, Hioki H, Sohn J, Okamoto S, Kaneko T, Iino S, Oliver DL. **J Comp Neurol** 523: 2277-2296 (2015). doi: 10.1002/cne.23789.
4. Dorsal Horn Circuits for Persistent Mechanical Pain. Peirs C, Williams SP, Zhao X, Walsh CE, Gedeon JY, Cagle NE, Goldring AC, Hioki H, Liu Z, Marell PS, *Seal RP. **Neuron** 87: 797-812 (2015). doi: 10.1016/j.neuron.2015.07.029.
5. Morphological analysis of the early development of telencephalic and diencephalic gonadotropin-releasing hormone neuronal systems in enhanced green fluorescent protein-expressing transgenic medaka lines. Takahashi A, Islam MS, Abe H, Okubo K, Akazome Y, Kaneko T, Hioki H, *Oka Y. **J Comp Neurol** 524: 896-913 (2015). doi: 10.1002/cne.23883.
6. ScaleS: an optical clearing palette for biological imaging. Hama H, Hioki H, Namiki K, Hoshida T, Kurokawa H, Ishidate F, Kaneko T, Akagi T, Saito T, Saido T, *Miyawaki A. **Nat Neurosci** 18: 1518-1529 (2015). doi: 10.1038/nn.4107.
7. Individual Mediodorsal thalamic neurons project to multiple areas of the rat prefrontal cortex: a single neuron-tracing study using virus vectors. *Kuramoto E, Pan S, Furuta T,

- Tanaka YR, Iwai H, Yamanaka A, Ohno S, Kaneko T, Goto T, *[Hioki H](#). **J Comp Neurol** 525: 166-185 (2016). doi: 10.1002/cne.24054.
8. Structural basis for cholinergic regulation of neural circuits in the mouse olfactory bulb. Hamamoto M, Kiyokage E, Sohn J, [Hioki H](#), Harada T, *Toida K. **J Comp Neurol** 525: 574-591 (2016). doi: 10.1002/cne.24088.
 9. Differential inputs to the perisomatic and distal-dendritic compartments of VIP-positive neurons in layer 2/3 of the mouse barrel cortex. Sohn J, Okamoto S, Kataoka N, Kaneko T, Nakamura K, *[Hioki H](#). **Front Neuroanat** 10: 124 (2016). doi: 10.3389/fnana.2016.00124.
 10. A single vector platform for high-level gene transduction of central neurons: adeno-associated virus vector equipped with the Tet-Off system. Sohn J, Takahashi M, Okamoto S, Ishida Y, Furuta T, *[Hioki H](#). **PLoS One** 12: e0169611 (2017). doi: 10.1371/journal.pone.0169611.
 11. Dorsal and ventral parts of thalamic nucleus submedialis project to different areas of rat orbitofrontal cortex: a single neuron-tracing study using virus vectors. Kuramoto E, Iwai H, Yamanaka A, Ohno S, Seki H, Tanaka YR, Furuta T, [Hioki H](#), *Goto T. **J Comp Neurol** 525: 3821-3839 (2017). doi: 10.1002/cne.24306.
 12. Parvalbumin-expressing interneurons can act solo while somatostatin-expressing interneurons act in chorus in most cases on cortical pyramidal cells. Safari MS, Mirnajafi-Zadeh J, [Hioki H](#), Tsumoto T. **Sci Rep** 7: 12764 (2017). doi: 10.1038/s41598-017-12958-4.
 13. Shaping somatosensory responses in awake rats: cortical modulation of thalamic neurons. Hirai D, Nakamura KC, Shibata KI, Tanaka T, [Hioki H](#), Kaneko T, *Furuta T. **Brain Struct Funct** 223: 851-872 (2018). doi: 10.1007/s00429-017-1522-z.
 14. Parvalbumin-producing striatal interneurons receive excitatory inputs onto proximal dendrites from the motor thalamus in male mice. Nakano Y, Karube F, Hirai Y, Kobayashi K, [Hioki H](#), Okamoto S, Kameda H, *Fujiyama F. **J Neurosci Res** 96: 1186-1207 (2018). doi: 10.1002/jnr.24214.
 15. Hippocampal ripples down-regulate synapses. Norimoto H, Makino K, Gao M, Shikano Y, Okamoto K, Ishikawa T, Sasaki T, [Hioki H](#), Fujisawa S, *Ikegaya Y. **Science** 359: 1524-1527 (2018). doi: 10.1126/science.aao0702.
 16. Single-cell bioluminescence imaging of deep tissue in freely moving animals. Iwano S, Sugiyama M, Hama H, Watakabe A, Hasegawa N, Kuchimaru T, Tanaka KZ, Takahashi M, Ishida Y, Hata J, Shimozono S, Namiki K, Fukano T, Kiyama M, Okano H, Kizaka-Kondoh S, McHugh TJ, Yamamori T, [Hioki H](#), Maki S, *Miyawaki A. **Science** 359: 935-939 (2018). doi: 10.1126/science.aaq1067.
 17. Preferential inputs from cholecystokinin-positive neurons to the somatic compartment of parvalbumin-expressing neurons in the mouse primary somatosensory cortex. *[Hioki H](#),

- Sohn J, Nakamura H, Okamoto S, Hwang J, Ishida Y, Takahashi M, Kameda H. **Brain Res** 1695: 18-30 (2018). doi: 10.1016/j.brainres.2018.05.029.
18. Intrinsic projections of layer Vb neurons to layers Va, III, and II in the lateral and medial entorhinal cortex of the rat. Ohara S, Onodera M, Simonsen ØW, Yoshino R, Hioki H, Iijima T, Tsutsui KI, *Witter MP. **Cell Rep** 24: 107-116 (2018). doi: 10.1016/j.celrep.2018.06.014.
 19. Projection patterns of corticofugal neurons associated with vibrissa movement. Shibata KI, Tanaka T, Hioki H, *Furuta T. **eNeuro** 5: ENEURO.0190-18.2018 (2018). doi: 10.1523/ENEURO.0190-18.2018.
 20. GABAergic malfunction in the anterior cingulate cortex underlying maternal immune activation-induced social deficits. Okamoto K, Hitora-Imamura N, Hioki H, *Ikegaya Y. **J Neuroimmunol** 321: 92-96 (2018). doi: 10.1016/j.jneuroim.2018.06.006.
 21. Analysis of synaptic connections at the electron microscopic level using viral vectors. Furuta T, Okamoto-Furuta K, Hioki H. **Receptor and Ion Channel Detection in the Brain: Methods and Protocols (Neuromethods)**. (eds: Luján R and Ciruela F) Springer, pp. 267-275 (2016). doi: 10.1007/978-1-4939-3064-7.
 22. Application of virus vectors for anterograde tract-tracing and single-neuron labeling studies. Hioki H, Nakamura H, Furuta T. **Receptor and Ion Channel Detection in the Brain: Methods and Protocols (Neuromethods)**. (eds: Luján R and Ciruela F) Springer, pp. 247-266 (2016). doi: 10.1007/978-1-4939-3064-7.
 23. Deep imaging of cleared brain by confocal laser-scanning microscopy. Hama H, Hioki H, Namiki K, Hoshida T, Kurokawa H, *Miyawaki A. **Protocol Exchange** (2016). doi: 10.1038/protex.2016.019.
 24. 介在ニューロン. 日置寛之. **脳科学辞典** (編集: 林康紀ら) (2016).
 25. 脳透明化技術の現状と今後の発展 - ScaleS 法に焦点を当てて -. 日置寛之, 濱裕, 孫在隣, 黄晶媛, 並木香奈, 星田哲志, 黒川裕, 宮脇敦史. **日本薬理学雑誌** 149: 173-179 (2017).
 26. マクロレベルからナノレベルまでの連続イメージング. 日置寛之, 濱裕, 孫在隣, 孫在隣, 黄晶媛, 並木香奈, 星田哲志, 黒川裕, 宮脇敦史, 宮脇敦史. **生体の科学** 68: 416-417 (2017).
 27. 組織の透明化技術. 濱裕, 日置寛之, 並木香奈, 星田哲志, 黒川裕, 宮脇敦史. **生体の科学** 68: 85-93 (2017).
 28. 透明化技術が切り拓くバイオイメージングの新たな展開. 日置寛之. **組織細胞化学** 2018: 195-206 (2018).
 29. 組織透明化技術. 日置寛之, 濱裕, 宮脇敦史. **実験医学** 36: 3564-3566 (2017).

公募研究 A01 井上 謙一

1. Neuronal and behavioral modulations by pathway-selective optogenetic stimulation of the primate oculomotor system. Inoue K, *Takada M, *Matsumoto M. **Nat Commun** 6: 8378. (2015). doi: 10.1038/ncomms9378.
2. Altering Entry Site Preference of Lentiviral Vectors into Neuronal Cells by Pseudotyping with Envelope Glycoproteins. Kobayashi K, Kato S, Inoue K, Takada M, Kobayashi K. **Methods Mol Biol** 1382: 175-86 (2016). doi: 10.1007/978-1-4939-3271-9_12.
3. PET imaging-guided chemogenetic silencing reveals a critical role of primate rostromedial caudate in reward evaluation. Nagai Y, Kikuchi E, Lerchner W, Inoue K, Ji B, Eldridge MAG, Kaneko H, Kimura Y, Oh-Nishi A, Hori Y, Kato Y, Kumata K, Zhang MR, Aoki I, Suhara T, Higuchi M, Takada M, Richmond BJ, *Minamimoto T. **Nat Commun** 7: 13605 (2016). doi: 10.1038/ncomms13605.
4. High-speed and scalable whole-brain imaging in rodents and primates. Seiriki K, *Kasai A, Hashimoto T, Schulze W, Niu M, Yamaguchi S, Nakazawa T, Inoue K, Uezono S, Takada M, Naka Y, Igarashi H, Tanuma M, Waschek JA, Ago Y, Tanaka KF, Hayata-Takano A, Nagayasu K, Shintani N, Hashimoto R, Kunii Y, Hino M, Matsumoto J, Yabe H, Nagai T, Fujita K, Matsuda T, Takuma K, Baba A, *Hashimoto H. **Neuron** 94:1085-1100 (2017). doi: 10.1016/j.neuron.2017.05.017.
5. The use of an optimized chimeric envelope glycoprotein enhances the efficiency of retrograde gene transfer of a pseudotyped lentiviral vector in the primate brain. *Inoue K#, Tanabe S#, Tsuge H, Uezono S, Nagaya K, Fujiwara M, Kato S, Kobayashi K, *Takada M. (#These authors contributed equally.) **Neurosci Res** 120: 45-52 (2017). doi: 10.1016/j.neures.2017.02.007.
6. Pseudotyped lentiviral vectors for retrograde gene delivery into target brain regions. Kobayashi K, Inoue K, Tanabe S, Kato S, Takada M, *Kobayashi K. **Front Neuroanat** 11:65 (2017). doi: 10.3389/fnana.2017.00065.
7. Nonhuman primate optogenetics: Recent advances and future directions. *Galvan A, Stauffer WR, Ackerson L, El-Shamayleh Y, Inoue K, Ohayon S, Schmid M. **J Neurosci** 37: 10894-10903 (2017). doi: 10.1523/JNEUROSCI.1839-17.2017.
8. Alterations in the reduced pteridine contents in the cerebrospinal fluids of LRRK2 mutation carriers and patients with Parkinson's disease. *Ichinose H, Inoue K, Arakawa S, Watanabe Y, Kurosaki H, Koshiba S, Hustad E, Takada M, Aasly JO. **J Neural Transm** 125: 45-52 (2018). doi: 10.1007/s00702-017-1784-x.
9. Causal role of neural signals transmitted from the frontal eye field to the superior colliculus in saccade generation. *Matsumoto M, Inoue K, Takada M. **Front Neural Circuits** 12: 69 (2018). doi: 10.3389/fncir.2018.00069.

10. Enhancement of the transduction efficiency of a lentiviral vector for neuron-specific retrograde gene delivery through the point mutation of fusion glycoprotein type E. Kato S, Sugawara M, Kobayashi K, Kimura K, Inoue K, Takada M, *Kobayashi K. **J Neurosci Methods** 311: 147-155 (2019). doi: 10.1016/j.jneumeth.2018.10.023.
11. A note on retrograde gene transfer efficiency and inflammatory response of lentiviral vectors pseudotyped with FuG-E vs. FuG-B2 glycoproteins. Tanabe S, Uezono S, Tsuge H, Fujiwara M, Miwa M, Kato S, Nakamura K, Kobayashi K, *Inoue K, *Takada M. **Sci Rep** 9: 3567. doi: 10.1038/s41598-019-39535-1.
12. 光による霊長類脳機能制御：神経路選択的光操作技術。高田昌彦, 井上謙一, 松本正幸. **生体の科学** 68: 488-489 (2017).
13. 高田昌彦, 永井裕司, 井上謙一, 南本敬史. 脳内の「やる気」スイッチを操作：霊長類の生体脳における人工受容体の画像化. **医学のあゆみ** 263: 866-868 (2017).
14. 霊長類眼球運動制御. 高田昌彦, 井上謙一, 松本正幸. **Clinical Neuroscience** 36: 757-761 (2018).

公募研究 A01 平田 たつみ

1. Transcallosal projections require glycoprotein M6-dependent neurite growth and guidance. Mita S, Monasterio-Schrader P, Fünfschilling U, Kawasaki T, Mizuno H, Iwasato T, Nave K-A, *Werner HB, *Hirata T. **Cereb Cortex** 25: 4111-4125 (2015). doi: 10.1093/cercor/bhu129.
2. The COUP-TFII/Neuropilin-2 is a molecular switch steering diencephalon-derived GABAergic neurons in the developing mouse brain. Kanatani S, Honda T, Aramaki M, Hayashi K, Kubo K, Ishida M, Tanaka DH, Kawauchi T, Sekine K, Kusuzawa S, Kawasaki T, Hirata T, Tabata H, Uhlén P, *Nakajima K. The COUP-TFII/Neuropilin-2 is a molecular switch steering diencephalon-derived GABAergic neurons in the developing mouse brain. **Proc Natl Acad Sci USA** 112: E4985-4994 (2015). doi: 10.1073/pnas.1420701112.
3. The neocortical homologues in nonmammalian amniotes: bridging the hierarchical concepts of homology through comparative neurogenesis. *Nomura T, *Hirata T. *Evolution of Nervous Systems 2nd edition.* (ed: Kaas I) Elsevier, pp.195-204 (2016).
4. Reallocation of olfactory Cajal-Retzius cells shapes neocortex architecture. de Frutos CA, Bouvier G, Arai Y, Thion MS, Lokmane L, Maryama K, Garcia-Dominguez M, Charnay P, Hirata T, Riethmacher D, Grove EA, Tissir F, Casado M, Pierani A, *Garel S. **Neuron** 92: 435-448 (2016). doi: 10.1016/j.neuron.2016.09.02.
5. Telomere visualization in tissue sections using pyrrole-imidazole polyamide probes. Sasaki A, Ide S, Kawamoto Y, Bando T, Murata Y, Shimura M, Yamada K, Hirata A, Nokihara K, Hirata T, Sugiyama H, *Maeshima K. **Sci Rep** 6: 29261 (2016). doi: 10.1038/srep29261.

6. Expression patterns of Sema3A in developing amniote limbs: with reference to the diversification of peripheral nerve innervation. Noguchi K, Ishikawa R, Kawaguchi M, Miyoshi K, Kawasaki T, Hirata T, Fukui M, Kuratani S, Tanaka M, *Murakami Y. **Dev Growth Differ** 59: 270-285 (2017). doi: 10.1111/dgd.12364.
7. Netrin-1 derived from the ventricular zone, but not the floor plate, directs hindbrain commissural axons to the ventral midline. *Yamauchi K, Yamazaki M, Abe M, Sakimura K, Lickert H, Kawasaki T, Murakami F, Hirata T. **Sci Rep** 7: 11992 (2017). doi: 10.1038/s41598-017-12269-8.
8. Timing matters: a strategy for neurons to make diverse connections. *Hirata T, Iwai L. **Neurosci Res** 138: 79-83 (2019). doi: 10.1016/j.neures.2018.09.006.
9. Frequent non-random shifts in the temporal sequence of developmental landmark events during teleost evolutionary diversification. *Ito F, Matsumoto T, Hirata T. **Evo Dev** 21: 120-134 (2019). doi: 10.1111/ede.12288.
10. A novel birthdate-labeling method reveals segregated parallel projections of mitral and external tufted cells in the main olfactory system. *Hirata T, Shioi G, Abe T, Kiyonari H, Kato S, Kobayashi K, Mori K, Kawasaki T. **eNeuro** 6: 6 (2019). doi: 10.1523/ENEURO.0234-19.2019.

公募研究 A01 小山内 実

1. Gelatin-polyaniline composite nanofibers enhanced excitation-contraction coupling system maturation in myotubes. Ostrovidov S, Ebrahimi M, Bae H, Nguyen HK, Salehi S, Kim SB, Kumatani A, Matsue T, Shi X, Nakajima K, Hidema S, Osanai M, *Khademhosseini A. **ACS Appl Mater Interfaces** 9: 42444-42458 (2017). doi: 10.1021/acsami.7b03979.
2. Reduced expression of Na⁺/Ca²⁺ exchangers is associated with cognitive deficits seen in Alzheimer's disease model mice. Moriguchi S, Kita S, Fukaya M, Osanai M, Inagaki R, Sasaki Y, Izumi H, Horie K, Takeda J, Saito T, Sakagami H, Saido TC, Iwamoto T, *Fukunaga K. **Neuropharmacology** 131: 291-303 (2017). doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.12.037.
3. Orchestrated ensemble activities constitute a hippocampal memory engram. Ghandour K, Ohkawa N, Chung C, Fung A, Asai H, Saitoh Y, Takekawa T, Okubo-Suzuki R, Soya S, Nishizono H, Matsuo M, Osanai M, Sato M, Ohkura M, Nakai J, Hayashi Y, Sakurai T, Kitamura T, Fukai T, *Inokuchi K. **Nat Commun** 10: 2637 (2019).
4. Visualization of brain activity in a neuropathic pain model using quantitative activity-dependent manganese magnetic resonance imaging. Inami C, Tanihira H, Kikuta S, Ogasawara O, Sobue K, Kume K, Osanai M, *Ohsawa M. **Front Neural Circuits** 13: 74 (2019). doi: 10.3389/fncir.2019.00074.

5. Store-operated calcium channels are involved in spontaneous slow calcium oscillations in striatal neurons. Kikuta S, Iguchi Y, Kakizaki T, Kobayashi K, Yanagawa Y, Takada M, *Osanai M. **Front Cell Neurosci** 13: 547 (2019). doi: 10.3389/fncel.2019.00547.
6. 線条体ニューロンの入出力特性のイメージング解析. 笹川正人, 菊田里美, 本間経康, 小林和人, 小山内実. 平成 29 年 電気学会 電子・情報・システム部門大会 講演論文集 203-208 (2017).
7. 活動依存性マンガン造影 MRI のための脳内マンガン動態の検討. 谷平大樹, 菊田里美, 本間経康, 小山内実. 平成 29 年 電気学会 電子・情報・システム部門大会講演論文集 229-232 (2017).
8. A comparison of image segmentation methods on low contrast cellular fluorescence images. Pelonomi M, Homma N, Osanai M. 平成 29 年 電気学会 電子・情報・システム部門大会講演論文集 1532-1533 (2017).
9. 全脳神経活動履歴計測法であるマンガン造影 MRI の定量的発展とパーキンソン病モデル動物への応用. 菊田里美, 中村幸代, 山村行生, 柳川右千夫, 本間経康, 笠原二郎, 小山内実. SICE Symposium on Systems and Information 2017 システム・情報部門学術講演会講演論文集 810-813 (2017).
10. 活動依存性マンガン造影 MRI のための脳内マンガン動態の検討. 谷平大樹, 菊田里美, 稲波千尋, 大澤匡弘, 本間経康, 小山内実. SICE Symposium on Systems and Information 2017 システム・情報部門学術講演会講演論文集 816-817 (2017).
11. Ultra-thin fluorescence endoscope imaging system for functional biological imaging. Osanai M, Ohkawa N, Kamiya A, Inami C, Sato M, Ohkura M, Kojima T, Kohmura Y, Hayashi Y, Yanagawa Y, Ohsawa M, Nakai J, Inokuchi K, Homma N, Mushiake H. SICE Symposium on Systems and Information 2017 システム・情報部門学術講演会講演論文集 814-815 (2017).

公募研究 A01 谷本 拓

1. The role of the gustatory system in the coordination of feeding. Thoma V, Kobayashi K, *Tanimoto H. **eNeuro** 4: ENEURO.0324-17.2017 (2017). doi: 10.1523/ENEURO.0324-17.2017.
2. Behavioral modulation by spontaneous activity of dopamine neurons. Ichinose T, Tanimoto H, *Yamagata N. **Front Syst Neurosci** 11:88 (2017). doi: 10.3389/fnsys.2017.00088.
3. Data-driven analysis of motor activity implicates 5-HT2A neurons in backward locomotion of larval Drosophila. Park J, Kondo S, Tanimoto H, Kohsaka H, *Nose A. **Sci Rep** 8: 10307 (2018). doi: 10.1038/s41598-018-28680-8.

4. Quantification of Aggregation and Associated Brain Areas in *Drosophila Melanogaster*. Okuno T, Hashimoto K, *[Tanimoto H](#). **IEEE Int Conf on Pervasive Comp & Commun Workshops (PerCom 2019)** 759-764 (2019). doi: 10.1109/PERCOMW.2019.8730594.
5. Courtship behavior induced by appetitive olfactory memory. Onodera Y, Ichikawa R, Terao K, [Tanimoto H](#), *Yamagata N. **J Neurogenet** 33: 143-151 (2019) doi: 10.1080/01677063.2019.1593978.
6. Tango knock-ins visualize endogenous activity of G protein-coupled receptors in *Drosophila*. Katow H, Takahashi T, Saito K, [Tanimoto H](#), *Kondo S. **J Neurogenet** 33: 44-51 (2019). doi: 10.1080/01677063.2019.1611806.

公募研究 A01 貝淵 弘三

1. Discovery of long-range inhibitory signaling to ensure single axon formation. Takano T, Wu M, Nakamuta S, Naoki H, Ishizawa N, Namba T, Watanabe T, Xu C, Hamaguchi T, Yura Y, Amano M, Hahn KM, *[Kaibuchi K](#). **Nat Commun** 8: 33 (2017). doi: 10.1038/s41467-017-00044-2.
2. Daple coordinates planar polarized microtubule dynamics in ependymal cells and contributes to hydrocephalus. Takagishi M, Sawada M, Ohata S, Asai N, Enomoto A, Takahashi K, Weng L, Ushida K, Ara H, Matsui S, [Kaibuchi K](#), Sawamoto K, *Takahashi M. **Cell Rep** 20: 960-972 (2017). doi: 10.1016/j.celrep.2017.06.089.
3. Valosin-containing protein (VCP) is a novel IQ motif-containing GTPase activating protein 1 (IQGAP1)-interacting protein. Itoh N, Nagai T, Watanabe T, Taki K, Nabeshima T, [Kaibuchi K](#), *Yamada K. **Biochem Biophys Res Commun** 493: 1384-1389 (2017). doi: 10.1016/j.bbrc.2017.09.159.
4. Meis1 coordinates cerebellar granule cell development by regulating Pax6 transcription, BMP signaling and Atoh1 degradation. Owa T, Taya S, Miyashita S, Yamashita M, Adachi T, Yamada K, Yokoyama M, Aida S, Nishioka T, Inoue YU, Goitsuka R, Nakamura T, Inoue T, [Kaibuchi K](#), *Hoshino M. **J Neurosci** 38: 1277-1294 (2018). doi: 10.1523/JNEUROSCI.1545-17.2017.
5. Targeting Tyro3 ameliorates a model of PGRN-mutant FTLT-TDP via tau-mediated synaptic pathology. Fujita K, Chen X, Homma H, Tagawa K, Amano M, Saito A, Imoto S, Akatsu H, Hashizume Y, [Kaibuchi K](#), Miyano S, *Okazawa H. **Nat Commun** 9: 433 (2018). doi: 10.1038/s41467-018-02821-z.
6. Repetitive and compulsive-like behaviors lead to cognitive dysfunction in *Disc1*($\Delta 2-3/\Delta 2-3$) mice. Wulaer B, Nagai T, Sobue A, Itoh N, Kuroda K, [Kaibuchi K](#), Nabeshima T, *Yamada K. **Genes Brain Behav** 10: e12478 (2018). doi: 10.1111/gbb.12478.

7. Cell type-specific activation of mitogen-activated protein kinase in D1 receptor-expressing neurons of the nucleus accumbens potentiates stimulus-reward learning in mice. Bin Saifullah MA, Nagai T, Kuroda K, Wulaer B, Nabeshima T, [Kaibuchi K](#), *Yamada K. **Sci Rep** 8: 14413 (2018). doi: 10.1038/s41598-018-32840-1.
8. Balance between dopamine and adenosine signals regulates the PKA/Rap1 pathway in striatal medium spiny neurons. Zhang X, Nagai T, Ahammad RU, Kuroda K, Nakamuta S, Nakano T, Yukinawa N, Funahashi Y, Yamahashi Y, Amano M, Yoshimoto J, Yamada K, *[Kaibuchi K](#). **Neurochem Int** 122: 8-18 (2018). doi: 10.1016/j.neuint.2018.10.008.
9. Comprehensive analysis of kinase-oriented phospho-signalling pathways. *Amano M, Nishioka T, Tsuboi D, Kuroda K, Funahashi Y, Yamahashi Y, [Kaibuchi K](#). **J Biochem** 165: 301-307 (2019). doi: 10.1093/jb/mvy115.
10. In vivo identification of protein kinase substrates by kinase-oriented substrate screening (KIOSS). Nishioka T, Amano M, Funahashi Y, Tsuboi D, Yamahashi Y, *[Kaibuchi K](#). **Curr Protoc Chem Biol** 11: e60 (2019). doi: 10.1002/cpch.60.

公募研究 A01 北西 卓磨

1. The subiculum: unique hippocampal hub and more. Matsumoto N, *[Kitanishi T](#), Mizuseki K. **Neurosci Res** 143: 1-12 (2019). doi:10.1016/j.neures.2018.08.002.
2. STEFTR: a hybrid versatile method for state estimation and feature extraction from the trajectory of animal behavior. Yamazaki SJ, Ohara K, Ito K, Kokubun N, [Kitanishi T](#), Takaichi D, Yamada Y, Ikejiri Y, Hiramatsu F, Fujita K, Tanimoto Y, Yamazoe-Umemoto A, Hashimoto K, Sato K, Yoda K, Takahashi A, Ishikawa Y, Kamikouchi A, Hiryu S, Maekawa T, *Kimura KD. **Front Neurosci** 13: 626 (2019). doi: 10.3389/fnins.2019.00626.
3. Entorhinal layer II calbindin-expressing neurons originate widespread telencephalic and intrinsic projections. Ohara S, Gianatti M, Ito K, Berndtsson CH, Doan TP, [Kitanishi T](#), Mizuseki K, Iijima T, Tsutsui KI, *Witter MP. **Front Syst Neurosci** 13: 54 (2019). doi: 10.3389/fnsys.2019.00054.

公募研究 A02 八尾 寛

1. A novel reporter rat strain that conditionally expresses the bright red fluorescent protein tdTomato. *Igarashi H, Koizumi K, Kaneko R, Ikeda K, Egawa R, Yanagawa Y, Muramatsu S, Onimaru H, Ishizuka T, [Yawo H](#). **PLoS One** 11: e0155687 (2016). doi: 10.1371/journal.pone.0155687.
2. A chimera Na⁺-pump rhodopsin as an effective optogenetic silencer. Hoque MR, Ishizuka T, Inoue K, Abe-Yoshizumi R, Igarashi H, Mishima T, Kandori H, *[Yawo H](#). **PLoS One** 11: e0166820 (2016). doi: 10.1371/journal.pone.0166820.

3. Kinetic characteristics of chimeric channelrhodopsins implicate the molecular identity involved in desensitization. Zamani A, Sakuragi S, Ishizuka T, *Yawo H. **Biophys Physicobiol** 14: 13-22 (2017). doi: 10.2142/biophysico.14.0_13.
4. Regulation of axon arborization pattern in the developing chick ciliary ganglion: Possible involvement of caspase 3. Katow H, Kanaya T, Ogawa T, Egawa R, *Yawo H. **Dev Growth Differ** 59:115-128 (2017). doi: 10.1111/dgd.12346.
5. Optogenetic conditioning of paradigm and pattern discrimination in the rat somatosensory system. Abe K, *Yawo H. **PLoS One** 12: e0189439 (2017). doi: 10.1371/journal.pone.0189439.
6. Targeted expression of step-function opsins in transgenic rats for optogenetic studies. *Igarashi H, Ikeda K, Onimaru H, Kaneko R, Koizumi K, Beppu K, Nishizawa K, Takahashi Y, Kato F, Matsui K, Kobayashi K, Yanagawa Y, Muramatsu SI, Ishizuka T, *Yawo H. **Sci Rep** 8: 5435 (2018). doi: 10.1038/s41598-018-23810-8.
7. Functional emergence of a column-like architecture in layer 5 of mouse somatosensory cortex in vivo. Koizumi K, Inoue M, Chowdhry S, Bito H, Yamanaka A, Ishizuka T, *Yawo H. **J Physiol Sci** 69: 65-77 (2019). doi: 10.1007/s12576-018-0618-4.
8. Organelle optogenetics: direct manipulation of intracellular Ca²⁺ dynamics by light. Asano T, Igarashi H, Ishizuka T, *Yawo H. **Front Neurosci** 12: 561 (2018). doi: 10.3389/fnins.2018.00561.
9. Quantitative study of the somatosensory sensitization underlying cross-modal plasticity. Abe K, *Yawo H. **PLoS One** 13: e0208089 (2018). doi: 10.1371/journal.pone.0208089.
10. Optogenetic study of the response interaction among multi-afferent inputs in the barrel cortex of rats. Liu Y, Ohshiro T, Sakuragi S, Koizumi K, Mushiake H, Ishizuka T, *Yawo H. **Sci Rep** 9: 3917 (2019). doi: 10.1038/s41598-019-40688-2.
11. Analysis of neuro-neuronal synapses using embryonic chick ciliary ganglion via single-axon tracing, electrophysiology, and optogenetic techniques. *Egawa R, Yawo H. **Curr Protoc Neurosci** 87: e64 (2019). doi: 10.1002/cpns.64.
12. 生命機能の光エンジニアリング. 石塚徹, 江川遼, 梅田桂子, 東海林互, 八尾寛. **生物物理** 55:311-316 (2015).
13. 光と生命の融合. 八尾寛. **光学** 44: 415-415 (2015).
14. オプトジェネティクス (光遺伝学) の情報革命. 八尾寛. **化学と工業** 68: 1015-1017 (2015).
15. Optogenetics: Light-Sensing Proteins and Their Applications (eds: Yawo H, Kandori H, Koizumi) Springer (2015).
16. オプトジェネティクス(光遺伝学).八尾寛. **脳神経科学—脳はいま化学の言葉でどこまで語れるか(編集:森泰生, 尾藤晴彦)化学同人**, pp. 300-309 (2018).

17. オプトジェネティクス操作法. 八尾寛. 顕微鏡学ハンドブック (編集: 山科正平, 高田邦昭) 朝倉書店, pp. 138-143 (2018).
18. アップコンバージョンプローブ-生体深部のイメージングや光操作に向けて. 八尾寛. 実験医学増刊 「生きてるものは全部観る! イメージングの選び方・使い方 100+」 (編集: 原田慶恵, 永井健治) 羊土社, pp. 188-189 (2018).

公募研究 A02 榎本 和生

1. Local endocytosis triggers dendrite thinning and pruning in *Drosophila* sensory neurons. Kanamori T, Yoshino J, Yasunaga K, Dairyo Y, *Emoto K. **Nat Commun** 6: 6515 (2015). doi: 10.1038/ncomms7515.
2. Dendrite remodeling: lessons from invertebrate models. Kanamori T, Togashi K, Koizumi H, *Emoto K. **Int Rev Cell Mol Biol** 318: 1-15 (2015). doi: 10.1016/bs.ircmb.2015.05.001.
3. Adult *Drosophila* sensory neurons specify dendrite territories independently of dendritic contacts through the Wnt5-Drl signaling pathway. Yasunaga K, Tezuka A, Ishikawa N, Dairyo Y, Togashi K, Koizumi H, *Emoto K. **Genes Dev** 29: 1763-1775 (2015). doi: 10.1101/gad.262592.115.
4. Molecular control of dendrite remodeling. Togashi K, Koizumi H, Kanamori T, Emoto K. Dendrites: development and disease (eds: Emoto K, Wong R, Huang E, Hoogenraad C) Springer, pp. 273-294 (2016).
5. DCLK1 phosphorylates the microtubule-associated protein MAP7D1 to promote axon elongation in cortical neurons. *Koizumi H, Fujioka H, Togashi K, Thompson J, Yate J, Gleeson J, Emoto K. **Dev Neurobiol** 77: 493-510 (2017). doi: 10.1002/dneu.22428.
6. Neural circuitry that evokes escape behavior in response to nociceptive stimuli in *Drosophila* larvae. Yoshino J, Morikawa R, Hasegawa E, *Emoto K. **Curr Biol** 27: 2499-2504 (2017). doi: 10.1016/j.cub.2017.06.068.
7. Prior activity of olfactory receptor neurons is required for proper sensory processing and behavior in *Drosophila* larvae. Utashiro N, Williams CR, Parrish JZ, *Emoto K. **Sci Rep** 8: 8580 (2018). doi: 10.1038/s41598-018-26825-3.
8. 発達期における不要回路の選択的除去メカニズム. 長谷川恵理・北谷育子・柳学理・榎本和生. **実験医学** 36: 1978-1985 (2018).
9. 嗅覚回路から神経回路再編メカニズムを解き明かす. 竹内俊介・藤島航大・奥山圭・富樫和也・榎本和生. **実験医学** 36: 2024-2029 (2018).
10. 神経回路の除去と再生の分子細胞基盤. 中浜涼太・増岡宏哉・長谷川恵理・富樫和也・榎本和生. **生体の科学** 70: 14-18 (2019).
11. 内的状態による行動選択の制御. 辻真人・中溝真未・榎本和生. **生体の科学** 70: 48-52 (2019).

公募研究 A02 平林 敏行

1. Top-down regulation of laminar circuit via inter-area signal for successful object memory recall in monkey temporal cortex. Takeda M, Koyano KW, Hirabayashi T, Adachi Y, *Miyashita Y. **Neuron** 86: 840-852 (2015). doi: 10.1016/j.neuron.2015.03.047.
2. Laminar module cascade from layer 5 to 6 implementing cue-to-target conversion for object memory retrieval in the primate temporal cortex. Koyano KW, *Takeda M, Matsui T, Hirabayashi T, Ohashi Y, *Miyashita Y. **Neuron** 92: 518-529 (2016) doi: 10.1016/j.neuron.2016.09.024.
3. PET imaging-guided chemogenetic silencing reveals a critical role of primate rostromedial caudate in reward evaluation. Nagai Y, Kikuchi E, Lerchner W, Inoue KI, Ji B, Eldridge MA, Kaneko H, Kimura Y, Oh-Nishi A, Hori Y, Kato Y, Hirabayashi T, Fujimoto A, Kumata K, Zhang MR, Aoki I, Suhara T, Higuchi M, Takada M, Richmond BJ, *Minamimoto T. **Nat Commun** 7: 13605 (2016). doi: 10.1038/ncomms13605.
4. Conversion of object identity to object-general semantic value in the primate temporal cortex. Tamura K, Takeda M, Setsuie R, Tsubota T, Hirabayashi T, Miyamoto K, *Miyashita Y. **Science** 357: 687-692 (2017). doi: 10.1126/science.aan4800.
5. Dynamic laminar rerouting of inter-areal mnemonic signal by cognitive operations in primate temporal cortex. *Takeda M, Hirabayashi T, Adachi Y, Miyashita Y. **Nature Commun** 9: 4629 (2018). doi: 10.1038/s41467-018-07007-1.
6. 物体記憶の表象と想起を支える側頭葉の神経回路機構. 平林敏行. **実験医学** 34: 1748-1753 (2016).
7. 物体記憶の表象と想起を支える側頭葉の神経回路機構. 平林敏行. **実験医学** 34: 1748-1753 (2016).

公募研究 A02 一瀬 宏

1. Dopamine or biopterin deficiency potentiates phosphorylation at Ser and ubiquitination of tyrosine hydroxylase to be degraded by the ubiquitin proteasome system. Kawahata I, Ohtaku S, Tomioka Y, *Ichinose H, Yamakuni T. **Biochem Biophys Res Commun** 465: 53-58 (2015). doi: 10.1016/j.bbrc.2015.07.125.
2. Patrolling monocytes control tumor metastasis to the lung. Hanna RN, Cekic C, Sag D, Tacke R, Thomas GD, Nowyhed H, Herrley E, Rasquinha N, McArdle S, Wu R, Peluso E, Metzger D, Ichinose H, Shaked I, Chodaczek G, Biswas SK, *Hedrick CC. **Science** 350: 985-990 (2015). doi: 10.1126/science.aac9407.
3. Suppression of Th2 and Tfh immune reactions by Nr4a receptors in mature T reg cells. Sekiya T, Kondo T, Shichita T, Morita R, Ichinose H, *Yoshimura A. **J Exp Med** 212: 1623-1640 (2015). doi: 10.1084/jem.20142088.

4. Genetic and pharmacological correction of aberrant dopamine synthesis using patient iPSCs with BH4 metabolism disorders. Ishikawa T, Imamura K, Kondo T, Koshiya Y, Hara S, Ichinose H, Furujo M, Kinoshita M, Sawada H, Takahashi J, Takahashi R, *Inoue H. **Hum Mol Genet** 25: 5188-5197 (2016). doi: 10.1093/hmg/ddw339.
5. Mildly compromised tetrahydrobiopterin cofactor biosynthesis due to Pts variants leads to unusual body fat distribution and abdominal obesity in mice. Korner G, Scherer T, Adamsen D, Rebuffat A, Crabtree M, Rassi A, Scavelli R, Homma D, Ledermann B, Konrad D, Ichinose H, Wolfrum C, Horsch M, Rathkolb B, Klingenspor M, Beckers J, Wolf E, Gailus-Durner V, Fuchs H, Hrabe de Angelis M, Blau N, Rozman J, Thöny B. **J Inherit Metab Dis** 39: 309-319 (2016). doi: 10.1007/s10545-015-9909-6.
6. Alterations in the reduced pteridine contents in the cerebrospinal fluids of LRRK2 mutation carriers and patients with Parkinson's disease. *Ichinose H, Inoue K-I, Arakawa S, Watanabe Y, Kurosaki H, Koshiya S, Hustad E, Takada M, and Aasly JO. **J Neural Transm** 125: 45-52 (2018). doi: 10.1007/s00702-017-1784-x.
7. Reversible S-glutathionylation of human 6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase protects its enzymatic activity. Hara S, Fukumura S, *Ichinose H. **J Biol Chem** 294: 1420-1427 (2019). doi: 10.1074/jbc.RA118.005280.
8. Administration of tetrahydrobiopterin restored the decline of dopamine in the striatum induced by an acute action of MPTP. Kurosaki H, Yamaguchi K, Manyoshi K, Muramatsu SI, Hara S, *Ichinose H. **Neurochem Int** 125: 16-24 (2019). doi: 10.1016/j.neuint.2019.02.005.
9. Sepiapterin reductase gene-disrupted mice suffer from hypertension with fluctuation and bradycardia. *Sumi-Ichinose C, Suganuma Y, Kano T, Ihira N, Nomura H, Ikemoto K, Hata T, Katoh S, Ichinose H, Kondo K. **Physiol Rep** 5: e13196 (2017). doi: 10.14814/phy2.13196.
10. L-DOPA sensitizes vasomotor tone by modulating the vascular α 1-adrenergic receptor. Masukawa D, Koga M, Sezaki A, Nakao Y, Kamikubo Y, Hashimoto T, Okuyama-Oki Y, Aladeokin AC, Nakamura F, Yokoyama U, Wakui H, Ichinose H, Sakurai T, Umemura S, Tamura K, Ishikawa Y, *Goshima Y. **JCI Insight** 2: e90903 (2017). doi: 10.1172/jci.insight.90903.
11. The nuclear receptor Nr4a1 acts as a microglia rheostat and serves as a therapeutic target in autoimmune-driven central nervous system inflammation. Rothe T, Ipseiz N, Faas M, Lang S, Perez-Branguli F, Metzger D, Ichinose H, Winner B, Schett G, and *Kronke G. **J Immunol** 198: 3878-3885 (2017). doi: 10.4049/jimmunol.1600638.
12. Alterations in the reduced pteridine contents in the cerebrospinal fluids of LRRK2 mutation carriers and patients with Parkinson's disease. *Ichinose H, Inoue K-I, Arakawa S,

- Watanabe Y, Kurosaki H, Koshiha S, Hustad E, Takada M, and Aasly JO. **J Neural Transm** 125: 45-52 (2018). doi: 10.1007/s00702-017-1784-x.
13. パーキンソン病動物モデルにおけるイソチオシアネートの神経保護作用について. 加藤北都、原怜、一瀬宏. **ビタミン** 90: 350-352 (2016).
 14. 葉酸代謝はオリゴデンドロサイトの分化や生存を制御している. 宮嶋克也、原怜、一瀬宏. **ビタミン** 92: 464-465 (2018).
 15. ドーパミン. 一瀬宏. **精神科** 30: 100-104 (2017).

公募研究 A02 喜多村 和郎

1. Maturation of cerebellar Purkinje cell population activity during postnatal refinement of climbing fiber network. Good JM, Mahoney M, Miyazaki T, Tanaka KF, Sakimura K, Watanabe M, Kitamura K, *Kano M. **Cell Rep** 21: 2066–2073 (2017). doi: 10.1016/j.celrep.2017.10.101.
2. Dendritic spikes in sensory perception. *Manita S, Miyakawa H, Kitamura K, *Murayama M. **Front Cell Neurosci** 11: 26 (2017). doi: 10.3389/fncel.2017.00029.
3. Patchwork-type spontaneous activity in neonatal barrel cortex layer 4 transmitted via thalamocortical projections. Mizuno H, Ikezoe K, Nakazawa S, Sato T, Kitamura K, *Iwasato T. **Cell Rep** 22: 123-135 (2018). doi: 10.1016/j.celrep.2017.12.012.
4. Modular organization of cerebellar climbing fiber inputs during goal-directed behavior. *Tsutsumi S, Hidaka N, Isomura Y, Matsuzaki M, Sakimura K, *Kano M, *Kitamura K. **eLife** 8: e47021 (2019). doi: 10.7554/eLife.47021.
5. Rational engineering of XCaMPs, a multicolor GECI suite for in vivo imaging of complex brain circuit dynamics. Inoue M, Takeuchi A, Manita S, Horigane S-i, Sakamoto M, Kawakami R, Yamaguchi K, Otomo K, Yokoyama H, Kim R, Yokoyama T, Takemoto-Kimura S, Abe M, Okamura M, Kondo Y, Quirin S, Ramakrishnan C, Imamura T, Sakimura K, Nemoto T, Kano M, Fujii H, Deisseroth K, Kitamura K, *Bito H. **Cell** 177: 1346-1360 (2019). doi: 10.1016/j.cell.2019.04.007.

公募研究 A02 山本 亘彦

1. Single-molecule imaging reveals dynamics of CREB transcription factor bound to its target sequence. *Sugo N, Morimatsu M, Arai Y, Kousoku Y, Ohkuni A, Nomura T, *Yanagida T, Yamamoto N. **Sci Rep** 5:10662 (2015). doi: 10.1038/srep10662.
2. Synapse-dependent and independent mechanisms of thalamocortical axon branching are regulated by neuronal activity. Matsumoto N, Hoshiko M, Sugo N, Fukazawa Y, *Yamamoto N. **Develop Neurobiol** 76: 323-336 (2016). doi: 10.1002/dneu.22317.

3. Activity-dependent dynamics of the transcription factor CREB in cortical neurons revealed by single-molecule imaging. Kitagawa H, *Sugo N, Morimatsu M, Arai Y, *Yanagida T, Yamamoto N. **J Neurosci** 37:1-10 (2017). doi: 10.1523/JNEUROSCI.0943-16.2016.
4. Nucleocytoplasmic shuttling of histone deacetylase 9 controls activity-dependent thalamocortical axon branching. Alchini R, Sato H, Matsumoto N, Shimogori T, Sugo N, *Yamamoto N. **Sci Rep** 7: 6024 (2017). doi: 10.1038/s41598-017-06243-7.
5. Immunocytochemistry and fluorescence imaging efficiently identify individual neurons with CRISPR/Cas9-mediated gene disruption in primary cortical cultures. Tsunematsu H, Uyeda A, Yamamoto N, *Sugo N. **BMC Neurosci** 18: 55 (2017). doi: 10.1186/s12868-017-0377-9.
6. Genome stability by DNA polymerase β in neural progenitors contributes to neuronal differentiation in cortical development. Onishi K, Uyeda A, Shida M, Hirayama T, Yagi T, Yamamoto N, *Sugo N. **J Neurosci** 37: 8444-8458 (2017). doi: 10.1523/JNEUROSCI.0665-17.2017.
7. Visualization of thalamocortical axon branching and synapse formation in organotypic cocultures. Matsumoto N, Yamamoto N. **J Vis Exp** 133 (2018). doi: 10.3791/56553.
8. Rho guanine nucleotide exchange factors regulate horizontal axon branching of cortical upper layer neurons. Sasaki K, Arimoto K, Kankawa K, Terada C, Yamamori T, Watakabe K, *Yamamoto N. **Cereb Cortex in press** (2019). doi: 10.1093/cercor/bhz256.
9. 神経回路形成におけるミクログリアの役割. 星子麻記、山本亘彦. **BRAIN and NERVE** 65: 1113-1120 (2013).
10. 層構造の形成. ニューロジェネテウイクス新時代一次世代シークエンサーが拓く新しい世界. 山本亘彦. **Clinical Neuroscience** 36: 181-183 (2018).
11. 視床大脳皮質投射系における軸索分岐のリモデリング機構. 山本亘彦. **実験医学** 36: 46-52 (2018).

公募研究 A02 藤田 一郎

1. Computation of object size in visual cortical area V4 as a neural basis for size constancy. Tanaka S, *Fujita I. **J Neurosci** 35: 12033-12046 (2015). doi: 10.1523/JNEUROSCI.2665-14.2015
2. Pooled, but not single-neuron, responses in macaque V4 represent a solution to the stereo correspondence problem. Abdolrahmani M, Doi T, Shiozaki HM, *Fujita I. **J Neurophysiol** 115: 1917-1931 (2016). doi:10.1152/jn.00487.2015.
3. Weighted parallel contributions of binocular correlation and match signals to conscious perception of depth. *Fujita I, *Doi T. **Phil Trans R Soc Lond B Biol Sci** 371: 20150257 (2016). doi: 10.1098/rstb.2015.0257.

4. Basal dendrites of layer-III pyramidal neurons do not scale with changes in cortical magnification factor in macaque primary visual cortex. Oga T, Okamoto T, *[Fujita I.](#) **Front Neural Circuits** 10:74 (2016). doi: 10.3389/fncir.2016.00074.
5. Postnatal development of intrinsic horizontal axons in macaque inferior temporal and primary visual cortices. Wang QX, Tanigawa H, *[Fujita I.](#) **Cereb Cortex** 27: 2708-2726 (2016). doi: 10.1093/cercor/bhw105.
6. Postnatal dendritic growth and spinogenesis of layer-V pyramidal cells differ between visual, inferotemporal, and prefrontal cortex of the macaque. Oga T, Elston GN, *[Fujita I.](#) **Front Neurosci** 11:118 (2017). doi: 10.3389/fnins.2017.00118.
7. Mapping stimulus feature selectivity in macaque V1 by two-photon Ca²⁺ imaging: encoding-model analysis of fluorescence responses to natural movies. Ikezoe K, Amano M, Nishimoto S, *[Fujita I.](#) **NeuroImage** 180 (Pt A): 312-323. (2018) doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.01.009.
8. Rapid responses of amygdala neurons discriminate facial expressions. Inagaki M, *[Fujita I.](#) **BioRxiv** <https://www.biorxiv.org/content/early/2017/08/09/174037> (2017).
9. 超高压電子顕微鏡による皮質構造の解析. 小賀智文、藤田一郎. **Clinical Neuroscience** 33: 630-633 (2015).
10. 大脳皮質と深層学習. 三田真志郎、藤田一郎. **脳** 21 19: 98-101 (2016).
11. 大脳皮質におけるテクスチャ表現. 畑中岳、藤田一郎. **脳** 21 19: 154-157 (2016).
12. 側頭連合野の視覚情報処理. 稲垣未来男、藤田一郎. **BRAIN and NERVE** 68: 1363-1370 (2016).

公募研究 A02 畠 義郎

1. In vivo electroporation to physiologically identified deep brain regions in postnatal mammals. Ohmura N, Kawasaki K, Satoh T, *[Hata Y.](#) **Brain Struct Funct** 220: 1307-1316 (2015). doi: 10.1007/s00429-014-0724-x.
2. Chronic inactivation of the orbitofrontal cortex increases anxiety-like behavior and impulsive aggression, but decreases depression-like behavior in rats. Kuniishi H, Ichisaka S, Matsuda S, Futora E, Harada R, *[Hata Y.](#) **Front Behav Neurosci** 10: 250 (2017). doi: 10.3389/fnbeh.2016.00250.
3. Early deprivation increases high-leaning behavior, a novel anxiety-like behavior, in the open field test in rats. Kuniishi H, Ichisaka S, Yamamoto M, Ikubo N, Matsuda S, Futora E, Harada R, Ishihara K, *[Hata Y.](#) **Neurosci Res** 123: 27-35 (2017). doi: 10.1016/j.neures.2017.04.012.

4. Identification of NeuN immunopositive cells in the adult mouse subventricular zone. Saito K, Koike T, Kawashima F, Kurata K, Shibuya T, Satoh T, Hata Y, Yamada H. *Mori T. **J Comp Neurol** 526: 1927-1942 (2018). doi: 10.1002/cne.24463.
5. 弱視の神経回路の再編成. 梶義郎. 視能学エキスパート: 視能訓練学」(編集: 若山暁美、長谷部佳世子、松本富美子、保沢こずえ、梅田千賀子) 医学書院, pp.186-190 (2018).
6. 視覚発達 A, B. 梶義郎. 視能学エキスパート: 視能訓練学 (編集: 若山暁美、長谷部佳世子、松本富美子、保沢こずえ、梅田千賀子) 医学書院, pp.23-28 (2018).

公募研究 A02 宋 文杰

1. Identification of the somatosensory parietal ventral area and overlap of the somatosensory and auditory cortices in mice. Nishimura M, Sawatari H, Takemoto M, *Song WJ. **Neurosci Res** 99: 55-61 (2015). doi: 10.1016/j.neures.2015.06.001.
2. Regulation of membrane KCNQ1/KCNE1 channel density by sphingomyelin synthase 1. Wu MK, Takemoto M, Taniguchi M, Takumi T, Okazaki T, *Song WJ. **Am J Physiol Cell Physiol** 311: C15-23 (2016). doi: 10.1152/ajpcell.00272.2015.
3. Comparison of the upper marginal neurons of cortical layer 2 with layer 2/3 pyramidal neurons in mouse temporal cortex. Luo H, Hasegawa K, Liu MS, *Song WJ. **Front Neuroanat** 11: 115 (2017). doi: 10.3389/fnana.2017.00115.
4. A novel role of the antitumor agent tricyclodecan-9-yl-xanthogenate as an open channel blocker of KCNQ1/KCNE1. Wu M, Takemoto M, Luo H, Xu J-J, Lu M-H, Kameyama M, Takumi T, *Song WJ. **Eur J Pharmacol** 824: 99-107 (2018). doi: 10.1016/j.ejphar.2018.02.013.
5. Organization of auditory areas in the superior temporal gyrus of marmoset monkeys revealed by real-time optical imaging. Nishimura M, Takemoto M, *Song WJ. **Brain Struct Funct** 223: 1599-1614 (2018). doi: 10.1007/s00429-017-1574-0.

公募研究 A02 宇賀 貴紀

1. Context-dependent accumulation of sensory evidence in the parietal cortex underlies flexible task switching. Kumano H, Suda Y, *Uka T. **J Neurosci** 36: 12192-12202 (2016). doi: 10.1523/JNEUROSCI.1693-16.2016.

公募研究 A02 本間 光一

1. Potential role of voltage-sensing phosphatases in regulation of cell structure through the production of PI(3,4)P2. Yamaguchi S, Kurokawa T, Taira I, Aoki N, Sakata S, *Okamura Y, Homma KJ. **J Cell Physiol** 229: 422-433 (2014). doi: 10.1002/jcp.24463.

2. Expression of the voltage-sensing phosphatase gene in the chick embryonic tissues and in the adult cerebellum. Yamaguchi S, Aoki N, Kitajima T, Okamura Y, *[Homma KJ](#). **Commun Integr Biol** 7: e9705021 (2014). doi: 10.4161/19420889.2014.970502.
3. Critical role of the neural pathway from the intermediate medial mesopallium to the intermediate hyperpallium apicale in filial imprinting of domestic chicks (*Gallus gallus domesticus*). Aoki N, Yamaguchi S, Kitajima T, Takehara A, Katagiri-Nakagawa S, Matsui R, Watanabe D, Matsushima T, *[Homma KJ](#). **Neuroscience** 308: 115-124 (2015). doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.
4. Involvement of nucleotide diphosphate kinase 2 in the reopening of the sensitive period of filial imprinting of domestic chicks (*Gallus gallus domesticus*). Yamaguchi S, Aoki N, Takehara A, Mori M, Kanai A, Matsushima T, *Homma KJ. **Neurosci Lett** 612: 32-37 (2016). doi: 10.1016/j.neulet.2015.
5. Sex differences in brain thyroid hormone levels during early post-hatching development in zebra finch (*Taeniopygia guttata*). Yamaguchi S, Hayase S, Aoki N, Takehara A, Ishigohoka J, Matsushima T, Wada K, *[Homma KJ](#). **PLoS One** 12: e0169643 (2017). doi: 10.1371/journal.pone.0169643.
6. Gene expression of Dio2 (thyroid hormone converting enzyme) in telencephalon is linked with predisposed biological motion preference in domestic chicks. Takemura Y, Yamaguchi S, Aoki N, Miura M, [Homma KJ](#), *Matsushima T. **Behav Brain Res** 349: 25-30 (2018). doi: 10.1016/j.bbr.2018.
7. Wnt-2b in the intermediate hyperpallium apicale of the telencephalon is critical for the thyroid hormone-mediated opening of the sensitive period for filial imprinting in domestic chicks (*Gallus gallus domesticus*). Yamaguchi S, Aoki N, Matsushima T, *[Homma KJ](#). **Horm Behav** 102: 120-128 (2018). doi: 10.1016/j.yhbeh.2018.
8. GABA-A and GABA-B receptors in filial imprinting linked with opening and closing of the sensitive period in domestic chicks (*Gallus gallus domesticus*). Aoki N, Yamaguchi S, Fujita T, Mori C, Fujita E, Matsushima T, *[Homma KJ](#). **Front Physiol** 9: 1837 (2018). doi: 10.3389/fphys.2018.01837.
9. Thyroid hormone sensitizes the imprinting-associated induction of biological motion preference in domestic chicks. Miura M, Aoki N, Yamaguchi S, Homma KJ, *Matsushima T. **Front Physiol** 9: 1740 (2018). doi:10.3389/fphys.2018.01740.

公募研究 A02 船水 章大

1. Neural substrate of dynamic Bayesian inference in the cerebral cortex. [Funamizu A](#), Kuhn B, *Doya K. **Nat Neurosci** 19: 1682-1689 (2016). doi:10.1038/nn.4390.

公募研究 A02 岩里 琢治

1. Developmental RacGAP α 2-chimaerin signaling is a determinant of the morphological features of dendritic spines in adulthood. Iwata R, Matsukawa H, Yasuda K, Mizuno H, Itohara S, *[Iwasato T](#). **J Neurosci** 35: 13728-13744 (2015). doi: 10.1523/JNEUROSCI.0419-15.2015.
2. Transcallosal projections require glycoprotein M6-dependent neurite growth and guidance. *Mita S, de Monasterio-Schrader P, Fünfschilling U, Kawasaki T, Mizuno H, [Iwasato T](#), Nave K A, Werner H B, Hirata T. **Cereb Cortex** 25: 4111-4125 (2015). doi: 10.1093/cercor/bhu129.
3. CAPS1 stabilizes the state of readily releasable synaptic vesicles to fusion competence at CA3-CA1 synapses in adult hippocampus. Shinoda Y, Ishii C, Fukazawa Y, Sadakata T, Ishii Y, Sano Y, [Iwasato T](#), Itohara S, *Furuichi T. **Sci Rep** 6: 31540 (2016). doi: 10.1038/srep31540.
4. In vitro assay for dendritic spine retraction of hippocampal neurons with sparse labeling. Iwata R, *[Iwasato T](#). **Bio-Protocol** 6: e1937 (2016). doi: 10.21769/BioProtoc.1937.
5. Supernova: a versatile vector system for single-cell labeling and gene function studies in vivo. Luo W, Mizuno H, Iwata R, Nakazawa S, Yasuda K, Itohara S, *[Iwasato T](#). **Sci Rep** 6: 35747 (2016). doi: 10.1038/srep35747.
6. Prenatal thalamic waves regulate cortical area size prior to sensory processing. Moreno-Juan V, Filipchuk A, Anton-Bolanos N, Mezzera C, Gezelius H, Andres B, Rodriguez-Malmierca L, Susin R, Schaad O, [Iwasato T](#), Schuele R, Rutlin M, Nelson S, Ducret S, Valdeolmillos M, Rijli F, *Lopez-Bendito G. **Nat Commun** 8: 14172 (2017). doi: 10.1038/ncomms14172.
7. Spinal RacGAP α -chimaerin is required to establish the midline barrier for proper corticospinal axon guidance. Katori S, Noguchi-Katori Y, Itohara S, *Iwasato T. **J Neurosci** 37: 7682-7699 (2017). doi: 10.1523/JNEUROSCI.3123-16.2017.
8. Protocadherin- α C2 is required for diffuse projections of serotonergic axons. Katori S, Noguchi-Katori Y, Okayama A, Kawamura Y, Luo W, Sakimura K, Hirabayashi T, [Iwasato T](#), *Yagi T. **Sci Rep** 7: 15908 (2017). doi: 10.1038/s41598-017-16120-y.
9. Patchwork-type spontaneous activity in neonatal barrel cortex layer 4 transmitted via thalamocortical projections. *Mizuno H, Ikezoe K, Nakazawa S, Sato T, Kitamura K, *[Iwasato T](#). **Cell Rep** 22: 123-135 (2018). doi: 10.1016/j.celrep.2017.12.012.
10. Development of tactile sensory circuits in the CNS. [Iwasato T](#), *Erzurumlu R S. **Curr Opin Neurobiol** 53: 66-75 (2018). doi: 10.1016/j.conb.2018.06.001.

11. Differential dynamics of cortical neuron dendritic trees revealed by long-term in vivo imaging in neonates. Nakazawa S, Mizuno H, *Iwasato T. **Nat Commun** 9: 3106 (2018). doi: 10.1038/s41467-018-05563-0.
12. 学習能力の発達を調節するタンパク質-成長期における $\alpha 2$ キメリンの働きが、おとなでの脳機能を左右する. 岩田亮平, 岩里琢治. **化学と生物** 53: 568-570 (2015).
13. 神経回路形成における RacGAP α キメリンの役割. 香取将太, 岩里琢治. **Clinical Neuroscience** 36: 501-503 (2018)
14. マウス体性感覚野の回路発達と神経活動. 中沢信吾, 水野秀信, 岩里琢治. **実験医学** 36: 53-61 (2018).

公募研究 A02 松崎 政紀

1. Two-photon calcium imaging of the medial prefrontal cortex and hippocampus without cortical invasion. Kondo M, Kobayashi K, Ohkura M, Nakai J, *Matsuzaki M. **eLife** 6: e26839 (2017). doi: 10.7554/eLife.26839.
2. In vivo wide-field calcium imaging of mouse thalamocortical synapses with an 8 K ultra-high-definition camera. Yoshida E, Terada SI, Tanaka YH, Kobayashi K, Ohkura M, Nakai J, *Matsuzaki M. **Sci Rep** 8: 8324 (2018). doi: 10.1038/s41598-018-26566-3.
3. Thalamocortical axonal activity in motor cortex exhibits layer-specific dynamics during Motor Learning. Tanaka YH, Tanaka YR, Kondo M, Terada SI, Kawaguchi Y, *Matsuzaki M. **Neuron** 100: 1–15 (2018). doi: 10.1016/j.neuron.2018.08.016.
4. Super-wide-field two-photon imaging with a micro-optical device moving in post-objective space. Terada SI, Kobayashi K, Ohkura M, Nakai J, *Matsuzaki M. **Nat Commun** 9: 3550 (2018). doi: 10.1038/s41467-018-06058-8.

公募研究 A02 川口 泰雄

1. Functional effects of distinct innervation styles of pyramidal cells by fast spiking cortical interneurons. *Kubota Y, Kondo S, Nomura M, Hatada S, Yamaguchi N, Mohamed AA, Karube F, Lübke J, Kawaguchi Y. **eLife** 4: e07919 (2015). doi: 10.7554/eLife.07919.
2. Computing reward prediction error: an integrated account of cortical timing and basal-ganglia pathways for appetitive and aversive learning. *Morita K, Kawaguchi Y. **Eur J Neurosci** 42: 2003–2021 (2015). doi: 10.1111/ejn.12994.
3. Temporal structure of neuronal activity among cortical neuron subtypes during slow oscillations in anesthetized rats. Ushimaru M, *Kawaguchi Y. **J Neurosci** 35: 11988 – 12001 (2015). doi: 10.1523/JNEUROSCI.5074-14.2015.
4. Cortical divergent projections in mice originate from two sequentially generated, distinct populations of excitatory cortical neurons with different initial axonal outgrowth

- characteristics. *Hatanaka Y, Namikawa T, Yamauchi K, *Kawaguchi Y. **Cereb Cortex** 26: 2257-2270 (2016). doi: 10.1093/cer-cor/bhv077.
5. The diversity of cortical inhibitory synapses. *Kubota Y, Karube F, Nomura M, Kawaguchi Y. **Front Neural Circuits** 10:27 (2016). doi: 10.3389/fncir.2016.00027.
 6. Selective thalamic innervation of rat frontal cortical neurons. Shigematsu N, Ueta Y, Mohamed AA, Hatada S, Fukuda T, Kubota Y, *Kawaguchi Y. **Cereb Cortex** 26: 2689-2704 (2016). doi: 10.1093/cercor/bhv124.
 7. Morishima M, Kobayashi K, Kato S, Kobayashi K, *Kawaguchi Y. Segregated excitatory-inhibitory recurrent subnetworks in layer 5 of the rat frontal cortex. **Cereb Cortex** 27: 5846–5857 (2017).
 8. *Kawaguchi Y. Pyramidal cell subtypes and their synaptic connections in layer 5 of rat frontal cortex. **Cereb Cortex** 27: 5755–5771 (2017).
 9. Tanaka YH, Tanaka YR, Kondo M, Terada SI, Kawaguchi Y, *Matsuzaki M. Thalamocortical axonal activity in motor cortex exhibits layer-specific dynamics during motor learning. **Neuron** 100:1-15 (2018).
 10. 大脳皮質局所回路：古典的競合選択モデルの実験的検証と混合選択性細胞. 森田賢治, 川口 泰雄. **生体の科学** 68: 43-47 (2017) .

公募研究 A02 吉村 由美子

1. TNF α is required for the production of T-type Ca²⁺ channel-dependent long-term potentiation in visual cortex. Sugimura T, Yoshimura Y, *Komatsu Y. **Neurosci Res** 96: 37-44 (2015). doi: 10.1016/j.neures.2015.02.005.
2. Establishment of high reciprocal connectivity between clonal cortical neurons is regulated by the Dnmt3b DNA methyltransferase and clustered protocadherins. Tarusawa E, Sanbo M, Okayama A, Miyashita T, Kitsukawa T, Hirayama T, Hirabayashi, T, Hasegawa S, Kaneko R, Toyoda S, Kobayashi T, Kato-Itoh M, Nakauchi H, Hirabayashi M, Yagi T, *Yoshimura Y. **BMC Biol** 14:103 (2016). doi: 10.1186/s12915-016-0326-6.
3. Visual experience regulates the development of long-term synaptic modifications induced by low-frequency stimulation in mouse visual cortex. Sugimura T, Yamamoto M, Yamada K, Komatsu Y, *Yoshimura Y. **Neurosci Res** 120: 36-44 (2017). doi: 10.1016/j.neures.2017.02.006.
4. Experience-Dependent Development of Feature-Selective Synchronization in the Primary Visual Cortex. Ishikawa AW, Komatsu Y, *Yoshimura Y. **J Neurosci** 38: 7852-7869 (2018). doi: 10.1523/JNEUROSCI.0027-18.2018.
5. 大脳皮質視覚野の経験依存的な機能発達. 吉村由美子. **日本神経精神薬理学雑誌** 37: 29-27 (2017).

公募研究 A02 小川 園子

1. Estrogen and oxytocin involvement in social preference in male mice: A study using a novel long-term social preference paradigm with aromatase, estrogen receptor- α and - β , oxytocin, and oxytocin receptor knockout male mice. Tsuda MC, Nagata K, Sagoshi S, *Ogawa S. **Integ Zool** 13: 698-710 (2018). doi: 10.1111/1749-4877.12343.
2. The role of estrogen receptor β in the dorsal raphe nucleus on the expression of female sexual behavior in mice. Sano K, Morimoto C, Nakata M, Musatov S, Tsuda MS, Yamaguchi N, Sakamoto T, *Ogawa S. **Front Endocrinol** 9: 243 (2018). doi: 10.3389/fendo.2018.00243.
3. The role of estrogen receptor β (ER β) in the establishment of hierarchical social relationships in male mice. Nakata M, Ågmo A, Sagoshi S, *Ogawa S. **Front Behav Neurosci** 12: 245 (2018). doi: 10.3389/fnbeh.2018.00245.
4. Estrogenic regulation of social behavior and sexually dimorphic brain formation. *Ogawa S, Tsukahara S, Choleris E, Vasudevan N. **Neurosci Biobehav Rev** (2018). Oct 27. pii: S0149-7634(18)30277-X. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.10.012
5. 内側視索前野を中心とした養育行動の神経内分泌学的基盤に関わる研究の動向. 村川友哲, 高橋阿貴, 小川園子. **筑波大学心理学研究** 56: 1-12 (2018).
6. 性ステロイドホルモンによる社会行動神経ネットワークの構築と機能調節. 小川園子, 佐野一広. **細胞** 51: 41-43 (2019).
7. 社会性の行動神経内分泌基盤. 小川園子. **生体の科学** 60: 1-6 (2018).

公募研究 A02 宮道 和成

1. A labeled-line neural circuit for pheromone-mediated sexual behaviors in mice. Ishii KK, Osakada T, Mori H, Miyasaka N, Yoshihara Y, *Miyamichi K, *Touhara K. (equal contribution to the first author) **Neuron** 95: 123-137 (2017). doi: 10.1016/j.neuron.2017.05.038.
2. Identification of an intra- and inter-specific tear protein signal in rodents. Tsunoda M, Miyamichi K, Eguchi R, Sakuma Y, Yoshihara Y, Kikusui T, Kuwahara M, *Touhara K. **Curr Biol** 28: 1213-1223 (2018). doi:10.1016/j.cub.2018.02.060.
3. Sexual rejection via a vomeronasal receptor-triggered limbic circuit. Osakada T, Ishii KK, Mori H, Eguchi R, Ferrero DM, Yoshihara Y, Liberles SD, *Miyamichi K, *Touhara K. **Nat Comm** 9: 4463 (2018). doi: 10.1038/s41467-018-07003-5.
4. Connectivity and circuit architecture using transsynaptic tracing in vertebrates. Miyamichi K, Schwarz LA. *Decoding Neural Circuit Structure and Function: Cellular Dissection Using Genetic Model Organisms* (eds: Çelik A, Wernet MF) Springer, pp. 91-148 (2018).

5. マウスの性フェロモン ESP1 がメスの性行動を促進するための専用の神経回路. 石井健太郎, 宮道和成, 東原和成. ライフサイエンス新着論文レビュー (2017).
<http://first.lifesciencedb.jp/archives/16645>.
6. マウスの性フェロモン ESP1 がメスの性行動を促進するための専用の神経回路. 石井健太郎, 宮道和成, 東原和成. **実験医学** 35: 3120-3123 (2017).

公募研究 A02 能瀬 聡直

1. Gap junction-mediated signaling from motor neurons regulates motor generation in the central circuits of larval *Drosophila*. Matsunaga T, Kohsaka H, *Nose A. **J Neurosci** 37: 2045-2060 (2017). doi: 10.1523/JNEUROSCI.1453-16.2017.
2. Divergent Connectivity of Homologous Command-like Neurons Mediates Segment-Specific Touch Responses in *Drosophila*. Takagi S, Cocanougher BT, Niki S, Miyamoto D, Kohsaka H, Kazama H, Fetter RD, Truman JW, Zlatić M, Cardona A, *Nose A. **Neuron** 96: 1373-1387 (2017). doi: 10.1016/j.neuron.2017.10.030.
3. Neural circuits underlying fly larval locomotion. *Kohsaka H, Guertin PA, Nose A. **Current Pharm Design** 23: 1-12 (2017). doi: 10.2174/1381612822666161208120835.
4. Data-driven analysis of motor activity implicates 5-HT_{2A} neurons in backward locomotion of larval *Drosophila*. Park J, Kondo S, Tanimoto H, Kohsaka H, *Nose A. **Sci Rep** 8: 10307 (2018). doi: 10.1038/s41598-018-28680-8.
5. Regulation of forward and backward locomotion through intersegmental feedback circuits in *Drosophila* larvae. Kohsaka H, Zwart M, Fushiki A, Fetter R, Truman J, Cardona A, *Nose A. **Nat Commun** 10: 2654 (2019). doi: 10.1038/s41467-019-10695-y.
6. Circuit architecture for somatotopic action selection in invertebrates. *Takagi S, Nose A. **Neurosci Res** 140: 37-42 (2019). doi: 10.1016/j.neures.2018.08.008.
7. 光によるショウジョウバエ中枢回路の機能解剖. 能瀬聡直, 高坂洋史, 伏木彬. **生体の科学** 68: 478-479 (2017).
8. ショウジョウバエ幼虫の行動制御回路. 高木優, 能瀬聡直. **臨床神経科学** 36: 903-906 (2018).

公募研究 A02 大塚 稔久

1. The Auxiliary calcium channel subunit $\alpha\delta 4$ is required for axonal elaboration, synaptic transmission, and wiring of rod photoreceptors. Wang Y, Fehlhauer KE, Sarria I, Cao Y, Ingram NT, Guerrero-Given D, Throesch B, Baldwin K, Kamasawa N, Ohtsuka T, Sampath AP, *Martemyanov KA. **Neuron** 93: 1359-1374 (2017). doi: 10.1016/j.neuron.2017.02.021.
2. Wnt5 activity asymmetry and intercellular signaling via PCP proteins polarize node cells for left-right symmetry breaking. Minegishi K, Hashimoto M, Ajima R, Takaoka K, Shinohara

- K, Ikawa Y, Nishimura H, McMahon A, Willert K, Sasaki H, Fujimori T, Ohtsuka T, Yamaguchi T, Shimono A, Shiratori H, *Hamada HA. **Developmental Cell** 40: 439-452 (2017). doi: 10.1016/j.devcel.2017.02.010.
3. CAST: its molecular structure and phosphorylation-dependent regulation of presynaptic plasticity. Hamada S, *Ohtsuka T. **Neurosci Res** 127: 25-32 (2018). doi: 10.1016/j.neures.2017.12.005.
 4. Synaptic localisation of SRF coactivators, MKL1 and MKL2, and their role in dendritic spine morphology. Kaneda M, Sakagami H, Hida Y, Ohtsuka T, Satou N, Ishibashi Y, Fukuchi M, Krysiak A, Ishikawa M, Ihara D, *Kalita K, *Tabuchi A. **Sci Rep** 8: 727 (2018). doi: 10.1038/s41598-017-18905-7.
 5. Mutations in bassoon in individuals with familial and sporadic progressive supranuclear palsy-like syndrome. *Yabe I, Yaguchi H, Kato Y, Miki Y, Takahashi H, Tanikawa S, Shirai S, Takahashi I, Kimura M, Hama Y, Matsushima M, Fujioka S, Kano T, Watanabe M, Nakagawa S, Kunieda Y, Ikeda Y, Hasegawa M., Nishihara H, Ohtsuka T, Tanaka S, Tsuboi Y, Hatakeyama S, Wakabayashi K, Sasaki H. **Sci Rep** 8: 819 (2018). doi: 10.1038/s41598-018-19198-0.
 6. CAST/ELKS proteins control voltage-gated Ca²⁺ channel density and synaptic release probability at a mammalian central synapse. Dong W, Radulovic T, Thomas C, Montesinos MS, Goral RO, Given DG, Hagiwara A, Putzke T, Hida Y, Abe M, Sakimura K, Kamasawa N, *Ohtsuka T, *Young SM. **Cell Rep** 24: 284-293 (2018). doi: 10.1016/j.celrep.2018.12.106.
 7. Cytomatrix proteins CAST and ELKS regulate retinal photoreceptor development and maintenance. Hagiwara A, Kitahara Y, Grabner CP, Vogl C, Abe M, Kitta R, Ohta K, Nakamura K, Sakimura K, *Moser T, Nishi A, *Ohtsuka T. **J Cell Biol** 218: 3993-4006 (2018). doi: 10.1083/jcb.201704076.
 8. ELKS/voltage-dependent Ca²⁺ channel-β subunit module regulates polarized Ca²⁺ influx in pancreatic β-cells. *Ohara-Imaizumi M, Aoyagi K, Hida Y, Yoshida M, Yamauchi H, Ohkura M, Abe M, Akimoto Y, Nakamichi Y, Nishiwaki C, Kawakami H, Hara K, Sakimura K, Nakai J, Kakei M, Nagamatsu S, *Ohtsuka T. **Cell Rep** 26: 1213-1226 (2019). doi: 10.1016/j.celrep.2018.12.106.
 9. Vangl2 interaction plays a role in the proteasomal degradation of Prickle2. Nagaoka T, Furuse M, Ohtsuka T, *Tsuchida K, *Kishi M. Vangl2 interaction plays a role in the proteasomal degradation of Prickle2. **Sci Rep** 9: 2912 (2019). doi: 10.1038/s41598-019-39642-z.
 10. 神経伝達物質放出マシナリー研究の最前線. 大塚稔久. **細胞** 11: 5-8 (2018).

公募研究 A02 平野 丈夫

1. Differential regulations of vestibulo-ocular reflex and optokinetic response by β - and α 2-adrenergic receptors in the cerebellar flocculus. Wakita R, Tanabe S, Tabei K, Funaki A, Inoshita T, *[Hirano T](#). **Sci Rep** 7: 3944 (2017). doi: 10.1038/s41598-017-04273-9.
2. Occurrence of long-term depression in the cerebellar flocculus during adaptation of optokinetic response. Inoshita T, *[Hirano T](#). **eLife** 7: e36209 (2018). doi: 10.7554/eLife.36209.
3. Regulation and interaction of multiple types of synaptic plasticity in a Purkinje neuron and their contribution to motor learning. *[Hirano T](#). **Cerebellum** 17: 756-765 (2018).doi: 10.1007/s12311-018-0963-0.

公募研究 A02 平田 普三

1. Activation-dependent rapid postsynaptic clustering of glycine receptors in mature spinal cord neurons. Nakahata Y, Eto K, Murakoshi H, Watanabe M, Kuriu T, [Hirata H](#), Moorhouse AJ, Ishibashi H, *Nabekura J. **eNeuro** 4: ENEURO0194-16.2017 1-20 (2017). doi: 10.1523/ENEURO.0194-16.2017.
2. Functional consequence of the postnatal switch from neonatal to mutant adult glycine receptor α 1 subunits in the shaky mouse model of startle disease. Schaefer N, Zheng F, van Brederode H, Berger A, Leacock S, [Hirata H](#), Paige CJ, Harvey RJ, Alzheimer C, *Villmann C. **Front Mol Neurosci** 11: 1-15 (2018). doi: 10.3389/fnmol.2018.00167.
3. Characterization of the zebrafish glycine receptor family reveals insights into glycine receptor structure and stoichiometry. Low SE, Ito D, *[Hirata H](#). **Front Mol Neurosci** 11: 1-15 (2018). doi: 10.3389/fnmol.2018.00286.
4. The AAA+ ATPase/ubiquitin ligase mysterin stabilizes cytoplasmic lipid droplets. Sugihara M, *Morito D, Ainuki S, Hirano Y, Ogino K, Kitamura A, Hirata H, Nagata K. **J. Cell Biol.** 218 (3) 949-960 (2018). doi: 10.1083/jcb.201712120.
5. Rap1b promotes Notch signal-mediated hematopoietic stem cell development by enhancing integrin-mediated cell adhesion. Rho SS, Kobayashi I, Oguri-Nakamura E, Ando K, Fujiwara M, Kamimura N, [Hirata H](#), Iida A, Iwai Y, Mochizuki N, *Fukuhara S. **Dev Cell** 49: 681-696.e6 (2019).
6. Phosphorylation of gephyrin in zebrafish Mauthner cells governs glycine receptor clustering and behavioral desensitization to sound. Ogino K, Yamada K, Nishioka T, Oda Y, Kaibuchi K, *[Hirata H](#). **J Neurosci** 39: 8988-8997 (2019). doi: 10.1523/JNEUROSCI.1315-19.2019.
7. Swimming capability of zebrafish is governed by water temperature, caudal fin length and genetic background. Wakamatsu Y, Ogino K, *[Hirata H](#). **Sci Rep** 9: 16307 (2019). doi: 10.1038/s41598-019-52592-w.

8. *Frints SGM, Hennig F, Colombo R, Jacquemont S, Terhal P, Zimmerman HH, Hunt D, Mendelsohn BA, Kordaß U, Webster R, Sinnema M, Abdul-Rahman O, Suckow V, Fernández-Jaén A, van Roozendaal K, Stevens SJC, Macville MVE, Al-Nasiry S, van Gassen K, Utzig N, Koudijs SM, McGregor L, Maas SM, Baralle D, Dixit A, Wieacker P, Lee M, Lee AS, Engle EC, Houge G, Gradek GA, Douglas AGL, Longman C, Joss S, Velasco D, Hennekam RC, Hirata H, *Kalscheuer VM. Deleterious de novo variants of X-linked ZC4H2 in females cause a variable phenotype with neurogenic arthrogryposis multiplex congenita. **Hum Mutat** *in press* (2019). doi: 10.1002/humu.23841.
9. Zebrafish, medaka, and other small fishes: new model animals in biology, medicine, and beyond. (eds: Hirata H, Iida A) Springer (2018).

公募研究 A02 掛川 渉

1. Chemical labelling for visualizing native AMPA receptors in live neurons. Wakayama S, *Kiyonaka S, Arai I, Kakegawa W, Matsuda S, Ibata K, Nemoto YL, Kusumi A, Yuzaki M, *Hamachi I. **Nat Commun** 8: 14850 (2017). doi: 10.1038/ncomms14850.
2. Optogenetic control of synaptic AMPA receptor endocytosis reveals roles of LTD in motor learning. Kakegawa W, Katoh A, Narumi S, Miura E, Motohashi J, Takahashi A, Kohda K, Fukazawa Y, *Yuzaki M, *Matsuda S. **Neuron** 99: 985-998 (2018). doi: 10.1016/j.neuron.2018.07.034.
3. Spatiotemporal regulation of G-protein coupled receptor BAI3 canonical and non-canonical signaling by C1q-like proteins and Stabilin-2 controls myoblast fusion. Hamoud N, Tran V, Aimi T, Kakegawa W, Lahaie S, Thibault MP, Pelletier A, Wong GW, Kim IS, Kania A, Yuzaki M, Bouvier M, *Cote JF. **Nat Commun** 9: 4470 (2018). doi: 10.1038/s41467-018-06897-5.
4. Interneuronal NMDA receptors regulate long-term depression and motor learning in the cerebellum. #Kono M, #Kakegawa W, Yoshida K, *Yuzaki M. (# equally contributed) **J Physiol** 597: 903-920 (2019). doi: 10.1113/JP276794.
5. PhotonSABER: new tool shedding light on endocytosis and learning mechanisms in vivo. *#Matsuda S, #Kakegawa W, *Yuzaki M. (# equally contributed) **Commun Integr Biol** 12: 34-37. doi: 10.1080/19420889.2019.1586048.
6. Activity-dependent secretion of synaptic organizer Cbln1 from lysosomes in granule cell axons. Ibata K, Kono M, Narumi S, Motohashi J, Kakegawa W, Kohda K, *Yuzaki M. **Neuron** *in press* (2019).
7. ニューロリハビリテーションの進歩: 中枢神経の可塑性とは. 河野まや, 掛川渉, 柚崎通介. **Clinical Neuroscience** 5: 523-527 (2017).

8. 記憶・学習の分子機構—そのときシナプスでは何が起きているのか. 掛川渉, 柚崎通介. **BRAIN and NERVE** 70: 677-687 (2018).
9. スクラップ&ビルドで発達する脳神経回路と高次脳機能：スクラップ&ビルドによる小脳神経回路の動的制御. 掛川渉, 柚崎通介. **実験医学** 36: 38-45 (2018).

公募研究 A02 喜田 聡

1. Functional connectivity of multiple brain regions required for the consolidation of social recognition memory. Tanimizu T, Kenney JW, Okano E, K Kadoma K, Frankland PW, *Kida S. **J Neurosci** 37: 4103-4116 (2017). doi: 10.1523/JNEUROSCI.3451-16.2017.
2. Hippocampal calpain is required for the consolidation and reconsolidation but not extinction of contextual fear memory. Nagayoshi T, Isoda K, Mamiya N, *Kida S. **Mol Brain** 10: 61 (2017). doi: 10.1186/s13041-017-0341-8.
3. Dietary glucoraphanin prevents the onset of psychosis in the adult offspring after maternal immune activation. Matsuura A, Ishima T, Fujita Y, Iwayama Y, Hasegawa S, Kawahara-Miki R, Maekawa M, Toyoshima M, Ushida Y, Suganuma H, Kida S, Yoshikawa T, Iyo M, Hashimoto K. **Sci Rep** 8: 2158 (2018). doi: 10.1038/s41598-018-20538-3.
4. Brain networks activated to form object recognition memory. Tanimizu T, Kono K, *Kida S. **Brain Res Bull** 141: 27-34 (2018). doi: 10.1016/j.brainresbull.2017.05.017.
5. New mechanistic insights into memory processes. Giese KP, *Kida S. **Brain Res Bull** 141: 1-2 (2018). doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.04.004.
6. NSP-C contributes to the upregulation of CLOCK/BMAL1-mediated transcription. Hosoda H, *Kida S. **Cytotechnology** 71: 453-460 (2019). doi: 10.1007/s10616-018-0266-9.
7. Reconsolidation/destabilization, extinction and forgetting of fear memory as therapeutic targets for PTSD. *Kida S. **Psychopharmacology** 236: 49-57 (2019). doi: 10.1007/s00213-018-5086-2.
8. Dietary magnesium deficiency impairs hippocampus-dependent memories without changes in the spine density and morphology of hippocampal neurons in mice. Serita T, Miyahara M, Tanimizu T, Takahashi S, Oishi S, Nagayoshi T, Tsuji R, Inoue H, Uehara M, *Kida S. **Brain Res Bull** 144: 149-157 (2019). doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.11.019.
9. Motor skills mediated through cerebellothalamic tracts projecting to the central lateral nucleus. Sakayori N, Kato S, Sugawara M, Setogawa S, Fukushima H, Ishikawa R, Kida S, *Kobayashi K. **Mol Brain** 12:13 (2019). doi: 10.1186/s13041-019-0431-x.
10. Dietary heat-killed *Lactobacillus brevis* SBC8803 (SBL88TM) improves hippocampus-dependent memory performance and adult hippocampal neurogenesis. Ishikawa R, Fukushima H, Nakakita Y, Kado, H, *Kida S. **Neuropsychopharmacol Rep** 39: 140-145 (2019). doi: 10.1002/npr2.12054.

11. Improvement of PTSD-like behavior by the forgetting effect of hippocampal neurogenesis enhancer memantine in a social defeat stress paradigm. Ishikawa R, Uchida C, Kitaoka S, Furuyashiki T, *Kida S. **Mol Brain** 12: 68 (2019). doi: 10.1186/s13041-019-0488-6.
12. 再固定化・消去・忘却を中心とした恐怖記憶制御機構の解析と PTSD 治療へ応用. 喜田聡. **分子精神医学** 18: 24-31 (2018).

公募研究 A02 小早川 令子

1. Sniffer mice discriminate urine odours of patients with bladder cancer: A proof-of-principle study for non-invasive diagnosis of cancer-induced odours. *Sato T, Katsuoka Y, Yoneda K, Nonomura M, Uchimoto S, Kobayakawa R, Kobayakawa K, *Mizutani Y. **Sci Rep** 7: 14628 (2017). doi.org/10.1038/s41598-017-15355-z.
2. Large-scale forward genetics screening identifies Trpa1 as a chemosensor for predator odor-evoked innate fear behaviors. Wang Y, Cao L, Lee CY, Matsuo T, Wu K, Asher G, Tang L, Saitoh T, Russell J, Klewe-Nebenius D, Wang L, Soya S, Hasegawa E, Chérasse Y, Zhou J, Li Y, Wang T, Zhan X, Miyoshi C, Irukayama Y, Cao J, Meeks JP, Gautron L, Wang Z, Sakurai K, Funato H, Sakurai T, Yanagisawa M, Nagase H, Kobayakawa R, *Kobayakawa K, *Beutler B, *Liu Q. **Nat Commun** 9: 2041 (2018). doi: 10.1038/s41467-018-04324-3.

公募研究 A02 McHugh Thomas

1. Near-infrared Deep Brain Stimulation via Upconversion Nanoparticle-mediated Optogenetics. *Chen S, Weitemier AZ, Zeng X, He L, Wang X, Tao Y, Huang AJY, Hashimotodani Y, Kano M, Iwasaki H, Parajuli LK, Okabe S, Loong Teh DB, All AH, Tsutsui-Kitamura I, Tanaka KF, *Liu X, *McHugh TJ. **Science** 359: 679-684 (2018). doi: 10.1126/science.aaq1144.
2. Altered hippocampal replay is associated with memory impairment in mice heterozygous for the SCN2A gene. *Middleton SJ, Kneller EM, Chen S, Ogiwara I, Montal M, *Yamakawa K, *McHugh TJ. **Nat Neurosci** 21: 996-1003 (2018). doi: 10.1038/s41593-018-0163-8.
3. The hippocampal engram maps experience but not place. *Tanaka KZ, He H, Tomar A, Niisato K, Huang AJY, *McHugh TJ. **Science** 361: 392-397 (2018). doi: 10.1126/science.aat5397.
4. The hippocampal engram as a memory index. *Tanaka KZ, McHugh TJ. **J Exp Neurosci** 12: 1179069518815942. doi: 10.1177/1179069518815942.

公募研究 A02/A03 山中 章弘

1. Optogenetic identification of hypothalamic orexin neuron projections to paraventricular spinally projecting neurons. Dergacheva O, [Yamanaka A](#), Schwartz AR, Polotsky VY, *Mendelowitz D. **Am J Physiol Heart Circ Physiol** 312: H808-H817 (2017). doi: 10.1152/ajpheart.00572.2016.
2. Lateral hypothalamic circuits for sleep-wake control. Yamashita T, *[Yamanaka A](#). **Curr Opin Neurobiol** 44: 94-100 (2017). doi: 10.1016/j.conb.2017.03.020.
3. Challenges in the development of therapeutics for narcolepsy. Black SW, [Yamanaka A](#), *Kilduff TS. **Prog Neurobiol** 152: 89-113 (2017). doi: 10.1016/j.pneurobio.2015.12.002.
4. Hypothalamic regulation of the sleep/wake cycle. Ono D, *[Yamanaka A](#). **Neurosci Res** 118: 74-81 (2017). doi: 10.1016/j.neures.2017.03.013.
5. Involvement of orexin neurons in fasting- and central adenosine-induced hypothermia. Futatsuki T, [Yamashita A](#), Ikbar KN, Yamanaka A, Arita K, Kakihana Y, *Kuwaki T. **Sci Rep** 8: 2717 (2018). doi: 10.1038/s41598-018-21252-w.
6. Activation of ventral tegmental area dopaminergic neurons reverses pathological allodynia resulting from nerve injury or bone cancer. Watanabe M, Narita M, Hamada Y, Yamashita A, Tamura H, Ikegami D, Kondo T, Shinzato T, Shimizu T, Fukuchi Y, Muto A, Okano H, [Yamanaka A](#), Tawfik VL, Kuzumaki N, Navratilova E, Porreca F, *Narita M. **Mol Pain** 14: 1744806918756406 (2018). doi: 10.1177/1744806918756406.
7. Extracellular n-acetylaspartylglutamate released in the nucleus accumbens modulates the pain sensation: Analysis using a microdialysis/mass spectrometry integrated system. Watanabe M, Sugiura Y, Sugiyama E, Narita M, Navratilova E, Kondo T, Uchiyama N, [Yamanaka A](#), Kuzumaki N, Porreca F, *Narita M. **Mol Pain** 14: 1744806918754934 (2018). doi: 10.1177/1744806918754934.
8. Anatomical evidence for a direct projection from Purkinje cells in the mouse cerebellar vermis directly project their axons to medial parabrachial nucleus. *Hashimoto M, [Yamanaka A](#), Tanifuji M, Yaginuma H. **Front Neural Circuit** 12: 6 (2018). doi: 10.3389/fncir.2018.00006.
9. Sex differences in olfactory-induced neural activation of the amygdala. Kikusui T, Kajita M, Otsuka N, Hattori T, Kumazawa K, Watarai A, Nagasawa M, Inutsuka A, [Yamanaka A](#), Matsuo N, Covington HE, 3rd, *Mogi K. **Behav Brain Res** 346: 96-104 (2018). doi: 10.1016/j.bbr.2017.11.034.
10. Functional emergence of a column-like architecture in layer 5 of mouse somatosensory cortex in vivo. *Koizumi K, Inoue M, Chowdhury S, Bito H, [Yamanaka A](#), Ishizuka T, Yawo H. **J Physiol Sci** 69: 65-77 (2019). doi: 10.1007/s12576-018-0618-4.

11. Acute aversive stimuli rapidly increase the activity of ventral tegmental area dopamine neurons in awake mice. *Moriya S, Yamashita A, Kawashima S, Nishi R, Yamanaka A, Kuwaki T. **Neuroscience** 386: 16-23 (2018). doi: 10.1016/j.neuroscience.2018.06.027.
12. Oxytocin-oxytocin receptor systems facilitate social defeat posture in male mice. *Nasanbuyan N, Yoshida M, Takayanagi Y, Inutsuka A, Nishimori K, Yamanaka A, Onaka T. **Endocrinology** 159: 763-775 (2018). doi: 10.1210/en.2017-00606.
13. Effect of ghrelin on the motor deficit caused by the ablation of nigrostriatal dopaminergic cells or the inhibition of striatal dopamine receptors. *Suda Y, Kuzumaki N, Narita M, Hamada Y, Shibasaki M, Tanaka K, Tamura H, Kawamura T, Kondo T, Yamanaka A, Narita M. **Biochem Biophys Res Commun** 496: 1102-1108 (2018). doi: 10.1016/j.bbrc.2018.01.145.
14. Inactivation of Serotonergic Neurons in the Rostral Medullary Raphé attenuates Stress-induced Tachypnea and Tachycardia in Mice. Ikoma Y, Kusumoto-Yoshida I, Yamanaka A, Ootsuka Y, *Kuwaki T. **Front Physiol** 9: 832 (2018). doi: 10.3389/fphys.2018.00832.
15. Reward probability and timing uncertainty alter the effect of dorsal raphe serotonin neurons on patience. *Miyazaki KW, Miyazaki K, Yamanaka A, Tokuda T, Tanaka KF, Doya K. **Nat Commun** 9: 2048 (2018). doi: 10.1038/s41467-018-04496-y.
16. Role of GABA in the regulation of the central circadian clock of the suprachiasmatic nucleus. *Ono D, Honma KI, Yanagawa Y, Yamanaka A, Honma S. **J Physiol Sci** 68: 333-343 (2018). doi: 10.1007/s12576-018-0604-x.
17. Partial ablation of the orexin field induces a sub narcoleptic phenotype in a conditional mouse model of orexin neurodegeneration. Black SW,* Sun JD, Santiago P, Laihsu A, Kimura N, Yamanaka A, Bersot R, Humphries PS. **Sleep** 41: 9 (2018). doi: 10.1093/sleep/zsy116.
18. Dissociating orexin-dependent and -independent functions of orexin neurons using novel Orexin-Flp knock-in mice. Chowdhury S, Hung CJ, Izawa S, Inutsuka A, Kawamura M, Kawashima T, Bito H, Imayoshi I, Abe M, Sakimura K, *Yamanaka A. **eLife** 8: e44927 (2019). doi: 10.7554/eLife.44927.
19. GABA neurons in the ventral tegmental area regulate non-rapid eye movement sleep in mice. Chowdhury S, Matsubara T, Miyazaki T, Ono D, Fukatsu N, Abe M, Sakimura K, Sudo Y, *Yamanaka A. **eLife** 8: e44928 (2019). doi: 10.7554/eLife.44928.
20. REM sleep-active MCH neurons are involved in forgetting hippocampus-dependent memories. Izawa S, Chowdhury S, Miyazaki T, Mukai Y, Ono D, Inoue R, Ohmura Y, Mizoguchi H, Kimura K, Yoshioka M, Terao A, Kilduff TS, *Yamanaka A. **Science** 365: 1308-1313 (2019). doi: 10.1126/science.aax9238.
21. オレキシン神経活動操作による機能解明. 山中章弘. **睡眠医療** 11: 19-25 (2017).

22. 光遺伝学による神経科学研究の新展開. 山中章弘. *医学のあゆみ* 262: 491-495 (2017).
23. 光遺伝学による睡眠覚醒の制御. 山中章弘. *生体の科学* 65: 484-485 (2017).
24. 睡眠のマニピュレーション-光遺伝学、薬理遺伝学を用いた睡眠覚醒の操作. 山中章弘. *医学のあゆみ* 263: 765-774 (2017).
25. 光遺伝学・薬理遺伝学を用いた睡眠覚醒調節メカニズムの解明. 山中章弘. *小児神経学の進歩* 47: 62-70 (2018).
26. オプトジェネティクス. 山中章弘. *Clinical Neuroscience* 36: 888-892 (2018).
27. DREADDS を用いた自由行動下の動物における神経活動操作. 犬東 歩, 山中章弘. *実験医学* 36: 2403-2408 (2018).
28. オレキシン神経活動操作による機能解明. 山中章弘. *睡眠医療* 11: 19-25 (2017).
29. 光遺伝学による神経科学研究の新展開. 山中章弘. *医学のあゆみ* 262: 491-495 (2017).
30. 光遺伝学による睡眠覚醒の制御. 山中章弘. *生体の科学* 65: 484-485 (2017).
31. 睡眠のマニピュレーション-光遺伝学、薬理遺伝学を用いた睡眠覚醒の操作. 山中章弘. *医学のあゆみ* 263: 765-774 (2017).
32. 神経系の基礎 (第 12 章). 山中章弘, 彼末一之, 能勢博. *やさしい生理学* (改訂第 7 版) 南江堂 pp. 203-217 (2017).
33. 光遺伝学・薬理遺伝学を用いた睡眠覚醒調節メカニズムの解明. 山中章弘. *小児神経学の進歩* 47: 62-70 (2018).
34. オプトジェネティクス. 山中章弘. *Clinical Neuroscience* 36: 888-892 (2018).
35. DREADDS を用いた自由行動下の動物における神経活動操作. 犬東 歩, 山中章弘. *実験医学* 36: 2403-2408 (2018).

公募研究 A03 高橋 真有

1. Brain stem neural circuits of horizontal and vertical saccade systems and their frame of reference. *Takahashi M, Shinoda Y. *Neuroscience* 392: 281-328 (2018). doi: 10.1016/j.neuroscience.2018.08.027.

公募研究 A03 木下 専

1. A CDC42EP4/septin-based perisynaptic glial scaffold facilitates glutamate clearance. Ageta-Ishihara N, Yamazaki M, Konno K, Nakayama H, Abe M, Hashimoto K, Nishioka T, Kaibuchi K, Hattori S, Miyakawa T, Tanaka K, Huda F, Hirai H, Hashimoto K, Watanabe M, Sakimura K, *Kinoshita M. *Nat Commun* 6:10090 (2015). doi:10.1038/ncomms10090.
2. Methods for immunoblot detection and high-resolution subcellular mapping of septin subunits in mammalian nervous systems. Parajuli LK, Ageta-Ishihara N, Ageta H, Fukazawa Y, *Kinoshita M. *Methods Cell Biol* 136: 285-294 (2016). doi: 10.1016/bs.mcb.2016.04.021.

3. Facilitation of axon outgrowth via a Wnt5a-CaMKK-CaMKIalpha pathway during neuronal polarization. #Horigane S, #Ageta-Ishihara N, Fujii H, Kinoshita M, *Takemoto-Kimura S, *Bito H. (#equal contribution) **Mol Brain** 9:8 (2016). doi: 10.1186/s13041-016-0189-3.
4. Septin7 regulates inner ear formation at an early developmental stage. Yoshida A, Katsuno T, Nakagawa T, Ito J, Omori K, Kinoshita M, *Yamamoto N. **Dev Biol** 419: 217–228 (2016). doi: 10.1016/j.ydbio.2016.09.012.
5. CDC42EP4, a perisynaptic scaffold protein in Bergmann glia, is required for glutamatergic tripartite synapse configuration. Ageta-Ishihara N, Konno K, Yamazaki M, Abe M, Sakimura K, Watanabe M, *Kinoshita M. **Neurochem Int** 119: 190-198 (2018). doi: 10.1016/j.neuint.2018.01.003.
6. Septin-dependent remodeling of cortical microtubule drives cell reshaping during epithelial wound healing. Shindo A, Audrey A, Takagishi M, Takahashi M, Wallingford JB, *Kinoshita M. **J Cell Sci** 131: 12 (2018). doi: 10.1242/jcs.212647.
7. A novel UBL3 modification influences protein sorting to small extracellular vesicles. Ageta H, Ageta-Ishihara N, Hitachi N, Karayel O, Onouchi T, Yamaguchi H, Kahyo T, Hatanaka K, Ikegami K, Yoshioka Y, Nakamura K, Kosaka N, Nakatani M, Uezumi A, Ide T, Tsutsumi Y, Sugimura H, Kinoshita M, Ochiya T, Mann M, Setou M, *Tsuchida K. **Nat Commun** 9: 3936 (2018). doi: 10.1038/s41467-018-06197-y.
8. Septins in the development and function of neuroglial network. *Ageta-Ishihara N, Kinoshita M. **Neurosci Res** *in press* (2019).
9. グルタミン酸輸送体の足場となり、クリアランスを促進するシナプス周囲グリア突起内の蛋白質複合体. 木下専. **日本生物学的精神医学会誌** 28: 84-87 (2017).
10. 神経ネットワークの形と機能を制御する細胞骨格系分子群 (19章). 木下専. **DOJIN BIOSCIENCE SERIES 28 脳神経化学 脳はいま化学の言葉でどこまで語れるか**(編集: 森泰生、尾藤晴彦) 京都廣川書店 pp. 204-211 (2018).

公募研究 A03 高田 昌彦

1. Reorganization of corticospinal tract fibers after spinal cord injury in adult macaques. *Nakagawa H, Ninomiya T, Yamashita T, Takada M. **Sci Rep** 5: 11986 (2015). doi: 10.1038/srep11986.
2. Treatment with the neutralizing antibody against repulsive guidance molecule-a promotes recovery from impaired manual dexterity in a primate model of spinal cord injury. *Nakagawa H, Ninomiya T, Yamashita T, Takada M. **Cereb Cortex** 29: 561-572 (2019). doi: 10.1093/cercor/bhx338.

3. Promoting functional recovery by inhibition of repulsive guidance molecule- α after spinal cord injury. *Nakagawa H, Takada M. **Neural Regen Res** 13: 981-982 (2018). doi: 10.4103/1673-5374.233437.

公募研究 A03 山下 俊英

1. A chromosome 16p13.11 microduplication causes hyperactivity through dysregulation of miR-484/protocadherin-19 signaling. Fujitani M, Zhang S, Fujiki R, Fujihara Y, *Yamashita T. **Mol Psychiatry** 22: 364-374 (2017). doi: 10.1038/mp.2016.106.
2. Developmental abnormality contributes to cortex-dependent motor impairments and higher intracortical current requirement in the reeler homozygous mutants. Nishibe M, Katsuyama Y, *Yamashita T. **Brain Struct Funct** 223: 2575-2587 (2018). doi: 10.1007/s00429-018-1647-8.
3. Class I histone deacetylase (HDAC) inhibitor CI-994 promotes functional recovery following spinal cord injury. Zhang S, Fujita Y, Matsuzaki R, *Yamashita T. **Cell Death Dis** 9: 460 (2018). doi: 10.1038/s41419-018-0543-8.
4. B-1a lymphocytes promote oligodendrogenesis during brain development. Tanabe S, *Yamashita T. **Nat Neurosci** 21: 506-516 (2018). doi: 10.1016/j.neures.2018.07.002.
5. Neuropilin-1-mediated pruning of corticospinal tract fibers is required for motor recovery after spinal cord injury. Nakanishi T, Fujita Y, *Yamashita T. **Cell Death Dis** 10: 67(2019). doi: 10.1038/s41419-019-1338-2.
6. Treatment with the neutralizing antibody against repulsive guidance molecule-a promotes recovery from impaired manual dexterity in a primate model of spinal cord injury. *Nakagawa H, Ninomiya T, Yamashita T, Takada M. **Cereb Cortex** 29: 561-572 (2019). doi: 10.1093/cercor/bhx338.
7. 脊髄損傷後のリハビリテーション効果のメカニズム. 山下俊英. **Clinical Neuroscience** 34: 242-243 (2016).
8. 中枢神経回路の修復. 山下俊英. 脳卒中病態学のススメ (編集: 下畑享良)、南山堂 pp. 26-28 (2018).

公募研究 A03 玉巻 伸章

1. Contribution of parvalbumin and somatostatin-expressing GABAergic neurons to slow oscillations and the balance in beta-gamma oscillations across cortical layers. Kuki T, Fujihara K, Miwa H, Tamamaki N, Yanagawa Y, *Mushiake H. **Front Neural Circuits** 9: 6 (2015). doi: 10.3389/fncir.2015.00006.
2. Specification of select hypothalamic circuits and innate behaviors by the embryonic patterning gene dbx1. Sokolowski K, Esumi S, Hirata T, Kamal Y, Tran T, Lam A, Oboti L,

- Brighthaupt SC, Zaghlula M, Martinez J, Ghimbovschi S, Knoblach S, Pierani A, Tamamaki N, Shah NM, Jones KS, *Corbin JG. **Neuron** 86: 403-16 (2015). doi: 10.1016/j.neuron.2015.03.022
3. Glutamate Decarboxylase 67 Deficiency in a Subset of GABAergic Neurons Induces Schizophrenia-Related Phenotypes. Fujihara K, *Miwa H, Kakizaki T, Kaneko R, Mikuni M, Tanahira C, Tamamaki N, Yanagawa Y. **Neuropsychopharmacology** 40: 2475-86 (2015). doi: 10.1038/npp.2015.117.
 4. Altered proliferative ability of neuronal progenitors in PlexinA1 mutant mice. Andrews WD, Davidson K, Tamamaki N, Ruhrberg C, Parnavelas JG. **J Comp Neurol** 524: 518-34 (2016). doi: 10.1002/cne.23806.
 5. Neural stem cells and neuro/gliogenesis in the central nervous system: understanding the structural and functional plasticity of the developing, mature, and diseased brain. Yamaguchi M, Seki T, Imayoshi I, Tamamaki N, Hayashi Y, Tatebayashi Y, Hitoshi S. **J Physiol Sci** 66: 197-206 (2016). doi: 10.1007/s12576-015-0421-4.

公募研究 A03 飛田 秀樹

1. Causal link between the cortico-rubral pathway and functional recovery through forced impaired limb use in rats with stroke. Ishida A, Isa K, Umeda T, Kobayashi K, Kobayashi K, Hida H, *Isa T. **J Neurosci** 36: 455-467 (2016). doi: 10.1523/JNEUROSCI.2399-15.2016.
2. A novel biosensor with high signal-to-noise ratio for real-time measurement of dopamine levels in vivo. Ishida A, Imamura A, Ueda Y, Shimizu T, Marumoto R, Jung CG, *Hida H. **J Neurosci Res** 96: 817-827 (2018). doi: 10.1002/jnr.24193.
3. Dynamic interaction between cortico-brainstem pathways during training-induced recovery in stroke model rats. Ishida A, Kobayashi K, Ueda Y, Shimizu T, Tajiri N, Isa T, *Hida H. **J Neurosci** 39: 7306-7320 (2019). doi: 10.1523/JNEUROSCI.0649-19.2019.

公募研究 A03 坪井 昭夫

1. Supersensitive detection and discrimination of enantiomers by dorsal olfactory receptors: evidence for hierarchical odour coding. *Sato T, Kobayakawa R, Kobayakawa K, Emura M, Itohara S, Kizumi M, Hamana H, Tsuboi A, Hirono J. **Sci Rep** 5: 14073 (2015). doi: 10.1038/srep14073.
2. Characterization of newborn interneurons in the mouse olfactory bulb using postnatal electroporation. Takahashi H, Yoshihara S, Asahina R, Tamada Y, *Tsuboi A. *Electroporation Methods in Neuroscience* (editor: Saito T), **Springer Protocols** 104: pp. 93-103 (2015).

3. A subtype of olfactory bulb interneurons is required for odor detection and discrimination behaviors. Takahashi H, Ogawa Y, Yoshihara S, Asahina R, Kinoshita M, Kitano T, Kitsuki M, Tatsumi K, Okuda M, Tatsumi K, Wanaka A, Hirai H, Stern PL, *Tsuboi A. **J Neurosci** 36: 8210-8227 (2016). doi: 10.1523/JNEUROSCI.2783-15.2016.
4. Molecular mechanisms regulating the dendritic development of newborn olfactory bulb interneurons in a sensory experience-dependent manner. Yoshihara S, Takahashi H, *Tsuboi A. **Front Neurosci** 9: 514 (2016). doi: 10.3389/fnins.2015.00514.
5. Supersensitive odor discrimination is controlled in part by initial transient interactions between the most sensitive dorsal olfactory receptors and G-proteins. *Sato T, Kobayakawa R, Kobayakawa K, Emura M, Itohara S, Kawasaki T, Tsuboi A, Matsumura H. **Receptors & Clinical Investigation** 3: e1117 (2016). doi: 10.14800/rci.1117.
6. Distorted coarse axon targeting and reduced dendrite connectivity underlie dysosmia after olfactory axon injury. Murai A, Iwata R, Fujimoto S, Aihara S, Tsuboi A, Muroyama Y, Saito T, Nishizaki K, *Imai T. **eNeuro** 3: ENEURO.0242-16.2016 (2016). doi: 10.1523/ENEURO.0242-16.2016
7. Evaluation of a filament perforation model for mouse subarachnoid hemorrhage using 7.0 Tesla MRI. *Muroi C, Kashiwagi Y, Rokugawa T, Tonomura M, Obata A, Nevzati E, Tsuboi A, Okuchi K, Mishima K, Abe K, Fujioka M. **J Clin Neurosci** 28: 141-147 (2016). doi: 10.1016/j.jocn.2015.10.045.
8. Olfactory avoidance test (Mouse). Takahashi H, *Tsuboi A. **Bio-Protocol** 7: e2153 (2017). doi: 10.21769/BioProtoc.2153.
9. Olfactory habituation-dishabituation test (Mouse). Takahashi H, *Tsuboi A. **Bio-Protocol** 7: e2154 (2017). doi: 10.21769/BioProtoc.2154.
10. The functional role of olfactory bulb granule cell subtypes derived from embryonic and postnatal neurogenesis. Takahashi H, Yoshihara S, *Tsuboi A. **Front Mol Neurosci** 11: 229 (2018). doi: 10.3389/fnmol.2018.00229.
11. 転写因子 Npas4 による神経活動依存的なシナプス形成の制御機構. 吉原誠一, 坪井昭夫. **生化学** 88: 220-224 (2016).
12. 嗅覚系における CO2 センシングの分子機構. 高橋弘雄, 坪井昭夫. **Journal of Japan Association on Odor Environment** 46: 209-217 (2015).
13. 嗅球介在ニューロンのサブタイプが匂いの検出と識別という嗅覚行動に必要な役割を果たす. 高橋弘雄, 坪井昭夫. **Aroma Research** 17: 336-337 (2016).
14. 内在性の神経回路再編機構の理解に基づく革新的な脳梗塞治療法の開発. 坪井昭夫, 高橋弘雄. **Medical Science Digest** 45: 152-154 (2019).
15. 嗅球における特定の介在ニューロンの機能的な役割. 高橋弘雄, 坪井昭夫. **The Japanese Journal of Taste and Smell Research** 26: 3-8 (2019).

公募研究 A03 武内 恒成

1. Claudin-21 has a paracellular channel role at tight junctions. Tanaka H, Yamamoto Y, Kashihara H, Yamazaki Y, Tani K, Fujiyoshi Y, Mineta K, *[Takeuchi K](#), Tamura A, *Tsukita S. **Mol Cell Biol** 36: 954-64 (2016). doi: 10.1128/MCB.00758-15.
2. A newly identified mouse hypothalamic area having bidirectional neural connections with the lateral septum: the perifornical area of the anterior hypothalamus rich in chondroitin sulfate proteoglycans. Horii-Hayashi N, Sasagawa T, Hashimoto T, Kaneko T, [Takeuchi K](#), *Nishi M. **Eur J Neurosci** 42: 2322-34 (2015). doi: 10.1111/ejn.13024.
3. Extracellular signals induce glycoprotein M6a clustering of lipid rafts and associated signaling molecules. Honda A, Ito Y, Takahashi-Niki K, Matsushita N, Nozumi M, Tabata H, [Takeuchi K](#), *Igarashi M. **J Neurosci** 37: 4046-4064 (2017). doi: 10.1523/JNEUROSCI.3319-16.2017.
4. Lifespan extension by peroxidase and dual oxidase-mediated ROS signaling through pyrroloquinoline quinone in *C. elegans*. Sasakura H, Moribe H, Nakano M, Ikemoto K, [Takeuchi K](#), Mori I. **J Cell Sci** 130: 2631-2643 (2017). doi: 10.1242/jcs.202119.
5. Chondroitin sulfate is required for onset and offset of critical period plasticity in visual cortex. Hou X, Yoshioka N, Tsukano H, Sakai A, Miyata S, Watanabe Y, Yanagawa Y, Sakimura K, [Takeuchi K](#), Kitagawa H, Hensch TK, Shibuki K, Igarashi M, *Sugiyama S. **Sci Rep** 7: 12646 (2017). doi: 10.1038/s41598-017-04007-x.
6. Abnormalities in perineuronal nets and behavior in mice lacking CSGalNacT1, a key enzyme in chondroitin sulfate synthesis. Yoshioka N, Miyata S, Tamada A, Watanabe Y, Kawasaki A, Kitagawa H, Takao K, Miyakawa T, [Takeuchi K](#), *Igarashi M. **Mol Brain** 10: 47 (2017). doi: 10.1186/s13041-017-0328-5.
7. Growth cone phosphoproteomics reveals that GAP-43 phosphorylated by JNK is a marker of axon growth and regeneration. Kawasaki A, Okada M, Tamada A, Okuda S, Nozumi M, Ito Y, Kobayashi D, Yamasaki T, Yokoyama R, Shibata T, Nishina H, Yoshida Y, Fujii Y, *[Takeuchi K](#), *Igarashi M. **iScience** 4: 190-203 (2018). doi: 10.1016/j.isci.2018.05.019.
8. Increased synthesis of chondroitin sulfate proteoglycan promotes adult hippocampal neurogenesis in response to enriched environment. Yamada J, Nadanaka S, Kitagawa H, *[Takeuchi K](#), *Jinno S. **J Neurosci** 38: 8496-8513 (2018). doi: 10.1523/JNEUROSCI.0632-18.2018.
9. Roles of CSGalNacT1, a key enzyme in regulation of CS synthesis, in neuronal regeneration and plasticity. Igarashi M, *[Takeuchi K](#). **Neurochem Int** 119: 77-83 (2018). doi: 10.1016/j.neuint.2017.10.001.
10. Craniofacial abnormality with skeletal dysplasia in mice lacking chondroitin sulfate N-acetylgalactosaminyltransferase-1. Ida-Yonemochi H, Morita W, Sugiura N, Kawakami R,

Morioka Y, Takeuchi Y, Sato T, Shibata S, Watanabe H, Imamura T, Igarashi M, Ohshima H, *[Takeuchi K](#). **Sci Rep** 8: 17134 (2018).

11. Amelioration of neuronal injury by the expressional regulation of the glycosaminoglycan. [Takeuchi K](#). *生化学* 87: 744-8 (2015).

公募研究 A03 佐野 裕美

1. Zonisamide reduces nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration in a mouse genetic model of Parkinson's disease. [Sano H](#), Murata M, *Nambu A. **J Neurochem** 134: 371-381 (2015). doi: 10.1111/jnc.13116.
2. Survival of corticostriatal neurons by Rho/Rho-kinase signaling pathway. *Kobayashi K, [Sano H](#), Kato S, Kuroda K, Nakamuta S, Isa T, Nambu A, Kaibuchi K, Kobayashi K. **Neurosci Lett** 630: 45-52 (2016). doi: 10.1016/j.neulet.2016.07.020.
3. Characterization of novel dystonia musculorum mutant mice: Implications for central nervous system abnormality. Horie M, Mekada K, [Sano H](#), Kikkawa Y, Chiken S, Someya T, Saito K, Hossain MI, Nameta M, Abe K, Sakimura K, Ono K, Nambu A, Yoshiki A, *Takebayashi H. **Neurobiol Dis** 96: 271-283 (2016). doi:10.1016/j.nbd.2016.09.016.
4. Dysfunction of ventrolateral striatal dopamine receptor type 2-expressing medium spiny neurons impairs instrumental motivation. Tsutsui-Kimura I, Takiue H, Yoshida K, Xu M, Yano R, Ohta H, Nishida H, Bouchekioua Y, Okano H, Uchigashima M, Watanabe M, Takata N, Drew MR, [Sano H](#), Mimura M, *Tanaka KF. **Nat Commun** 8: 14304 (2017). doi:10.1038/ncomms14304.
5. Optogenetic activation of the sensorimotor cortex reveals "local inhibitory and global excitatory" inputs to the basal ganglia. Ozaki M, [Sano H](#), Sato S, Ogura M, Mushiake H, Chiken S, Nakao N, *Nambu A. **Cereb Cortex** 27: 5716-5726 (2017). doi: 10.1093/cercor/bhx234.
6. Striatonigral direct pathway activation is sufficient to induce repetitive behaviors. *Bouchekioua Y, Tsutsui-Kimura I, [Sano H](#), Koizumi M, Tanaka KF, Yoshida K, Kosaki Y, Watanabe S, Mimura M. **Neurosci Res** 132: 53-57 (2018). doi: 10.1016/j.neures.2017.09.007.
7. Monitoring and updating of action selection for goal-directed behavior through the striatal direct and indirect pathways. Nonomura S, Nishizawa K, Sakai Y, Kawaguchi Y, Kato S, Uchigashima M, Watanabe M, Yamanaka K, Enomoto K, Chiken S, [Sano H](#), Soma S, Yoshida J, Samejima K, Ogawa M, Kobayashi K, Nambu A, *Isomura Y, *Kimura M. **Neuron** 99: 1302-1314 (2018). doi: 10.1016/j.neuron.2018.08.002.
8. New neurons use Slit-Robo signaling to migrate through the glial meshwork and approach a lesion for functional regeneration. Kaneko N, #Herranz-Pérez V, #Otsuka T, #[Sano H](#),

- #Ohno N, Omata T, Nguyen HB, Thai TQ, Nambu A, Kawaguchi Y, García-Verdugo JM, *Sawamoto K. (#equal contribution) **Sci Adv** 4: eaav0618 (2018). doi: 10.1126/sciadv.aav0618.
9. Sensory nerve supports epithelial stem cell function in healing of corneal epithelium in mice the role of trigeminal nerve transient receptor potential vanilloid4. Okada Y, Sumioka T, Ichikawa K, Sano H, Nambu A, Kobayashi K, Uchida K, Suzuki Y, Tominaga M, Reinach PS, Hirai SI, Jester JV, Miyajima M, Shirai K, Iwanishi H, Kao WW, Liu CY, *Saika S. **Lal Invest** 99: 210-230 (2019). doi:10.1038/s41374-018-0118-4.
 10. The effects of zonisamide on L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease model mice. Sano H, *Nambu A. **Neurochem Int** 124: 171-180 (2019). doi: 10.1016/j.neuint.2019.01.011.

公募研究 A03 福土 審

1. Influence of uncertain anticipation on brain responses to aversive rectal distension in patients with irritable bowel syndrome. *Kano M, Muratsubaki T, Morishita J, Kono K, Mugikura S, Takase K, Ly HG, Dupont P, Van Oudenhove L, *Fukudo S. **Psychosom Med** 79: 988-999 (2017). doi: 10.1097/PSY.0000000000000484.
2. Understanding neurogastroenterology from neuroimaging perspective: a comprehensive review of functional and structural brain imaging in functional gastrointestinal disorders. *Kano M, Dupont P, Aziz Q, Fukudo S. **J Neurogastroenterol Motil** 24: 512-527 (2018). doi: 10.5056/jnm18072.
3. Psycho-gastroenterology. Shoji T, Endo Y, Fukudo S. Functional dyspepsia. Evidences in Pathophysiology and Treatment (eds: Tominaga K, Kusunoki H) Springer Nature Singapore, pp. 105-115 (2018).

公募研究 A03 上野 将紀

1. Skilled movements require non-apoptotic Bax/Bak pathway-mediated corticospinal circuit reorganization. Gu Z, Serradj N, Ueno M, Liang M, Li J, Baccei ML, *Martin JH, *Yoshida Y. **Neuron** 94: 626-641 (2017). doi: 10.1016/j.neuron.2017.04.019.
2. Control of species-dependent cortico-motoneuronal connections underlying manual dexterity. Gu Z, Kalambogias J, Yoshioka S, Han W, Li Z, Imamura Kawasawa Y, Pochareddy S, Li Z, Liu F, Xu X, Wijeratne SHR, Ueno M, Blatz E, Salomone J, Kumanogoh A, Rasin MR, Gebelein B, Weirauch MT, Sestan N, *Martin JH, *Yoshida Y. **Science** 357: 400-404 (2017). doi: 10.1126/science.aan3721.

3. MARCKSL1 regulates spine formation in the amygdala and controls the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and anxiety-like behaviors. *Tanaka T, Shimizu S, Ueno M, Fujihara Y, Ikawa M, Miyata S. **EBioMedicine** 30: 62-73 (2018). doi: 10.1016/j.ebiom.2018.03.018.
4. Corticospinal circuits from the sensory and motor cortices differentially regulate skilled movements through distinct spinal interneurons. *Ueno M, Nakamura Y, Li J, Gu Z, Niehaus J, Maezawa M, Crone SA, Goulding M, Baccei ML, *Yoshida Y. **Cell Rep** 23: 1286-1300 (2018). doi:10.1016/j.celrep.2018.03.137.
5. Dual functions of microglia in the formation and refinement of neural circuits during development. Konishi H, Kiyama H, *Ueno M. **Int J Dev Neurosci** 77: 18-25 (2019). doi: 10.1016/j.ijdevneu.2018.09.009.
6. 障害による神経回路の再編と機能の回復. 上野将紀. ライフサイエンス領域融合レビュー 6: e003 (2017).
7. ミクログリアと脳発達. 上野将紀. **BRAIN and NERVE** 69: 985-997 (2017).
8. 脳・脊髄の障害による神経-免疫制御システムの破綻. 上野将紀. **実験医学** 36: 370-376 (2018).

公募研究 A03 古屋敷 智之

1. Dopamine D1 receptor subtype mediates acute stress-induced dendritic growth in excitatory neurons of the medial prefrontal cortex and contributes to suppression of stress susceptibility in mice. Shinohara R, Taniguchi M, Ehrlich AT, Yokogawa K, Deguchi Y, Cherasse Y, Lazarus M, Urade Y, Ogawa A, Kitaoka S, Sawa A, Narumiya S, *Furuyashiki T. **Mol Psychiatry** 23: 1717-1730 (2018). doi: 10.1038/mp.2017.177.
2. EP2 receptor plays pivotal roles in generating mechanical hyperalgesia after lengthening contractions. Ota H, Katanosaka K, Murase S, Furuyashiki T, Narumiya S, *Mizumura K. **Scand J Med Sci Sports** 28: 826-833 (2018). doi: 10.1111/sms.12954.
3. Depressive-like behaviors are regulated by NOX1/NADPH oxidase by redox modification of NMDA receptor 1. Ibi M, Liu J, Arakawa N, Kitaoka S, Kawaji A, Matsuda KI, Iwata K, Matsumoto M, Katsuyama M, Zhu K, Teramukai S, Furuyashiki T, *Yabe-Nishimura C. **J Neurosci** 37: 4200-4212 (2017). doi: 10.1523/JNEUROSCI.2988-16.2017.
4. The innate immune receptors TLR2/4 mediate repeated social defeat stress-induced social avoidance through prefrontal microglial activation. Nie X, Kitaoka S, Tanaka K, Segi-Nishida E, Imoto Y, Ogawa A, Nakano F, Tomohiro A, Nakayama K, Taniguchi M, Mimori-Kiyosue Y, Kakizuka A, Narumiya S, *Furuyashiki T. **Neuron** 99: 464-479 (2018). doi: 10.1016/j.neuron.2018.06.035.
5. Repeated social defeat stress impairs attentional set shifting irrespective of social avoidance and increases female preference associated with heightened anxiety. Higashida S, Nagai H,

- Nakayama K, Shinohara R, Taniguchi M, Nagai M, Hikida T, Yawata S, Ago Y, Kitaoka S, Narumiya S, [*Furuyashiki T](#). **Sci Rep** 8: 10454 (2018). doi: 10.1038/s41598-018-28803-1.
6. Ulk2 controls cortical excitatory-inhibitory balance via autophagic regulation of p62 and GABAA receptor trafficking in pyramidal neurons. Sumitomo A, Yukitake H, Hirai K, Horike K, Ueta K, Chung Y, Warabi E, Yanagawa T, Kitaoka S, [Furuyashiki T](#), Narumiya S, Hirano T, Niwa M, Sibille E, Hikida T, Sakurai T, Ishizuka K, [*Sawa A](#), [*Tomoda T](#). **Hum Mol Genet** 27: 3165-3176 (2018). doi: 10.1093/hmg/ddy219.
 7. Social defeat stress induces phosphorylation of extracellular signal-regulated kinase in the leptomeninges in mice. Okamura S, Nagai H, Numa C, Nagai M, Shinohara R, [*Furuyashiki T](#). **Neuropsychopharmacol Rep** 39: 134-139 (2019). doi: 10.1002/npr2.12051.
 8. Tryptophan-tyrosine dipeptide improves memory modulating the dopamine system. [*Ano Y](#), Ayabe T, Ohya R, Kondo K, Kitaoka S, [Furuyashiki T](#). **Nutrients** 11: 348 (2019). doi: 10.3390/nu11020348.
 9. Iso- α -acids, the bitter components of beer, improve hippocampus-dependent memory through vagus nerve activation. [*Ano Y](#), Hoshi A, Ayabe T, Ohya R, Uchida S, Yamada K, Kondo K, Kitaoka S, [Furuyashiki T](#). **FASEB J** 33: 4987-4995 (2019). doi: 10.1096/fj.201801868RR.
 10. Roles of multiple lipid mediators in stress and depression. [*Furuyashiki T](#), Akiyama S, Kitaoka S. **Int Immunol** 31: 579-587 (2019). doi: 10.1093/intimm/dxz023.
 11. Neural mechanisms underlying adaptive and maladaptive consequences of stress: Roles of dopaminergic and inflammatory responses. [*Furuyashiki T](#), Kitaoka S. **Psychiatry Clin Neurosci** 73: 669-675 (2019). doi: 10.1111/pcn.12901.
 12. Improvement of PTSD-like behavior by the forgetting effect of hippocampal neurogenesis enhancer memantine in a social defeat stress paradigm. Ishikawa R, Uchida C, Kitaoka S, [Furuyashiki T](#), [*Kida S](#). **Mol Brain** 12: 68 (2019). doi: 10.1186/s13041-019-0488-6.
 13. Leucine-histidine dipeptide attenuates microglial activation and emotional disturbances induced by brain inflammation and repeated social defeat stress. [*Ano Y](#), Kita M, Kitaoka S, [Furuyashiki T](#). **Nutrients** 11: 2161 (2019). doi: 10.3390/nu11092161.
 14. アラキドン酸. 轟翔、永井裕崇、北岡志保、[古屋敷智之](#). 脳科学辞典 (編集: 林康紀ら) (2016).
 15. ストレス・うつにおける炎症反応の役割. 北岡志保、[古屋敷智之](#). **ファルマシア** 53: 681-685 (2017).
 16. ストレスによる情動変容の誘導における炎症の役割. 北岡志保、[古屋敷智之](#). **心身医学** 57: 922-928 (2017).

17. ストレス抵抗性における内側前頭前皮質ドパミン系の役割と神経細胞形態変化の関与. 谷口将之, 篠原亮太, 古屋敷智之. **日本生物学的精神医学会誌** 29: 27-33 (2018).
18. ストレスによる脳内炎症：現在の理解と今後の展望. 北岡志保, 古屋敷智之. **炎症と免疫** 26: 73-77 (2018).
19. ストレスによる脳組織リモデリング：神経形態変化と炎症反応. 永井裕崇, 古屋敷智之. **Clinical Neuroscience** 36: 1421-1424 (2018).

公募研究 A03 船戸 弘正

1. Neurotransmitters and neuropeptides in gonadal steroid receptor-expressing cells in medial preoptic area subregions of the male mouse. Tsuneoka Y, Yoshida S, Takase K, Oda S, Kuroda M, *Funato H. **Sci Rep** 7: 9809 (2017). doi: 10.1038/s41598-017-10213-4.
2. Moxd1 is a marker for sexual dimorphism in the medial preoptic area, bed nucleus of the stria terminalis and medial amygdala. Tsuneoka Y, Tsukahara S, Yoshida S, Takase K, Oda S, Kuroda M, *Funato H. **Front Neuroanat** 11: 26 (2017). doi: 10.3389/fnana.2017.00026.
3. A single phosphorylation site of SIK3 regulates daily sleep amounts and sleep need in mice. Honda T, Fujiyama T, Miyoshi C, Ikkyu A, Hotta-Hirashima N, Kanno S, Mizuno S, Sugiyama F, Takahashi S, *Funato H, *Yanagisawa M. **Proc Natl Acad Sci USA** 115: 10458-10463 (2018). doi: 10.1073/pnas.1810823115.
4. Ablation of central serotonergic neurons decreased REM sleep and attenuated arousal response. Iwasaki K, Komiya H, Kakizaki M, Miyoshi C, Abe M, Sakimura K, *Funato H, *Yanagisawa M. **Front Neurosci** 12: 535 (2018). doi: 10.3389/fnins.2018.00535.
5. Mechanisms of hepatic steatosis and insulin resistance induced by sleep deprivation in mice. Shigiyama F, *Kumashiro N, Igarashi H, Yoshikawa F, Kakehi S, Tsuneoka Y, Funato H, Hirose T. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 315: E848-858 (2018). doi: 10.1152/ajpendo.00072.2018.
6. Corticotropin-releasing factor receptor 1 in the anterior cingulate cortex mediates maternal absence-induced attenuation of transport response in mouse pups. *Yoshida S, Ohnishi R, Tsuneoka Y, Yamamoto-Mimura Y, Muramatsu R, Kato T, *Funato H, *Kuroda KO. **Front Cell Neurosci** 12: 204 (2018). doi: 10.3389/fncel.2018.00204.
7. Forebrain Ptf1a is required for sexual differentiation of the brain. Fujiyama T, Miyashita S, Tsuneoka Y, Kanemaru K, Kakizaki M, Kanno S, Ishikawa Y, Yamashita M, Owa T, Nagaoka M, Kawaguchi Y, Yanagawa Y, Magnuson MA, Shibuya A, Nabeshima Y, Yanagisawa M, *Funato H, *Hoshino M. **Cell Rep** 24: 79-94 (2018). doi: 10.1016/j.celrep.2018.06.010.
8. Quantitative phosphoproteomic analysis of the molecular substrates of sleep need. Wang Z, Ma J, Miyoshi C, Li Y, Sato M, Ogawa Y, Lou T, Ma C, Gao X, Lee C, Fujiyama T, Yang X,

- Zhou S, Hotta-Hirashima N, Klewe-Nebenius D, Ikkyu A, Kakizaki M, Kanno S, Cao L, Takahashi S, Peng J, Yu Y, *Funato H, *Yanagisawa M, Qinghua *Liu Q. **Nature** 558:435-439 (2018). doi: 10.1038/s41586-018-0218-8.
9. Large-scale forward genetics screening identifies Trpa1 as a chemosensor for predator odor-evoked innate fear behaviors. Wang Y, Cao L, Lee CY, Matsuo T, Wu K, Asher G, Tang L, Saitoh T, Russell J, Klewe-Nebenius D, Wang L, Soya S, Hasegawa E, Chérasse Y, Zhou J, Li Y, Wang T, Zhan X, Miyoshi C, Irukayama Y, Cao J, Meeks JP, Gautron L, Wang Z, Sakurai K, Funato H, Sakurai T, Yanagisawa M, Nagase H, Kobayakawa R, *Kobayakawa K, *Beutler B, *Liu Q. **Nat Commun** 9: 2041 (2018). doi: 10.1038/s41467-018-04324-3.
 10. Immunolocalization of muscarinic M1 receptor in the rat medial prefrontal cortex. *Oda S, Tsuneoka Y, Yoshida S, Adachi-Akahana S, Ito M, Kuroda M, Funato H. **J Comp Neurol** 526: 1329-1350 (2018). doi: 10.1002/cne.24409.
 11. Sleep/wakefulness behaviors in mice during pregnancy and pregnancy-associated hypertensive mice. Komiya H, Miyoshi C, Iwasaki K, Hotta-Hirashima N, Ikkyu A, Kanno S, Honda T, Gosho M, Hamada H, Satoh T, Fukamizu A, *Funato H, *Yanagisawa M. **Sleep** 41: 1-14 (2018). doi: 10.1093/sleep/zsx209.
 12. Methodology and theoretical basis of forward genetic screening for sleep/wakefulness in mice. Miyoshi C, Kim SJ, Ezaki T, Ikkyu A, Hotta-Hirashima N, Kanno S, Kakizaki M, Yamada M, Wakana S, *Yanagisawa M, *Funato H. **Proc Natl Acad Sci USA** 116: 16062-16067 (2019). doi: 10.1073/pnas.1906774116.
 13. Differential roles of each orexin receptor signaling in obesity. Kakizaki M, Tsuneoka Y, Takase K, Kim SJ, Choi J, Ikkyu A, Abe M, Sakimura K, *Yanagisawa M, *Funato H. **iScience** 20: 1-13 (2019). doi: 10.1016/j.isci.2019.09.003.
 14. 睡眠のフォワード・ジェネティクス. 船戸弘正. **分子精神医学** 18: 203-208 (2018).
 15. 睡眠のフォワード・ジェネティクス研究. 船戸弘正. **医薬ジャーナル** 54: 91-95 (2018).
 16. 宇宙環境における睡眠問題の解決. 長瀬博, 北川博之, 船戸弘正, 阿部高志, 小久保利雄. **生体の科学** 69: 138-141 (2018).

【メディア報道等】

計画研究 A01 小林 和人

1. 「場所の記憶」と「物体の記憶」:2神経細胞の役割解明, 福島民友, 2015年8月7日
2. 「アルツハイマー型認知症:新薬や治療法開発に光」, 福島民報, 2015年8月7日
- 3 「学習や経験に基づく行動をコントロール:脳の仕組み発見」, 福島民報, 2018年3月6日
5. 「脳神経細胞の機能解明:学習に基づく行動を操作」, 福島民友, 2018年3月6日
6. 「行動感作形成における側坐核 D1R/D2R 陽性細胞の役割について」, 福島医大 HP:
<http://www.fmu.ac.jp/home/molgenet/news-520>, 2015年10月7日
7. 「逆行性遺伝子導入効率をさらに高めた融合糖タンパク質 E 型変異体の開発」, 福島医大 HP: <https://www.fmu.ac.jp/home/molgenet/news-834>, 2018年11月2日

計画研究 A01 尾上 浩隆

1. 「脳損傷によって失われた運動機能を肩代わりする脳の変化を解明ー脳から学んだリハビリの開発につながる発見ー」, 産業総合研究所 HP:
http://www.aist.go.jp/aist_j/press_release/pr2015/pr20150107/pr20150107.html, 2015年1月7日
2. 「やる気や頑張りがリハビリテーションによる運動機能回復に大切であることを脳科学的に証明」, 生理学研究所 HP: http://www.nips.ac.jp/release/2015/10/post_306.html, 2015年10月2日
3. 「片頭痛の痛みを可視化する脳機能画像解析法」, 理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センターHP: <http://www.clst.riken.jp/ja/topics/research/0422cui/>, 2015年4月22日
4. 「片頭痛発作の前兆をリアルタイム光学計測で可視化」, 理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センターHP: <http://www.clst.riken.jp/ja/topics/research/150414cui/>, 2015年4月14日
5. 「ドーパミン受容体の機能に新視点ードーパミン受容体 D1R・D2R 発現抑制の視認知学習機能への影響」, 理化学研究所 HP: http://www.riken.jp/pr/press/2016/20161108_1/, 2016年11月8日
6. 「側坐核は脊髄損傷後の運動機能回復に関与している」, Japanese Scientists in Science 2015、Science 2016, pp. 60 (2016).
7. 「期待感痛みを和らげるープラセボ効果の神経生物学的な基盤の解明ー」, 理化学研究所 HP: http://www.riken.jp/pr/press/2018/20181105_2/, 2018年11月5日
8. 「プラセボの鎮痛効果にはミューオピオイド受容体に関与している」, 財経新聞, 2018年11月8日
9. 「期待感で痛みが和らぐ「プラセボ効果」はなぜ起こる」, Newton, 2019年2月号

計画研究 A01 小池 康晴

1. 「自然な動き6本足ロボ 東工大 新制御方式開発」, 科学新聞, 2018年3月23日
2. 「昆虫の複雑な動きを再現 東工大など 6本脚ロボ制御技術」, 日経産業新聞, 2018年3月26日
3. 「アリのような動きをする六脚ロボットを制御」, 子供の科学, 2018年5月10日
4. 「脳波のような複雑な信号を読み解く新手法」,
東工大 HP: <https://www.titech.ac.jp/news/2019/044076.html>, 2019年4月9日

計画研究 A02 磯村 宜和

1. 「世界初 脳領域間の信号を一気に観測」, 科学新聞, 2017年2月10日
2. 「大脳基底核の意思決定機構解明」, 科学新聞, 2018年8月31日

計画研究 A02 藤山 文乃

1. 「脳組織10倍くつきり 生理学研 電子顕微鏡で新手法」, 読売新聞, 2018年2月7日
2. 「高解像度で神経回路解析 電子顕微鏡利用 生理学研が新技術」, 日刊工業新聞,
2018年2月22日
3. 「脳内神経立体画像に 生理研グループ、観察技術開発 局所的構造異常解析へ」, 毎日新聞, 2018年3月30日

計画研究 A03 伊佐 正

1. 「脳出血まひ 改善なぜ? リハビリすると神経に新ルート」, 朝日新聞, 2016年1月14日、
(その他、全国47紙で報道)
2. 「解明 リハビリはなぜ効く?」, CBC テレビ「イッポウ」, 2016年1月18日

計画研究 A03 相澤 秀紀

1. 「うつ病の症状に似た行動異常を引き起こすグリア細胞群をマウスで発見—うつ病の診断
や新たな治療薬の開発に拍車—」, 東京医科歯科大学 HP:
<http://www.tmd.ac.jp/archive-tmdu/kouhou/20141203>, 2014年11月26日

公募研究 A01 佐々木 拓哉

1. 「東大、作業記憶(ワーキングメモリ)の脳メカニズムを解明」, 日本経済新聞, 2018年4月
24日

公募研究 A01 櫻井 武

1. 「脳細胞 体内時計を安定」, 北國新聞, 2015年3月5日
2. 「眠る女」(エッセイ), 日経回廊6, 2016年2月発行

3. 「カラダと脳に効く睡眠講座」, ターザン, 2016年9月22日号
4. 「ナルコレプシー」, NHK E テレビ・ハートネットTV (山田賢治のメンタルヘルス入門), 2016年2月2日
5. 「動物はなぜ眠るのか〜睡眠の科学〜」, E テレ・地球ドラマチック(監修), 2016年4月16日

公募研究 A01 小坂田 文隆

1. 「網膜再生治療に向けた新規幹細胞由来網膜細胞作成法の開発と創薬への応用」, 薬事日報, 2016年3月18日
2. 「新手法の確立で眼科領域の再生医療のブレークスルーを目指す」, 超異分野学会 (リバネス) 情報誌, 2017年3月号

公募研究 A01 井上 謙一

1. 「サルの脳神経 光で操作」, 日本経済新聞, 2016年9月22日
2. 「光で脳刺激 神経操る」, 読売新聞, 2016年10月26日
3. 「超の世界・霊長類の脳神経回路を光で操作」, 自動車技術, 2016年3月号
4. 「光の刺激で脳神経の操作に成功」, 関西テレビ, 2016年9月22日
5. 「霊長類で初 脳に光当て神経回路を操作」, 京都大学 CLOCK (UNN 関西学生報道連盟), 2016年10月26日

公募研究 A01 小山内 実

1. 「生体の視覚系に学ぶ内視鏡システムの開発 脳の活動を観察する極微細蛍光内視鏡システム」, Newton, 2017年7月号.

公募研究 A01 谷本 拓

1. 「ハエで知る脳の基本原理」, 読売新聞, 2018年11月25日

公募研究 A02 八尾 寛

1. 「東北大学、細胞/臓器/個体を自在に光らせる！世界初の赤色蛍光レポーターラット」, 日経バイオテック, 2016年5月23日
2. 「He may have invented one of neuroscience's biggest advances. But you've never heard of him」, STAT Newsletter, 2016年9月1日
3. 「脳を光で自在に制御 光遺伝学、東北大など研究進む」, 日経新聞電子版, 2016年8月1日
4. 「反射運動に可変性をもたらす神経回路の新たな発見」, 日経バイオテック, 2016年6月15日

公募研究 A02 船水 章大

1. 「自分の位置推定する脳回路 マウスで証明」, 日刊工業新聞, 2016年9月20日
2. 「脳内のカーナビ機能確認」, 沖縄タイムス, 2016年9月20日
3. 「マウス脳内にカーナビと同じ原理」, 科学新聞, 2016年10月7日
4. “How the brain deals with limited sensory input”, Medical Xpress:
<https://medicalxpress.com/news/2016-09-brain-limited-sensory.html>, 2016年9月20日
5. “Avanzan en la comprensión del mecanismo neural de la simulación mental”, Innovaticias:
<https://www.ecoticias.com/tecnologia-verde/170530/Avanzan-comprension-mecanismo-neural-simulacion-mental>, 2016年9月20日
6. “Finding your way around in an uncertain world”, Scienmag: <http://scienmag.com/finding-way-around-uncertain-world/>, 2016年9月20日
7. “Finding your way around in an uncertain world”, Science Daily:
<https://www.sciencedaily.com/releases/2016/09/160919120755.htm>, 2016年9月19日

公募研究 A02 岩里 琢治

1. 「脊髄の神経混線 遺伝子が”関所”守る」, 静岡新聞, 2017年7月26日
2. 「脊髄の神経混線 遺伝子が”関所”守る」, 伊豆日日, 2017年7月28日
3. 「単一神経細胞の標識と同時に遺伝子をノックアウトできるシステム」, マイナビニュース:
<https://news.mynavi.jp/article/20161025-a071/>, 2016年10月25日
4. 「脊髄の神経混線 遺伝子が”関所”守る」, QLifePro:
<http://www.qlifepro.com/news/20170728/mechanism-to-protect-midline-barriers.html>,
2017年7月28日
5. 「遺伝研、赤ちゃんマウスの神経回路で新しいタイプの自発神経活動を発見」, マイナビニュース: <https://news.mynavi.jp/article/20180109-563968/>, 2018年1月9日

公募研究 A02 松崎 政紀

1. 「生きたマウスの脳活動、8Kカメラで撮影成功 東大」, 日刊工業新聞, 2018年5月30日
2. 「脳の離れた神経細胞、同時観察する装置開発 東大の研究グループ」, 日本経済新聞, 2018年9月4日
3. 「8K スーパーハイビジョンカメラによって生きたマウスの脳活動を大規模に計測することに成功」, NHK ニュース おはよう日本, 2018年5月30日
4. 「東大ら、2光子顕微鏡で霊長類の多細胞活動を長期・同時計測」, OPTRONICS オンラインニュース, 2018年5月16日
5. 「霊長類モデルの大脳皮質で、運動中の多細胞活動の長期間・同時計測に成功—東大大学院ら」, QLife Pro 医療 NEWS, 2018年5月17日

6. 「東大、8K スーパーハイビジョンカメラによって生きたマウスの脳活動を大規模に計測することに成功」、日本経済新聞, 2018年5月29日
7. 「東大ら、8K で脳活動の大規模ライブイメージングに成功」、OPTRONICS オンラインニュース, 2018年5月30日
8. 「8K スーパーハイビジョンカメラで生きたマウスの脳活動を大規模に計測」、MONOist, 2018年6月18日
9. 「東大など、運動学習において視床から大脳皮質へ時間変化の異なる2種類のシグナルを発見」、日本経済新聞, 2018年8月31日
10. 「離れた脳部位を同時観察=既存顕微鏡を広視野に一東大など」、時事ドットコム, 2018年9月3日
11. 「東大など、離れた脳領域の神経活動の大規模同時計測に成功」、日本経済新聞, 2018年9月3日

公募研究 A02 小川 園子

1. 「性ステロイドホルモンによる社会行動神経ネットワーク機能の制御」、科研費ニュース 2017年度 Vol. 3 生物系,
http://www.jsps.go.jp/j-grantsinaid/22_letter/data/news_2017_vol3/p14.pdf

公募研究 A02 宮道 和成

1. 「「愛」と「死」は隣り合わせ マウス神経回路で判明」、朝日新聞, 2017年6月24日
2. 「食べないで...マウス、ラットの性フェロモン感知し防御」、朝日新聞, 2018年3月31日

公募研究 A02 能瀬 聡直

1. 「東大、動物の行動選択を担う神経回路メカニズムを解明」、日本経済新聞電子版、2017年12月1日

公募研究 A02 大塚 稔久

1. 「視覚保つタンパク質確認 山梨大など網膜疾患治療に光」、山梨日日新聞, 2018年9月17日
2. 「インスリンを効率良く血管方向に分泌させる仕組みを発見 ~糖尿病治療の新たな標的となる可能性~」、山梨日日新聞, 2019年1月30日

公募研究 A02 平田 普三

1. 「「老い」総合的に研究「ジェロントロジー」紹介、産経新聞, 2018年10月17日
2. 「研究最前線 老化の謎 熱帯魚で解明へ」、読売新聞, 2019年2月28日

3. 「ミステリージャーニー・福井の科学」, 日本テレビ 所さんの目がテン!, 2017年7月2日 (福井県で盛んな「かるた」について、その上級者が札を取る時に認められる脳活動の増加に関連して脳の適応を解説した。)

公募研究 A02 喜田 聡

1. "Dementia drug used to help mice forget terrifying experiences", The Asahi Shimbun (朝日新聞英語版), 2019年8月23日
2. 「恐怖の記憶 忘れる薬」, 朝日新聞, 2019年8月2日
3. 「PTSDのマウス 認知症薬で改善」, 日本経済新聞, 2019年8月12日
4. 「TechnoSalon:記憶力低下は酒のせい?飲み過ぎなければ大丈夫」, 経産産業新聞(取材協力/報道), 2018年8月31日
5. 「パラレウワールドラブストーリー」, 松竹 (映画取材協力), 平成31年公開 (本映画で用いた神経科学的実験手法や記憶の変容機構に関する取材に協力)

公募研究 A02 McHugh Thomas

1. "Turning off anxiety could be as easy as flicking on a light in your brain", CBC Radio, Canada: <https://www.cbc.ca/radio/quirks/spacex-launch-universal-music-the-love-protein-and-more-1.4526115/turning-off-anxiety-could-be-as-easy-as-flicking-on-a-light-in-your-brain-1.4528162>, 10 February 2018
2. "The secrets of hummingbird flight revealed", BBC News World Service: "<https://www.bbc.co.uk/programmes/w3csvrh5>, 12 February 2018
3. "Researchers use upconversion nanoparticles to understand brain functions", News-medical net: <https://www.news-medical.net/news/20180214/Researchers-use-upconversion-nanoparticles-to-understand-brain-functions.aspx>, 14 February 2018
4. "Nanoparticles deepen the reach of optogenetics", Asian Scientist Newsroom Read more from Asian Scientist Magazine: <https://www.asianscientist.com/2018/02/in-the-lab/upconversion-nanoparticles-optogenetics/>, 15 February 2018

公募研究 A03 木下 専

1. 「神経伝達物質グルタミン酸をシナプスから浄化するしくみに迫る」, 名古屋大学ウェブサイト: http://www.bio.nagoya-u.ac.jp/topics/151207_kinoshitaageta.pdf, 平成27年12月10日
2. 「ユビキチン修飾系、オートファジーに次ぐ新しい UBL3 翻訳後修飾系を世界で初めて発見」, 名古屋大学ウェブサイト: http://www.nagoya-u.ac.jp/about-nu/public-relations/researchinfo/upload_images/20180927_sci.pdf, 平成30年9月26日

公募研究 A03 高田 昌彦

1. 「脊髄損傷まひ 抗体で回復」, 産経新聞, 平成 30 年 1 月 6 日
(その他、朝日・京都・日刊工業・日経新聞で報道)

公募研究 A03 飛田 秀樹

1. 「脳出血まひ 改善なぜ? リハビリすると神経に新ルート」, 朝日新聞, 2016 年 1 月 14 日
2. 「リハビリ効果 科学で解明 脳出血でまひ 神経回路増強 生理学研と名市大」, 読売新聞, 2016 年 1 月 14 日
3. 「脳卒中リハビリ 代替神経で伝達 名市大など 回復過程を解明」, 中日新聞, 2016 年 1 月 14 日
4. 「脳出血後の集中リハビリ効果の仕組み解明 代替神経が増強、効率的な運動機能の回復が期待」, 産経新聞, 2016 年 1 月 14 日
5. 「脳出血後のリハビリ 仕組み解明 神経増強で機能回復 生理学研など」, 日本経済新聞, 2016 年 1 月 14 日
6. 「脳出血後 集中リハビリ効果 代替神経で運動機能回復 生理学研など ラット実験」, 毎日新聞, 2016 年 1 月 14 日
7. 「リハビリ効果の仕組み解明 脳出血後、代替神経が増強」, 共同通信ならびに各地方紙 (北海道新聞・東奥日報・デーリー東北・岩手日報・河北新報・秋田魁新報・山形新聞・福島民友・東京新聞・下野新聞・上毛新聞・千葉日報・神奈川新聞・新潟日報・北日本新聞・福井新聞・信濃毎日新聞・岐阜新聞・静岡新聞・中部経済新聞・京都新聞・大阪日日新聞・神戸新聞・日本海新聞・山陰中央新報・山陽新聞・中国新聞・徳島新聞・四国新聞・愛媛新聞・高知新聞・西日本新聞・佐賀新聞・長崎新聞・熊本日日新聞・大分合同新聞・宮崎日日新聞・南日本新聞・琉球新報・沖縄タイムス), 2016 年 1 月 14 日
8. 「解明 リハビリはなぜ効く?」, CBCテレビ イッポウ, 2016 年 1 月 18 日
9. “Link between intensive post-stroke rehabilitation and recovery demonstrated in rats”, Eureka Alert, 2016 年 1 月 18 日
10. 「脳出血のリハビリ 新たな神明回路構築」, 日刊工業新聞, 2019 年 9 月 16 日
11. 「多層の運動機能回復システム存在 ～脳出血後のリハビリで第2第3の神経活性化～」, 科学新聞, 2019 年 9 月 20 日
12. 「脳出血の運動機能まひ 回復へ第2バイパス」, 中日新聞, 2019 年 10 月 3 日

公募研究 A03 坪井 昭夫

1. 「におい検出の仕組み解明 - 感度調節の役割? 「嗅覚障害の治療に」県立医科大グループ発表」, 奈良新聞, 2016 年 8 月 3 日
2. 「においかぎ分け遺伝子 - 県立医大チームが発見」, 読売新聞, 2016 年 8 月 12 日

3. 「嗅覚に関わる遺伝子発見 - 脳内物質に着目 奈良県立医大」, 朝日新聞, 2016年9月15日
4. 「におい感じる能力 - 特殊なたんぱく質関与. 奈良県立医科大学のグループらが発見」, NHK News Web, 2016年8月5日

公募研究 A03 武内 恒成

1. 「細胞膜由来活性酸素による生体寿命延長のメカニズムを世界で初めて発見 - 新規食品素材 PQQ がもたらす寿命延長のしくみを解明」, 朝日・中日新聞, 2017年7月5日
2. 「細胞膜由来活性酸素による寿命延長のメカニズムを発見」, NHK 名古屋放送局, 2017年7月5日
3. 「豊かな環境”が脳に“効く”仕組みの一端を世界に先駆けて解明 ~脳と心の疾患に対する新規治療法の開発に期待~」, 朝日新聞, 2018年9月27日
4. 「コンドロイチン硫酸に脳の細胞増やす効果 マウスで確認」, 朝日新聞, 2018年9月27日
5. 「ニューロン新生、コンドロイチン硫酸がカギ 愛知医大が解明」, 日刊工業新聞, 2018年9月27日
6. 「軟骨成分が顔面形成に関与 新潟大と愛知医科大学が確認」, 読売新聞, 2018年11月21日

公募研究 A03 佐野 裕美

1. 「パーキンソン病薬効く仕組み解明」, 日経産業新聞, 2015年5月12日
2. 「脳の「やる気でない」部位特定」, 日経産業新聞, 2017年2月14日
3. 「脳梗塞後の神経再生メカニズムを発見」, 日本経済新聞, 2018年12月13日
4. 「脳梗塞によるまひ、マウスで回復 神経細胞の移動促す」, 朝日新聞デジタル, 2018年12月13日

公募研究 A03 上野 将紀

1. 「皮質脊髄路」の仕組み解明 新潟大脳研特任教授ら研究チーム」, 新潟日報, 2018年5月15日
2. 「脳と脊髄結ぶ多様な神経回路発見」, 科学新聞, 2018年5月25日
3. “Scientists map key brain-to-spinal cord nerve connections for voluntary movement”, Science Daily, 2018年5月2日
4. “Map of brain-to-spinal cord nerve connections offers new hope for repairs”, UPI, 2018年5月2日
5. “Key brain-to-spinal cord nerve connections mapped”, Millenium post, 2018年5月3日

公募研究 A03 古屋敷 智之

1. 「脳内の炎症 うつ病に關与」, 神戸新聞, 2018 年 7 月 20 日
2. 「うつ病は脳の炎症反応が引き起こす?」, Newton, 2018 年 11 月号
3. 「マウス ストレスで脳に炎症「うつ」状態に」, NHK ニュースおはよう日本, 2018 年 7 月 20 日
4. “Neural inflammation plays critical role in stress-induced depression”, Medical Xpress, 2018 年 7 月 19 日
5. 「抑うつ状態、脳内の炎症が關連していた!」, 日刊工業新聞, 2018 年 7 月 20 日
6. “Neuroinflammation play a critical role in stress-induced depression”, Neuroscience News, 2018 年 7 月 19 日
7. “Immune response depression”, The Robert Scott Bell Show, 2018 年 7 月 23 日
8. “Is depression another manifestation of inflammation?”, WellandGood.com, 2018 年 7 月 23 日
9. “Could depression be an immune response to stress? A new suggests an answer”, Forbes, 2018 年 7 月 23 日
10. 「うつ抑制分子を特定=予防食品の開発に期待—神戸大など」, 時事通信社, 2019 年 9 月 9 日
11. 「納豆成分 うつ病予防」, 読売新聞, 2019 年 9 月 17 日

公募研究 A03 船戸 弘正

1. 「眠気」の生化学的な実体に迫る ～睡眠要求を規定するリン酸化蛋白質群の同定～, 東邦大学 HP: https://www.toho-u.ac.jp/press/2018_index/20180614-886.html, 筑波大学 HP: <https://wpi-iiis.tsukuba.ac.jp/japanese/news/1149/>, 2018 年 6 月 14 日
2. 「Ptf1a が最上流遺伝子として、脳の男性化・女性化に働くことを発見 - 脳の性別を決定する新たなメカニズム」, 東邦大学 HP: https://www.toho-u.ac.jp/press/2018_index/20180704-894.html, 国立精神神経医療研究センターHP: <https://www.ncnp.go.jp/press/release.html?no=419>, 2018 年 7 月 4 日
3. 「脳の性別を決定する新たなメカニズム ～Ptf1a が最上流遺伝子として、脳の男性化・女性化に働くことを発見～」, 筑波大学 HP: <https://wpi-iiis.tsukuba.ac.jp/japanese/news/1162/>, 2018 年 7 月 4 日

【代表的な受賞・招待講演・基調講演】

1. The brain is needed to cure spinal cord injury. Isa T. Special Lecture, the 44th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Washington D.C. (USA), 17th November 2014.
2. Prediction of upper arm motion based on computational model. Koike Y. 1st Clinical Movement Analysis World Conference, Rome (Italy), 3rd October 2014.
3. Selective elimination of basal ganglia pathways in animal models. Kobayashi K. 16th Biennial Meeting of the Spanish Society for Neurosciences, Granada (Spain), 23rd -25th September 2015.
4. Local calcium signaling in dendrite remodeling. Emoto K. Gordon Research Conference “Dendrite: Molecules, Structure & Function” Ventura Beach (USA), 16th-20th March 2015.
5. Using transcranial magnetic stimulation (TMS) as a tool for primate neuroscience research. Tsutsui KI. 31st International Congress of Psychology (ICP2016), Yokohama, 25th July, 2016.
6. Cortical, hippocampal and striatal activations during reward-seeking behaviors. Isomura Y. Plenary Lecture, the 6th International Conference on Cognitive Neurodynamics (ICCN-2017) , Carmona (Spain), 3rd August 2017.
7. Basal ganglia circuits for motor and behavioral, emotional performances. Fujiyama F. 21st International Congress of Parkinson’s Disease and Movement Disorders, Vancouver (Canada), 4th-8th June 2017.

5. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

1. 「投射先同定装置、投射先同定方法及びプログラム」, 酒井裕, 磯村宜和 (玉川大学), 特願 2017-146456, 2017 年 7 月 28 日
2. 「視覚認知支援システムおよび視認対象物の検出システム」, 伊佐正, 吉田正俊, Richard Veale (自然科学研究機構, マツダ株式会社), 特願 2015-24606, 2015 年 12 月 17 日
3. 「わき見状態判定装置」, 伊佐正, 吉田正俊, Veale Richard (自然科学研究機構, マツダ株式会社), 特願 2016-117654, 2016 年 6 月 14 日
4. 「SPR をコードするポリヌクレオチドを含む組換えベクター、及びそれを含む組成物」, 一瀬宏, 原怜, 吉田勇輝, 村松慎一, 加藤節子 (東京工業大学, 自治医科大学), 特願 2018-206643, 2018 年 11 月 1 日
5. 「ベクターシステム、遺伝子発現方法、標的遺伝子ノックアウト方法、標的遺伝子ノックダウン方法、標的遺伝子編集方法、及び遺伝子発現キット」, 岩里琢治, 水野秀信, 羅ブンジュウ, 岩田亮平 (情報システム研究機構), 特願 2016-165093, 2016 年 5 月 10 日
6. 「顕微鏡用光学モジュール、顕微鏡、顕微鏡用光学モジュール制御装置及び多光子励起顕微鏡」, 松崎政紀, 寺田晋一郎, 特願 2015-184497, 2015 年 9 月 17 日
7. 「顕微鏡用光学モジュール、顕微鏡、顕微鏡用光学モジュール制御装置及び多光子励起顕微鏡」, 松崎政紀, 寺田晋一郎, PCT/JP2016/072139, 2016 年 7 月 28 日
8. 「光学イメージング装置」, 小山内 実, 虫明 元 (東北大学), 特願 2016-071769, 2016 年 3 月 31 日
9. 「光学イメージング装置」, 小山内 実, 虫明 元 (東北大学), PCT/JP2017/12850, 2017 年 3 月 29 日
10. 「光切替器および観察装置」, 小坂田文隆, 磯部圭佑, 緑川克美 (名古屋大学、理化学研究所), 特願 2018-157215, 2018 年 8 月 24 日
11. 「コンドロイチン硫酸生合成を阻害するアンチセンス核酸」, 武内恒成, 小比賀聡, 笠原勇矢 (愛知医科大学, 日本医療研究開発機構), 特願 2017-072315, 2017 年 3 月 31 日

6. 研究成果

計画研究、公募研究の順で、研究班ごとにその成果を示す。

【計画研究班 A01】

「経路選択的な神経回路の操作・制御技術」

研究代表者：小林 和人（福島県立医科大学・医学部・教授）

われわれの研究班では、経路選択的な神経回路操作において重要な役割を果たすウイルスベクターの開発と遺伝子改変技術を応用して、大脳皮質—基底核—視床連関ネットワークによって媒介される行動選択や切り替えの機構の解析に取り組んだ。ウイルスベクター開発については、高頻度逆行性遺伝子導入 (**highly efficient retrograde gene transfer/HiRet**) ベクターおよび神経細胞特異的遺伝子導入 (**neuron-specific retrograde gene transfer/NeuRet**) ベクターの開発を推進してきた (図 1、文献 1)。特に、最近では NeuRet ベクターの導入効率の向上を目指し、細胞外ドメインの中の 440 番目のアミノ酸残基にさまざまな変異を導入し、従来のプロリンをグルタミン残基に置換することにより遺伝子導入効率を増加させることに成功した。これらのベクターを細胞標的法、破傷風菌毒素の発現による神経伝達抑制、光刺激や化学物質による遺伝学技術に応用し、種々の神経回路の機能研究に関する共同研究に提供した。

遺伝子改変技術による大脳皮質—基底核—視床連関ネットワークの研究については、まず、イムノトキシン細胞標的法を用いて、線条体コリン作動性介在ニューロンの行動切り替えにおける役割を解析した。線条体背内側領域のコリン作動性細胞の除去により、空間認識に基づく逆転学習が亢進することを見出し、**shRNA** を用いた遺伝子抑制実験により、この作用は線条体の **M4** ムスカリン性アセチルコリン受容体が媒介していることが明らかとなった (文献 2)。また、コリン細胞の逆転学習に関する機能は、反応弁別課題においても認められたが、これらの作用は試行間隔の長さに依存して異なった。特に、試行間隔が長いほど、コリン細胞の除去による逆転学習の増強効果が顕著であった。これらの結果は、線条体アセチルコリンの作用は、課題依存性であり、特に試行間隔の長さによって変化することが示唆された (文献 3)。

次に、向精神薬の連続投与によって運動量の増加する行動感作は薬物依存のモデルとして知られる。行動感作における側坐核投射経路のうちドーパミン **D1** 受容体 (**D1R**) とドーパミン **D2** 受容体 (**D2R**) を含有する 2 種類の経路の役割をイムノトキシン細胞標的法によって解析した。**D1R** 細胞の除去は、行動感作形成の初期過程を抑制し、**D2R** 細胞の除去はその後期過程を亢進したことから、両者の経路は異なるフェーズにおいて拮抗的な役割を持つことが示唆された (文献 4)。特に、**D1R** 細胞の除去は、線条体ドーパミン放出の低下を誘導したことから、側坐核 **D1R** 経路は中脳腹側に投射し、介在ニューロンの抑制を介してドーパミン放出を促進しており、これが行動感作形成の初期過程に関与することが示唆された。

さらに、視床髄板内核から線条体に投射する視床線条体路の行動選択や切り替えにおける役割を解析した。イムノトキシン細胞標的法を用いて髄板内核のうち、外側中心核 (central lateral nucleus/CL) から線条体へ投射する経路の選択的除去を誘導した。その結果、視覚弁別学習の獲得は正常であったが、その実行および逆転学習やルールの変更を要求する注意シフト課題において障害が認められた。また、この神経路を化学遺伝学により遮断することにより、逆転学習と注意シフトに障害が認められ、経路除去と同様の効果が認められたが、弁別学習実行には影響が認められなかった。両者の操作による行動課題への影響の相違は、化学遺伝学による神経機能への作用を補償する何らかの機構が存在し、特に、代謝型受容体に認められる脱感作、インターナリゼーション、ダウンレギュレーションなどの機構の関与することが示唆された。この補償機構の詳細は現時点で不明であるが、CL 線条体路は、弁別学習の実行と行動の切り替えに必須の役割を担うことが示唆された (図 2、文献 5)。われわれの以前の研究で、別の髄板内核である東傍核 (parafascicular nucleus/PF) から線条体へ投射する神経路の役割を解析した際、PF 線条体路は弁別学習の獲得に主な機能を持つことを見出した。この結果と今回の CL 線条体路の機能解析の結果を考慮すると、弁別学習の獲得期と実行期には異なる視床線条体路が機能しており、学習フェーズの進行によってそれぞれの時期に関わる神経路がシフトする可能性が示唆された (図 2)。これまで学習の進行により皮質と線条体を結ぶ回路が変化することが報告されていたが、われわれの研究成果から、学習過程の回路のシフトは皮質線条体系ばかりでなく視床髄板内核からの経路も含めて、より広い脳領域で起こっている可能性が示唆された。

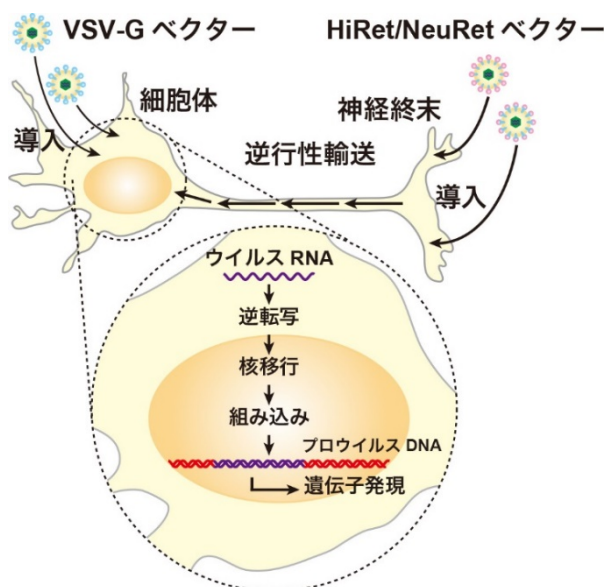


図 1 ウイルスベクターによる遺伝子導入：ベクターの種類により神経細胞の細胞体領域あるいは終末部位から導入される。

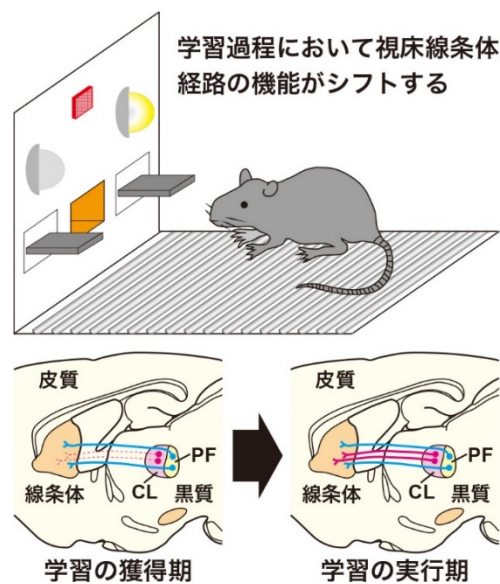


図 2 視床線条体路による学習獲得、実行、切り替えの調節：2 種類の視床線条体路は学習の過程で異なる機能を持つ。

文献：

1. Altering entry site preference of lentiviral vectors into neuronal cells by pseudotyping with envelope glycoproteins. Kobayashi K, Kato S, Inoue K, Takada M, *Kobayashi K. **Methods Mol Biol** 1382: 175-186 (2016).
2. Enhanced flexibility of place discrimination learning by targeting of striatal cholinergic interneurons. Okada K, Nishizawa K, Fukabori R, Kai N, Shiota A, Ueda S, Tsutsui Y, Sakata S, Matsushita N, *Kobayashi K. **Nat Commun** 5: 3778 (2014).
3. Task-dependent function of striatal cholinergic interneurons in behavioural flexibility. Okada K, Nishizawa K, Setogawa S, Hashimoto K, *Kobayashi K. **Eur J Neurosci** 47: 1174-1183 (2018).
4. Differential roles of the nucleus accumbens shell neurons containing dopamine D1 and D2 receptors in behavioral sensitization. Kai N, Nishizawa K, Ueda S, *Kobayashi K. **J Neurochem** 135: 1232-1241 (2015).
5. Action selection and flexible switching controlled by the intralaminar thalamic neurons. Kato S, Fukabori R, Nishizawa K, Okada K, Yoshioka N, Sugawara M, Maejima Y, Shimomura K, Okamoto M, Eifuku S, *Kobayashi K. **Cell Rep** 22: 2370-2382 (2018).

「神経回路活動を計測する非侵襲的イメージング技術」

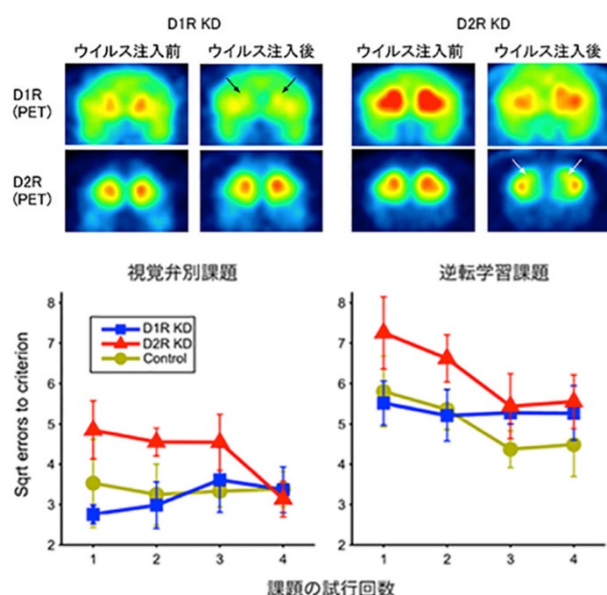
研究代表者：尾上 浩隆（京都大学・医学研究科附属脳機能総合研究センター・特定教授）

行動適応を担う神経回路の機能シフト機構を理解するためには、非侵襲的手法による時系列観察や、膨大かつ複合的なデータ収集と推定精度と感度の高い多次元解析によって、機能的ネットワークの動的変化と因果性を明らかにすることが重要である。本研究班では、PET および機能的 MRI (fMRI) による非侵襲イメージング法を用いて、遺伝子改変モデルマウスや非ヒト霊長類であるマカクサルにおける機能的神経回路網を解析するためのイメージング基盤技術を開発し、学習や発達の段階で遷移する神経回路や脳・脊髄損傷後の機能代償に関する回路の特定を目指した。

遺伝子導入マウスを対象として脳微細構造の研究を進めるために、7テスラの高磁場 MRI と超高感度コイルシステムを導入し、80 μm の等方性分解能を有した Microscopic MRI を可能とし、高分解能の標準脳テンプレートを作成・Web 上に公開し、マウスの画素毎形態評価法 (VBM) を確立した。この方法により、近交系マウスの系統間の脳形態差を VBM によって明らかにした。超高テスラ (11.7T) の高磁場の MRI を用いて、マウスの拡散テンソル解析を展開し、ボクセル内における複数の交差性神経線維を解析することで、従来法の神経追跡に対し 4 倍程度まで検出能を高めることに成功した。また無麻酔、覚醒状態下の fMRI イメージング法を確立し、発達障害モデルマウスの神経ネットワーク異常の有無について解析を行った。発達障害モデルとしては、母胎感染モデルマウス、すなわち、poly (I : C) を用いた偽ウイルス感染による母体免疫活性化 (MIA) による自閉症モデルを妊娠 12.5 日目のマウスに poly (I : C) を腹腔内注射することによって作成した。MIA モデルマウスは社会的接近テストにおいて有意な行動異常を示したマウスについて、安静期機能的 MRI における機能的ネットワークの解析を行った。その結果、多くの皮質間結合に正常な対照群よりも強い機能的結合性が認められた。また、グラフ理論に基づいたスモールワールド性について解析を行った

ところ、ヒトの自閉症患者で報告されているような、パス長の減少とクラスタリングの増加が認められた。小林班と共同し、ラットにおける学習の獲得・実行の過程や障害、および回復過程での機能的神経回路シフトの動態を解析するために、無麻酔下、自由行動下での脳活動 ($[^{18}\text{F}]\text{FDG-PET}$) イメージングの測定方法を確立し、同じ個体による学習過程の繰返し測定を行った。その結果、学習過程において神経活動が線条体前部から後部へとシフトする、これまで知られていなかった機能変化の起こることを見出した。

マカクサルを対象として専用高感度コイルシステムを開発するとともに、長時間安定した撮影実験を行うための麻酔・呼吸管理法、生理モニタリングシステムを確立した。また、神経突起（軸索および樹状突起）の微細構造の評価を行うための高空間分解能の拡散強調画像法や、安静時大規模脳ネットワークを評価するための高時間分解能のfMRI法の撮像シーケンスを開発・最適化を行った。さらに、マカクサルの高解像度拡散強調画像と T1 強調画像を用いて拡散テンソルを最適化することで、神経突起の微細構造情報に基づいた高分解能でマルチモーダルな標準脳テンプレートを作成し、3次元画像統計や表面解析・表示のパイプラインを構築した。マカクサル標準脳アトラスについてはワシントン大学・ロンドン大学との共同作業により、マルチモーダル皮質表面マッチングと拡散テンソル画像を用いた位置合わせ・変形処理による脳形状標準化の技術を融合して高解像度 3 次元脳画像および皮質表面アトラスを構築した。応用研究として、大脳皮質一次運動野損傷モデルサルを用いて PET、MRI による機能的神経ネットワークの時空間的变化の解析を行った。運動野損傷モデルの作成は、皮質内微小電極刺激(ICMS)法により「指」領域を同定し、その部位に神経毒イボテン酸溶液を注入することで機能選択的・限局性皮質病変を作製し、その後、運動課題を繰り返し練習することで運動機能回復を促進させる。回復過程における PET 局所脳血流画像撮影を繰り返し行い、得られた膨大な画像データについて多次元解析を行い、運動障害の回復との関連性について統計解析を行った結果、リハビリによる回復過程における運動機能可塑性と脳機能的ネットワークの経時的な変化を明らかにした。計画班の伊佐班と共同し、一次視覚野損傷モデルサルの機能回復過程における機能的神経回路シフト明らかにした。アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを用いて、遺伝子発現を抑制する shRNA を霊長類



であるマーモセットの線条体尾状核に導入し、尾状核の D1R および D2R の発現の抑制に成功した。この個体に視覚認知学習課題を行わせたところ、D2R を発現抑制した個体は成績が悪化し、D1R を抑制した個体には変化がみられず、線条体尾状核の D2R が認知学習へ関わることを明らかにした。

PET によるドーパミン受容体結合活性のイメージング: shRNA によるマーモセット線条体 D1R および D2R 発現抑制の効果を視覚化。線条体 D2R の認知学習への関与を発見。

文献：

1. Dissecting the circuit for blindsight to reveal the critical role of pulvinar and superior colliculus. Kinoshita M, Kato R, Isa K, Kobayashi K, Kobayashi K, Onoe H, *Isa T. **Nat Commun** 10 :135 (2019).
2. In vivo microscopic voxel-based morphometry with a brain template to characterize strain-specific structures in the mouse brain. Hikishima K, Komaki Y, Seki F, Ohnishi Y, Okano HJ, *Okano H. **Sci Rep** 7: 85 (2017).
3. Distinct roles for primate caudate dopamine D1 and D2 receptors in visual discrimination learning revealed using shRNA knockdown. Takaji M, Takemoto A, Yokoyama C, Watakabe A, Mizukami H, Ozawa K, *Onoe H*, *Nakamura K, *Yamamori T. **Sci Rep** 6: 35809 (2016).
4. Temporal plasticity involved in recovery from manual dexterity deficit after motor cortex lesion in macaque monkeys. *Murata Y, Higo N, Hayashi T, Nishimura Y, Sugiyama Y, Oishi T, Tsukada H, Isa T, Onoe H. **J Neurosci** 35: 84-95 (2015).
5. Function of the nucleus accumbens in motor control during recovery after spinal cord injury. Sawada M, Kato K, Kunieda T, Mikuni N, Miyamoto S, Onoe H, Isa T, *Nishimura Y. **Science** 350: 98-101 (2015).

「行動と脳の神経活動を結ぶ数理計算モデル技術」

研究代表者：小池 康晴（東京工業大学・科学技術創成研究院・教授）

本研究では、数理モデルを用いた解析技術を、学習や発達の過程での回路の遷移や損傷・障害からの回復の際の回路再編に関与する神経機構を明らかにする研究に応用する。

行動適応を担う神経回路の機能シフト機構を理解するためには、実際の神経活動と行動の間にある複雑な神経回路の構造や環境・身体のダイナミクスを考慮に入れた因果関係を解析できる技術が必須である。筋骨格系モデルは身体運動の基盤であり、神経活動と行動を繋ぐものである。筋骨格系モデルを基にしたデータ解析により、原因と結果を身体のダイナミクスを介して解析することにより、環境との相互作用を含む行動と脳の大規模な神経回路との動的な関係を、計算論的モデルを基に定量的に解析することを目的としている。

この目的を達成するために、「大規模データ解析手法の開発」、「多自由度腕のダイナミクスモデル作成」、「学習モデルと損傷後の機能回復モデルの解析」、「行動と脳の神経活動を結ぶ数理計算モデル技術の開発」を行った。

大規模データ解析手法の開発においては、タスクを実行中の運動関連領野の情報表現とそのデータを変換するアルゴリズムを解析するために、脳波から信号源を推定し信号源からタスクのパラメータを推定するデコーダの重みを解析することで、領野間のネットワークを解析する手法を開発した。これまでは、侵襲的な手法により脳活動を計測していたが、ヒトを対象とした実験においては、非侵襲計測が重要になる。しかし、脳波などは、時間分解能は優れるが、空間分解能が劣るため、詳細な脳の回路情報を解析することが困難であった。手指の運動を対象に、fMRI 画像から得られた賦活領域と解剖画像や脳波の信号を用いて、変分ベイズ法を用いた信号源推定法により、3 ミリボクセル程度の精度で信号源を脳波から推定することが可能となった。さらに、タスクを実行中の運動関連領野の情報表現を調べるために、脳波から推定した信号源が活動パターンを詳細に解析した。脳の関連する領域は広範囲に広がるため、運動関連領野の局所的な活動パターンだけでなく、離れた領域での活動パターンも全脳を対象に解析した。その

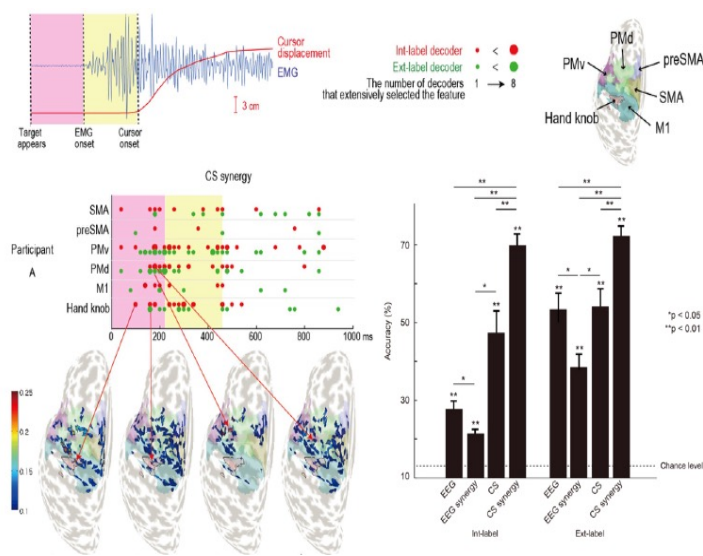
結果、離れた領域での同期した活動が確認され、運動に関連した広範囲な脳活動を解析する手法の開発につながる成果が得られた。

多自由度腕のダイナミクスモデル作成においては、表面筋電図を計測する新しい手法を試みた。多数の電極を配置したスレーブを用いて信号を計測し、独立成分分析により運動に関連する成分を抽出することで、複数の筋活動を簡易に計測できる手法を開発した。20程度の筋活動から腕の多自由度の関節トルクを計算するダイナミクスモデルを用いて運動学習が可能であることも計算機シミュレーションにより明らかにした。

学習モデルと損傷後の機能回復モデルの解析では、上記多自由度腕のダイナミクスモデルを用いた強化学習を基にした計算機シミュレーションにより、力場に適応する過程の変化を再現することができた。これまで心理物理実験で得られていた結果を、筋活動を基にした腕のダイナミクスモデルや、小脳、大脳基底核などの学習様式を取り入れた運動学習モデルを用いて再現したことで、それぞれの部位で得られているものが、どのような特性を持っているのかを推定する事前知識として利用できることになる。

行動と脳の神経活動を結ぶ数理計算モデル技術の開発では、脳の回路シフトをネットワークの変化として捉えるための手法として、ネットワーク解析を行った。安静時脳活動をMRIにより計測し、タスク前後の活動を比較することで、脳内のネットワークとしての活動の変化を捉えることが可能となった。

グレンジャー因果性やその他の手法を用いることでMRIの活動においても回路の変化を捉えることが可能となった。



信号源推定により指の動きを精度良く推定：頭皮上の脳波信号から脳表面に仮定した信号源を推定し、脳内大規模ネットワークを解析する手法の開発により、指の動きを精度良く推定した。

文献：

1. Decoding of covert vowel articulation using electroencephalography cortical currents. *Yoshimura N, Nishimoto A, Abdelkader Nasreddin B, Shin D, Kambara H, Hanakawa T, Koike Y. *Front Neurosci* 10:1-15 (2016).
2. Decoding of finger movement in humans using synergy of EEG cortical current signals. *Yoshimura N, Tsuda H, Kawase T, Kambara H, Koike Y. *Sci Rep* 7:1-11 (2017).
3. Decoding of Ankle Flexion and Extension from Cortical Current Sources Estimated from Non-invasive Brain Activity Recording Methods. *Mejia Tobar A, Hyoudou R, Kita K, Nakamura T, Kambara H, Ogata Y, Hanakawa T, Koike Y., Yoshimura N. *Front Neurosci* 11:1-12 (2018).

4. Utilizing sensory prediction errors for movement intention decoding: A new methodology. *Gowrishankar G, Nakamura K, Saetia S, Mejia Tobar A, Yoshida E, Ando H, Yoshimura N, Koike Y. *Sci Adv* 4: 1-8 (2018).
5. Classification of Movement Intention Using Independent Components of Premovement EEG. *Kim H, Yoshimura N, Koike Y, *Front Hum Neurosci* 13: 1-10 (2019).

【計画研究班 A02】

「オペラント学習による行動獲得と転換を実現する神経回路制御」

研究代表者：磯村 宜和（玉川大学脳科学研究所・教授）（2019年4月より東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・教授）

動物は、目的に応じた適切な行動をオペラント学習により獲得する。この行動適応の過程には、大脳皮質 - 大脳基底核回路の並列ループ間での機能シフトが関与すると推察されていた。私たちは、頭部を固定したラットに前肢を使った行動課題を効率良くオペラント学習させる行動実験系を確立し、マルチニューロン記録法を適用して、大脳皮質や大脳基底核の神経細胞の機能的活動の特性を明らかにしてきた。これらの技術を活かせば、行動適応を担う大脳皮質 - 大脳基底核回路の機能シフト動態の仕組みを理解できると期待した。そこで本研究課題では、ラットのオペラント学習課題の遂行に伴う、大脳皮質 - 大脳基底核回路の機能シフト動態を、独自の行動実験系を土台として多領域マルチニューロン記録と光遺伝学技術を組み合わせて解明し、理論モデルも援用して神経回路の機能的シフトの本質を考証することを目的とした。

まず、研究対象とする脳機能に応じて、ラットに頭部固定下で前肢を使う行動課題を学習させる行動実験系の改良を施し、Go/No-go 応答課題、Stop-Signal 課題、左右ペダル課題、Push/Pull 選択課題などを確立した。次に、各行動課題を遂行しているラットの大脳皮質（一次運動野、二次運動野、眼窩前頭野、後頭頂連合野）や大脳基底核（背内側線条体）の神経細胞のスパイク活動を多点電極（シリコンプローブ）でマルチニューロン記録した。一部は、チャンネルロドプシンを全脳の神経細胞に発現するトランスジェニックラットをもちいて、光遺伝学的に逆行性スパイクを誘発しコリジョン試験を試みることによる記録細胞の投射先領域の同定をおこなった（マルチリンク法：Saiki, 2017）。スパイク活動は自動およびマニュアル・クラスタリングにより個別の細胞活動に分離した後に、定法により行動と関連する機能的活動を解析した。必要に応じて、理論モデルに適用して機能的情報因子を評価した。また、特定の領域や投射経路にチャンネルロドプシンを発現させて光活性化することにより行動発現との因果性を検証した。

(1) 行動の発現を抑制する大脳皮質の仕組み

ラットが前肢でスパウトレバーを操作し、行動の開始と抑制を適応的に制御する自由選択型 Stop-Signal 課題を確立した。この行動課題を遂行中のラットの一次運動野、二次運動野、眼窩前頭野、後頭頂連合野の神経活動を多領域マルチニューロン記録により解析した。この行動課題でみられる2種類の行動抑制（試行単位のプロアクティブ抑制と試行ブロック単位のプロアクティブ抑制）に対し各領域の神経細胞が異なる活動を示

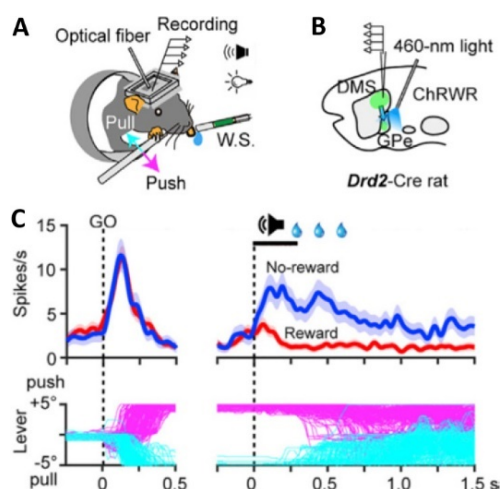
すことを明らかにした。例えば、二次運動野の神経細胞は試行ブロックに基づき変化するプロアクティブ抑制に相関した活動の変化を示すことを見出した (Yoshida, 2018)。

(2) 左右の前肢を個別に動かす大脳皮質の仕組み

ラットが両前肢で左右のペダルを個別に操作する左右ペダル課題を確立した。この課題を遂行中の一次および二次運動野の神経細胞のスパイク活動の左右支配性を解析したところ、霊長類と同様に、一次運動野では反対側支配性を示す細胞が優勢であり、二次運動野では両側支配性を示す細胞が多かったが、後頭頂連合野では霊長類とは異なり、同側の前肢の動きと関連する同側支配性を示す細胞が優勢であった (Soma, 2019)。このことは、光遺伝学的な活性化実験および不活性化実験により確認された。その機能的背景は不明ではあるが、後頭頂連合野では歩行時のスウィングスタンスのパターンと何らかの関連がある可能性が推察された。

(3) 経験に基づき行動を選択する大脳基底核の仕組み (小林班との共同研究)

報酬確率に基づく Push/Pull 選択課題を使って、過去の報酬経験に基づく行動選択を担う大脳基底核線条体の直接路および間接路の役割を解明した。直接路と間接路の投射細胞は、Tac1-Cre および Drd2-Cre トランスジェニックラットと Cre-loxP 依存的に ChRWR-Venus を発現する AAV ベクターを組み合わせ、一部はスパイク・コリジョン試験も併用して光遺伝学的に同定した。直接路と間接路のスパイク活動は、行動、報酬、次の行動の情報を順次表現していた。直接路は先行する試行での行動の結果、報酬を得た場合に同じ行動を再選択する役割を担い、間接路は先行する試行で無報酬だった場合に異なる行動に切り換える役割を担うことが示唆された。この結果は各経路に特異的な



光活性化が行動選択に与える効果を比較することにより確認された (Nonomura, 2018)。

以上のように、我々独自の行動実験系と生理学実験系を活用することにより、行動の適応を担う大脳皮質や大脳基底核における適応回路シフトに関する理解を深めることができた。

大脳基底核投射路による適応行動の選択 : (A) 報酬に基づき行動選択するラット。(B) 光遺伝学による直接路・間接路の同定と操作。(C) 行動と無報酬を表現する間接路細胞。

文献 :

1. In vivo spiking dynamics of intra- and extratelencephalic projection neurons in rat motor cortex. Saiki A, Sakai Y, Fukabori R, Soma S, Yoshida J, Kawabata M, Yawo H, Kobayashi K, Kimura M, *Isomura Y. *Cereb Cortex* 28: 1024-1038 (2017).
2. Distinct laterality in forelimb-movement representations of rat primary and secondary motor cortical neurons with intratelencephalic and pyramidal tract projections. *Soma S, Saiki A, Yoshida J, Ríos A, Kawabata M, Sakai Y, Isomura Y. *J Neurosci* 37: 10904-10916 (2017).

3. Area-specific modulation of functional cortical activity during block-based and trial-based proactive inhibition. Yoshida J, Saiki A, Soma S, Yamanaka K, Nonomura S, Ríos A, Kawabata M, Kimura M, Sakai Y, *Isomura Y. *Neuroscience* 388: 297-316 (2018).
4. Monitoring and updating of action selection for goal-directed behavior through the striatal direct and indirect pathways. Nonomura S, Nishizawa K, Sakai Y, Kawaguchi Y, Kato S, Uchigashima M, Watanabe M, Yamanaka K, Enomoto K, Chiken S, Sano H, Soma S, Yoshida J, Samejima K, Ogawa M, Kobayashi K, Nambu A, *Isomura Y, *Kimura M. *Neuron* 99: 1302-1314 (2018).
5. Ipsilateral-dominant control of limb movements in rodent posterior parietal cortex. *Soma S, Yoshida J, Kato S, Takahashi Y, Nonomura S, Sugimura YK, Ríos A, Kawabata M, Kobayashi K, Kato F, Sakai Y, Isomura Y. *J Neurosci* 39: 485-502 (2019).

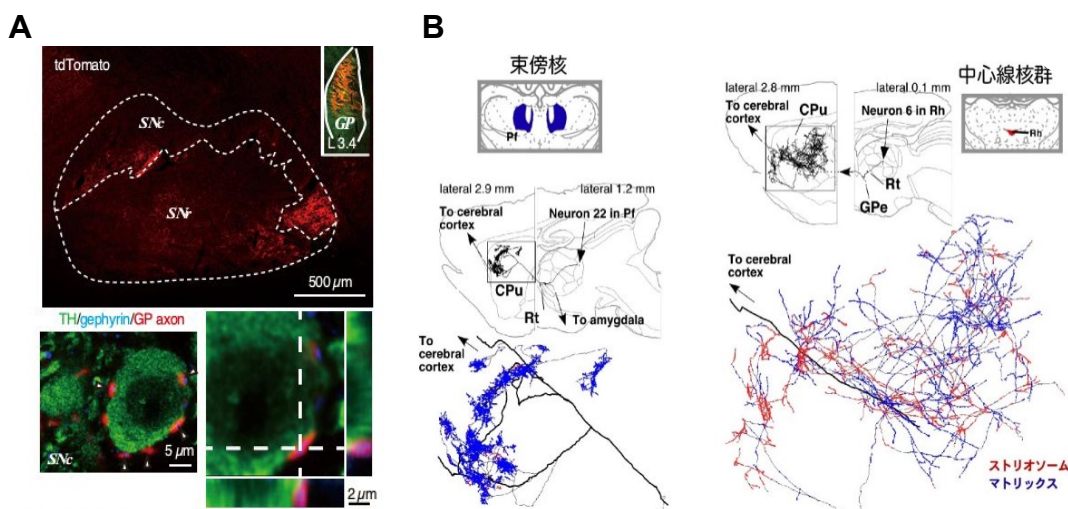
「運動学習の獲得と実現に関わる神経回路の構造基盤と機能変化」

研究代表者：藤山 文乃（同志社大学・脳科学研究科・教授）

運動学習の獲得と実行において、黒質緻密部および腹側被蓋野のドーパミンニューロンが影響を与えることが報告されている。黒質緻密部のドーパミンニューロンへの入力としては、黒質網様部および線条体の他に淡蒼球外節からも抑制性入力を直接受けるのではないかという報告もある。実際淡蒼球外節ニューロンの単一神経標識を行うと黒質緻密部にあたる領域への投射が認められる（Fujiyama et al., *Brain Struct Funct*, 2016）。しかし、線条体と淡蒼球外節の位置関係から、淡蒼球外節ニューロンに順行性トレーサーを注入しても線条体の投射軸索も標識されてしまい、直接証明することが困難であった。この問題点を解決するために小林班からパルブアルブミン Cre ラットの提供を受け、Cre リコンビナーゼ依存的にチャンネルロドプシンと赤色蛍光タンパク質 tdTomato を共発現するアデノ随伴ウイルスベクターを使用した。線条体のパルブアルブミンニューロンは内在神経であるため、黒質緻密部における線条体由来の投射軸索が除外でき、淡蒼球外節ニューロンとドーパミンニューロンとの関係を形態学的、電気生理学的に調べることができた。まず形態学的にはドーパミンニューロンにバスケット状にアポジションする淡蒼球外節パルブアルブミンニューロン由来の軸索終末を観察した。また、スライス標本を用いたホールセル記録において、光刺激により淡蒼球外節パルブアルブミン陽性ニューロンの神経終末を活性化させたところ、黒質緻密部ニューロンから抑制性シナプス後電流が観察された（Oh et al., *Brain Struct Funct*, 2017, 図1）。この現象は比較対照としてパルブアルブミン Cre マウスを用いた実験を行っており、本領域の課題の一つである異なる動物種間の共通性と差異の検証を行っている。

また、運動学習の過程には、線条体の異なる領域間での機能シフトが関与するという報告がある。線条体には、背側～腹側、もしくは、外側～内側というトポグラフィーの他に、ストリオソーム（パッチ）・マトリックスコンパートメントという生化学的な構造が存在する。視床に関しては、学習過程において、各課程を担当する亜核が異なるという報告があるが、各々の視床亜核と、線条体のコンパートメント構造との関係は明らかになっていない。この関係を可視化するために、膜移行性シグナルをつけたウイルス

ベクターによる単一ニューロントレースにより、視床線条体投射と線条体コンパートメントとの関係を解析した (Unzai et al., *Cereb Cortex*, 2017, 図 2)。その結果、束傍核はマトリックスに優位に、正中核群からはストリオソーム優位に、束傍核以外の髄板内核群からはストリオソームとマトリックスに同程度の投射があることが明らかになった。さらに、ストリオソームやマトリックスに特異的に投射する視床亜核の脳皮質への投射先は、その視床亜核が投射している線条体のコンパートメントに優位に投射している皮質領域であることが初めて解明された。つまり、線条体のストリオソーム・マトリックス構造は、視床と脳皮質から、時間差で同質の情報を受け取っている可能性があることが示唆された。また、線条体のポスト側のニューロンのうち、パルブアルブミンニューロンを、樹状突起発現遺伝子をもつマウスで隅々まで可視化し、視床亜核にウイルストレーサーを打ち分けることで、視床亜核から線条体パルブアルブミンニューロンへの投射入力様式を明らかにした。さらに、この入力とそのニューロンの樹状突起のどこにどのように入力するのかを共焦点顕微鏡を用いて明らかにし、皮質入力と視床入力の差異を調べることで、脳皮質—基底核—視床ループのシナプスレベルでの特性を解明した (Nakano et al., *J Neurosci Res*, 2018)。この結果から、線条体パルブアルブミンニューロンの近位樹状突起に入力する視床線条体投射はパルブアルブミンニューロンに対して driver としての働きを持つ可能性が考えられ、対照的に、遠位樹状突起にも入力する脳皮質線条体投射はパルブアルブミンニューロン樹状突起の局所的な興奮/抑制のバランスを調整する modulator の役割を有する可能性があることが示唆された。



脳皮質—基底核—視床ループに見出された特徴的な神経投射パターン： (A) ドーパミン細胞 (緑色) に直接投射する淡蒼球パルブアルブミンニューロンの軸索終末 (赤色)。 (B) 束傍核視床ニューロンは線条体マトリックス構造 (青) に、中心線核視床ニューロンはストリオソーム構造 (赤) に優位に投射する。

文献：

1. Functional effects of distinct innervation styles of pyramidal cells by fast spiking cortical interneurons. *Kubota Y, Kondo S, Nomura M, Hatada S, Yamaguchi N, Mohamed AA,

- Karube F, Luebke J, Kawaguchi Y. *eLife* 07919 (2015).
2. Quantitative analysis of the projection of individual neurons from the midline thalamic nuclei to the striosome and matrix compartments of the rat striatum. Unzai T, Kuramoto E, Kaneko T, [*Fujiyama F.](#) *Cereb Cortex* 27: 1164-1181 (2017).
 3. Substance P effects exclusively on prototypic neurons in mouse globus pallidus. Mizutani K, Takahashi S, Okamoto S, * Karube F, [*Fujiyama F.](#) *Brain Struct Funct* 222:4089-4110 (2017).
 4. Using a novel PV-Cre rat model to characterize pallidonigral cells and their terminations. Oh Y-M, Karube F, Takahashi S, Kobayashi K, Takada M, Uchigashima M, Watanabe M, Nishizawa K, Kobayashi K, [*Fujiyama F.](#) *Brain Struct Funct* 222:2359-2378 (2017).
 5. A carbon nanotube tape for serial-section electron microscopy of brain ultrastructure. [*Kubota Y.](#) Sohn J, Hatada S, Schurr M, Straehle J, Gour A, Neujahr R, Miki T, Mikula S, Kawaguchi Y. *Nat Commun* 9: 437 (2018).

「社会学習による音声スキルの獲得と固定化を媒介する神経回路制御」

研究代表者：渡邊 大（京都大学・医学研究科・教授）

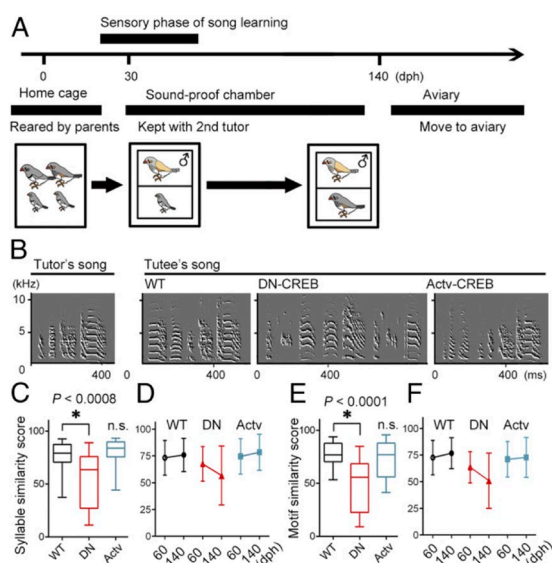
ソングバードに属する鳥類は、ヒトの言語発達と同様に、生後発達の過程で他個体（成鳥）の音声を模倣することにより音声コミュニケーションの能力を獲得する。一般にソングバードの音声学習には、生後の一定期間を過ぎると音声学習が不可能になる「臨界期」が存在する。一方、臨界期までに適切な社会的接触を通じて正常な音声の学習が完了すると、その音声は終生維持される。このような行動面での観察からソングバードの音声制御系神経回路は、生後発達の過程で音声スキルの獲得からその固定化へと機能的にダイナミックにシフトすると考えられている。通常の実験環境で飼育可能な哺乳類モデル動物を使って、模倣のような社会学習のプロセスや音声学習を観察するのは困難であり、ソングバードは、ヒトの言語獲得の基盤となる社会学習の神経回路メカニズムを解明するための貴重なモデル生物として注目されている。さらに近年の研究により、ソングバードの脳には、音声学習をしない他の鳥類と異なり、音声学習および音声制御のために発達した脳領域が存在し、その回路構築が哺乳類の大脳皮質-基底核-視床ループに相当する神経回路から構築されていることが明らかにされてきた。したがって、これらの鳥類の音声制御系神経回路に注目して研究することで、ヒトにも共通した社会学習による音声スキルの獲得とその固定化を媒介する神経回路の機能シフトに関する知見が得られると期待される。一方、鳥類をモデル生物とする問題点として、個体レベルでの遺伝子操作が困難であることが挙げられる。そこで本研究課題では、ソングバードの分子遺伝学的手法を確立するとともに、遺伝子操作した個体を用いて、社会学習による音声スキルの獲得と固定化を媒介する神経可塑性シグナル伝達について探索・解析することを目的とした。

転写制御因子 CREB は、ゲノム上の遺伝子転写制御領域に存在する cAMP 応答配列 (CRE) を介した転写活性化に関わる核タンパク質である。特に脳において、CREB は、神経活動依存的にリン酸化されることによって、神経分化や長期シナプス可塑性、記憶の固定化・

更新などさまざまな局面で重要な役割を果たしていると考えられている。そこで本研究では、神経細胞選択的に CREB 活性を操作したトランスジェニック・ソングバードを確立し、CREB 依存的な可塑性の制御が音声スキルの獲得にどのような影響を与えるか研究を行った。

実験室の環境で1年を通じて繁殖可能なキンカチョウ (zebra finch) の初期胚に、神経特異的な遺伝子発現が期待できる human synapsin プロモーター下に EGFP タグ付の変異型 CREB (不活性型 DN-CREB、或いは常時活性型 Actv-CREB) を発現するレンチウイルスベクターをインジェクションすることにより、トランスジェニック・ソングバード系統の作出を行った。その結果、DN-CREB 11 系統および Actv-CREB 9 系統のファウンダー個体が得られた (文献 2)。これらのファウンダー個体を野生型と交配した G1 個体について genomic PCR を行い、生殖細胞系へのトランスジーン導入を確認するとともに、RT-PCR および免疫組織化学により神経選択的に変異型 CREB が発現していることを確認した。さらに遺伝子転写制御領域に CRE 配列を有する遺伝子群を中心に定量的 PCR 解析を行ったところ、変異型 CREB 個体で有意な遺伝子発現の変化を検出した。以上の結果は、分子遺伝学的に神経可塑性制御を操作した初めてのトランスジェニック・ソングバード系統の確立に成功したことを意味する。

これらのトランスジェニック個体を使って、音声スキルの発達について解析を行った。ソングバードの音声は、上述したように後天的に学習により獲得する音声「囀り (song)」と先天的な音声「地鳴き (call)」の2種類が存在する。音声学習に CREB が関与しているか解析するために、社会学習の環境として、生後 30 日から 140 日まで防音チャンバー内で仮親 (2nd tutor) と接触させた若鳥の song について解析を行った。その結果、Act-CREB と野生型では有意な差を認めなかったが、DN-CREB では野生型と比較して、2nd tutor の音声との類似度が有意に低下していた (図 1)。すなわち、学習により獲得する song には CREB の活性化が必要であることを示す。一方、call に関して、野生型と CREB 活性変異型 (DN-, Actv-CREB) の間で有意な差異を認めなかった (図 2)。以上の結果から、ソングバードでは、学習により獲得される後天的な音声には CREB 活性化が必須であり、一方、先天的な音声の成立には CREB 活性が影響しないことが明らかとなった。



本研究課題実施により、ソングバードをモデル生物とする神経回路研究に分子遺伝学的な神経可塑性操作を導入することで、音声スキル獲得およびその固定化に関わる遺伝的因子と環境的因子の相互作用に関して、より詳細な研究が可能となった。

図 1 学習により獲得する「囀り」には CREB の活性化が必要である: (A)「囀り」について、仮親 (2nd tutor) の「囀り」への類似度を野生型 (WT) と CREB 活性変異型 (DN-, Actv-CREB) 個体間で比較。(B-F) CREB 活性が低下した DN-CREB 群では有意に類似度が低下。

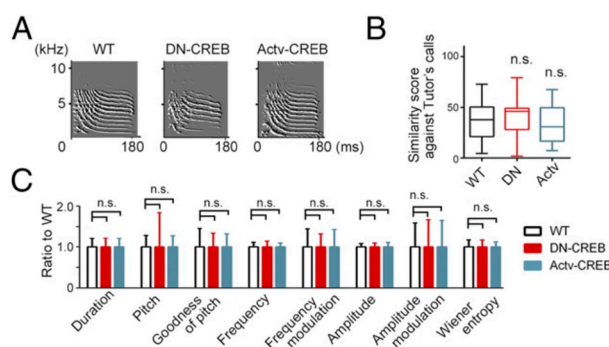


図 2 先天的な「地鳴き」の比較 : (A-C) 「地鳴き」に関して、野生型 (WT)と CREB 活性変異型(DN-, Actv-CREB)で優位な差異は認められなかった。

文献 :

1. A wireless neural recording system with a precision motorized microdrive for freely behaving animals. Hasegawa T, Fujimoto H, Tashiro K, Nonomura M, Tsuchiya A, Watanabe D. **Sci Rep** 5:7853 (2015).
2. Transgenic songbirds with suppressed or enhanced activity of CREB transcription factor. *Abe K, Matsui S, Watanabe D. **Proc Natl Acad Sci USA** 112: 7599-7604 (2015).
3. Calcium dysregulation contributes to neurodegeneration in FTLD patient iPSC-derived neurons. Imamura K, Sahara N, Kanaan NM, Tsukita K, Kondo T, Kutoku Y, Ohsawa Y, Sunada Y, Kawakami K, Hotta A, Yawata S, Watanabe D, Hasegawa M, Trojanowski JQ, Lee Y, Suhara T, Higuchi M, *Inoue H. **Sci Rep** 6: 34904 (2016).
4. mDia and ROCK mediate actin-dependent presynaptic remodeling regulating synaptic efficacy and anxiety. *Deguchi Y, Harada M, Shinohara R, Lazarus M, Chérasse Y, Urade Y, Yamada D, Sekiguchi M, Watanabe D, Furuyashiki T, *Narumiya S. **Cell Rep** 17: 2405–2417 (2016).
5. Contribution of propriospinal neurons to recovery of hand dexterity after corticospinal tract lesions in monkeys. Tohyama T, Kinoshita M, Kobayashi K, Isa K, Watanabe D, Kobayashi K, Liu M, *Isa T. **Proc Natl Acad Sci USA** 114: 604–609 (2017).

【計画研究班 A03】

「脳・脊髄損傷後の機能回復過程における神経回路の動的変容」

研究代表者 : 伊佐 正 (自然科学研究機構・生理学研究所・教授 (平成 26 – 27 年度)、京都大学・医学研究科・教授 (平成 28 – 30 年度))

本研究においては、① マカクザル頸髄での皮質脊髄路損傷後の手指の巧緻運動の機能回復過程における適応回路シフト機構、② マカクザルの片側一次視覚野損傷後、障害視野に対する眼球サッケード運動の回復過程における適応回路シフト機構、③ 内包部脳卒中モデルラットの強制麻痺肢使用による上肢機能回復過程における適応回路シフト機構の解明に取り組んだ。

① の脊髄損傷からの機能回復モデルにおいては、(1) 脊髄固有ニューロン (PN) の役割、(2) 損傷同側の皮質運動野の役割、(3) 側坐核の役割、に着目した。(1) については、ウイルスベクター二重感染法とドキシサイクリンの投与により PN の信号伝達遮断を持続的に行いつつ頸髄損傷を行った。すると、手指の巧緻運動は回復せず、不完全な把持運動で回復が停止した。一方で脊髄損傷からの回復過程でドキシサイク

リンを1週間投与すると、回復初期には回復途上の精密把持運動が障害を受けたが、回復が進むにつれて、効果は弱くなった。以上の結果から、PNは機能回復の初期に重要な役割を果たすが、一方で機能回復が進行すると他の回路も回復に参画し、PNの役割は限定的になると考えられる (Tohyama et al. PNAS, 2017)。(2)については、両側運動前野、一次運動野、一次体性感覚野に慢性的に皮質脳波 (ECoG) 電極を留置して損傷前から損傷後回復過程での脳活動を縦断的に解析した。そしてそれらの各電極で記録される脳活動間の Granger 因果を解析し、Parallel factor analysis 法によって次元圧縮を行うと、2つの主要な成分が分散の70-80%を説明することが明らかになった。ひとつは損傷反対の運動前野から一次運動野に向けて運動中に観察される高 γ 帯域の信号の流れで、これは損傷直後一過性に高まり、すぐに低下する。もう一つは損傷側の運動前野から健常側の運動前野および一次運動野に向けて運動開始前から運動中にかけて増加する α - β 帯域の信号の流れで、これは損傷直後2-3週間かけて増大し回復過程に並行する。これにより、後者が損傷同側の活動を作り出し、さらに回復過程の基盤となっていることが示唆された (Chao et al. Cereb Cortex, 2018)。(3)については、側坐核のフィールド電位を記録し、一次運動野との間の Granger 因果を解析したところ、回復初期において運動中に高 γ 帯域で側坐核から一次運動野に向かう信号の流れが高まることが明らかになった。一方で、側坐核にムシモルを微量注入して可逆的機能阻害を行うと、回復初期において手指の巧緻運動が阻害された。その際一次運動野において120 Hz以上の高周波数帯域の活動が顕著に減弱した。以上の結果から、回復過程において、側坐核から一次運動野に向かう120 Hz以上の周波数帯域の信号の流れが高まり、一次運動野の活動を亢進させることで手指の機能回復が進むという適応回路シフト機構が明らかになった (Sawada et al. Science, 2015)。これらの結果をまとめた回復機構を図1に示す。

②の一次視覚野損傷モデルにおいては、損傷後の視覚誘導性サッケード運動の制御における視床枕の関与を調べた。まず上丘から入力を受けるニューロンが多く分布する外側視床枕にムシモルを注入した。するとサッケードの成績が顕著に低下した。さらにウィルスベクターの二重感染法を用いて上丘-視床枕経路を選択的に阻害する実験を行ったところ、サッケード運動が障害された (図2)。以上の結果は、上丘-視床枕経路が一次視覚野損傷後のサッケードの機能代償に貢献していることを示している (Kinoshita et al. Nat Commn, 2019)。さらに一次視覚野損傷サルの連合学習の能力について調べた。手がかり刺激の位置と報酬を連合させる課題を行かせたところ、サルのリッキング行動による古典的条件付け学習が成立した。その際に黒質緻密部のドーパミン細胞から神経活動の記録を行うと、手がかり刺激に100ms程度の潜時で応答する報酬期待信号が記録され、中脳上丘へのムシモル注入によって消失すること、そして同時に古典的条件付け課題が遂行不能になることが明らかになった。以上により障害視野由来の報酬予測信号が上丘を介して黒質ドーパミン細胞に伝達され、古典的条件付けを成立させることが明らかになった。一方、健常視野由来の報酬予測信号は視覚皮質を介してドーパミン細胞に伝えられることが明らかになった。これらの結果から、一次視覚野損傷後、上丘を巡る経路への適応回路シフトによって古典的条件付けが成立することがわかった (Takakuwa et al. eLife, 2017; Takakuwa et al., Sci Rep, 2018)。

③ については名古屋市大の飛田らが主体となっている共同研究だが、ラットの脳内包部にコラゲナーゼを注入し、傷害を作成した後、麻痺肢を強制使用すると機能回復が促進されるというモデルにおいて、ウイルスベクター二重感染法によって皮質—赤核路を遮断すると回復した運動が障害されることから皮質—赤核路が機能代償に関わることを証明した (Ishida et al. J Neurosc, 2016)。そしてその研究をさらに発展させ、同一個体で Cre を用いて DREADD 受容体を発現させる方法も加えて 2 種類の経路選択的遮断法を組み合わせ、皮質—赤核路が遮断されると皮質—網様体路が機能回復に参加することを明らかにした (Ishida et al. J Neurosci, 2019)。

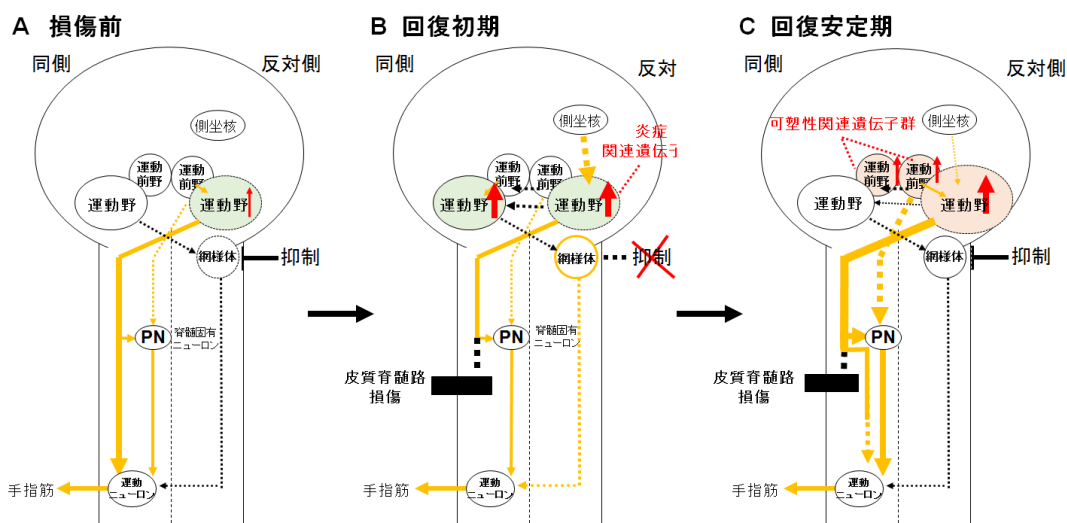


図 1 中部頸髄における皮質脊髄路損傷モデルにおける機能回復機構：(A) 健常時は反対側運動野から運動ニューロンに至る直接経路あるいは脊髄固有ニューロン(PN)を介する間接経路で制御される。(B) 損傷後の回復初期は反対側から同側の運動野に信号が伝えられ、脳幹網様体経路等を経て制御され、その後、反対側運動野や両側運動前野等により円滑な制御が可能になる。

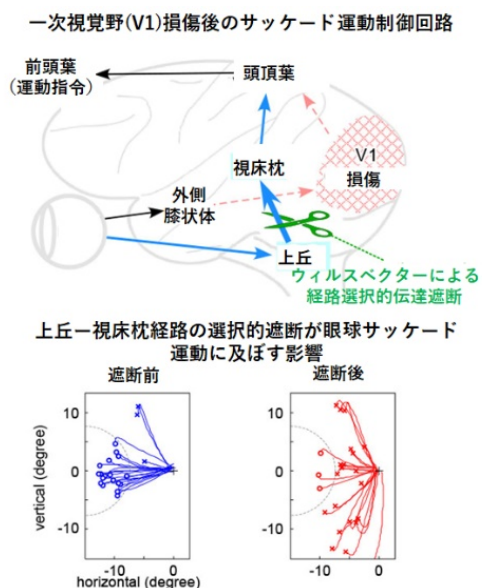


図 2 一次視覚野損傷サルにおいて上丘—視床枕経路を選択的に遮断した時の眼球サッケード運動に対する効果：逆行性ベクターを視床枕に、順行性ベクターを上丘に注入し、ドキシサイクリン投与下に上丘—視床枕経路の伝達を抑制すると、反対視野への眼球サッケード運動が障害される。

文献：

1. Dissecting the circuit for blindsight to reveal the critical role of the pulvinar and superior colliculus. Kinoshita M, Kato R, Isa K, Kobayashi K, Kobayashi K, Onoe H, *Isa T. **Nat Commun** 10: 135 (2019).
2. Emergence of visually-evoked reward expectation signals in dopamine neurons via the superior colliculus in V1 lesioned monkeys. Takakuwa N, Kato R, Redgrave P, *Isa T. **eLife** 6: e24459 (2017).
3. Contribution of propriospinal neurons to recovery of hand dexterity after corticospinal tract lesions in monkeys. Tohyama T, Kinoshita M, Kobayashi K, Isa K, Watanabe D, Kobayashi K, Liu M, *Isa T. **Proc Natl Acad Sci USA** 114: 604-609 (2017).
4. Causal link between the cortico-rubral pathway and functional recovery through forced impaired limb use in rats with stroke. Ishida A, Isa K, Umeda T, Kobayashi K, Kobayashi K, Hida H, *Isa T. **J Neurosci** 36: 455-467 (2016).
5. Function of nucleus accumbens in motor control during recovery after spinal cord injury. Sawada M, Kato K, Kunieda T, Mikuni N, Miyamoto S, Onoe H, Isa T., *Nishimura Y. **Science** 350: 98-101 (2015).

「情動・注意の制御にかかわる大脳皮質間神経回路の適応動態」

研究代表者：筒井 健一郎（東北大学・生命科学研究所・教授）

(1) 注意制御の神経機構

空間的な注意や作業記憶の神経機構を調べるため、サルに遅延反応課題を行わせながら、課題遂行中に経頭蓋磁気刺激 (TMS) を行うことによって、前頭連合野背外側部 (dlPFC)、運動前野背側部 (PMd)、および、後頭頂皮質 (PPC) のいずれかに機能障害を施し、それによって誘発される行動の障害について分析を行った。その結果、片側の dlPFC の障害によって、その反対側の視野にターゲットがある試行において、左右どちらの手を使った場合でも、遅延時間依存的に（遅延時間が長くなればなるほど）成績が低下したが、一方で、片側の PMd の障害では、ターゲットの位置に関係なく、障害側の反対側の手を使用したときに、遅延時間依存的に成績が低下した。一方、片側の PPC の障害では、反対側のターゲットに同側の手をつかって反応する試行においてのみ、遅延時間依存的に成績が低下した。これにより、dlPFC は視空間的 (visuospatial) な注意あるいは作業記憶を、PMd は空間や運動 (spatiomotor) に関係した注意や作業記憶を担っていることが明らかになった。また、PPC は運動の視空間的な誘導 (visuospatial guidance of action) に関わっていると示唆された。このように、同一の被検体に同一の課題を行わせながら、異なる皮質領域の活動を可逆的に制御し、それによって誘発される行動の変化を分析した研究は、これまでにほとんど類を見ない。

さらに、ラットに遅延反応課題を遂行させ、ムシモールの微量注入による機能阻害実験を行った。その結果、片側の背内側前頭前野 (dmPFC) への注入によって、対側の視野のターゲットに対して遅延期間依存的な成績低下がみられ、この領域の視空間な注意や作業記憶への関与が明らかになった。また、これにより、ラットの dmPFC は、機能的にサルの dlPFC に相当する領域であることが示唆された。さらに、dmPFC をはじめ、前頭葉、頭頂葉、後頭葉に至るまで広範な皮質領域に電極をインプラントし、遅延反応課題を遂行中に、これら多数の皮質領域から局所電場電位 (LFP) を同時計測する実験を行った。取得されたデータに対して、グレンジャー因果解析などのネットワーク解析を施したところ、手がかり刺激提示期には、ボトムアップな視空間情報処理に対応するとみられる後頭葉から頭頂葉を経て前頭葉に至る情報の流れが、また、遅延期間には、トップダウンな注意や作業記憶の維持に関わるとみられる、前頭葉から頭頂葉、および、前頭葉内の連合野から運動野への情報の流れが明らかになった。

(2) 情動制御の神経機構

前頭葉と情報との関係を調べるために、前頭葉の外側部および内側部に、高頻度 (HF) および低頻度 (LF) の反復 TMS (rTMS) を施して、主にケージ内における自発行動の変化を観察する実験を行った。その結果、内側前頭皮質の腹側部に対して、神経活動に対して抑制作用のある LF-rTMS を施したのみ、次の通りの顕著な行動変化が現れた。首輪にとりつけた加速度センサーによる計測によって、日中の自発活動量の著しい低下が認められた。また、実験者による観察では、通常は、ケージ天井にぶら下がったり、歩き回ることによって運動をしたり、グルーミングをしたりして過ごしていることが多いが、腹側前頭皮質への LF-rTMS 後は、ケージの隅で、壁により掛かり、膝や頭をかかえてうつむいていることが多くなった (図)。また、ストレス関連のホルモンであるコルチゾールの血中濃度を計測したところ、腹側前頭皮質への LF-rTMS 後、上記の行動変化を示しているときに限って、顕著に上昇していることが明らかになった。これらの症状から、腹側前頭皮質への LF-rTMS による行動変化が、うつ病モデルになり得ると考え、それを検証するため、即効性の抗うつ効果をもつことで注目されているケタミンを投与したところ、顕著な症状の回復が認められた。これにより、内側前頭皮質の情動や気分の制御への強い関与が明らかになった。また、その後、このようなうつ病様症状は、前頭前野背外側部に促進作用のある HF-rTMS を施したときに、軽快することも明らかになってきた。これにより、前頭葉の複数の領域がネットワークを形成し、その協調的なはたらきによって情動や気分の制御を実現していることが示唆された。

(3) 前頭連合野における情報統合の神経機構

課題遂行中の単一ニューロン活動の記録と、情報論的アプローチによるモデル化によって、前頭連合野における情報統合の神経機構の理解を目指す研究を行った。これにより、前頭連合野内には、行動的な文脈情報や、長期記憶から読み出した知識を保持するニューロン群と、それらの情報を使って最適な行動を選択するためにダイナミックに論理演算をするニューロン群、さらには、演算結果を保持するニューロン群の 3 種類があることが明らかになった。これらのニューロン群は、それぞれ、局所回路における演算過程の入力部、中枢部、出力部に位置しているものと推定される。今後、高次脳機能のさらなる理解のためには、このような局所回路レベルの神経機構と、領域間回路レベル

の神経機構を統合的に理解するための研究を展開していくことが重要であると考えられる。

(4) TMS の作用機序

rTMS 施術前後の一次運動野における皮質表面電位 (ECoG) および運動誘発電位 (MEP) を計測する実験を行った。刺激頻度について、0.5 Hz から、1 Hz、2 Hz というように、段階的に異なる条件を設定して調べたところ、MEP が最も効果的に抑制されるのは 1 Hz、効果的に促進されるのは、10 Hz **あるいは** 20 Hz の条件であることが明らかになり、LF (1 Hz) rTMS が神経活動の抑制を、HF (10~20 Hz) rTMS が神経活動の促進を誘発することが明らかになった。また、同時に記録された ECoG について、周波数スペクトル解析を行ったところ、LF-rTMS によって MEP の減弱が生じているときには、ECoG においては β 帯域のパワーが減少していること、また、HF-rTMS によって MEP の増強が生じているときには、ECoG において、高 γ 帯域のパワーが増強していることが明らかになった。今後は、これらの神経活動の変化を生じさせている局所回路レベルの減少について、明らかにしていく必要がある。



内側前頭皮質腹側部の活動抑制によるうつ様症状：
健常時には、ケージ前方に座って様子をうかがうようなそぶりを見せるが(左)、rTMS 後には、ケージの隅に体を寄せ、膝を抱えてうつむいた状態で動かない(右)。

文献：

1. Behavioral evidence for the use of functional categories during group reversal task performance in monkeys. Hosokawa T, Honda Y, Yamada M, Romero MDC, Iijima T, ***Tsutsui KI. Sci Rep** 8: 15878(2018).
2. Oral administration of Methylphenidate (Ritalin) affects dopamine release differentially between the prefrontal cortex and striatum: a microdialysis study in the monkey. Kodama T, Kojima T, Honda Y, Hosokawa T, **Tsutsui KI**, *Watanabe M. **J Neurosci** 37: 2387-2394 (2017).
3. Robust, highly customizable, and economical multi-channel electrode for chronic multi-unit recording in behaving animals. Tateyama Y, Oyama K, Shiraishi M, Iijima T, ***Tsutsui KI. Neurosci Res** 125: 54-59 (2017).
4. Representation of functional category in the monkey prefrontal cortex and its rule-dependent use for behavioral selection. ***Tsutsui KI**, Hosokawa T, Yamada M, Iijima T. **J Neurosci** 36: 3038-3048 (2016).

5. A dynamic code for economic object valuation in prefrontal cortex neurons. Tsutsui KI,
*Grabenhorst F, Kobayashi S, Schultz W. A dynamic code for economic object valuation in
prefrontal cortex neurons. **Nat Commun** 7: 12554 (2016).

「ストレス対処行動におけるモノアミン制御経路の障害と回復」

研究代表者：相澤 秀紀（広島大学・医歯薬保健学研究科・教授）

ストレス対処行動では、ドーパミンをはじめとするモノアミン産生細胞の光遺伝学的活性化により特定の対処行動が惹起される事が示されているものの、能動的行動（攻撃・接近）を引き起こしたとする報告（Tye et al., 2013）と受動的行動（無動・回避）を引き起こしたとする報告（Chaudhury et al., 2013）が混在しており、ストレス対処行動の神経機構における統一の見解は得られていない。先行研究の結果は、「モノアミン制御回路を介した適応回路シフトによりストレス対処行動が選択される」という仮説を支持しているものの、能動的及び受動的行動選択を担う各神経回路がどのように相互作用し機能シフトするかは全く不明なままであった。

本研究ではこの問題を解決するため、(1) 個々のモノアミン制御回路に対して経路選択的な遺伝子改変技術による機能障害がストレス対処行動に与える影響を明らかにした上で、(2) 能動的及び受動的ストレス対処行動におけるモノアミン神経系の挙動を明らかにする事を目的とした。主な研究成果は以下の通りである。

(1) ストレス対処行動におけるドーパミン制御経路の役割

ジヒドロカイニン酸により手綱核における過剰興奮を引き起こしたマウスでは、黒質・腹側被蓋野及び背側・正中縫線核におけるドーパミン及びセロトニン作働性細胞の活性化が抑制されている事を見出した。また、手綱核特異的に GLT-1 を欠損したマウスは、麻酔下における手綱核神経細胞の発火率上昇に加え、尾懸垂試験における無動時間の延長、Novelty-suppressed feeding における不安様行動の増強、慢性社会的敗北ストレスに対する感受性の増加を示し、いずれも受動的行動選択へと行動をシフトさせていた（図 1）。これらの結果は、手綱核がモノアミン神経系の制御領域として機能し、ストレス対処行動のシフトに関与する事を示唆している（J Neurosci, 2014; Psychiatry Clin Neurosci, 2019）。

(2) ドーパミン神経伝達における遺伝子改変技術の開発

ドーパミン神経伝達がストレス対処行動のシフトに果たす因果関係を明らかにするため、脳部位特異的かつドーパミン受容体サブタイプ特異的な欠損を可能にする新規研究技術の開発を行った。具体的には、アデノ随伴ウイルスを用いて Cas9 及びドーパミン受容体を標的とする guide RNA を線条体神経細胞へ導入したところ、ドーパミン受容体蛋白質の特異的な減少がみられた。D1 受容体の腹側線条体の欠損は尾懸垂試験における絶望状態を減少させ、能動的対処行動の頻度を増加させた。これらの研究成果をまとめて、現在論文投稿中である。

さらに、ドーパミン受容体を行う神経細胞の役割を調べるため、その機能操作を可能にするノックインマウスの効率的作成を開発した。改変効率に寄与する exonuclease1 を受精卵へ共発現させることで、遺伝子導入効率を飛躍的に改善する方法を開発する事に成功した（BMC Genomics, 2016）。

(3)自由行動下のマウスにおける細胞外ドーパミン放出の高速測定法の開発

尾懸垂試験におけるドーパミン放出の動態。上記のように新たに開発された技術を応用し、尾懸垂試験において 受動的対処行動（無動）及び能動的対処行動（もがき）を示すマウスの腹側線条体におけるドーパミン放出を測定した。対処行動のシフト時にドーパミン放出の減少が頻繁に観察され、急性ストレス下におけるドーパミン神経伝達が対処行動の制御に関与する可能性が示唆された。モノアミン制御経路の機能障害が神経回路機能に与える影響を明らかにするため、脳の複数領域における神経伝達物質放出の定量的測定方法を開発した。具体的には、ボルタンメトリ測定用のカーボンファイバー電極を背側及び腹側線条体へ慢性的に埋込み、独自に開発した多チャンネル電流-電圧変換回路を用いて測定した。実験の結果、マウス内側前脳束の電気刺激により放出されたドーパミンは腹側線条体に対して背側線条体においてより早く除去されており、複数の脳領域で異なる細胞外ドーパミンの動態を検出することに成功した（図 2、投稿中）。

また、ドーパミン放出に応用されてきたボルタンメトリ法を脳各部位のセロトニン測定に応用するため、国際活動支援のもと、サウスカロライナ大学と共同研究を行った。

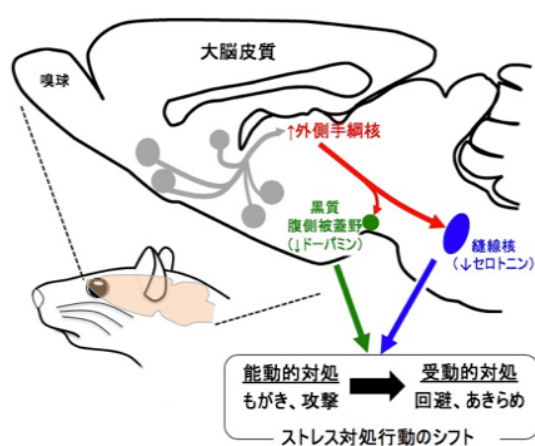


図 1 マウス手綱核神経回路： 外側手綱核の活動亢進は、ドーパミン系やセロトニン系の機能変化を介してストレス対処行動のシフトに影響する。

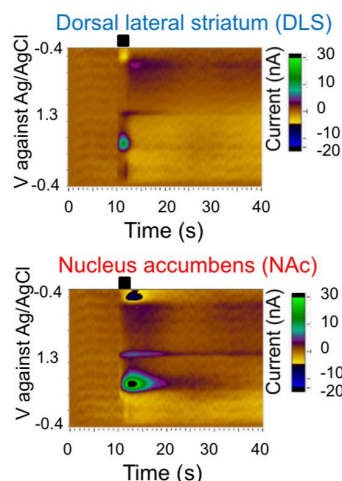


図 2 ドーパミン放出の同時測定： ドーパミン作働性線維を刺激し、背側線条体 (DLS) と側坐核 (NAc) においてドーパミンレベルを測定する。

文献：

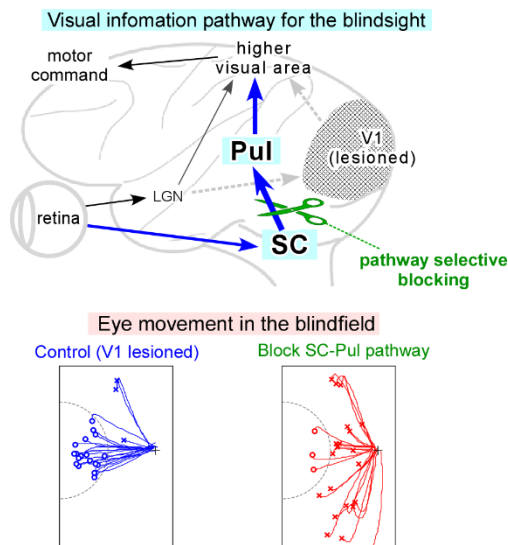
1. Toward an understanding of the habenula's various roles in human depression. *[Aizawa H](#), Zhu M. **Psychiatry Clin Neurosci** 73: 607-612 (2019).
2. Region-specific deletions of the glutamate transporter GLT1 differentially affect seizure activity and neurodegeneration in mice. Sugimoto J, Tanaka M, Sugiyama K, Ito Y, [Aizawa H](#), Soma M, Shimizu T, Mitani A, Tanaka K. **Glia** 66: 777-788 (2018).
3. Gene cassette knock-in in mammalian cells and zygotes by enhanced MMEJ. [Aida T](#), Nakade S, Sakuma T, Izu Y, Oishi A, Mochida K, Ishikubo H, Usami T, [Aizawa H](#), Yamamoto T, *Tanaka K. **BMC Genomics** 17: 979 (2016).

4. Astroglial glutamate transporter deficiency increases synaptic excitability and leads to pathological repetitive behaviors in mice. Aida T, Yoshida J, Nomura M, Tanimura A, Iino Y, Soma M, Bai N, Ito Y, Cui W, Aizawa H, Yanagisawa M, Nagai T, Takata N, Tanaka KF, Takayanagi R, Kano M, Götz M, Hirase H, *Tanaka K. *Neuropsychopharmacology* 40:1569-79 (2015).
5. Glial dysfunction in the Mouse Habenula Causes Depressive-Like Behaviors and Sleep Disturbance. Cui W, Mizukami H, Yanagisawa M, Aida T, Nomura M, Isomura Y, Takayanagi R, Ozawa K, Tanaka K, *Aizawa H. *J Neurosci* 34:16273–16285 (2014).

【公募研究班 A01】

「光遺伝学を用いた霊長類の視覚—運動変換系の神経経路選択的な伝達遮断法の確立」
研究代表者：木下 正治（弘前大学・医学研究科・准教授）

視覚情報は網膜から外側膝状体 (LGN)、大脳皮質第一次視覚野 (V1) を経由して様々な皮質領域へ伝えられて視覚情報処理が行われる。しかし、V1 を損傷して対応する視野への視覚意識が無い患者でも損傷視野に呈示された視覚刺激を指さしたり視線を向けたりする視覚—運動変換が可能な場合がある。このような現象は盲視 (blindsight) と呼ばれている。盲視では神経回路の機能シフトが生じて、V1 を経由しない視覚情報処理が行われるようになったと考えられる。この視覚的意識を伴わない視覚情報処理がどのような神経経路を経由しているのかについて、中脳上丘 (SC) から LGN を経て大脳の高次視覚皮質に至るとする説と、SC から視床枕 (Pul) を経て大脳の高次視覚皮質に至るとする説があるが、本研究では、特に上丘—視床枕経路が盲視の視覚情報処理に重要な働きをしていることを検証した (図上段)。本研究では当初予定していた光遺伝学的手法を用いた実験を変更し、ウイルスベクターの二重感染法による神経経路選択的な遮断法を用いて盲視モデルマカクザルの上丘から視床枕への神経伝達を遮断した。具体的には右側の V1 を吸引除去した 2 頭の盲視モデルのマカクザル視床枕に Tet プロモーター下流に破傷風毒素遺伝子を搭載した逆行性ウイルスベクター (HiRet-TRE-eTeNT.EGFP) を注入し、さらに上丘に Tet アクチベータを搭載した順行性ウイルスベクター (AAV-CMV-rtTAV16) を注入した。これにより、上丘に細胞体が存在し視床枕に軸索を投射しているニューロンのみで二重感染が起こるようにした。導入遺伝子の発現を待ち、ドキシサイクリン (Dox) を投与することで二重感染したニューロン選択的に破傷風毒素を発現させることで、このニューロンの神経伝達を選択的に遮断した。盲視の視覚情報処理が行われているか検証するためにサルには視覚誘導性サッケード課題を訓練しており、Dox 投与前後でその成績の変化を評価した。図の下段は右の V1 を損傷した (つまり左半視野が損傷した) サルの視覚誘導性サッケード課題中の視線の軌跡を示す。左下の図に示したように損傷視野に呈示されたターゲットに対してサルはある程度の精度で視線を向けることが出来る。しかし Dox を投与し上丘—視床枕経路を選択的に遮断するとターゲットに視線を向ける精度は低下した (右下の図)。この結果



から盲視の視覚情報処理には上丘-視床枕の経路が重要な働きをしていることを示すことが出来た。

選択的神経伝達遮断法により明らかになった盲視の視覚情報経路：(上) 盲視の視覚情報の流れ。(左下) 上丘-視床枕経路が健常時のサッケード。(右下) この経路の選択的遮断によりサッケードの成績が低下した。

文献：

1. Dissecting the Circuit for Blindsight to Reveal the Critical Role of Pulvinar and Superior Colliculus. Kinoshita M, Kato R, Isa K, Kobayashi K, Kobayashi K, Onoe H, *Isa T. **Nat Commun** 10: 135 (2019).
2. Contribution of propriospinal neurons to recovery of hand dexterity after corticospinal tract lesions in monkeys. Tohyama T, Kinoshita M, Kobayashi K, Isa K, Watanabe D, Kobayashi K, Liu M, *Isa T. **Proc Natl Acad Sci USA** 114: 604-609 (2017).

**「ショウジョウバエ求愛行動の経験依存的指向性シフトの神経基盤の解明」、
「ショウジョウバエ求愛解発機構に対するセロトニンによる社会的経験の刻印」
研究代表者：小金澤 雅之（東北大学・生命科学研究科・准教授）**

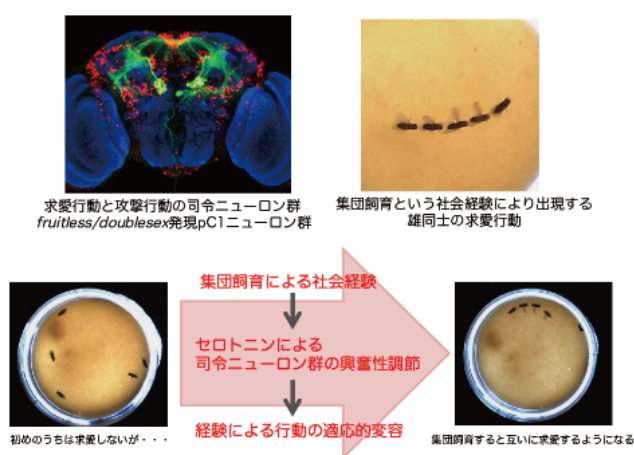
求愛や攻撃のような個体間コミュニケーションは種の維持に直結する問題である事から、それを実現する神経機構の多くは遺伝的に決定されている。ショウジョウバエの求愛行動も生得的であり、その実現には *fruitless (fru)* および *doublesex (dsx)* 遺伝子の機能が重要な役割を果たしている。両遺伝子は転写因子として下流の遺伝子群の発現を制御することにより、ニューロンの数や神経突起の構造を変化させ、神経回路の性差を作り出している。多くの *fru* 突然変異体の雄は、雌にも雄にも全く求愛をしないという異常を示す。しかし、これらの雄を実験前に複数個体で飼育すると雄同士の求愛行動が誘起される、という奇妙な現象が報告された。この現象は、高度に生得的であると考えられてきたショウジョウバエの求愛・攻撃行動が、集団飼育という経験によってその出力を適応的に変えることを示している。本研究ではこの現象の神経基盤の解明に取り組んだ。

経験依存的求愛行動の基盤には、求愛行動と攻撃行動のバランス不全があると想定し、まず求愛と攻撃の切替えに関わる神経回路の解析を行った。熱遺伝学的手法を用いたニューロンの強制活性化実験の結果、*dsx* 遺伝子を発現する脳内介在ニューロン群 pC1 が求愛と攻撃両行動の解発に関わっている事が明らかとなった。pC1 ニューロン群は *fru*

と *dsx* の二重陽性と *dsx* 単独陽性の 2 種のニューロン群に分けることができる。詳細な解析の結果、*dsx+/*fru*+* である pC1 ニューロン群は求愛の解発を司る一方、*dsx+/*fru*-* pC1 ニューロン群は攻撃の解発に関わる事が明らかとなった。これらのニューロン群はそれぞれ求愛行動と攻撃行動の司令ニューロンシステムを構成していると考えられる (Koganezawa et al., 2016)。

さらに我々は、*fru* 突然変異体で観察される経験依存的求愛行動は、セロトニン合成酵素をコードする *trh* 変異との二重変異体では抑制されることを見出した。この発見は、経験依存的求愛行動の実現にセロトニンが必要である事を示唆している。経験依存的な性行動の変容は、求愛や攻撃の司令ニューロンシステムの興奮性がセロトニンによって可塑的に変化する事に原因がある可能性がある。そこで、上述の研究で明らかとなった pC1 ニューロン群とセロトニンシステムとの関係を探った。その結果、pC1 ニューロン群とシナプス接続する可能性のあるセロトニンニューロンを GRASP 法により

特定するとともに、pC1 ニューロン群の一部がセロトニン受容体である 5HT1A もしくは 5HT1B を発現していることを見出した (unpublished data)。



経験依存的求愛行動の形成モデル：求愛・攻撃中枢である *fru/dsx* 発現 pC1 ニューロン群に対するセロトニンの修飾効果により求愛行動が増進する。

文献：

1. The neural circuitry that functions as a switch for courtship versus aggression in *Drosophila* males. Koganezawa M, Kimura K, *Yamamoto D. **Curr Biol** 26: 1395-1403 (2016)
2. Serotonergic neuronal death and concomitant serotonin deficiency curb copulation ability of *Drosophila platonis* mutants. Yilmazer YB, Koganezawa M, Sato K, Xu J, *Yamamoto D. **Nat Commun** 7: 13792 (2016)
3. Antennae sense heat stress to inhibit mating and promote escaping in *Drosophila* females. Miwa Y, Koganezawa M, *Yamamoto D. **J Neurogenet** 32: 353-363 (2018).

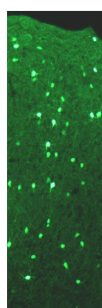
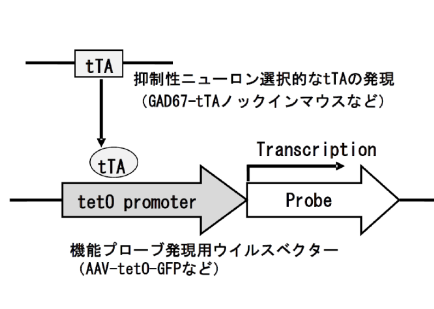
「遺伝子改変マウスとウイルスによる抑制性ニューロン選択的遺伝子発現システムの構築」、「遺伝子改変マウスとウイルスによる抑制性ニューロン選択的遺伝子発現システムの確立」

研究代表者：柳川 右千夫 (群馬大学・医学系研究科・教授)

抑制性ニューロンは GABA ニューロンとグリシンニューロンに大別される。様々な機能プローブや蛍光タンパク質が開発され、神経回路研究に利用されている。しかし、

特定のニューロンに限定して機能プローブを十分量発現させることや発現の ON/OFF を制御することは容易でない。本研究では、テトラサイクリン発現誘導システムを利用し、遺伝子改変マウスとウイルスベクターとを組み合わせ、GABA ニューロン及びグリシンニューロン選択的に機能プローブや蛍光タンパク質が発現するシステムの確立を目指した。GABA ニューロン選択的遺伝子発現システムに関しては、このニューロン特異的にテトラサイクリントランスアクチベーター (tTA) を発現する GAD67-tTA ノックインマウスの大脳皮質、海馬などに、テトラサイクリン応答因子を含むプロモーターの下流に GFP 遺伝子を配置したアデノ随伴ウイルス (AAV) を注入し、検討した。大脳皮質では、GFP 陽性細胞が GABA ニューロンの分布と類似した (図)。海馬では、AAV 注入後 5 日目で GFP の発現を観察し、この陽性細胞の殆どが GABA ニューロンであった。一方、グリシンニューロン選択的遺伝子発現システムに関しては、グリシンニューロン特異的に tTA を発現する GLYT2-tTA ノックインマウスを作製し、同マウスの小脳皮質と蝸牛神経核に AAV を注入した結果、双方の領域で GFP 陽性細胞がグリシンニューロンの分布と類似した。従って、GABA ニューロンとグリシンニューロン双方で遺伝子改変マウスとウイルスベクターとを組み合わせた遺伝子発現システムの確立に目途が立った。これらの実験には、抑制性ニューロンを識別しやすくするために、抑制性ニューロンに赤色蛍光タンパク質 tdTomato を発現する VGAT-tdTomato トランスジェニックマウスを利用した。

大脳皮質ソマトスタチン (SOM) ニューロンは大脳皮質 GABA ニューロンの主要なサブタイプである。SOM ニューロン特異的 GAD67 ノックアウトマウス (SOM-GAD67 マウス) を作製・解析した結果、不安レベルの上昇と Akt/GSK3 β シグナルの障害が観察された。これらの結果から、SOM-GAD67 マウスは SOM ニューロンにおける GABA 神経伝達の役割を解明する神経回路研究のためのモデル動物になることが示唆された。



抑制性ニューロン選択的遺伝子発現システムの確立: (左) トランス活性化システム。(右) システムを用いた大脳皮質 GABA ニューロンにおける GFP の発現。

文献:

1. A glycine transporter 2-Cre knock-in mouse line for glycinergic neuron-specific gene manipulation. *Kakizaki T, Sakagami H, Sakimura K, Yanagawa Y. **IBRO Rep** 3: 9-16 (2017).
2. Inhibitory neuron-specific Cre-dependent red fluorescent labeling using VGAT BAC-based transgenic mouse lines with identified transgene integration sites. *Kaneko R, Takatsuru Y, Morita A, Amano I, Haijima A, Imayoshi I, Tamamaki N, Koibuchi N, Watanabe M, Yanagawa Y. **J Comp Neurol** 526: 373-396 (2018).

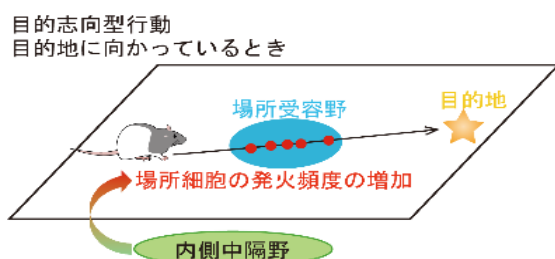
3. Loss of glutamate decarboxylase 67 in somatostatin-expressing neurons leads to anxiety-like behavior and alteration in the Akt/GSK3 β signaling. *Miyata S, Kumagaya R, Kakizaki T, Fujihara K, Wakamatsu K, *Yanagawa Y. *Front Behav Neurosci* 13: 131 (2019).

「行動適応における海馬場所細胞の再生パターンの解析」、「目的志向型の適応行動における海馬回路表象の解析」

研究代表者：佐々木 拓哉（東京大学・薬学系研究科・助教）

動物は、常に変化する環境情報を認識し、適応行動を採る必要がある。特に、過去に得た記憶を参照しながら、将来の効率的な行動経路を設計する能力は重要である。脳の実験室には、自分の居る場所に対応して選択的に活動する場所細胞が存在し、こうした空間情報処理に必須の脳領域と考えられてきた。しかし、海馬が将来の行動をどのような神経メカニズムによって実現するかという点は未解明であった。そこで我々は、八方向放射状迷路を用いて、各8つのアームの端に報酬を置き、ラットが既に訪れた場所と将来訪れるべき場所を記憶するような行動課題を設計した。同時に、海馬の神経活動を調べるため、海馬および上流領域の歯状回に、数十本の金属電極を埋め込んだ。その結果、海馬の場所細胞群は、報酬を得ている時に同期活動を生じることを見出した。また、このような同期活動の中には、特に将来訪れるべき報酬位置に対応した場所細胞の活動が多く含まれていた。すなわち海馬には、保持すべき情報に対応した神経活動を保つような機構が存在することが示唆された。さらに、こうした神経活動の詳細なメカニズムを調べるために、上流領域である歯状回の顆粒細胞群から神経活動を記録し、報酬時に顕著に発火頻度を上昇させることを見出した。また、薬理学的手法を用いて、歯状回の顆粒細胞から海馬への神経投射を脱落させて同様の検討を行ったところ、海馬の場所細胞の前向き空間表象の頻度と、行動課題の成績が有意に減少しました。以上の結果から、歯状回-海馬回路の特徴的な活動が、行動課題の適切な遂行に重要であることが示唆された。

さらに、海馬の場所細胞が特定の報酬位置に向かうような適応行動によって、どのように変化するか調べた。その結果、場所細胞は従来考えられていたように、単純に場所に応じて活動するだけでなく、同じ場所受容野の中でも、特定の報酬位置への適応行動に応じて発火頻度が大きく変動することを見出した。また、こうした活動の増強には内側中隔野からのコリン作動性シグナルが関与することを示した。



以上の結果は、外界の環境や、記憶すべき環境情報が次々と変化する状況において、動物が適切な行動戦略を採るための神経動態の一端であると考えられる。

目的志向型行動中ラットの場所細胞の発火：海馬場所細胞の発火は、特定の目的志向行動によって増大する。この行動の情報入力にはコリン作動性シグナルが関与する。

文献：

1. The integration of goal-directed signals onto spatial maps of hippocampal place cells. Aoki Y, Igata H, Ikegaya Y, Sasaki T. **Cell Rep** 27: 1516-1527 (2019).
2. Dentate network activity is necessary for spatial working memory by supporting CA3 sharp-wave ripple generation and prospective firing of CA3 neurons. Sasaki T, Piatti VC, Hwaun E, Ahmadi S, Lisman JE, Leutgeb S, *Leutgeb JK. **Nat Neurosci** 21: 258-269 (2018).
3. Hippocampal ripples down-regulate synapses. Norimoto H, Makino K, Gao M, Shikano Y, Okamoto K, Ishikawa T, Sasaki T, Hioki H, *Fujisawa S, *Ikegaya Y. **Science** 359: 1524-1527 (2018).

「行動適応にかかわる覚醒システムの機能解明」

研究代表者：櫻井 武（筑波大学・医学医療系・教授）

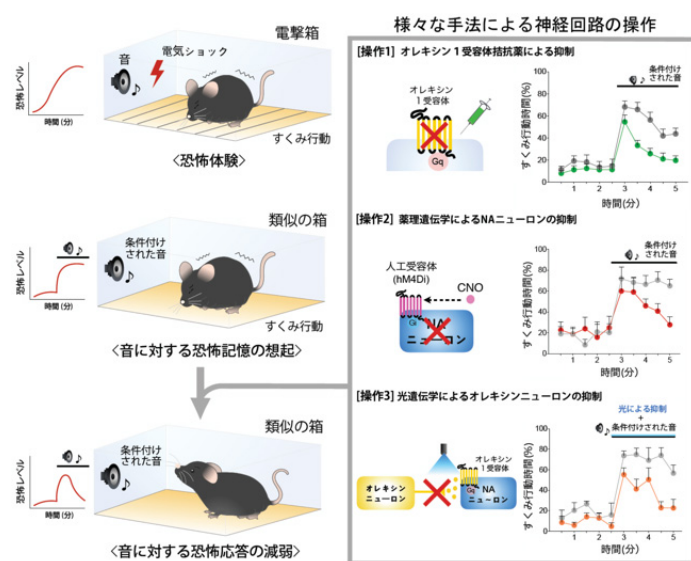
環境に関する情報は感覚系を介して大脳皮質に伝達されると同時に大脳辺縁系で処理され、視床下部や脳幹を介して動物の行動を変容させる。覚醒系に関連の深いオレキシンニューロンは、視床下部外側野に局在し、顕著な情動をとまなうキューや文脈によって興奮し、自律神経や内分泌系とともに、覚醒を維持し、行動を制御するシステムであり、行動適応に重要な働きをしている。本研究では、オレキシン産生ニューロンが情動刺激によって興奮し、その結果、脳幹などに働いて行動制御を行う神経経路とその機能を解明することを目指し、各種ウィルスベクターをもちいた神経回路の同定と光遺伝学・薬理遺伝学によるそれらの回路の同定を行った。

まず、覚醒系において重要な役割を果たしているオレキシン産生ニューロンとヒスタミンニューロンについて、改変型狂犬病ウイルスをもちいた経シナプス性逆行性トレーシングにより、上流ニューロンをマウスにおいて網羅的に明らかにした。その結果、両者は似た入力系によって並列に制御されていることが示された。また両者は視床下部の GABA 作動性ニューロンにより直接に抑制的に制御されており、またそれらの GABA 作動性ニューロンはノルアドレナリンおよびセロトニンニューロンにより抑制性制御されていることも明らかにした。この研究により、視床下部、脳幹、大脳辺縁系を含む覚醒制御系の一部が明らかになり、睡眠覚醒制御系を構成する神経回路の一部を明確にすることができた。

また、恐怖条件付けしたマウスにおいて、恐怖と連合したキューや文脈の提示においてオレキシン産生ニューロンが興奮させ、OX1R を介して青斑核のノルアドレナリンニューロンおよび扁桃体外側核を興奮させることを各種ウィルスベクターをもちいて構造的に示した。この系を光遺伝学的、あるいは化学遺伝学的に抑制すると、恐怖条件下におけるすくみ行動が明確に減弱することを明らかにした。このことから、オレキシンと OX1R 受容体が恐怖条件における行動の制御に関わっていることが明らかになった。さらに、オレキシン産生ニューロンにチャネルロドプシン 2 を発現させ、青斑核において神経線維を光刺激することにより、恐怖条件付けに用いた文脈と異なる文脈においてすくみ行動を発現させることが明らかになった。青斑核のノルアドレナリンニューロン

の軸索を扁桃体外側において刺激しても同様の現象が認められた。これらは、恐怖条件

付けを行っていないナイーブなマウスにおいては見られなかった。これらのことから、オレキシン→青斑核→扁桃体外側の経路が恐怖行動の制御をおこなっており、この系の過剰興奮は、恐怖の般化などに見られる不適切な恐怖応答に関与していることが示唆された。



神経回路の操作による恐怖行動の減弱：オレキシン神経系の光遺伝学・薬理遺伝学的操作による恐怖条件付け行動の変容。

文献：

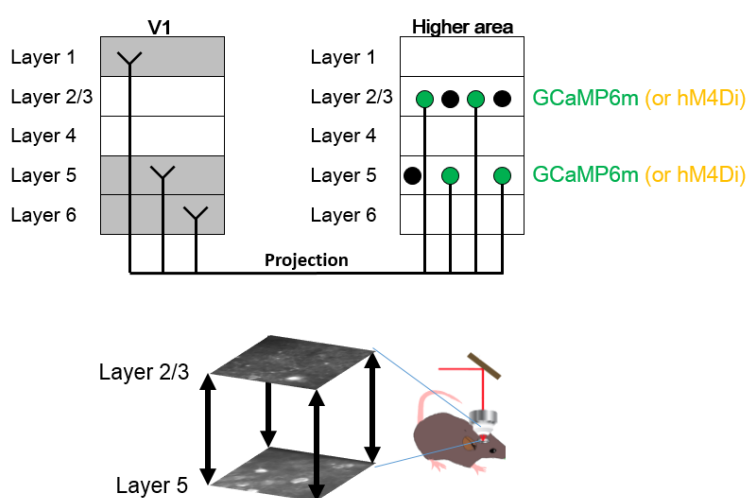
1. Kodani S, Soya S, *Sakurai T. Excitation of GABAergic neurons in the bed nucleus of the stria terminalis triggers immediate transition from non-rapid eye movement sleep to wakefulness in mice. **J Neurosci** 37: 7164-7176 (2017).
2. Orexin modulates behavioral fear expression through the locus coeruleus. Soya S, Takahashi MT, McHugh T, Maejima T, Herlitz S, Abe M, Sakimura K, *Sakurai T. **Nat Commun** 8: 1606 (2017).
3. Monoamines inhibit GABAergic neurons in ventrolateral preoptic area that make direct synaptic connections to hypothalamic arousal neurons. Saito YC, Maejima T, Nishitani M, Hasegawa E, Yanagawa Y, Mieda M, *Sakurai T. **J Neurosci** 38: 6366-6378 (2018).

「大脳皮質領野間フィードバック結合の層特異的な機能の解析」、「大脳皮質の領野特異的かつ層特異的なフィードバック結合の神経活動操作法と機能解明」

研究代表者：小坂田 文隆（名古屋大学・創薬科学研究科・准教授）

大脳皮質は6層構造を有し、第2/3層細胞および第5層細胞が出力細胞として大脳皮質の異なる領野間の情報伝達を担う。第2/3層細胞および第5層細胞が特定の領野に固有の情報を伝達する。出力細胞である第2/3層細胞および第5層細胞は視覚情報伝達においてそれぞれどのような役割を担っているのでしょうか？特に、我々は空間視知覚と運動情報の統合に着目し、領野特異的かつ層特異的なフィードバック結合の役割を検討する目的で、①第2/3層細胞および第5層細胞からの神経活動の計測、②特定の領野に出力する第2/3層細胞と第5層細胞をそれぞれの活動操作を可能にする手法の開発を目指した。まずフィードバック出力を担う第2/3層細胞と第5層細胞の神経活動を同時に2光子顕微鏡によりイメージング可能な技術を開発した。2光子顕微鏡を改造し空間

光変調器 (SLM) を搭載することで、異なる 2 焦点面の同時イメージングに成功した。これにより、頭部固定したマウスの行動課題遂行中の大脳皮質の第 2/3 層細胞および第 5 層細胞の活動を同時に評価することが可能になった。次に、領野特異的かつ層特異的なフィードバック結合を特異的に標識する目的で、大脳皮質の第 5 層特異的に Cre を発現するマウス、および Cre 依存的かつ Flp 依存的なウイルスベクターを用いて、大脳皮質視覚野の LM から V1 にフィードバック投射をする第 5 層細胞に特異的に GFP を導入する実験系を確立した。続いて、この手法を応用して、LM から V1 にフィードバック投射をする第 5 層細胞を特異的に神経活動操作する目的で、化合物リガンドである CNO の投与依存的に神経活動を活性化できる hM3Dq あるいは神経活動を抑制する hM4Di を、GFP の代わりに搭載した AAV を作製した。その結果、V1 へフィードバック投射をする LM の第 5 層細胞に特異的に hM3Dq あるいは hM4Di の発現が認められた。これら高次領野からの V1 へのフィードバック結合の役割を明らかにするために、V1 へフィードバック投射をする LM の第 5 層細胞の活動を操作した際に、V1 の視覚応答の変化を解析した。リガンドの CNO を投与しながら、V1 の応答を 2 光子顕微鏡イメージングで解析したところ、V1 ニューロンの視覚応答性に変化が認められた。層特異的な役割を検討するために、第 5 層細胞と第 2/3 層細胞をそれぞれ操作して、違いを比較検討した。以上の結果より、領野特異的かつ層特異的なフィードバック結合の視覚情報処理における役割を明らかにすることができた。



領野特異的かつ層特異的なフィードバック結合：ウイルスベクターとマウス遺伝学を用いて、領野特異的かつ層特異的なフィードバック結合を標識することに成功し、特異的な機能操作が可能になった。Z 軸方向に異なる 2 焦点面をイメージングできる 2 光子顕微鏡の開発により、層間結合の役割が明らかになる。

文献：

1. Tracing of afferent connections in the zebrafish cerebellum using recombinant rabies virus. Dohaku R, Yamaguchi M, Yamamoto N, Shimizu T, Osakada F, *Hibi M. **Front Neural Circuits** 13: 30 (2019)
2. Intersectional monosynaptic tracing for dissecting subtype-specific organization of GABAergic interneuron inputs. Yetman MJ, Washburn E, Hyun JH, Osakada F, Hayano Y, Zeng H, Callaway EM, Kwon HB, *Taniguchi H. **Nat Neurosci** 22: 492-502 (2019)

3. Centrifugal inputs to the main olfactory bulb revealed through whole brain circuit-mapping. *Padmanabhan K, Osakada E, Tarabrina A, Kizer E, Callaway EM, Gage FH, Sejnowski TJ. *Front Neuroanat* 12: 115 (2019)

「回路シフトの制御・可視化・構造解析の効率化に向けた基盤技術の開発」

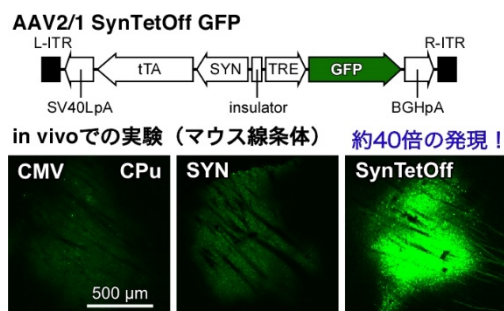
研究代表者：日置 寛之（京都大学・医学研究科・助教、2017年11月より順天堂大学・医学部・准教授）

中枢神経系は認知・思考・記憶・感情といった高次機能を実現しているが、その作動原理は未だ謎のままである。高次機能を実現する素子・構成単位として、神経細胞を想定することは妥当であろう。しかし神経細胞一つ当たりの情報処理速度は高々1KHz程度が限界であり、神経細胞が構成するネットワークにこそ、高次機能を生み出す原理があると考えられる。

大脳新皮質の GABA ニューロンは、高次機能発現や各種精神疾患（統合失調症や自閉症など）との深い関連が指摘されており、基礎研究と臨床研究の両面から大きな注目を浴びている。皮質 GABA ニューロンが構成するネットワーク構造に焦点を絞り、高い空間解像度を有する形態学的手法により、神経回路構造をシナプスレベルで定量的に解析してきた。皮質 GABA ニューロンの約半数を占めるパルブアルブミン (PV) 発現細胞は、部位特異的なシナプス入力を受けていることを明らかにした (Hioki et al., 2018)。また、腸血管作動性ペプチド (VIP) を発現する皮質 GABA ニューロンも、部位特異的なシナプス入力を受けることを明らかにした (Sohn et al., 2016)。

また、脳機能を解明するに当たり、神経ネットワークのダイナミックな遷移を効率的に制御・可視化・構造解析する基盤技術の整備が望まれるところである。本研究では『かたちをよくみる』という旗標を掲げ、『回路シフトの形態・構造評価』を的確かつ効率的に実現する技術開発を推進してきた。高発現型アデノ随伴ウイルスベクターの開発：アデノ随伴ウイルス (AAV) に Tet-Off システムを利用し、新たなレポーター遺伝子発現増幅 AAV ベクター (AAV SynTetOff) を開発した。目的遺伝子の発現量を 40 倍程度まで増幅することに成功した (図; Sohn et al., 2017)。

さらに、脳透明化技術の応用開発にも取り組んでいる。昨今、国内外で続々と開発されている透明化技術は、高速かつ大規模な三次元構造解析を可能にする革新的技術であり、神経回路解析に新たなブレイクスルーをもたらすことが期待される。我々は、電子顕微鏡観察にも適した透明化法の開発に成功しており、「マクロ・メゾ・マイクロ・ナノ」の各階層を有機的かつ効果的に結びつける「ズームイン」技術の開発を進めている。



神経細胞特異的高発現型 AAV ベクター：AAV に Tet-Off を搭載し、従来のベクターに比べて約 40 倍もの高発現を実現する高発現型プラットフォーム「AAV SynTetOff」を構築した。

文献：

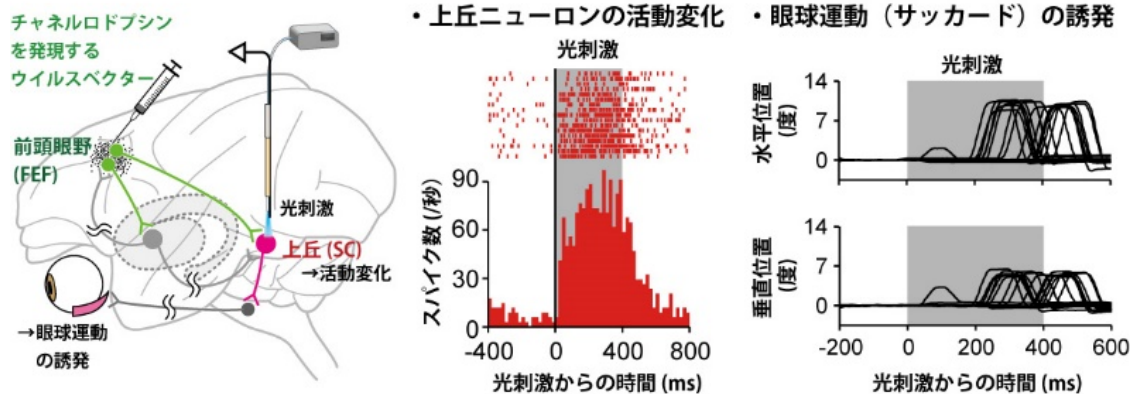
1. Preferential Inputs from Cholecystokinin-Positive Neurons to the Somatic Compartment of Parvalbumin-Expressing Neurons in the Mouse Primary Somatosensory Cortex. *[Hioki H](#), Sohn J, Nakamura H, Okamoto S, Hwang J, Ishida Y, Takahashi M, Kameda H. **Brain Res** 1695: 18-30 (2018).
2. A Single Vector Platform for High-Level Gene Transduction of Central Neurons: Adeno-Associated Virus Vector Equipped with the Tet-Off System. Sohn J, Takahashi M, Okamoto S, Ishida Y, Furuta T, *[Hioki H](#). **PLoS One** 12: e0169611 (2017).
3. Differential Inputs to the Perisomatic and Distal-Dendritic Compartments of VIP-Positive Neurons in Layer 2/3 of the Mouse Barrel Cortex. Sohn J, Okamoto S, Kataoka N, Kaneko T, Nakamura K, *[Hioki H](#). **Front Neuroanat** 10: 124 (2016).

「神経回路の選択的可視化と操作を実現するウイルスベクターシステムの開発」

研究代表者：井上 謙一（京都大学・霊長類研究所・助教）

本研究では、新規の逆行性感染型ウイルスベクターや順行性感染型ウイルスベクターを開発し、特定の神経回路を構成するニューロン集団の選択的可視化や活動操作をおこなうための基盤技術を確立することを目指した一連の技術開発研究を実施した。まずジャンクションが最適化されたキメラエンベロープタンパク質を利用した逆行性感染型レンチウイルスベクター(FuG-E型)の霊長類神経系における感染動態を従来型(FuG-C型)と比較し、FuG-E型レンチウイルスベクターが霊長類においてFuG-C型の約2倍の逆行性感染能を有することを明らかにした(Tanabe and Inoue et al, *Neurosci Res*, 2017)。また、また、FuG-E型とHiRetベクターであるFuG-B2型の霊長類(マカク・マーモセット)およびげっし類(ラット)における感染動態や注入部位における免疫反応などの差異を線条体注入系において解析し、FuG-E型ベクターがどの種・どの投射系においてもFuG-B2型と同等以上の逆行性感染効率を示し、またFuG-B2型が注入部位において組織損傷と免疫誘導を引き起こすのに対し、FuG-E型は引き起こさないことを報告した(Tanabe et al., *Sci Rep*, 2019)。同様の解析を皮質注入系においても実施し、論文を投稿準備中である。一方、アデノ随伴ウイルスベクターのキャプシド改変を行い、霊長類において高い神経細胞選択性と外来遺伝子発現能を両立するウイルスベクターの開発に成功し、霊長類における化学遺伝学、光遺伝学、および光イメージングに適用した(論文投稿準備中)。一方、ベクターの霊長類への適用研究としては、軸索末端の光刺激により特定の神経路に選択的な興奮を引き起こし、行動変化を惹起させ当該回路の役割を明らかにする手法をサルで確立した(下図、Inoue et al, *Nat Commun*, 2015)ほか、放医研との共同研究により霊長類における化学遺伝学(DREADD法)の適用に成功し、薬剤(CNO)の血中投与により、吻内側尾状核ニューロンの活動を選択的に抑制すると、報酬課題において行動変化が生じることを確認した(Nagai et al, *Nat Commun*, 2016)。

光刺激によるサル前頭眼野—上丘路の選択的活性化



光刺激によるサル前頭眼野—上丘路の選択的活性化：サルの前頭眼野に ChR2 を発現させ、上丘への光照射を行って前頭眼野—上丘路選択的な光刺激を行なった結果、上丘ニューロンの活動上昇とともに眼球運動が誘発された。

文献：

1. Neuronal and behavioral modulations by pathway-selective optogenetic stimulation of the primate oculomotor system. [Inoue K](#), *Takada M, *Matsumoto M. **Nat Commun** 6: 8378. (2015).
2. The use of an optimized chimeric envelope glycoprotein enhances the efficiency of retrograde gene transfer of a pseudotyped lentiviral vector in the primate brain. *[Inoue K](#)#, Tanabe S#, Tsuge H, Uezono S, Nagaya K, Fujiwara M, Kato S, Kobayashi K, *Takada M. (#These authors contributed equally.) **Neurosci Res** 120: 45-52 (2017).
3. A note on retrograde gene transfer efficiency and inflammatory response of lentiviral vectors pseudotyped with FuG-E vs. FuG-B2 glycoproteins. Tanabe S, Uezono S, Tsuge H, Fujiwara M, Miwa M, Kato S, Nakamura K, Kobayashi K, *[Inoue K](#), *Takada M. **Sci Rep** 9: 3567 (2019).

「二次嗅覚並行回路の機能的シフトの研究」

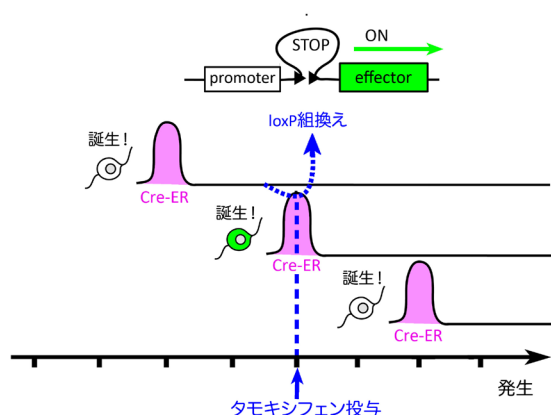
研究代表者：平田 たつみ（国立遺伝学研究所・総合遺伝研究系・教授）

神経回路機能を理解するためには、それをサブ回路に分離する技術が鍵となる。代表者が開発した新規技術「神経細胞の誕生日タグづけ法」は、特殊なトランスジェニックマウスシステムを用いて、神経細胞の誕生日依存的に遺伝子組換えを誘導するシステムである。「誕生日」という神経細胞の新たな分類を可能にし、その分類に基づいた神経細胞の機能操作ができる。本研究では、この新規技術を用いて、以下の2つの取り組みを行なった。

- 1) 多くの神経系において「誕生日」は神経細胞の有用な分類であり、この技術は様々な脳領域の研究者にとって有用であると期待される。未発表のこの新規技術を領域会議等で紹介することで、領域内共同研究の開拓につとめた。本研究期間中に7件10系統

の誕生日タグづけマウスを研究者に提供して共同研究を推進することができた。

2) 「神経細胞の誕生日タグづけシステム」を用いて、誕生時期の異なる嗅球の投射神経細胞が、各々分離可能なサブ回路を形成することを見いだした。特に、遅生まれの房飾細胞は、軸索を非常に限られた2つの領域に収束させており、他の嗅球神経細胞とは独立した並行神経回路を作っていることがわかった。このうち一つの標的は、嗅結節の前外側端にある小さな神経細胞のクラスターであり、これまでに報告がなかったので、**Nucleus of external tufted cell** (外側房飾細胞の核) と命名した。僧帽細胞の軸索はこの標的を避けており、房飾細胞選択的な標的であると考えられた。この標的の構成細胞は、ドパミン受容体 **D1R** を発現するが **D2R** は発現しない **GABA** 陽性細胞であった。領域内共同研究としてウイルスベクターの提供を受けて、この標的が嗅球全体の外側房飾細胞からの入力を受けることを明らかにした。今後誕生日タグづけマウスシステムとウイルスベクターを組み合わせることで、この嗅覚神経回路特異的に神経活動操作を行う道が開かれた。



今後誕生日タグづけマウスシステムとウイルスベクターを組み合わせることで、この嗅覚神経回路特異的に神経活動操作を行う道が開かれた。

誕生日タグづけの原理: 神経細胞は誕生後数時間をピークとして **CreER** を発現する。タモキシフェン投与により、その時 **CreER** を発現している細胞で **loxP** 組換えが起きる。

文献:

1. Netrin-1 derived from the ventricular zone, but not the floor plate, directs hindbrain commissural axons to the ventral midline. *Yamauchi K, Yamazaki M, Abe M, Sakimura K, Lickert H, Kawasaki T, Murakami F, Hirata T. **Sci Rep** 7: 11992 (2017).
2. Timing Matters: a strategy for neurons to make diverse connections. *Hirata T, Iwai L. **Neurosci Res** 138: 79-83 (2019).
3. A novel birthdate-labeling method reveals segregated parallel projections of mitral and external tufted cells in the main olfactory system. *Hirata T, Shioi G, Abe T, Kiyonari H, Kato S, Kobayashi K, Mori K, Kawasaki T. **eNeuro** 6: 6 (2019).

「qAIM-MRI による大脳皮質-基底核-視床ループの神経回路シフト解析法の確立」

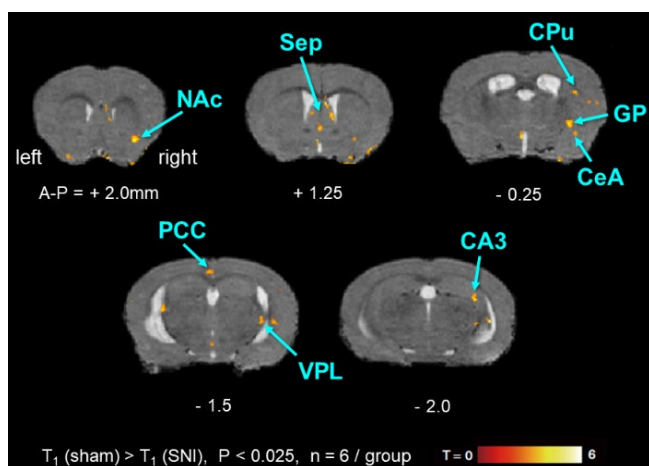
研究代表者: 小山内 実 (東北大学・医学研究科・准教授、2019年2月より 大阪大学・医学系研究科・教授)

脳の神経回路は、学習あるいは疾患の発症などにより、その状態がシフトすることが知られている。この神経回路の機能シフトが脳のどの領域でどの程度起こっているのかを捉えるためには全脳の活動を定量的に計測する必要がある。加えて、神経回路シフトのメカニズムを同定するためには、*in vitro* 実験も重要な意味を持つ。そこで本研究では、 Ca^{2+} と似た挙動を示す Mn^{2+} を造影剤として利用することで、神経活動の履歴を

計測することができる定量的活動依存性 Mn²⁺ 造影 MRI (quantitative Activation-Induced Manganese-enhanced MRI, qAIM-MRI, 文献 2) を種々のモデル動物に適用し、神経回路シフトの可視化を行うと共に、in vivo, in vitro Ca²⁺ イメージングによる神経回路シフト解析の基盤の確立を目指して、以下の研究を行った。

1. qAIM-MRI による慢性疼痛による神経回路シフトを可視化することに成功した。その結果、従来痛み関連領域として知られていた辺縁系に加えて、背側線条体、淡蒼球外節などの大脳基底核の神経活動が亢進していることが明らかとなった(図; 論文投稿中)。2. qAIM-MRI の最適化、汎化を目指して、脳内の Mn²⁺ 動態を定量的に解析した(論文投稿準備中)。3. 線条体直接路ニューロンに発現している D1 ドーパミン受容体 (D1 受容体) のコンディショナルノックダウンマウス (D1R-KD マウス) を用い、D1 受容体欠失が引き起こす神経回路シフトを解析するために、qAIM-MRI による全脳神経活動計測及び種々の運動能力試験及びを行っている。その結果、運動能力の低下と相関した脳内の複数の領域で神経活動の異常が見いだされている(研究継続中)。4. in vivo 局所回路における Ca²⁺ イメージングにより、海馬での記憶形成における神経回路シフトの可視化に成功した(文献 1)。5. in vitro 実験として、急性脳スライス標本を用いた Ca²⁺ イメージング研究を進めており、以下の成果を得ている。

(1) これまでニューロンでほとんど報告がなかった、ストア作動性 Ca²⁺ チャンネルが線条体投射ニューロンで機能していることを発見すると共に、我々のグループが従来から報告している線条体特異的な遅い Ca²⁺ 振動に関与していることを明らかにした(論文投稿中)。(2) 線条体投射ニューロンである直接路ニューロンあるいは間接路ニューロン特異的に蛍光タンパク質が発現しているマウスを用い、Ca²⁺ イメージングにより直接路ニューロン、間接路ニューロンの入出力特性を詳細に検討した。その結果、直接



路ニューロンと間接路ニューロンとは、発火特性の入力周波数依存性が異なることが分かり、この特性はドーパミンにより制御されていることが分かってきている(研究継続中)。

qAIM-MRI による神経活動シフトの可視化：座骨神経結紮モデルによる慢性疼痛時に神経活動が変化した領域。

文献：

1. Orchestrated ensemble activities constitute a hippocampal memory engram. Ghandour K, Ohkawa N, Chung C, Fung A, Asai H, Saitoh Y, Takekawa T, Okubo-Suzuki R, Soya S, Nishizono H, Matsuo M, Osanai M, Sato M, Ohkura M, Nakai J, Hayashi Y, Sakurai T, Kitamura T, Fukai T, *Inokuchi K. *Nat Commun* 10: 2637 (2019).

2. Quantitative activation-induced manganese-enhanced MRI reveals severity of Parkinson's disease in mice. Kikuta S, Nakamura Y, Yamamura Y, Tamura A, Homma N, Yanagawa Y, Tamura H, Kasahara J, *Osanai M. *Sci Rep* 5: 12800 (2015).

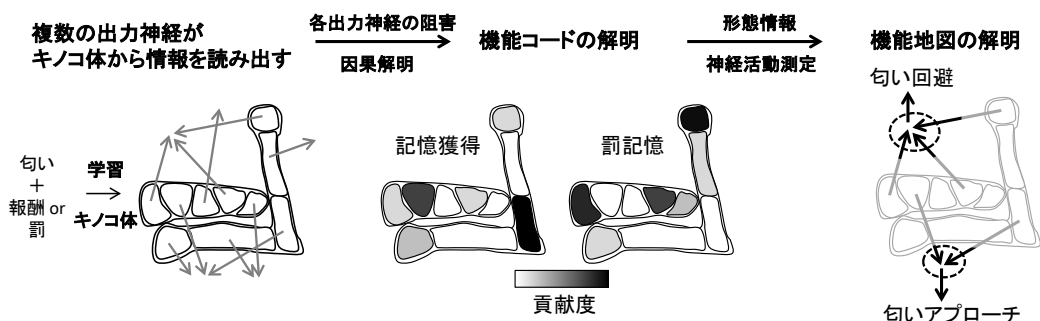
「記憶学習において作動する神経回路の遷移」

研究代表者：谷本 拓（東北大学・生命科学研究科・教授）

環境に応じた適応的な行動は、学習による記憶の獲得、記憶の保持、記憶に基づいた行動発現という、異なる3つの素過程から成り立っていると捉えることができる。ショウジョウバエの匂い連合学習では、その全ての過程がキノコ体と呼ばれる単一の脳構造で処理される。キノコ体の出力を担う神経は脳内の様々な領域に投射しており、我々の先行研究により全21種類の出力神経が同定された。つまりキノコ体は、全ての神経種が遺伝学的に標識でき、機能操作と行動出力との因果関係を明らかにすることができる独自のモデル回路である。本研究ではこの遺伝学的リソースを用い、記憶の素過程を21種のキノコ体出力神経の必要性として定義することで、キノコ体出力の「機能コード」の解明を目指した。さらに、そのコードが記憶の獲得・保持・読み出しにおいて遷移する規則性を明らかにすることで、神経構造の機能が時間軸に沿って遷移する様式の理解を目的とした。

まず、各出力神経の細胞構造を解剖学的な指標で評価し、その構造的特徴による分類を行った。各細胞の詳細なシナプスの位置を可視化し、全ての出力神経の細胞種を同一の三次元画像上にマップした。これにより、キノコ体出力神経の投射領域の相対的な位置関係を明確にすることで、キノコ体出力回路の特徴を定量することが可能となった。その結果、キノコ体の各区画から出力される情報の種類や、収束、発散、ループなどの構造的な特徴を見出した。

また、キノコ体の各素過程における出力パターンを確認するため、嗅覚報酬・罰記憶の各素過程における各出力神経の貢献度の測定を試みた。そこで、全ての出力神経について、その神経伝達を各素過程特異的に阻害し、嗅覚報酬・罰記憶学習実験を行った。そして各出力神経の記憶に対する阻害効果から、各素過程での必要性を定量した。さらに、ここで得られた記憶の各素過程の機能コードと、各出力神経細胞種の形態的特徴と



キノコ体回路と機能コード：キノコ体の出力をコードする出力神経（矢印）。報酬・罰記憶の各素過程における出力神経細胞種の貢献度を定量し、機能コードを形態地図上に投射する。

を統合することにより、記憶の各素過程における情報の伝達様式を示した「機能マップ」を完成させた。これを神経伝達物質や入出力部位などの情報と併せて解析することで、報酬・罰記憶の獲得に共通する神経回路モチーフを同定することに成功した。本研究により、学習の各段階における機能コードの規則性が特定されたことで、記憶において作動する神経回路が時間と共に変化するメカニズムの一端が明らかとなった。

文献：

1. Data-driven analysis of motor activity implicates 5-HT2A neurons in backward locomotion of larval *Drosophila*. Park J, Kondo S, Tanimoto H, Kohsaka H, *Nose A. **Sci Rep** 8: 10307 (2018).
2. Courtship behavior induced by appetitive olfactory memory. Onodera Y, Ichikawa R, Terao K, Tanimoto H, *Yamagata N. **J Neurogenet** 33: 143-151 (2019).
3. Tango knock-ins visualize endogenous activity of G protein-coupled receptors in *Drosophila*. Katow H, Takahashi T, Saito K, Tanimoto H, *Kondo S. **J Neurogenet** 33: 44-51 (2019).

「リン酸化シグナルに基づいた報酬系神経回路の操作技術開発」

研究代表者：貝淵 弘三（名古屋大学・医学系研究科・教授）

快情動行動や報酬学習の神経基盤として、側坐核と前頭前皮質、扁桃体や海馬などの関連領域で形成される報酬系神経回路が重要な役割を果たしている。側坐核にはドーパミン D1 受容体 (D1R) を発現する中型有棘神経細胞、ドーパミン D2 受容体 (D2R) を発現する中型有棘神経細胞、GABA およびアセチルコリン作動性介在神経細胞が存在し、約 90%は中型有棘神経細胞で占められている。ドーパミン、セロトニン、アセチルコリン、アデノシンなどはニューロモジュレーターと呼ばれ、中型有棘神経細胞に存在する G 蛋白質共役型受容体 (GPCR) を介して細胞内のリン酸化シグナルを調節し、神経細胞の興奮性や可塑性を通じて側坐核の働きを制御している。

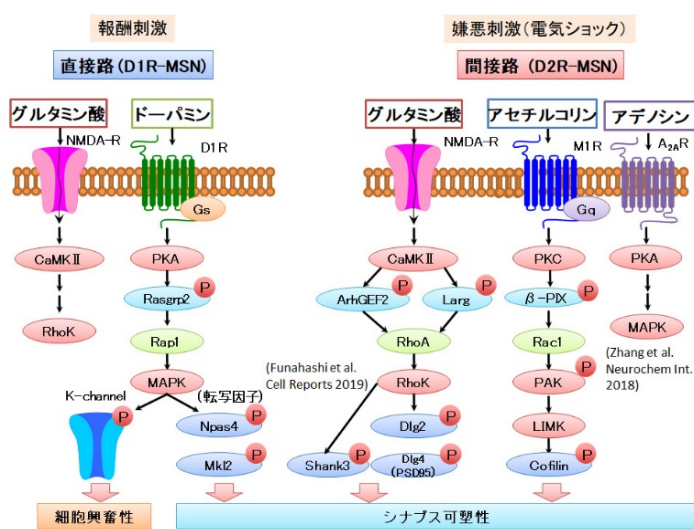
快情動行動が発現する際、ドーパミンによって側坐核の D1R-中型有棘神経細胞 (D1R-MSN) が興奮性の低い状態から高い状態へと「シフト」することで神経回路が作動し快情動行動が発現する。一方、報酬学習の際にはドーパミンによって長期増強や遺伝子発現などの長期的な現象が引き起こされ、それによって神経回路の活動が促進されることで報酬学習が成立すると考えられている。しかしながら、側坐核神経回路の活動性のシフトが調節される詳細な機構はわかっていない。

これまでに私たちは、新たに開発したリン酸化プロテオミクス法により、ドーパミンによって引き起こされる中型有棘神経細胞の細胞内シグナルを網羅的に解析し、ドーパミンが D1R-PKA-Rap1-MAPK 経路を活性化させることで、D1R-MSN を興奮性の低い状態から高い状態へとシフトさせ、グルタミン酸神経伝達への応答性を高めていることを見出している。

本研究では、報酬系神経回路の機能シフトに関連するリン酸化シグナルを網羅的に解析し、それに基づいた新しい報酬系神経回路の操作技術を開発し、神経細胞の興奮性や可塑性が回路シフトを制御する機構について解析を行った。

2018年には、側坐核のD2R-中型有棘神経細胞(D2R-MSN)におけるPKA-Rap1経路がアデノシンとドーパミンのバランスによって制御されていることを報告した(Zhang et al. Neurochem Int. 2018)。2019年には、D1R-MSNにおいてドーパミンがD1R-PKA-Rap1-MAPK経路の下流で転写因子NPAS4リン酸化することによって、報酬行動を制御していることを報告した(Funahashi et al. Cell Reports in press)。また、

グルタミン酸の下流でRho kinaseが活性化されること、アセチルコリンの下流でPKC-Rac1-PAKシグナルが活性化されることを見出しており、現在論文準備中である。



側坐核神経細胞内のシグナル伝達系：D1R-MSN/D2R-MSNにおいて、ドーパミン、アセチルコリン、アデノシン、グルタミン酸によって活性化される細胞内リン酸化シグナル。

文献：

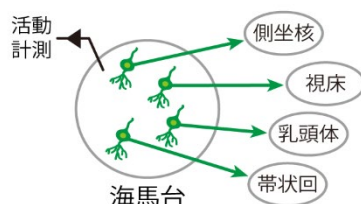
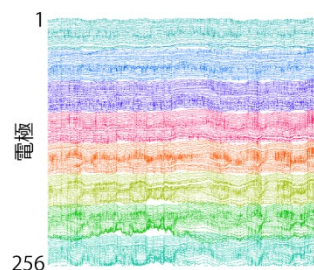
1. Balance between dopamine and adenosine signals regulates the PKA/Rap1 pathway in striatal medium spiny neurons. Zhang X, Nagai T, Ahammad RU, Kuroda K, Nakamuta S, Nakano T, Yukinawa N, Funahashi Y, Yamahashi Y, Amano M, Yoshimoto J, Yamada K, *Kaibuchi K. Neurochem Int pii: S0197-0186(18)30290-0 (2018).
2. Phosphorylation of Npas4 by MAPK regulates reward-related gene expression and behaviors. Funahashi Y, Ariza A, Emi R, Xu Y, Wei S, Suzuki K, Kozawa S, Ahammad RU, Wu M, Takano T, Yura Y, Kuroda K, Nagai T, Amano M, Yamada K, *Kaibuchi K. Cell Rep (in press).

「海馬から海馬外への情報出力経路の行動適応」

研究代表者：北西 卓磨（大阪市立大学・医学研究科・講師）

海馬は場所・時間・情動などさまざまな情報を処理する脳領域だが、これらの多様な情報が海馬の数ある投射先へとどのように分配されて伝達されるかは分かっていない。海馬の情報は、海馬台という領域を介して4箇所以上の脳領域へと送られる。海馬台の個々の神経細胞は、これらの投射先のうち一部の領域にのみ投射することから、投射先ごとに異なる情報が伝達されることが示唆される。しかし、海馬台における情報の分配

の実態はこれまでまったく分かっていない。そこで本研究は、行動中の動物における大規模な細胞外活動計測と光遺伝学とを組合わせて用いることで、海馬台から下流の複数の脳領域へとどのように情報が分配されるかを調べた。まず、細胞外計測法において、活動を計測している神経細胞の投射先を同定する手法を新たに確立した。ラットの海馬台に、青色光で神経細胞を活性化するチャンネルロドプシンと、256点からなるシリコンプローブ電極とを導入し、さらに、海馬体の4箇所（側坐核、視床、乳頭体、帯状回）の投射先領域にはそれぞれ光ファイバを挿入した。光ファイバを介した投射先領域への光照射により、軸索終末から細胞体へと伝搬する逆行性の活動電位を誘発し、これをシリコンプローブで計測することで個々の海馬台神経細胞の投射先を同定することができた。この実験系により、ラットが様々な課題をおこなう最中に、海馬台の脳波と100個程度の神経細胞の活動を一斉に計測し、さらにこれらの神経細胞の投射先を知ることが可能になった。続いて、この実験系をもちいて、ラットに複数の海馬依存性の行動課題（空間探索課題や作業記憶課題など）を行わせた際の神経活動データを収集し、オフラインの解析に供した。個々の神経細胞が持つ各種の情報（場所情報・頭方向情報・作業記憶情報・移動速度の情報など）を定量するとともに、海馬台で観察される各種の局所電位（シータ波・ガンマ波・リップル波など）に対する発火リズム、また、各種の行動状態（課題遂行時・安静時・レム睡眠時・ノンレム睡眠時）における発火パターンを精査した。その結果、海馬台の投射細胞は、投射先の脳領域によって異なるリズムで活動するとともに、異なる種類の情報を伝達することが明らかになった。こうした結果から、海馬台は、海馬のもつ多様な情報を投射先選択的に伝達するために重要な役割を果たすことが分かった。



多点電極による大規模計測法：
 投射先を同定した大規模活動計測により、経路選択的な情報伝達を明らかにした。

文献：

1. The subiculum: unique hippocampal hub and more. Matsumoto N, *[Kitanishi T](#), Mizuseki K. **Neurosci Res** 143: 1-12 (2019).
2. STEFTR: a hybrid versatile method for state estimation and feature extraction from the trajectory of animal behavior. Yamazaki SJ, Ohara K, Ito K, Kokubun N, [Kitanishi T](#), Takaichi D, Yamada Y, Ikejiri Y, Hiramatsu F, Fujita K, Tanimoto Y, Yamazoe-Umemoto A, Hashimoto K, Sato K, Yoda K, Takahashi A, Ishikawa Y, Kamikouchi A, Hiryu S, Maekawa T, *Kimura KD. **Front Neurosci** 13: 626 (2019).
3. Entorhinal layer II calbindin-expressing neurons originate widespread telencephalic and intrinsic projections. Ohara S, Gianatti M, Itou K, Berndtsson CH, Doan TP, [Kitanishi T](#), Mizuseki K, Iijima T, Tsutsui KI, *Witter MP. **Front Syst Neurosci** 13:54 (2019).

【公募研究班 A02】

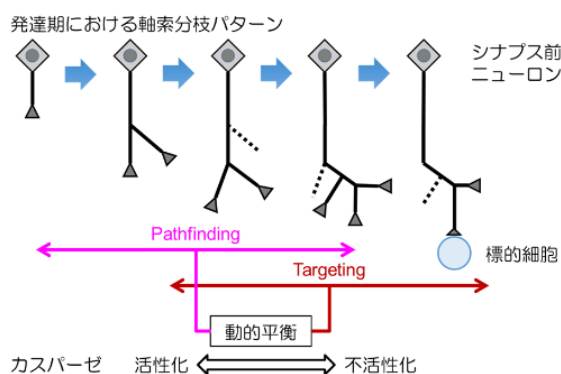
「発達期神経回路再編成の定量コネクトミクス解析」

研究代表者：八尾 寛（東北大学・生命科学研究科・教授）

発達期の中枢・末梢神経系では、ある臨界期があり、一時的に過剰に形成されたシナプスが間引かれていくことで回路が再編される。シナプス除去と呼ばれるこの現象は、同じ標的細胞に投射する複数のシナプス間の活動依存的な競合によって生じ、これによって不要な接続が除去されて必要な接続が選択的に強化されることで、機能的に成熟した神経回路が作られていくと考えられている。しかし、この軸索間競合によって回路全体がどのように再編されるのか、またそれがどのようなメカニズムで制御されているのか、ほとんど理解が進んでいない。ニワトリ胚毛様体神経節シナプスは、発達期シナプスのモデルとして長年研究に用いられており、多くの生理学的・形態学的知見が蓄積している(Yawo & Chuhma, *Nature*, 1993)。毛様体神経節のシナプス前細胞は中脳 Edinger-Westphal(EW)核から軸索を伸ばして標的である毛様体ニューロンに投射している。われわれは、*in ovo* エレクトロポレーション法によるシナプス前細胞特異的な遺伝子導入法を確立した(Egawa et al., *PLoS One*, 2013)。さらに、まばら発現システムや組織透明化などの最先端技術を総合し、神経節内の軸索投射発達を定量的に明らかにする方法（定量コネクトミクス解析法）を開発した(Egawa and Yawo, *Curr Protoc Neurosci*, 2019)。本システムを用いて、軸索側枝の刈込みににおけるカスパーゼ仮説を検証した。カスパーゼ 3 のドミナントネガティブ変異体を EW 核ニューロンに過剰発現させたところ、E6 期において、分岐点数、分岐順位数、複雑性指数のいずれもが有意に減少し、最終分枝長が有意に増大した。すなわち、この時期の軸索分枝パターンは、最終分枝を伸ばしつつ側枝を刈込む”targeting mode”と、最終分枝を縮小しつつ側枝を形成する”pathfinding mode”の動的平衡にあり、局所における一過性のカスパーゼ 3 活性化により”pathfinding mode”優勢になることが示唆された(Katow et al., *Dev Growth Diff* 2017) (図)。

上記研究と並行し、Cre-loxP システムを用いて、標的ニューロン特異的に明るい赤色蛍光タンパク質 tdTomato がコンディショナルに発現するレポーターラットや標的ニューロン特異的に高感度チャンネルどぶ心が発現するレポーターラットを作製した。これら

のラットは、コネクトミクス研究やオプトジェネティクス研究に最適化されており、領域研究に貢献することが期待される(Igarashi et al, *PLoS One* 2016; Igarashi et al., *Sci Rep* 2018)。



カスパーゼ仮説：カスパーゼ活性化により、発達期軸索分枝の動的平衡が”pathfinding mode”優勢になる。

文献：

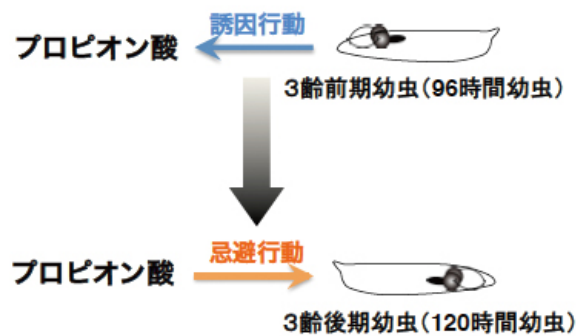
1. A novel reporter rat strain that conditionally expresses the bright red fluorescent protein tdTomato. *Igarashi H, Koizumi K, Kaneko R, Ikeda K, Egawa R, Yanagawa Y, Muramatsu S, Onimaru H, Ishizuka T, Yawo H. **PLoS One** 11: e0155687 (2016).
2. Regulation of axon arborization pattern in the developing chick ciliary ganglion: Possible involvement of caspase 3. Katow H, Kanaya T, Ogawa T, Egawa R, *Yawo H. **Dev Growth Differ** 59: 115-128 (2017).
3. Targeted expression of step-function opsins in transgenic rats for optogenetic studies. *Igarashi H, Ikeda K, Onimaru H, Kaneko R, Koizumi K, Beppu K, Nishizawa K, Takahashi Y, Kato F, Matsui K, Kobayashi K, Yanagawa Y, Muramatsu SI, Ishizuka T, *Yawo H. **Sci Rep** 8 :5435 (2018).

「モノアミン作動性ニューロンによる嗅覚嗜好性制御機構の解明」

研究代表者：榎本 和生（東京大学・理学系研究科・教授）

動物の発達過程においては、生活環境や食生の変化に伴い、食物や嗅覚物質に対する嗜好性が変動することが知られている。完全変態動物であるショウジョウバエは、幼虫から蛹、成虫へと5日間で変態する過程において、光、温度、食物など様々な外部感覚情報に対する嗜好性が大きく変化する。このような嗜好性スイッチは、変態期間におきる脳神経回路の機能シフトに依存すると考えられるが、その具体的な神経基盤はほとんど理解されていない。我々は、幼虫時に好む嗅覚物質（プロピオン酸）に対する嗜好性低下が、幼虫が蛹へと変態する24時間前においてすでに起きていることを発見し、これをモデルとして発達にともなう嗅覚嗜好性制御の神経基盤について研究を行い、以下の成果を得た。

まず神経ペプチドおよびモノアミンに着目してスクリーニングを行ったところ、ドーパミン合成酵素（TH）変異体では、嗜好性変化が見られないことを見出した。さらに、THプロモーター依存的にテタヌス毒素を発現させることによりドーパミン作動性ニューロンを一過的に不活性化すると、同様に嗜好性変化が起きないことがわかった。以上から、嗜好性変化にはドーパミン作動性ニューロンが必要であることがわかった。一方で、同様の手法によりオクトパミン（高等動物ノルアドレナリンの機能的・構造的な相同物質）作動性ニューロンを不活性化すると、ショウジョウバエ幼虫の嗅覚嗜好性そのものが完全に消失することを発見した。従って、ショウジョウバエ幼虫の嗅覚嗜好性制御においては、異なるモノアミン作動性ニューロンが協調的に働くことにより、嗅覚情報に付加される価値情報を可逆的に制御している可能性が考えられた。次に、GAL4/UASシステムを使って、嗅覚物質に対する嗜好性スイッチを担うドーパミン作動性ニューロン群の絞り込みを行い、脳内の片半球あたり2つのドーパミン作動性ニューロン（以下DAニューロンと略）を同定した。DAニューロンは、嗅覚情報処理や記憶学習の中核とされるキノコ体へと投射することから、嗅覚情報に価値情報を付加している可能性が考えられた。DAニューロンのRNAseqを行ったところ、ドーパミンに加えて、グルタ



ミン酸、タキキニンなどの神経ペプチドを共発現している可能性を見出した。したがって、複数の伝達物質が共トランスミッターとして機能している可能性を考えている。

嗅覚物質に対する嗜好性の制御：3 齢前期と後期でプロピオン酸に対する嗜好性がシフトする。

文献：

1. Prior activity of olfactory receptor neurons is required for proper sensory processing and behavior in *Drosophila* larvae. Utashiro N, Williams CR, Parrish JZ, *Emoto K. *Sci Rep* 8: 8580 (2018).
2. Neural circuitry that evokes escape behavior in response to nociceptive stimuli in *Drosophila* larvae. Yoshino J, Morikawa R, Hasegawa E, *Emoto K. *Cur Biol* 27: 2499-2504 (2017).
3. DCLK1 phosphorylates the microtubule-associate protein MAP7D1 to promote axonal elongation in cortical neurons. Koizumi H, Fujioka H, Togashi K, Thompson J, Yate J, Gleeson J, *Emoto K. *Dev Neurobiol* 77: 493-510 (2017).

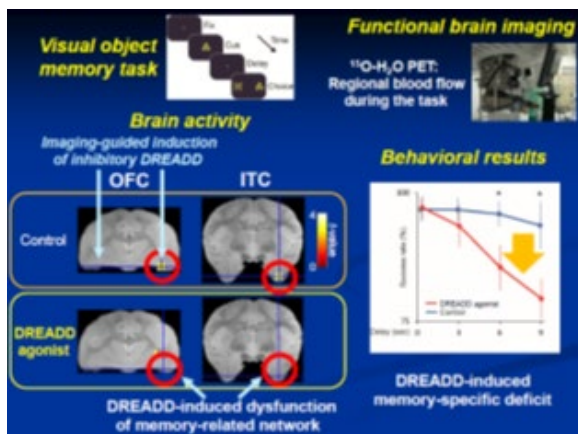
「サル前頭葉—側頭葉ネットワークにおける光制御と多細胞同時記録による想起回路の解明」

研究代表者：平林 敏行（量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所・主幹研究員）

我々はマカクザルでの遺伝学的手法による神経活動操作と脳機能イメージングの融合に取り組んだ。まず、そうした融合のテストとして、体性感覚システムを用いた研究を行った。手の人差し指への体性感覚刺激中の fMRI を 2 頭のマカクザルで行い、第一次体性感覚野(SI)の活動部位に抑制性 DREADD を遺伝子導入した（ウイルスベクターは京都大学霊長類研究所の高田昌彦教授、井上謙一助教らより供与）。これらの個体に微小物体の把持課題を課し、DREADD アゴニストの投与により DREADD を発現した SI の対側の手指による微小物体の把持が特異的に障害される事を明らかにした。次に人差し指刺激中の fMRI を行い、DREADD アゴニスト投与により DREADD 発現部位だけでなく、第二次体性感覚野や後頭頂皮質 5 野を含む体性感覚ネットワークの神経活動や機能的結合が減弱する事を明らかにした。これにより、イメージングで得た機能マップを元に化学遺伝学により局所的回路操作を行い、それが大域ネットワーク作動に及ぼす影響を機能イメージングで示す系を確立した(Hirabayashi et al – 1, in prep)。

次に、これを認知課題に応用すべく、視覚呈示図形を記憶する課題（図左上）を訓練した 2 頭のマカクザルを用いて、課題遂行中の局所脳血流量を全脳で計測する $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ PET（図右上）を行った結果、2 頭共に眼窩前頭皮質と下側頭皮質において記憶負荷に依存した活動が見られた。この機能マップを元に眼窩前頭皮質の活動部位に抑制性

DREADD を遺伝子導入し、DREADD アゴニストを投与した所、2 頭共に記憶負荷に依存して課題成績が低下し、眼窩前頭皮質の活動部位が課題遂行に必要である事が示された (図右下)。次に DREADD アゴニストを投与して $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ PET を行った所、2 頭共に眼窩前頭皮質の抑制により下側頭皮質の活動も減弱し、眼窩前頭皮質の局所的抑制が広範な視覚記憶ネットワークの作動に影響する事が分かった (図左下) (Hirabayashi et al. – 2, *in prep.*)。このように本研究ではマカクザルで化学遺伝学と機能イメージングを融合し、局所的回路操作が大域ネットワークの作動に影響し、行動の変容に繋がる事を知覚と記憶の観点から明らかにした。



サルにおける遺伝学的回路操作と機能イメージングの融合による視覚記憶ネットワーク作動の変容と障害：視覚記憶課題を遂行中のサルを用いた機能イメージングを行い、眼窩前頭皮質の活動部位を DREADD で抑制をすると、広範な視覚記憶ネットワークの作動に影響し、記憶が障害された。

文献：

1. Dynamic laminar rerouting of inter-areal mnemonic signal by cognitive operations in primate temporal cortex. *Takeda M, Hirabayashi T, Adachi Y, Miyashita Y. **Nat Commun** 9: 4629 (2018).
2. Conversion of object identity to object-general semantic value in the primate temporal cortex. Tamura K, Takeda M, Setsuie R, Tsubota T, Hirabayashi T, Miyamoto K, *Miyashita Y. **Science** 357: 687-692 (2017).
3. Top-down regulation of laminar circuit via inter-area signal for successful object memory recall in monkey temporal cortex. Takeda M, Koyano KW, Hirabayashi T, Adachi Y, *Miyashita Y. **Neuron** 86: 840-852 (2015).

「発達に伴う大脳基底核回路変遷におけるモノアミン入力の役割」、「発達に伴うモノアミンニューロンの代謝シフト機構の解明」

研究代表者：一瀬 宏（東京工業大学・生命理工学院・教授）

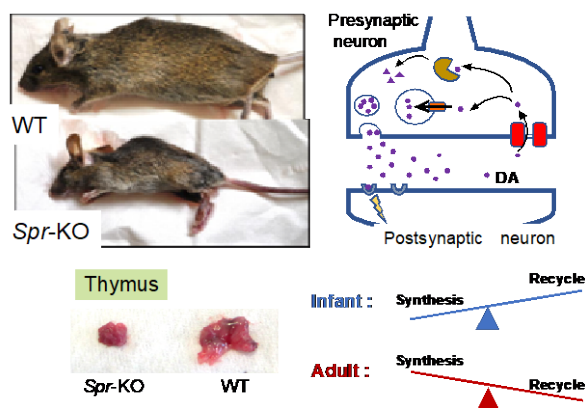
パーキンソン病は、黒質線条体系ドーパミンニューロンからのドーパミンシグナルの減弱により、間接路の障害によると考えられる無動・固縮・振戦などのパーキンソニズムと呼ばれる症状が発症する。一方、パーキンソン病と同様のドーパミンシグナルの減弱が幼小児期に起こると、不随意運動の一つであるジストニアを発症する。この理由は、大脳基底核の神経回路が、幼小児期には直接路優位であるが、発達に伴い間接路優位にシフトするためであると説明されている。しかし、詳細なメカニズムは明らかとなっていない。そこで、我々は、大脳基底核の発達過程において直接路優位から間接路優位に

変化する回路シフトのメカニズムの解明と、大脳基底核の機能変化が関連する疾患の病態解明を目的として研究を行った。

まず、ドーパミンやノルアドレナリン・セロトニンなどモノアミン神経伝達物質の生合成に必須なテトラヒドロbiopterin (BH4) の生合成量が低下している *Spr-KO* マウスの解析を行った。*Spr-KO* マウスでは、BH4 の欠乏からドーパミンだけでなく脳内モノアミンが全て欠乏している。従来知られているドーパミンニューロン破壊パーキンソン病モデルマウスでは、無動は観察されても振戦の症状は示さないが、*Spr-KO* マウスは、成獣になると振戦様の前肢の震えを示す。*Spr-KO* マウスでみられる振戦様の震えを筋電図により計測したところ、屈筋と伸筋が同時に収縮する異常な筋活動を観察することができた。さらに、淡蒼球外節においてユニット記録を行なったところ、筋電図の異常な活動と同様な周波数を示すバースト様の発火が記録された。また、*Spr-KO* マウスは胸骨が屈曲して亀の背の様な特徴的肢位を示し、胸腺の萎縮や生殖機能の低下など多くの老化様表現型も示した。パーキンソン病は加齢に伴い罹患率が上昇することが知られており、BH4 欠乏を示す *Spr-KO* マウスが新たなパーキンソン病モデルマウスとなることを示唆した。

また、脳の発達時期によるドーパミン生合成量の変化に対する応答の違いを調べるために、ドーパミン生合成律速酵素であるチロシン水酸化酵素 (TH) を発現するアデノ随伴ウイルス (AAV-TH) を用いて、新生仔と成獣で TH を過剰発現させた場合の線条体でのドーパミン代謝の変化を解析した。新生仔に TH を過剰発現させた場合には神経終末が存在する線条体でドーパミン量が増加したが、成獣では TH タンパク質量の増加に比例するドーパミン量の増加は観察されなかった。以上の結果は、脳の発達段階により

黒質線条体系ドーパミンニューロンの代謝調節が変化することを示唆した。



biopterin欠乏マウスの解析により明らかになったドパミン新規合成と再利用のバランス変化： (左) biopterin欠乏マウスで背骨の屈曲や胸腺の萎縮が観察された。(右) 生後発達に伴いドーパミンの新規合成と再利用の割合が変化することを見出した。

文献：

1. Alterations in the reduced pteridine contents in the cerebrospinal fluids of LRRK2 mutation carriers and patients with Parkinson's disease. *[Ichinose H](#), Inoue K-I, Arakawa S, Watanabe Y, Kurosaki H, Koshiha S, Hustad E, Takada M, and Aasly JO. **J Neural Transm** 125: 45-52 (2018).
2. Reversible S-glutathionylation of human 6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase protects its enzymatic activity. Hara S, Fukumura S, *[Ichinose H](#). **J Biol Chem** 294: 1420-1427 (2019).

3. Administration of tetrahydrobiopterin restored the decline of dopamine in the striatum induced by an acute action of MPTP. Kurosaki H, Yamaguchi K, Manyoshi K, Muramatsu SI, Hara S, *Ichinose H. **Neurochem Int** 125: 16-24 (2019).

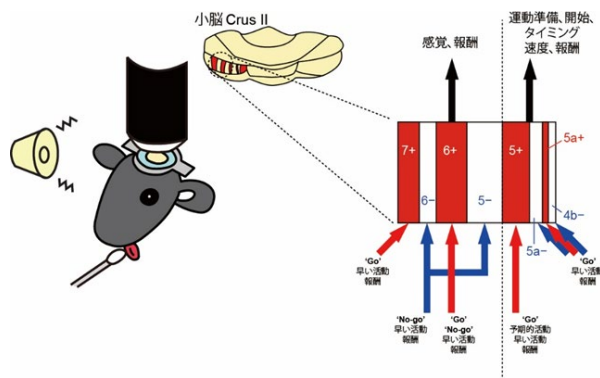
「運動制御・運動記憶における大脳—小脳動的連関の解明とその操作」、運動適応における大脳小脳連関の回路シフト解明と操作」

研究代表者：喜多村 和郎（山梨大学・総合研究部・教授）

円滑な運動の発現およびその獲得には、多くの脳領野間相互作用とその可塑的变化が必須である。特に、大脳運動関連領野と小脳がなす「大脳—小脳連関」が中心的な役割を果たしている。本研究では、*in vivo* 多光子観察・光遺伝学による神経活動操作などの最新技術を駆使して、脳の運動機能を担う大脳—小脳連関の構造と機能の全容解明を目指し、以下の研究を行った。

1) 経頭蓋光刺激法を用いて、大脳—小脳間の機能的結合を網羅的に調べた。小脳皮質の様々な部位のプルキンエ細胞からスパイク記録を行いながら、大脳皮質をレーザーで刺激し、大脳と小脳間の機能的結合マップを作成した。大脳からの入力、小脳小葉ごとに、主に感覚野、運動野、連合野などから特異的な入力を受け取っている一方で、一部の小葉では、広い範囲から様々な情報を受け取っていることが明らかとなった。また、大部分の小葉で対側の大脳皮質から入力を受けていたものの、一部の小葉では両側性に入力があることが明らかとなった。特に、小脳半球の第二脚では両側の高次運動野から一次運動野にかけてほぼ同程度の入力を受けていた。その詳細を細胞ごとに解析したところ、主に対側から入力を受ける細胞と同側から入力を受ける細胞に分かれることがわかった。すなわち、各細胞が両側から均一に同じような入力を受け取っているわけではなく、細胞ごとに同側・対側特異的に入力を受けていた。さらに、同側からの入力によるスパイクは、対側入力によるスパイクに比べて潜時が短いことが明らかとなったことから、異なる経路を介して入力していることが予想された。

2) 運動課題実行中のマウス大脳運動関連領野および小脳において運動情報がどのように符号化され、記憶として蓄積されていくのかをマウス個体における多光子観察技術を用いて明らかにした。Go/No-go 課題実行中のマウス小脳半球 Crus IIにおいて2光子イメージングを行い、登上線維応答が運動や課題のどのような情報を表現しているかを解析したところ、運動の準備、開始、タイミング、速度や、課題 (Go/No-go)、報酬といった様々な情報を異なる細胞集団の活動として並行して表現していることが明らかとなった。また、レバー引き課題実行中の登上線維応答を同様に2光子イメージングで解析した。レバー引きのタイミングで活動が上昇あるいは減少する細胞が同定され、これらの細胞集団活動でレバー引きの軌跡が表現できることがわかった。すなわち、小脳学習理論における登上線維の役割として知られている誤差信号のみならず、運動情報を集団活動としてリアルタイムに表現していることが明らかとなった。



目標志向行動中の小脳における多様な情報の解釈：Go/No-go 課題を実行中のマウス小脳において、運動情報に加えて課題や報酬に関わる情報が登上線維入力として伝えられることを示した。

文献：

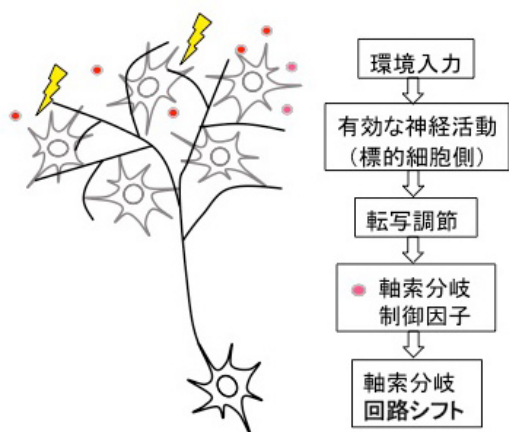
1. Modular organization of cerebellar climbing fiber inputs during goal-directed behavior. *Tsutsumi S, Hidaka N, Isomura Y, Matsuzaki M, Sakimura K, *Kano M, *Kitamura K. **eLife** 47021 (2019).
2. Rational engineering of XCaMPs, a multicolor GECI suite for in vivo imaging of complex brain circuit dynamics. Inoue M, Takeuchi A, Manita S, Horigane S-i, Sakamoto M, Kawakami R, Yamaguchi K, Otomo K, Yokoyama H, Kim R, Yokoyama T, Takemoto-Kimura S, Abe M, Okamura M, Kondo Y, Quirin S, Ramakrishnan C, Imamura T, Sakimura K, Nemoto T, Kano M, Fujii H, Deisseroth K, Kitamura K, *Bito H. **Cell** 177: 1346-1360 (2019).

「大脳皮質における神経活動依存的な遺伝子発現による回路シフト制御」、「大脳皮質ニューロンの後天的な軸索投射シフトの制御機構」

研究期間代表者：山本 亘彦（大阪大学・生命機能研究科・教授）

脳の発達過程において、神経回路の基本構造は遺伝情報に基づいて自律的に形成されるが、その細部は環境からの刺激によって再編される。すなわち、外界からの刺激により誘発される活動電位やシナプス電位といった神経活動が、神経回路を後天的に制御するのである。また、脳損傷後の機能回復においても、神経回路の再編が重要な役割を果たすことが知られている。これらの再編過程において中心的な役割を果たす現象として軸索分岐がある。実際、神経細胞から成長した軸索はその末端で枝分かれを作り、複数の標的ニューロンと結合することによって神経回路としての特性を制御できる。したがって、軸索分岐の分子機構を解明することによって、回路再編のメカニズム解明に繋がると考えられる。私たちは、大脳皮質における神経回路で軸索分岐メカニズムを研究し、これまでに神経活動が軸索分岐に促進的に働くこと、また標的細胞側と成長する軸索側の両方の神経活動が必要なことを明らかにしている。さらに、その分子機構として、標的細胞由来因子の発現が神経活動依存的に上昇し、軸索分岐に促進的に働くことも見出した。しかしながら、神経活動から効果分子に至る経路についてはほとんど判っていない。本研究では生理学的な見地から、どのような神経活動がその分子機構を有効に制御するのか、さらに分子細胞生物学的見地から、それを仲介する転写調節機構が神経活動によってどのようにコントロールされているのかを、組織培養法、1分子イメージング

法、光遺伝学的手法など様々な方法論を駆使することによって研究した。その結果、第1に、成長する軸索において神経活動依存的に軸索分岐を制御する分子機構がシナプス依存的モードから非依存的モードに変化することがわかった。第2に、神経活動依存的な遺伝子発現調節には転写調節因子のDNA結合が結合時間の長短ではなく結合頻度によってコントロールされることが明らかになった。これらの神経活動依存的特性に加えて、脳損傷に伴って脱神経支配された領域から放出される細胞外因子が神経発芽



（sprouting）を誘導することを示唆する結果も得るに至っている。

神経活動依存的な軸索分岐の分子メカニ

ズム：環境入力
環境入力は神経活動に変換され、神経活動依存的な転写調節因子の活性化、下流の軸索分岐制御因子の発現増大を引き起こし、回路シフトに貢献する。

文献：

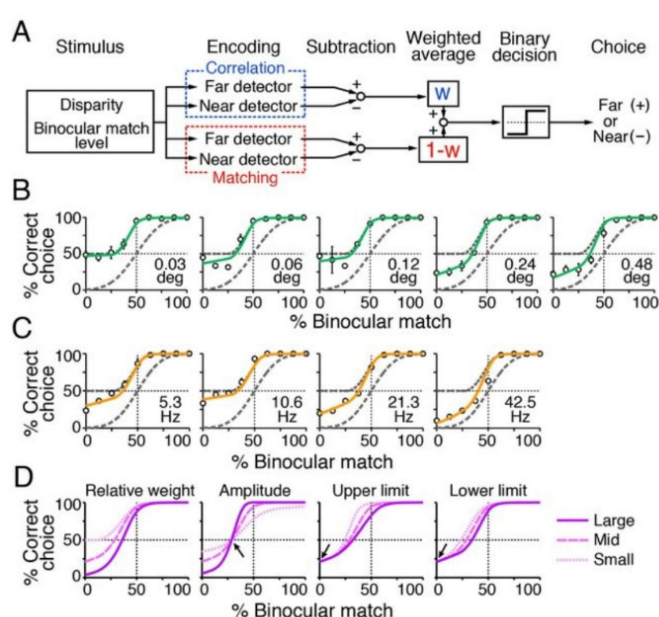
1. Activity-dependent dynamics of the transcription factor CREB in cortical neurons revealed by single-molecule imaging. Kitagawa H, *Sugo N, Morimatsu M, Arai Y, Yanagida T, *Yamamoto N. *J.Neurosci* 37: 1-10 (2017).
2. Nucleocytoplasmic shuttling of histone deacetylase 9 controls activity-dependent thalamocortical axon branching. Alchini R, Sato H, Matsumoto N, Shimogori T, Sugo N, *Yamamoto N. *Sci Rep* 7: 6024 (2017).
3. Rho guanine nucleotide exchange factors regulate horizontal axon branching of cortical upper layer neurons. Sasaki K, Arimoto K, Kankawa K, Terada C, Yamamori T, Watakabe K, *Yamamoto N. *Cereb Cortex* (in press).

「両眼立体視における腹側経路・背側経路の適応的機能制御」

研究代表者：藤田 一郎（大阪大学・生命機能研究科・教授）

左右の目は異なる位置から世界を見ており、左右網膜における外界投影像には小さな位置ずれ（両眼視差）が生じる。脳はこの両眼視差を利用して対象物の奥行き位置や立体構造を算出し、両眼立体視を実現する。申請者は、自身の心理物理学的研究に基づき、「両眼立体視に置いて相関計算と対応計算という二つの計算アルゴリズムが働き、奥行きの知覚はこの二つの計算過程の出力の重み付け加算によって決まり、それぞれの相対的貢献度は視覚刺激の条件により適応的に制御される」との仮説を提案してきた。本研究では、この適応制御の神経機構の実体解明を目指して、サルにおける生理学実験、2光子イメージング、行動実験、およびヒトにおける心理学実験、磁気共鳴撮影法（fMRI）を通して、側頭葉経路、頭頂葉経路両方における両眼視差処理過程を調べた。

相関計算と対応計算の重み付け加算の過程の定式化とモデル計算を行い (図 A)、この仮説がヒトの奥行き知覚パフォーマンスを定量的に予測することを示した (図 B,C; Fujita & Doi, 2016)。このモデルでは、相関計算、対応計算それぞれの過程において Near 細胞と Far 細胞の間の出力比較 (差分) が計算され、その出力に重みをつけて加算した decision variable が閾値を超えるかどうかで、Near または Far の決断が下される。このモデルの解析解に基づいた予測は心理物理学データを非常によく再現する (B,C; 実線=解析解、丸印: 実データ)。モデルには 4 つの自由パラメータがあるが、重み付けパラメータのみが実データの変動を説明するパラメータであった (図 D)。以上の結果は、相関計算と対応計算の出力の適応的重み付け加算により、奥行き知覚が決定されていることを強く示唆する。さらに、側頭葉経路の V4 やの細胞集団活動が両眼



対応問題の解を与え、対応計算シグナルとなっていること (Abdolrahmani et al., 2016) V4 野が網膜像の大きさと両眼視差の情報を統合し、「大きさの恒常性」を担うシグナルを伝えていること (Tanaka & Fujita, 2015) を明らかにした。

両眼立体視を支える二つの計算過程の適応的制御: (A) 重み付け加算モデル。(B, C) データ (白丸) とモデル予測 (実線) の一致。(D) モデルの重み付け変化のみが実データの変化を予測。

文献:

1. Computation of object size in visual cortical area V4 as a neural basis for size constancy. Tanaka S, *Fujita I. *J Neurosci* 35: 12033-12046 (2015).
2. Pooled, but not single-neuron, responses in macaque V4 represent a solution to the stereo correspondence problem. Abdolrahmani M, Doi T, Shiozaki HM, *Fujita I. *J Neurophysiol* 115: 1917-1931 (2016).
3. Weighted parallel contributions of binocular correlation and match signals to conscious perception of depth. *Fujita I, Doi T. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 371: 20150257 (2016).

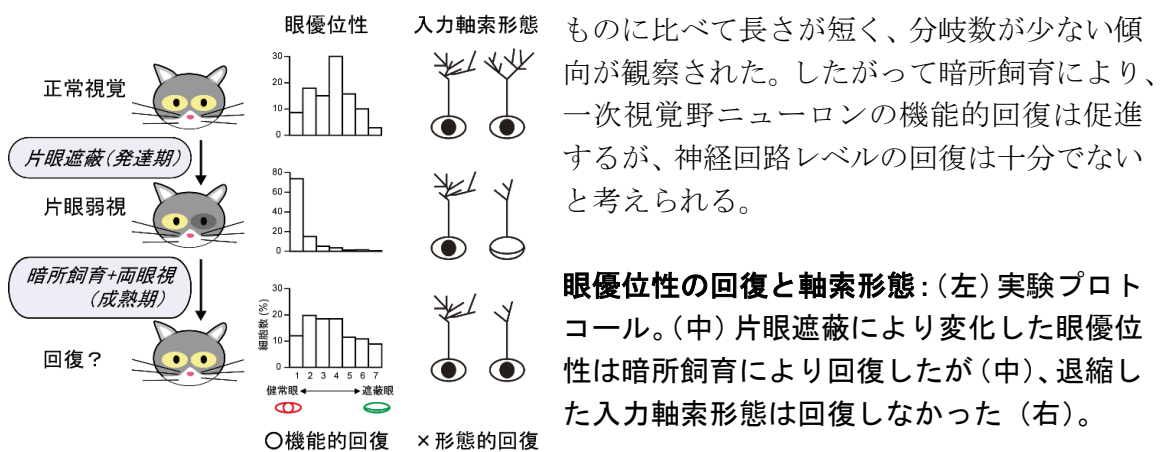
「弱視とその回復に伴う視覚系神経回路の再編」

研究代表者: 畠 義郎 (鳥取大学・医学系研究科・教授)

発達期の哺乳類に片眼視覚遮断を施すと、大脳皮質一次視覚野のニューロンが遮蔽眼への反応性を失うという機能変化に加えて、遮蔽した眼の情報を視床から皮質へ運ぶ入力軸索の退縮や投射領域(眼優位コラム)の縮小などの回路変化が生じることが、ネコや

霊長類を用いた研究により明らかとなっている。近年、一時的な暗所飼育による弱視眼視力の回復が報告されているが、その神経回路メカニズムは不明である。そこで、ネコを用いて暗所飼育による大脳皮質一次視覚野での弱視回復効果を検討した。発達期に一時的な片眼遮蔽を施し、これを弱視モデルとする。このモデルを用いて、成熟後に暗所飼育を行なった後に、皮質ニューロンの眼優位性と視床からの入力軸索の形態を生理学的、形態学的に評価し、暗所飼育による弱視回復が皮質機能と神経回路の完全な回復であるのか、あるいは限界があるのかを検討した。

まず、暗所飼育による皮質機能の生理学的回復について調べた(図の眼優位性参照)。発達期中の6日間の片眼遮蔽により、一次視覚野ニューロンはそのほとんどが遮蔽眼への反応性を失った。その後開眼し両眼環境で飼育したところ、元遮蔽眼への刺激に対する反応性は若干回復したものの、正常動物と比較すると、眼優位性は健常眼側に偏ったままであった。それに対して暗所飼育を施した動物では、両眼への反応性がほぼ等しくなった。さらに両眼に反応するニューロンの割合も正常動物に匹敵するものであった。このことから一次視覚野ニューロンの両眼反応性に関しては暗所飼育が有効な回復手法であると考えられる。次に、視覚野への入力軸索の形態を解析した(図の入力軸索形態参照)。片眼遮蔽により、遮蔽眼からの情報を運ぶ軸索は顕著な退縮を示した。その後開眼し、さらに暗所飼育を施した動物では、元遮蔽眼の情報を運ぶ軸索は、健常眼のものに比べて長さが短く、分岐数が少ない傾向が観察された。したがって暗所飼育により、一次視覚野ニューロンの機能的回復は促進するが、神経回路レベルの回復は十分でないと考えられる。



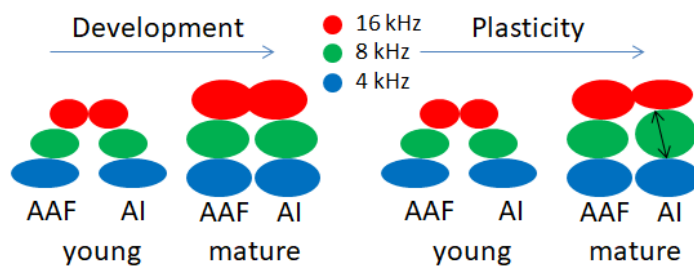
文献:

1. In vivo electroporation to physiologically identified deep brain regions in postnatal mammals. Ohmura N, Kawasaki K, Satoh T, Hata Y. **Brain Struct Funct** 220: 1307-1316 (2015).
2. Chronic inactivation of the orbitofrontal cortex increases anxiety-like behavior and impulsive aggression, but decreases depression-like behavior in rats. Kuniishi H, Ichisaka S, Matsuda S, Futora E, Harada R, Hata Y. **Front Behav Neurosci** 10: 250 (2017).
3. Early deprivation increases high-leaning behavior, a novel anxiety-like behavior, in the open field test in rats. Kuniishi H, Ichisaka S, Yamamoto M, Ikubo N, Matsuda S, Futora E, Harada R, Ishihara K, Hata Y. **Neurosci Res** 123: 27-35 (2017)

「学習による大脳皮質異モダリティー応答獲得の神経機構に関する研究」

研究代表者：宋 文杰（熊本大学・生命科学研究部・教授）

特定の周波数の音を発達期に継続的にマウスに聴かせると、大脳皮質一次聴覚野にその周波数の音に反応する領域が拡大することが報告されている。しかし、この可塑性は他の聴覚野に起きるか否かは不明である。また、聴覚皮質の発達に関しても、その大きさが一定値になるまで単調増加する報告と、一過性の大きな値を示した後に、一定値になる報告がある。本研究では、これらの問題について、マウスを用いて聴覚皮質全体を捉えられる光イメージングの方法で検討した。動物を生後 40 日のマウスから徐々に若令マウスに移行し、生後 12 日のマウスまでイメージングすることに成功した。聴覚皮質の主要領野である一次聴覚野 (AI) と聴覚前野 (AAF) を標的に研究を行った。発達に関しては、AI と AAF の周波数軸方向の大きさはいずれも単調増加し、生後 15 日ごろに一定値に達した。また、純音に対する応答のオンセット部位を確定し、AI と AAF の 4kHz のオンセット部位同士間の距離と、16kHz のオンセット部位同士間の距離が何れも発達に従って大きくなった。即ち、AI と AAF の等周波数軸方向の大きさも発達に従って増加したと考えられる。4kHz のオンセット部位と 16kHz のオンセット部位を直線で繋げると、周波数軸の方位を定義できる。AI の周波数軸と AAF の周波数軸が成す角度が発達に従って、指数関数的に減少することが明らかとなった。一方、臨界期に 8kHz の純音をマウスに継続的に聞かせると、AI においては、8kHz に対するオンセット反応の面積が拡大し、16kHz に対するオンセット反応の面積が縮小した。このような可塑的な変化は可塑性誘導の直後に見られ、生後 40 日まで持続することが明らかとなった。しかし、AAF においては、誘導直後に一部の可塑性が見られたが、誘導後 2 週間までの間に消失した。また、AI における可塑性は AI の周波数軸と AAF の周波数軸が成す角度の変化も来た。これらの結果から、AI と AAF は生後発達においてパラレルに成熟するが、AI に見られる環境依存的な可塑的变化に AAF に見られないことが示唆された。今後その原因解明が待たれる。



マウス大脳皮質聴覚野の発達と可塑性: (左) 生後 2 週間以内に、AI と AAF の面積が増大し、二者の周波数軸が成す角度が減少した。(右) 臨界期の 8 kHz 純音暴露により AI にのみ 8 kHz に反応する面積が拡大した。

文献：

1. Organization of auditory areas in the superior temporal gyrus of marmoset monkeys revealed by real-time optical imaging. Nishimura M, Takemoto M, *Song W-J. **Brain Struct Funct** 223: 1599-1614 (2018).

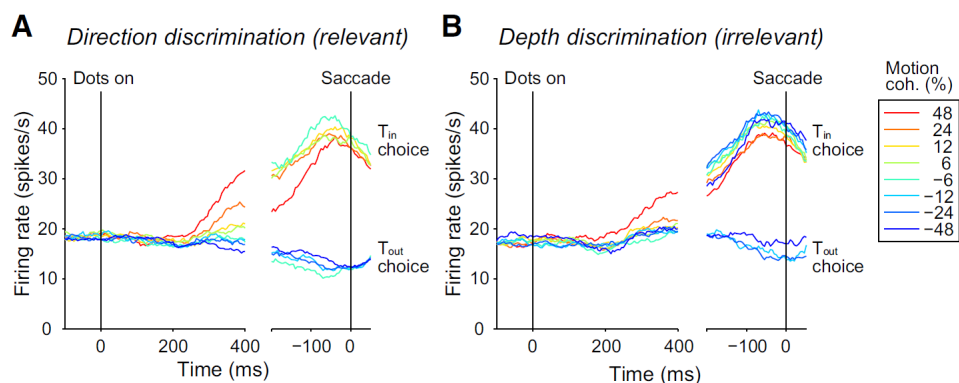
2. A novel role of the antitumor agent tricyclodecan-9-yl-xanthogenate as an open channel blocker of KCNQ1/KCNE1. Wu M, Takemoto M, Luo H, Xu J-J, Lu M-H, Kameyama M, Takumi T, *Song W-J. **Eur J Pharmacol** 824: 99-107 (2018).
3. Regulation of membrane KCNQ1/KCNE1 channel density by sphingomyelin synthase 1. Wu MK, Takemoto M, Taniguchi M, Takumi T, Okazaki T, *Song W-J. **Am J Physiol Cell Physiol** 311: C15-23 (2016).

「柔軟な判断を可能にする神経回路シフトメカニズムの解明」

研究期代表者：宇賀 貴紀（山梨大学・総合研究部・教授）

状況に応じて瞬時に行動を切り替えるタスクスイッチングは、ヒトも含めた霊長類特有の適応的な認知機能である。我々はこれまで、2つのルール（ランダムドットの動きの方向を答えるか、奥行きを答えるか）に基づいて判断を切り替えるタスクスイッチ課題をサルに適用し、「判断の切り替え」の神経メカニズムを解明してきた。その結果、迅速な判断の切り替えを行う際、脳は「よく使うルールに則した判断の専用回線を準備し、必要な回線が使われるよう神経回路をダイナミックにシフトさせる」ことを解明した（Sasaki & Uka, *Neuron*, 2009）。

このタスクスイッチ課題には少なくとも3つの脳領域の相互作用が重要である。大脳皮質 MT 野は運動方向、奥行き感覚情報表現を司り、LIP 野は判断を形成するための感覚情報の蓄積を担当し、前頭前野 (PFC) はどちらの課題を行うかの制御信号を生成する。これまでの研究から、感覚情報表現を司る MT 野の活動自体は、行う課題に依存して変化しないことがわかっていた（Sasaki & Uka, *Neuron*, 2009）。ただし、MT 野ニューロンの出力が行動特異的であることから、課題ごとに感覚ニューロンを2群準備し、ルールに依存して不要な出力を遮断していることが予想された。そのメカニズムは明らかでなかったが、我々は、LIP 野ではルールによって、判断を形成するための感覚情報の蓄積スピードが異なることを報告した（Kumano et al., *J Neurosci*, 2016）。すなわち、行っている課題（例えば、運動方向判断）に関連した情報（動きの方向）のみが蓄積される。これは「必要な専用回路へのシフト」の実体が、「判断形成における感



頭頂葉 (LIP 野) ニューロンは判断に必要な情報のみを収集する： LIP 野ニューロンは、課題関連情報に対して強度依存的活動を示すが(A)、課題に関連しない情報に対しては強度依存的活動を示さない(B)。

覚情報蓄積過程の「ダイナミックなゲイン制御」であることを示唆する発見である。さらに、本タスクスイッチ課題で重要と思われる3つの脳領域間の相互作用を解明すべく、MT野-LIP野間の機能結合(Phase locking value: PLV)を計測した結果、課題の様々なタイミングで周波数帯域毎(特に θ 帯域と β 帯域)のPLVに変動があることが明らかになった。特に、 β 帯域結合はルールに依存するため、必要な専用回路へのシフトの実体である可能性が示唆された。

文献:

1. Context-dependent accumulation of sensory evidence in the parietal cortex underlies flexible task switching. Kumano H, Suda Y, Uka T, *J Neurosci* 36: 12192–12202 (2016).

「臨界期を有する学習神経回路の遷移メカニズムの解明」

研究代表者: 本間 光一 (帝京大学・薬学部・教授)

刻印付け(刷り込み)は、孵化直後の鳥類ヒナが親鳥を記憶し追従する早期学習の典型例であり、臨界期を有する記憶のメカニズムを解析するモデルとなっているが、臨界期を決定する因子は不明であった。代表者らは、ニワトリヒナを用いた実験系において刻印付けトレーニングを開始すると甲状腺ホルモン(T_3)が脳内へ急速流入し、臨界期を開く決定因子となること、そして T_3 が一過的に作用すると、その後行う他の強化学習の習得効率が顕著に向上すること(メモリープライミングと命名)、さらに T_3 を脳内に局所的に注入することで、一度閉じた臨界期を再び開けることも可能であることを示した。本研究では、『学習記憶能力を賦与するホルモンの脳内作用メカニズムを解明すること』を研究目的とした。

まずメモリープライミングの分子的な実体の解明を目指し、メモリープライミングに関与する分子の検索を行った。その結果、刻印付けのプライミングには、Rho GTPaseシグナルに関わる物質群が重要であり、 T_3 が神経細胞に作用するとその細胞内受容体 T_3 と結合したのち、nucleotide kinase2のリン酸化の亢進、Rho kinaseのリン酸化抑制を経て、神経棘突起のactin骨格の一過的な再編成が起こることがわかった。actin骨格が学習能力を賦与する T_3 によって変動することは、学習能力を得るための特異的な反応が神経微細構造内で起こることを示唆する。

さらに、これまでメモリープライミングを引き起こす T_3 の下流には、神経細胞棘突起内のアクチンの重合状態の変化があることを見出していたが、この変化を定量的に検出する系を確立した。方法は、繊維状アクチンと特異的に結合するペプチドを脳内神経細胞にウイルスを用いて遺伝子導入して発現させ、刷り込み学習によって、棘突起内の繊維状アクチン量がどのように変動するかを解析した。この系を利用した結果、刷り込み学習のトレーニングによる繊維状アクチンの増加と T_3 による減少効果が拮抗することを明らかにした。すなわち刷り込みが起こる際には、アクチン重合と脱重合が一過的に激しくなり、記憶が成立すると元の定常状態に戻ることを明らかにした。この一過的なアクチン重合の変化の間で、記憶成立に重要な生化学的反応が起こっていることが考えられる。 T_3 の受容体は細胞内に存在し、 T_3 と結合すると他の遺伝子発現に関与す

るとともに、非遺伝子的な作用によって刷り込み記憶の成立に必要な神経微細構造内のアクチン骨格に変化をもたらすと考えられた。



刷り込みの記憶形成に関わる神経投射: ウイルスベクターを用いて IMM (intermediate medial mesopallium) 領域から IMHA (intermediate hyperpallium apicale) 領域への神経投射を発見した。IMM は記憶の初期過程に必要な脳領域であり、IMHA は記憶の保持と想起に必要な脳領域であることを示した。

文献:

1. Wnt-2b in the intermediate hyperpallium apicale of the telencephalon is critical for the thyroid hormone-mediated opening of the sensitive period for filial imprinting in domestic chicks (*Gallus gallus domesticus*). Yamaguchi S, Aoki N, Matsushima T, *Homma KJ. **Horm Behav** 102: 120-128 (2018).
2. GABA-A and GABA-B receptors in filial imprinting linked with opening and closing of the sensitive period in domestic chicks (*Gallus gallus domesticus*) Aoki N, Yamaguchi S, Fujita T, Mori C, Fujita E, Matsushima T, *Homma KJ. **Front Physiol** 9: 1837 (2018).
3. Sex differences in brain thyroid hormone levels during early post-hatching development in zebra finch (*Taeniopygia guttata*). Yamaguchi S, Hayase S, Aoki N, Takehara A, Ishigohoka J, Matsushima T, Wada K, *Homma KJ. **PLoS One** 12: e0169643 (2017).

「行動戦略依存的な動的神経回路シフトの解明」

研究代表者: 船水 章大 (沖縄科学技術大学院大学・神経計算ユニット・研究員)

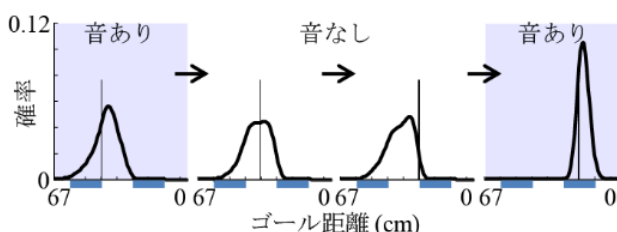
生物は、脳内に複数の行動戦略を持ち、その戦略を状況依存的に切り替える。本研究の目的は、この切り替え「行動戦略スイッチ」で必須な神経回路を同定し、同回路の学習中の遷移を明らかにすることである。

行動戦略スイッチの神経基盤を調べるために、まず、頭頂葉が、行動戦略遂行に寄与するかを調べた。具体的には、音源到達課題中のマウスに、GABA-A 受容体作動薬のムシモールを頭頂葉に注入し、頭頂葉の神経活動を抑制した。なお、音源到達課題で、マウスは、音源に到達すると報酬の水を得た。同課題は、音刺激を連続的に提示する連続音条件と、断続的に提示する断続音条件を持つ。

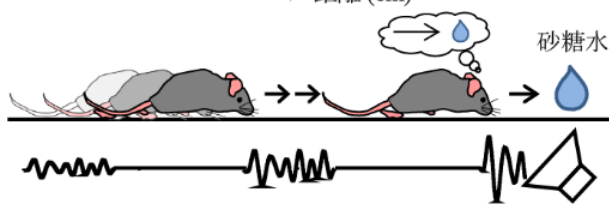
音源到達課題中のマウスの行動を計測した結果、生理食塩水を頭頂葉に注入したマウスは (コントロール群)、連続音条件や、断続音条件の無音区間でも、音源に近づくにつれて、報酬を予期するリック行動 (水のポートを舐める行動) を増加させた。一方、ムシモールを注入したマウスでは (実験群)、連続音条件のリック行動は変化しなかったが、断続音条件の無音区間でのリック行動が減少した。この結果は、頭頂葉は、自らの行動を用いた距離推定 (モデルベース型行動戦略) に寄与することを示唆する。この結

果と、これまでの二光子顕微鏡での頭頂葉の神経活動計測の結果を組み合わせ、Nature Neuroscience 誌に論文を発表した (図、文献)。これらの成果で、10 度の招待講演を国内・外で行った。

本研究は、モデルベース型行動戦略の回路として、二次運動野と頭頂葉に注目した。二次運動野の神経細胞の軸索は、頭頂葉の皮質 1 層に投射する。そこで、頭頂葉の 1 層で、2・3・5 層の錐体細胞の先端樹状突起の神経活動を、二光子顕微鏡で計測し、神経活動デコーディング手法で解析した。デコーディング手法は、音源到達課題の連続音条件 (音の提示された条件) で、各樹状突起の音源距離表現を調べ、断続音条件 (音の無い条件) での音源距離を確率的に推定した。その結果、樹状突起の神経活動は、断続音条件の無音区間でも距離を推定できた。皮質 1 層の先端樹状突起は、自身の運動 (行動依存の状態遷移モデル) に基づく距離推定に寄与することを示唆する。また、頭頂葉・二次運動野を含む複数脳領域で、神経活動を大規模計測するために、sCMOS カメラ



を用いたマクロ蛍光顕微鏡システムを構築した。蛍光カルシウムプローブの GCaMP6f を、複数領域の神経細胞に発現させて、神経活動をマクロイメージングした。



動的ベイズ推定に基づく距離予測: 頭頂葉の神経活動から、音源 (ゴール) までの距離をデコードした。音の鳴らない区間でも距離を推定できた。音の鳴る区間では推定精度が向上した。

文献:

1. Neural substrate of dynamic Bayesian inference in the cerebral cortex. [Funamizu A](#), Kuhn B, *Doya K. Nat Neurosci 19: 1682-1689 (2016).

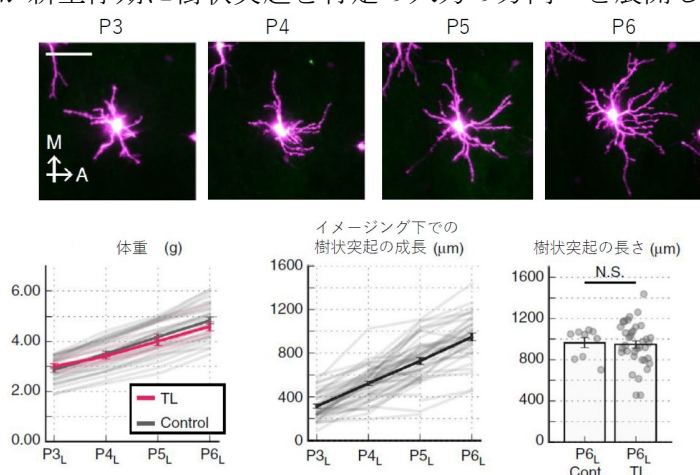
「新生仔マウス体性感覚野における回路機能シフトの動態と機構」

研究代表者: 岩里琢治 (国立遺伝学研究所・個体遺伝研究系・教授)

哺乳類の脳は、生後発達期において外界などから様々な入力を受ける中で神経回路の機能シフトを行い、その結果として成体での複雑な脳機能の基盤となる成熟した神経回路を獲得する。生後数日間にヒゲからの入力による機能シフトを受けながら成熟するマウスのバレル神経回路は、そのための優れたモデルとして広く用いられてきた。しかしながら、これまで用いられてきたアプローチはもっぱら組織学やスライス生理学に依存していたため、生後発達期の脳皮質回路機能シフトの本質的な課題である、初期状態において均質な脳皮質神経細胞が、幼若期に末梢からの入力を受ける中でアイデンティティを獲得し特定の神経回路に組み込まれる過程、および、そこに働く機構を十分に解明することは難しかった。この問題に対して、われわれは二光子顕微鏡を用いた in

vivo イメージングを中心とした新しいアプローチで取り組んでいる。その目的のために、本研究課題では、まず、独自に開発した細胞標識手法（スーパーノバ法）をさらに改良し、バックグラウンドを下げて目的の細胞のみをさらに明るく標識できるシステムの構築を行った。これにより、樹状突起形態をより明瞭に可視化でき、解析の精度を上げることが可能となった。また、新生仔マウスは脆弱なため、これまでに長期イメージングが行われた例はなかった。われわれは、新生仔マウスを二光子顕微鏡ステージに固定する装置や手術方法を工夫し、仔マウスのケア方法を工夫するなど、様々なレベルの技術的改良を重ねることによって、哺乳類の脳において、生後3日目（P3）からP6までの長期にわたって同じ神経細胞の形態変化をイメージングすることに世界で初めて成功した（上図）。イメージングの間には仔マウス（TL）に母マウスの世話を受けさせることによって体重は同腹仔（control）と同等に増えた（左下図）。また、P3からP6までの **in vivo** イメージング中に樹状突起が大きく成長し（下中図）、3日間のイメージングを経たマウス（TL）の樹状突起の長さは、同日齢（P6）の通常マウス（control）と比較して同等であることを示した（右下図）。すなわち、われわれのイメージング条件下では、神経細胞は大きな異常なく成長したと考えられる。その後、このシステムを活用して得たイメージングデータを詳細に解析することにより、体性感覚野の神経細胞が新生仔期に樹状突起を特定の入力方向へと展開し、回路機能シフトするメカニズム

の一端を明らかにすることに成功した。



新生仔マウスでの大脳皮質神経細胞の長期イメージング: 生後3日齢（P3）からP6まで体性感覚野の同じ神経細胞を繰り返しイメージングした。イメージング期間中にマウス個体も神経細胞も正常に成長した。

文献：

1. Differential dynamics of cortical neuron dendritic trees revealed by long-term **in vivo** imaging in neonates. Nakazawa S, Mizuno H, *Iwasato T. **Nat Commun** 9: 3106 (2018).
2. Patchwork-Type Spontaneous Activity in Neonatal Barrel Cortex Layer 4 Transmitted via Thalamocortical Projections. *Mizuno H, Ikezoe K, Nakazawa S, Sato T, Kitamura K, *Iwasato T. **Cell Rep** 22: 123-135 (2018).
3. Supernova: A Versatile Vector System for Single-Cell Labeling and Gene Function Studies **in vivo**. Luo W, Mizuno H, Iwata R, Nakazawa S, Yasuda K, Itohara S, *Iwasato T. **Sci Rep** 6: 35747 (2016).

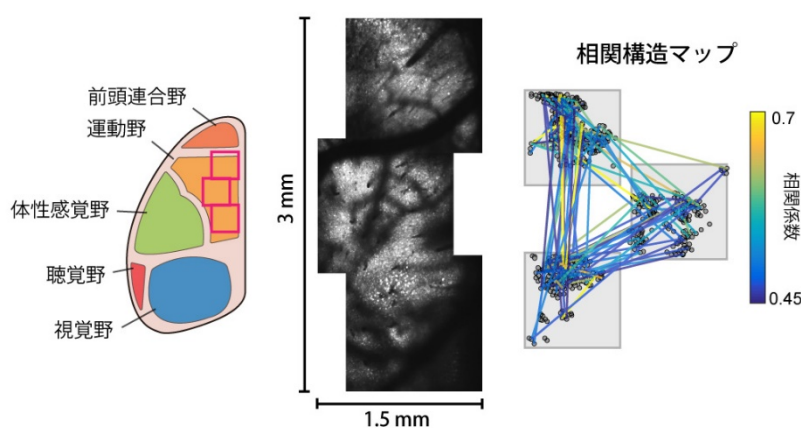
「文脈依存的な行動シフトを実現する大脳皮質運動回路の解明」、 「文脈依存的な行動シフトを実現する脳神経回路の機能遷移の解明」

研究代表者：松崎 政紀（東京大学・医学研究科・教授）

「8K スーパーハイビジョンカメラによって生きたマウスの脳活動を大規模に計測することに成功(Yoshida et al., Sci Rep 8, 2018)」8K スーパーハイビジョンカメラを脳神経活動の計測に世界で初めて応用し、大きさ 0.5 μm 程度の軸索終末と呼ばれるシナプス構造における神経活動を、既存手法より 25 倍広い視野かつ 2 倍高速に撮影することに成功した。

「運動学習における「課題の成功率」と「運動の安定性」— 視床から運動野への 2 種類のシグナルを発見 — (Tanaka et al., Neuron 100, 2018)」2 光子顕微鏡によるカルシウムイメージング法を用いてマウス大脳皮質運動野に投射する視床皮質軸索のシナプス前部の神経活動を計測した。マウスが新しい道具を使って運動課題を学習する際の計測を通して、視床から運動野へ送られるシグナルが 2 種類あり、互いに異なる時間変化（ダイナミクス）を示すことを明らかにした。これら 2 種類のシグナルは「運動課題の成功率」あるいは「運動の安定性」と、それぞれ関連していた。また、シグナルは大脳皮質のどの部位に入力するかによってダイナミクスが異なり、それぞれが大脳基底核あるいは小脳に強い影響を受けることを発見した。その一方で、どちらのシグナルを作り出すにも大脳基底核と小脳の両方の活動が必要であることも見出された。

「離れた脳領域の神経活動の大規模同時計測に成功 (Terada et al., Nat Commun 9, 2018)」顕微鏡の視野を高速に移動させる小型光学装置を新たに開発して、脳神経細胞の活動計測に用いることで異なった領域における神経活動をほぼ同時かつ大規模に計測することに成功した。



**大脳皮質運動回路の
広域 2 光子イメージング**：3 視野連続イメージングによる運動野の広域 (3 mm×1.5 mm) イメージング(中央) と計測された神経活動の類似度を相関係数として計算し、図示したもの(右)。

文献：

1. In vivo wide-field calcium imaging of mouse thalamocortical synapses with an 8 K ultra-high-definition camera. Yoshida E, Terada SI, Tanaka YH, Kobayashi K, Ohkura M, Nakai J, *Matsuzaki M. **Sci Rep** 8: 8324 (2018).

2. Thalamocortical Axonal Activity in Motor Cortex Exhibits Layer-Specific Dynamics during Motor Learning. Tanaka YH, Tanaka YR, Kondo M, Terada SI, Kawaguchi Y, *Matsuzaki M. *Neuron* 100: 1–15 (2018).
3. Super-wide-field two-photon imaging with a micro-optical device moving in post-objective space. Terada SI, Kobayashi K, Ohkura M, Nakai J, *Matsuzaki M. *Nat Commun.* 9: 3550 (2018).

「前頭皮質の動的経路変更機構」、前頭皮質の経路依存的制御機構

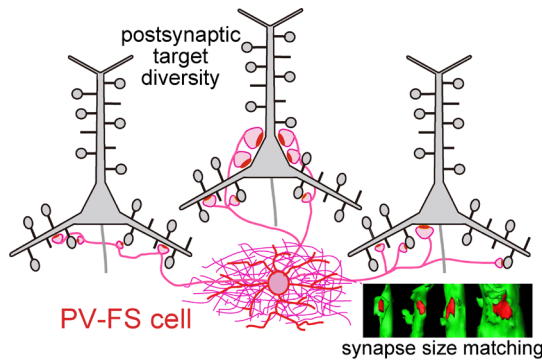
研究代表者：川口 泰雄（生理学研究所・基盤神経科学研究領域・教授）

前頭皮質は脳内の多様な部位と結合している。その投射先ごとに機能が異なり、同一投射にも複数の異なる錐体細胞が関与するので、その投射サブタイプごとに固有の抑制制御があると考えられる。本研究では、主要な GABA 細胞であるパルブアルブミン陽性 FS (fast-spiking) 細胞と、5 層錐体細胞の主要な二つのサブタイプである交叉性線条体投射 (CCS) 細胞と橋核投射 (CPn) 細胞とのシナプス結合ルールを検索した。

発火様式から同定した FS 細胞と、逆行性蛍光標識で同定した CCS 細胞または CPn 細胞からホールセル記録を行い、シナプス結合・伝達様式を解析した。単一 FS 細胞は CCS 細胞と CPn 細胞の両方へ発散的に抑制をかけており、複数の投射系を統合的に調節することが分かった。FS 細胞への興奮性短期可塑性が CCS 細胞からは抑圧的なのに対し、CPn 細胞からのは比較的安定していた。CCS 細胞、CPn 細胞共に FS 細胞と高頻度に相互結合していたが、FS 細胞から CPn 細胞への結合では、その抑制が一方方向性結合に比べて双方向結合で強かった。

FS 細胞から錐体細胞への抑制性シナプスの微細構造・機能連関を明らかにするために、FS 細胞から CCS 細胞への抑制性結合ペアで、コンタクト部位の電子顕微鏡解析を行った。単一 FS 細胞から CCS 細胞への結合では、細胞体に主にシナプスを作るものから、樹状突起だけにシナプスを作るものまで見られた。大きな抑制性電流は細胞体にシナプスを作るペアで見られた。FS 細胞軸索が作るシナプス接合部面積は、シナプス後部の樹状突起シャフト断面積、あるいはスパイン頭部体積と相関していた。抑制性電流とシナプス接合部面積から求めた単位面積当たりの抑制性電荷量は異なる二つのペアで一致しており、FS 細胞による抑制強度は接合部面積に比例すると考えられた。この面積当たりの電荷量と、電頭から求めた接合部面積からシナプス部位の抑制作用を評価したところ、樹状突起への抑制が局所に限局する可能性が明らかになった。

前頭皮質 5 層では CCS 細胞は CPn 細胞へ一方方向性に結合する。今回明らかにした結合関係から、下流の CPn 細胞が上流の CCS 細胞を制御するには FS 細胞を介することや、FS 細胞と下流の CPn 細胞が相互結合した場合には細胞体抑制と安定した興奮性伝達になりやすいことが考えられる。これらの結果を踏まえて、FS 細胞と 5 層下流の CPn 細胞の相互結合グループが同期活動を起こし、その他の CPn 細胞の活動を抑制する一方、上流の CCS 細胞の一部も逆行性に同期的興奮する回路機能が考えられた。



パルプアルブミン (PV) 陽性 FS 細胞の抑制結合様式 : PV-FS 細胞は錐体細胞ごとに抑制ドメインの組み合わせを特殊化する一方、各シナプスでは抑制強度をシナプス後部の局所サイズに整合させている。

文献 :

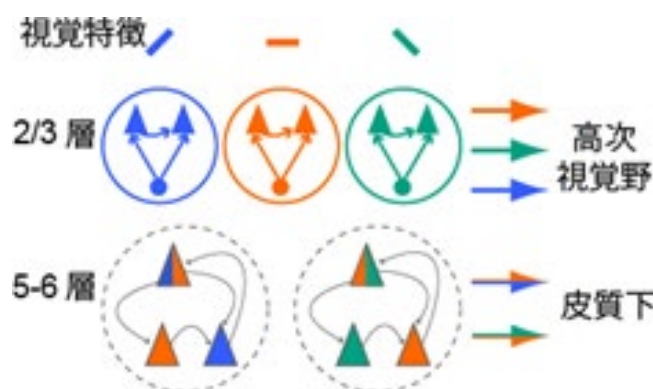
1. Functional effects of distinct innervation styles of pyramidal cells by fast spiking cortical interneurons. *Kubota Y, Kondo S, Nomura M, Hatada S, Yamaguchi N, Mohamed AA, Karube F, Lübke J, Kawaguchi Y. *eLife* 4: e07919 (2015).
2. Segregated excitatory-inhibitory recurrent subnetworks in layer 5 of the rat frontal cortex. Morishima M, Kobayashi K, Kato S, Kobayashi K, *Kawaguchi Y. *Cereb Cortex* 27: 5846–5857 (2017).
3. Pyramidal cell subtypes and their synaptic connections in layer 5 of rat frontal cortex. *Kawaguchi Y. *Cereb Cortex* 27: 5755–5771 (2017).

「知覚学習の脳皮質神経回路基盤

研究代表者 : 吉村 由美子 (生理学研究所・基盤神経科学研究領域・教授)

経験や学習に伴う視覚能力の向上は、脳皮質視覚野における神経細胞の反応性の変化を基盤として成立する。脳皮質においては、単一細胞からのシナプス入力に弱いため、入力を受けた細胞が十分に活性化され、信号を出力するには、多くの細胞から同期した入力を受けることが必要であると考えられる。本研究では、情報の出力に必要な視覚反応同期性の形成に視覚経験が必要かを明らかにする目的で、生後 2 週齢の未熟なラット、正常な視覚体験を経た生後 4 週齢のラットおよび生後の視覚体験を遮断して 4 週齢まで飼育したラットの一次視覚野を対象に解析を行った。複数の視覚野神経細胞から、視覚刺激により誘発されるスパイク応答を多チャンネル電極により同時記録し、近傍にある細胞ペアの活動同期性と、それらの細胞の方位・空間周波数選択性を指標にした反応類似性を対応づけて解析した。一次視覚野 2/3 層の神経細胞は高次視覚野に出力し、5-6 層細胞は主に皮質下に投射するので、本実験では 2-4 層と 5-6 層に分けて調べた。生後 2 週齢のラット視覚野では、個々の細胞は視覚反応を示したものの、同期活動を示す細胞ペアはどの層においても稀であった。正常な視覚経験を経たラット視覚野の 2-4 層においては、類似した視覚反応性を示すペアでは、そうでないペアに比べて、高い割合で視覚反応が同期していた。このような視覚反応類似性に依存した同期活動は、視覚体験を欠損したラットでは観察されなかった。従って、類似した視覚反応性を共有する 2-4 層細胞ペアの活動が同期し、形態の正確な視覚情報を高次視覚野に効率よく伝える

機能は、視覚体験に依存して構築されると考えられる。一方、5-6層のペアにおいても、4週齢になると視覚反応類似性に依存した同期活動は観察されたが、2-4層に比べると、その依存性は弱かった。また、この弱い依存性を示す5-6層の同期活動の構築は、視覚遮断の影響をほとんど受けなかった。従って、視覚経験がなくとも形成される同期的活動は、比較的大まかな視覚情報を皮質下へ送っている可能性が示唆された。これらの結果は、一次視覚野のニューロンの視覚反応は層ごとに、経験依存的な機構と経験には依



存しない機構により調整されることを示しており、そのような精緻な調整を経て、経験に即した視覚機能が構築されると考えられる (Ishikawa et al., 2018)。

一次視覚野の同期的活動：視覚反応性が類似した2/3層細胞群の活動は高次視覚野へ、類似度が低い5-6層細胞群は皮質下へ信号を伝える。

文献：

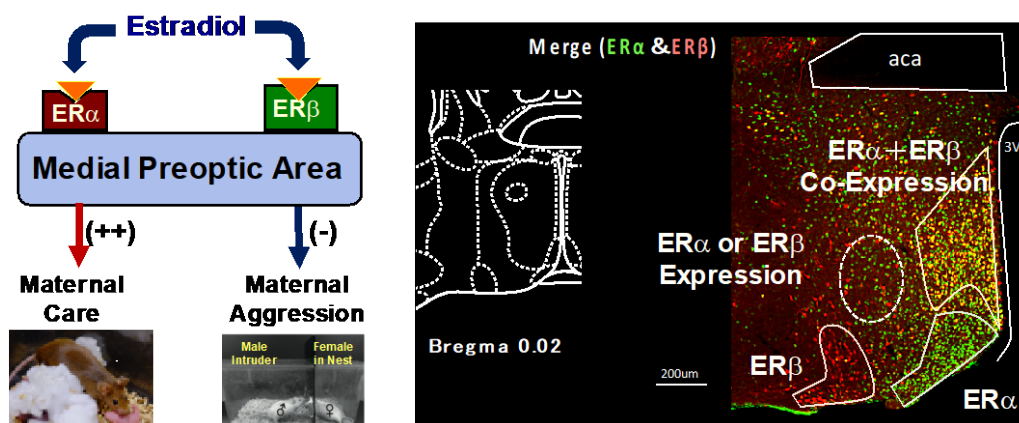
1. Experience-Dependent Development of Feature-Selective Synchronization in the Primary Visual Cortex. Ishikawa AW, Komatsu Y, *Yoshimura Y. *J Neurosci* 38: 7852-7869 (2018).
2. Visual experience regulates the development of long-term synaptic modifications induced by low-frequency stimulation in mouse visual cortex. Sugimura T, Yamamoto M, Yamada K, Komatsu Y, *Yoshimura Y. *Neurosci Res* 120: 36-44 (2017).
3. Establishment of high reciprocal connectivity between clonal cortical neurons is regulated by the Dnmt3b DNA methyltransferase and clustered protocadherins. Tarusawa E, Sanbo M, Okayama A, Miyashita T, Kitsukawa T, Hirayama T, Hirabayashi, T, Hasegawa S, Kaneko R, Toyoda S, Kobayashi T, Kato-Itoh M, Nakauchi H, Hirabayashi M, *Yagi T, *Yoshimura Y. *BMC Biol* 14: 103 (2016).

「母親特有の適応的社会行動を司る神経回路の解析」

研究代表者：小川 園子（筑波大学・人間系・教授）

我々は、個体の一生を通して各発達段階に応じて変動するホルモンレベルとそれに呼応する脳内ホルモン受容体、特に2種のエストロゲン受容体アルファ ($ER\alpha$) とベータ ($ER\beta$) の発現に着目し、様々な機能・表現型を持つ社会行動の発現を制御する脳内機構の解析を進めている。本研究では、出産後雌マウスに特有のホルモン変化に伴って表出される社会行動である、仔マウスに対する養育行動と、仔育て中のホームテリトリーに侵入してくる未知の雄マウスに対する攻撃行動 (maternal aggression) に焦点を当て、各々の神経回路上に局在する $ER\alpha$ と $ER\beta$ の役割を理解することを目指した。内側視索前野 (Medial Preoptic Area, MPOA) に局在する $ER\alpha$ のノックダウンは養育行動

に、ER β のノックダウンは攻撃行動の表出に影響することが siRNA-AAV 法による解析を通して明らかとなったことから、MPOA における ER α と ER β の役割分担とそのメカニズムの解明に向けての解析を進めた。ER β 発現細胞を *in vivo* で可視化するため、BAC プロモーターの下流に赤色蛍光タンパク質 (RFP) 遺伝子をつないで作製した ER β -RFPtg マウスを用い、ER α と ER β の各々の発現細胞の分布を詳細に解析した。その結果、ER α と ER β を共発現する細胞が多数存在する領域が、MPOA の内側視索前核周囲に同定された。一方、MPOA の腹側領域においては ER α が、腹外側視索前野では ER β が、各々、単独で発現する細胞が分布していた。ER α と ER β の発現細胞の分布に明らかな違いが認められたことから、養育行動の調節に果たす両者の役割の違いを次に検討した。仔マウスを呈示された出産後 5 日目の雌マウスでは、非呈示群のマウスに比べて、ER α と *c-fos* の 2 重陽性細胞数が有意に増加していたが、ER β と *c-fos* の 2 重陽性細胞数や、ER α 、ER β と *c-fos* の 3 重陽性細胞数には変化が見られなかった。したがって仔マウス呈示時に神経活動が亢進するのは、ER α 発現細胞、特に MPOA の腹側領域に局在する神経細胞であると結論された。さらに、順行性および逆行性のトレーサーを用いた解析を通して、これらの MPOA 腹側領域に局在する ER α 陽性細胞から腹側被蓋野への神経投射が養育行動の表出の調節に関与している可能性が示唆された。攻撃行動の制御に果たす ER β 発現細胞の役割についても、同様に解析を進めた。



出産後雌の適応的社会的行動の神経内分泌基盤：エストラジールは、内側視索前野に局在する ER α に作用することにより養育行動の表出を促進し、ER β に作用することにより母親攻撃行動を抑制する。

文献：

1. Estrogenic regulation of social behavior and sexually dimorphic brain formation. *Ogawa S, Tsukahara S, Choleris E, Vasudevan N. *Neurosci Biobehav Rev* pii: S0149-7634(18)30277-X (2018).
2. 内側視索前野を中心とした養育行動の神経内分泌学的基盤に関わる研究の動向 村川友哲, 高橋阿貴,*小川園子. 筑波大学心理学研究 56: 1-12 (2018).

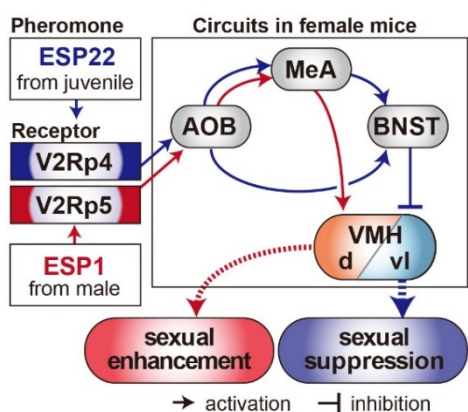
3. 性ステロイドホルモンによる社会行動神経ネットワークの構築と機能調節 *小川園子, 佐野一広. 細胞 51: 41-43 (2019).

「性的二型回路シフト：シナプスレベルの性差とその発生機構」

研究代表者：宮道 和成（理化学研究所・生命機能科学研究センター・チームリーダー）

本研究グループは、マウスにおいて異性や天敵などに由来する異なる化学シグナルがどのように受容され情動や行動の適切な変化が引き起こされるのかを、末梢の受容器官と扁桃体・視床下部の神経回路のレベルで明らかにすることを旨とした。この目的のために、ウイルス遺伝子工学を用いた脳中枢神経回路の可視化や操作のための技術を導入した。まず本研究では、雄マウスの涙液に分泌されるタンパク質性の雄フェロモン ESP1 によって雌マウスの性受容行動ロードシスが促進されるという性フェロモン活性（Haga et al., Nature, 2010）の神経作用機構を明らかにした。具体的には、順行性ウイルストレーシングによって ESP1 受容体の下流に位置する神経核を網羅的に可視化し、それらについて薬理遺伝学な介入実験を行うことで ESP1 が機能するための神経回路を機能的に同定した。次に、逆行性トランスシナプス標識法や軸索マッピング法によって、同定した領域間の解剖学的な接続様式を明らかにした。さらに、遺伝学的な TRAP 法と光遺伝学とを組み合わせ、視床下部の ESP1 反応ニューロンが雌マウスの性行動を促進する機能を有することを新たに発見した（Ishii et al., Neuron 2017）。

次にマウス幼若フェロモン ESP22 の生理活性とその神経基盤を解析した。2013 年、幼若期のマウスが涙液に分泌するフェロモン ESP22 が雄マウスの幼若マウスへの性行動を抑制する“未成熟のシグナル”として機能することが示唆されていた（Ferrero et al., Nature, 2013）。本研究では ESP22 が成熟雌マウスにも受容されることから、その機能の解明に取り組んだ。その結果、ESP22 は仔マウスの周辺に居る母親以外の成熟雌マウスの性行動を顕著に抑制するフェロモン活性を有することを新たに発見した。実際、ESP22 を長期間暴露した雌雄マウスの繁殖は有意に抑制された。ESP22 の神経作用機構を解明するために受容体を探索し、単一のフェロモン受容体 V2Rp4 を同定した。さらに ESP22 による性行動抑制に関与する脳領域を特定し、扁桃体・境界条床核・視床下部腹内側核を含む専用の回線によって性行動の抑制が担われることを明らかにした。



これらの成果は、雌マウスにおいて性行動を抑制する新たなフェロモンを見出したのみならず、異なるフェロモンがどのように異なる行動を引き起こすのかを明らかにする基盤となるものである（Osakada et al., Nat Commun, 2018）。

二種類のフェロモンが異なる作用を発揮する神経回路機構：ウイルス遺伝子工学的な介入実験により判明したフェロモンにより性行動を制御する二種類の辺縁系の神経回路の模式図。

文献：

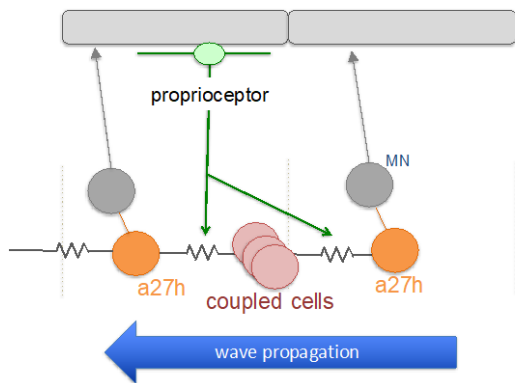
1. Sexual rejection via a vomeronasal receptor-triggered limbic circuit. Osakada T, Ishii KK, Mori H, Eguchi R, Ferrero DM, Yoshihara Y, Liberles SD, *Miyamichi K, *Touhara K. **Nat Comm** 9: 4463 (2018).
2. Identification of an Intra- and Inter-specific Tear Protein Signal in Rodents . Tsunoda M, Miyamichi K, Eguchi R, Sakuma Y, Yoshihara Y, Kikusui T, Kuwahara M, *Touhara K. **Curr Biol** 28: 1213-1223 (2018).
3. A Labeled-Line Neural Circuit for Pheromone-Mediated Sexual Behaviors in Mice. Ishii KK, Osakada T, Mori H, Miyasaka N, Yoshihara Y, *Miyamichi K, *Touhara K. **Neuron** 95: 123-137 (2017).

「体性感覚フィードバックによる発生期運動回路の編成と機能シフト」

研究代表者：能瀬 聡直（東京大学・新領域創成科学研究科・教授）

動物は自身が生み出す運動の結果を常にモニターし修正することで適切な運動能力を発達させる。また、運動経験を様々な脳領域に反映させることで多様かつ柔軟な運動制御を可能とする。本研究では運動経験のフィードバックを介した機能シフトにより運動回路が適応的に発達する過程を探ることを目的とした。このためショウジョウバエ幼虫をモデルとした研究を行った。具体的には単一細胞腫の可視化・操作技術やコネクトミクス解析など、幼虫で最近可能となった高度な中枢回路解析技術を駆使することで、機能シフトに関わる候補細胞および神経結合を特定し、体性感覚が機能シフトを伴う運動回路の発達を制御する仕組みを探った。

我々の以前の研究により、幼虫の運動系は段階的な機能シフト（「筋肉の自律的な収縮」－「ギャップ結合を介した中枢回路の自発発火により誘導される運動」－「中枢パターン生成回路により生み出される運動」）を経て発達すること、この機能シフトは筋収縮の感覚フィードバックに依存することを明らかにしていた。本研究においては、上記過程の回路機構を探るため、体性感覚を主に担う感覚神経細胞である **md class I neurons** からの入力を受け、かつ幼虫のぜん動運動の制御に関わっていることが以前の研究によって示されていた **A27h** 介在神経細胞に着目し、研究を進めた。その結果、**A27h** を含む少数の細胞においてギャップ結合の機能を阻害すると、運動の発達が著しく阻害されることを見出した。このことは、体性感覚のフィードバックを反映させた **A27h** 細胞の活動がギャップ結合を介して運動回路の機能発達を制御している可能性を示唆している。そこでさらに、パッチクランプ法を用いて **A27h** 細胞にギャップ結合透過性の色素を導入し、この細胞と電気シナプスを介してつながっている細胞群を同定することを試みた。その結果、ひとつの **A27h** 細胞が多数（100 個程度）の細胞と **dye-couple** していることが明らかとなった。さらに感覚フィードバックを欠く **nompC** ミュータントにおける **dye-coupling** を調べると優位に減少していることを見出した。以上の結果は、感覚フィードバックが下流細胞のギャップ結合を変化させることで運動回路の発達を制御することを示唆するものである（図）。



感覚フィードバックによる運動回路機能シフトのモデル: 運動経験のフィードバックが運動伝播回路内の電気シナプスに働きかけることにより回路機能シフトが起こる。

文献：

1. Divergent Connectivity of Homologous Command-like Neurons Mediates Segment-Specific Touch Responses in *Drosophila*. Takagi S, Cocanougher BT, Niki S, Miyamoto D, Kohsaka H, Kazama H, Fetter RD, Truman JW, Zlatic M, Cardona A, *Nose A. **Neuron** 96: 1373-1387 (2017).
2. Data-driven analysis of motor activity implicates 5-HT2A neurons in backward locomotion of larval *Drosophila*. Park J, Kondo S, Tanimoto H, Kohsaka H, *Nose A. **Sci Rep** 8: 10307 (2018).
3. Regulation of forward and backward locomotion through intersegmental feedback circuits in *Drosophila* larvae. *Kohsaka H, Zwart M, Fushiki A, Fetter R, Truman J, Cardona A, *Nose A. **Nat Commun** 10: 2654 (2019).

「プレシナプス分子の動作原理から捉える適応回路メカニズム」

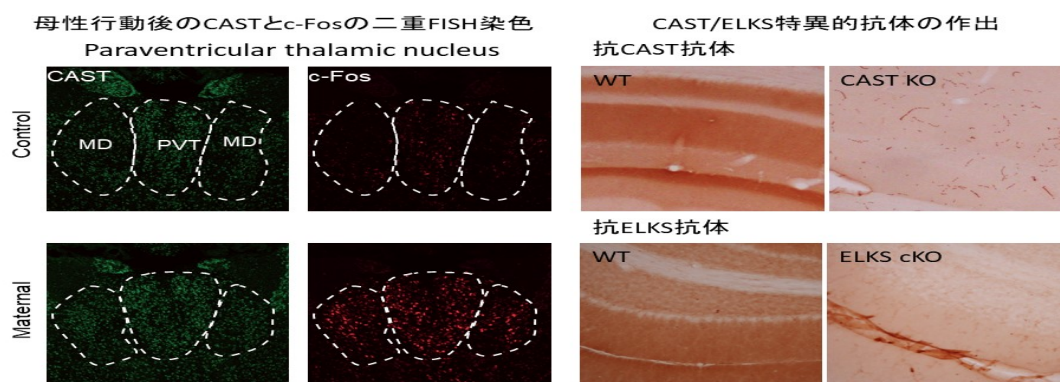
研究代表者：大塚 稔久（山梨大学・総合研究部・教授）

個体の学習による神経回路機能変化時におけるプレシナプス軸索末端部位のシナプス小胞放出部位アクティブゾーンの構成分子の変化を明らかにするため、アクティブゾーンタンパク質 CAST/ELKS ファミリーに着目し、解析をするための実験系の構築を進めた。CAST KO マウスの母親は養育行動に異常をきたすことが我々の予備的な実験から明らかになっていたため、養育行動により活性化する神経細胞を特異的に可視化するため、最初期遺伝子 c-Fos をプローブとした蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (FISH) の実験系を構築した。養育行動後のメスマウスにおいて、c-Fos と CAST の二重 FISH 染色を行った結果、養育行動の中核として知られる内側視床前野 (MPOA) の他に室傍視床核 (PVT) といった領域などにおいて c-Fos の発現が増加する傾向が見られた。特に PVT では CAST mRNA も発現も強かったため、CAST による母性行動制御に強く関与する可能性が示唆された。

続いて、同定された領域と CAST KO による母性行動異常との関連を明らかにするため、CAST flox マウスにおいて、母性行動に関係した神経細胞特異的に KO させるため、タモキシフェン核移行制御型の CreERT2 の発現が c-Fos プロモーターにより制御

される AAV を作製した。作出された AAV を感染させた神経細胞では KCl による脱分極刺激とタモキシフェン投与により Cre が核内へ移行することが確認された。

また、CAST と ELKS は相同性の高いタンパク質であるため、それぞれを特異的に認識するモノクローナル抗体が無かったため、CAST と ELKS をマウス脳組織染色において特異的に染色できる抗体を作製した結果、双方の特異的抗体を作製することに成功した。こちらは現在いくつかの研究室へ提供し、共同研究を行っている。



母性行動活動マッピング: (左) 母性行動直後のマウス脳を用いた CAST, c-Fos の二重 FISH 染色。視床室傍核 (PVT) や視床背内側核 (MD) においてコントロールと比べ、c-Fos の発現上昇が見られた。(右) 抗 CAST 抗体を用いたマウス海馬での免疫染色と抗 ELKS 抗体を用いたマウス小脳での免疫染色。

文献:

1. CAST: Its molecular structure and phosphorylation-dependent regulation of presynaptic plasticity. Hamada S, *Ohtsuka T. *Neurosci Res* 127: 25-32 (2018).

「ノルアドレナリンによる反射性眼球運動の入力依存性シフト機構」

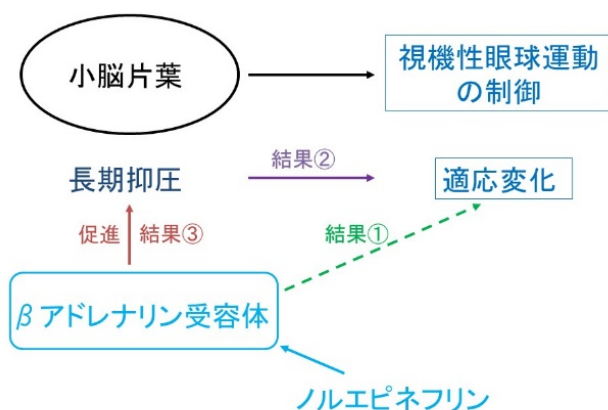
研究代表者: 平野 丈夫 (京都大学・理学研究科・教授)

マウスを用いた薬剤投与と行動実験を組み合わせた研究を行った。小脳片葉領域の β アドレナリン受容体の活性化が、運動学習のモデルとされている視機能性眼球運動の適応現象に関与すること、また前庭動眼反射のゲイン維持に関与することを示した。また、 $\alpha 2$ アドレナリン受容体活性化は β アドレナリン受容体活性に拮抗することを明らかにした。さらに、生体においてアドレナリン受容体活性化を引き起こすノルエピネフリンは、低濃度では β アドレナリン受容体に作用し、高濃度では $\alpha 2$ アドレナリン受容体に作用することを明らかにした。これらの研究結果は、ノルエピネフリンが β および $\alpha 2$ アドレナリン受容体を介して、視覚および前庭核入力に依存する 2 種類の反射性眼球運動制御各々に異なる作用を示しており、これらの成果をまとめて論文発表した (文献 1)。

また、行動実験とパッチクランプ法を用いた電気生理学実験も実施した。視機性眼球運動の適応を引き起こす訓練を行ったマウスから小脳片葉領域の切片を切りだし、平行線維・プルキンエ細胞間の興奮性シナプス伝達を調べた。その結果、運動学習を引き起こす訓練により、シナプス後部の伝達物質グルタミン酸に対するシナプス後部応答が減弱し、またシナプス可塑性の一つである長期抑圧が引き起こせなくなることがわかった。この実験結果は、視機性眼球運動の適応という運動学習に際して、長期抑圧が起こっていることを示す重要な成果であり、研究内容をまとめて論文発表した（文献 2）。

さらにβアドレナリン受容体の長期抑圧制御への関与を検討し、βアドレナリン受容体の活性化剤が小脳片葉領域での長期抑圧を引き起こしやすくするという結果を得た。具体的には、通常では長期抑圧を引き起こせない弱い条件刺激が、βアドレナリン受容体の活性化剤存在下では長期抑圧を引き起こした。なお、βアドレナリン受容体の活性化剤の投与だけでは、平行線維・プルキンエ細胞間の興奮性シナプス伝達は変化しなかった。また、脳内でβアドレナリン受容体の活性化を引き起こすノルエピネフリンも長期抑圧の発現を促進した。これらの結果から、ノルエピネフリンがβアドレナリン受容体

を活性化することを介して、小脳片葉領域の長期抑圧を起りやすくすることにより、視機性眼球運動の適応という運動学習を促進したと推測される（文献 3）。



ノルエピネフリンの小脳片葉への作用による反射性眼球運動制御：小脳片葉領域での長期抑圧とノルアドレナリン作用は視機性眼球運動の適応に関与し、βアドレナリン受容体活性化は長期抑圧を起りやすくする。

文献：

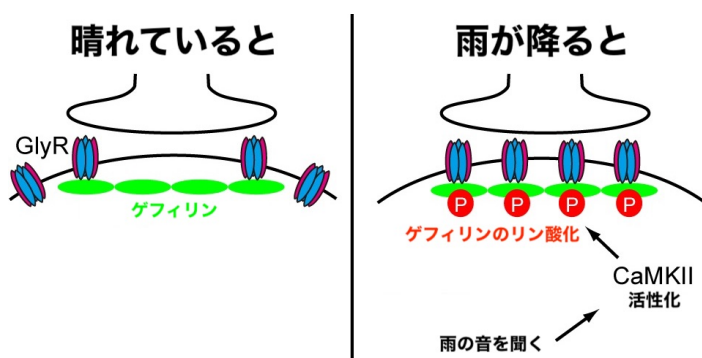
1. Differential regulations of vestibulo-ocular reflex and optokinetic response by β- and α2-adrenergic receptors in the cerebellar flocculus. Wakita R, Tanabe S, Tabei K, Funaki A, Inoshita T, Hirano T. **Sci Rep** 7: 3944 (2017).
2. Occurrence of long-term depression in the cerebellar flocculus during adaptation of optokinetic response. Inoshita T, Hirano T. **eLife** 7: e36209 (2018).
3. Regulation and interaction of multiple types of synaptic plasticity in a Purkinje neuron and their contribution to motor learning. Hirano T. **Cerebellum** 17: 756-765 (2018).

「動物の環境適応における機能シフト機構」

研究代表者：平田 普三（青山学院大学・理工学部・教授）

動物は環境に応じて行動を変化させる。魚は静かな環境では音にきわめて敏感に反応し、たとえばバシャという水音を聞くとすぐに逃避行動をとるが、雨が降っているなどうるさい環境では水音への反応性が低い。私たちはグリシン作動性シナプスに注目して、この脱感作現象の動作原理解明を目指し、本研究を遂行した。魚類の後脳にはマウスナー細胞とよばれる神経細胞が左右1対あり、これは音刺激により聴神経にダイレクトに刺激され、運動ニューロンを直接活性化する逃避のコマンドニューロンとされる。私たちは Gal4/UAS 法を用いてゼブラフィッシュ稚魚のマウスナー細胞だけに蛍光タンパク質タグを付けたグリシン受容体(GlyR)を発現させてグリシン受容体動態を生体内可視化する実験系を構築し、さらにマウスナー細胞における様々な遺伝子の発現を操作しつつ、雨音（逃避を誘導しない小さな音）を聞かせた前後での GlyR のシナプス凝集や水音（逃避を誘導する大きな音）に対する逃避を解析し、以下のことを見出した。ゼブラフィッシュが雨の音を聞くと、マウスナー細胞でカルシウムカルモジュリン依存性タンパク質リン酸化酵素 CaMKII が活性化する。CaMKII は抑制性シナプスの足場タンパク質であるゲフィリンの 325 番目のセリン残基をリン酸化する。ゲフィリンは GlyR のβサブユニットと結合して GlyR をポストシナプス部位に係留させるが、GlyR の 325 番目のセリン残基がリン酸化されると、この結合が強化され、GlyR のシナプス凝集が亢進する。マウスナー細胞に入力する抑制性グリシン作動性シナプス伝達が強化されることになり、マウスナー細胞は発火しなくなる。その結果、逃避を誘導しない小音量の雨音を聞くことで、大きな水音に対する逃避確率は低下する。本研究から、動物が行動を変化させる神経回路の機能シフトの分子基盤が解明された。

川や海で生活する魚は常に上空の鳥に狙われている。鳥は水にダイブして一瞬のうちに魚を捕食するが、その際、鳥のくちばしが到達する前に魚はバシャという水音を聞く。おそらく魚は鳥の襲撃を水音で事前察知するためにマウスナー細胞を有しており、平常時は水音を聞くとすぐに逃避するのだろう。一方、雨が降ると雨粒は水面に無数の水紋を作り、上空の鳥には魚が見えなくなり、魚を襲撃しなくなる。そこで魚は雨音を聞くと CaMKII 活性化→ゲフィリンのリン酸化→GlyR 凝集を起こし、水音を聞いてもいちいち逃避しないようにしていると考えられる。これはまさに動物が雨降りという環境変化に適応して行動を変化させる分子基盤と言える。



化に適応して行動を変化させる分子基盤と言える。

魚類の水音への反応：魚が雨の音を聞くとマウスナー細胞で CaMKII が活性化し、ゲフィリンをリン酸化し、グリシン受容体がポストシナプスに凝集する。

文献：

1. Phosphorylation of gephyrin in zebrafish Mauthner cells governs glycine receptor clustering and behavioral desensitization to sound. Oginio K, Yamada K, Nishioka T, Oda Y, Kaibuchi K, *Hirata H. **J Neurosci** (in press).
2. Swimming capability of zebrafish is governed by water temperature, caudal fin length and genetic background. Wakamatsu Y, Oginio K, *Hirata H. **Sci Rep** (in press).
3. Deleterious de novo variants of X-linked ZC4H2 in females cause a variable phenotype with neurogenic arthrogryposis multiplex congenita. Frints SGM, Hennig F, Colombo R, Jacquemont S, Terhal P, Zimmerman HH, Hunt D, Mendelsohn BA, Kordass U, Webster R, Sinnema M, Abdul-Rahman O, Suckow V, Fernández-Jaén A, van Roozendaal K, Stevens SJC, Macville MVE, Al-Nasiry S, van Gassen K, Utzig N, Koudijs SM, McGregor L, Maas SM, Baralle D, Dixit A, Wieacker P, Lee M, Lee AS, Engle EC, Houge G, Gradek GA, Douglas AGL, Longman C, Joss S, Velasco D, Hennekam RC, Hirata H, *Kalscheuer VM. **Hum Mutat** (in press).

「運動学習をささえる小脳シナプス回路シフト」

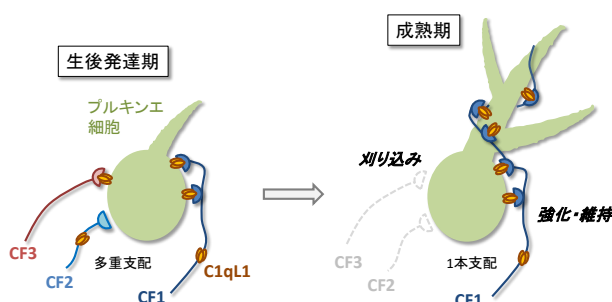
研究代表者：掛川 渉（慶應義塾大学・医学部・准教授）

運動学習をささえる小脳の神経回路は、生後発達に応じて劇的な回路シフトを伴うことが知られている。これまで私たちは、小脳学習時の誤差信号（エラーシグナル）を伝える登上線維—プルキンエ細胞シナプス（CF シナプス）の改変過程を追究してきた。その中で、新規 C1q ファミリー分子の1つである C1q 様分子 1（C1q-like molecule 1, C1qL1）が CF シナプスの形態形成および機能制御に重要な役割を果たしていることを世界に先駆けて明らかにした（Kakegawa et al., *Neuron* 2015）。また、私たちは、CF シナプスから分泌された C1qL1 のレセプター分子として、プルキンエ細胞に発現する細胞接着型 GPCR である脳特異的血管新生阻害因子 3（brain-specific angiogenesis inhibitor 3, BAI3）を同定することに成功した（Kakegawa et al., *Neuron* 2015）。興味深いことに、C1qL1 および BAI3 分子は、CF シナプス回路の劇的な改変を伴う生後発達期を過ぎた後も、同シナプスに豊富に存在している。そのため、成熟期に発現する同分子の相互作用が、CF シナプスの形態・機能制御に深く関与している可能性が示唆される。そこで、本研究では、小脳シナプス回路の形成・改変過程を分子レベルで理解することを目的として、C1qL1-BAI3 シグナルに着目し解析を進めることにした。

はじめに、C1qL1 のレセプターとして働く BAI3 の成熟期での機能について研究を行った。成熟 BAI3-KO マウスのプルキンエ細胞に BAI3 を強制発現させると、成熟期にもかかわらず、BAI3-KO マウスに見られる CF シナプスの形態・機能不全がほぼ完全に回復した。それに対し、C1qL1 と結合しうる領域を欠損させた変異型 BAI3 を発現させると、KO マウスの異常表現型の回復は認められなかった。次に、正常型 BAI3 を成熟した野生型マウスのプルキンエ細胞に強制発現させると、驚くべきことに、隣のプルキンエに投射していた CF が分岐し、BAI3 強制発現細胞に対しても投射するようになった。また、この現象は C1qL1 結合に依存していることも変異型 BAI3 の発現に

よりわかった。これらの結果から、C1qL1-BAI3 結合は成熟期においても作用し、小脳回路をダイナミックに改変させることが示唆された(投稿準備中)。

さらに私たちは、C1qL1 や BAI3 が中枢神経系のみならず、筋芽細胞においても発現し、両分子間相互作用が筋芽細胞間の融合過程に関与していることも明らかにした (Hamoud et al., Nat Commun 2018)。加えて、プルキンエ細胞が形成する興奮性シナプスを新規光遺伝学的手法により制御する技術開発にも成功した (Kakegawa et al., Neuron 2018)。今後、C1qL1-BAI3 結合の生理的重要性についてさらに検討していきたい。



生後発達期および成熟期の小脳 CF シナプス回路機能を支える C1qL1 シグナル：CF 終末から分泌された C1qL1 はプルキンエ細胞に発現する細胞接着型 GPCR の BAI3 と結合することで機能的 CF シナプス回路形成を制御する。

文献：

1. Interneuronal NMDA receptors regulate long-term depression and motor learning in the cerebellum. #Kono M, #Kakegawa W (#equally contributed), Yoshida K, *Yuzaki M. **J Physiol** 597: 903-920 (2019).
2. Optogenetic control of synaptic AMPA receptor endocytosis reveals roles of LTD in motor learning. Kakegawa W, Katoh A, Narumi S, Miura E, Motohashi J, Takahashi A, Kohda K, Fukazawa Y, *Yuzaki M, *Matsuda S. **Neuron** 99: 985-998 (2018).
3. Spatiotemporal regulation of G-protein coupled receptor BAI3 canonical and non-canonical signaling by C1q-like proteins and Stabilin-2 controls myoblast fusion. Hamoud N, Tran V, Aimi T, Kakegawa W, Lahaie S, Thibault MP, Pelletier A, Wong GW, Kim IS, Kania A, Yuzaki M, Bouvier M, *Cote JF. **Nat Commun** 9: 4470 (2018).

「恐怖から消去への回路シフトのスイッチ機構の解明」

研究代表者：喜田 聡 (東京農業大学・生命科学部・教授)

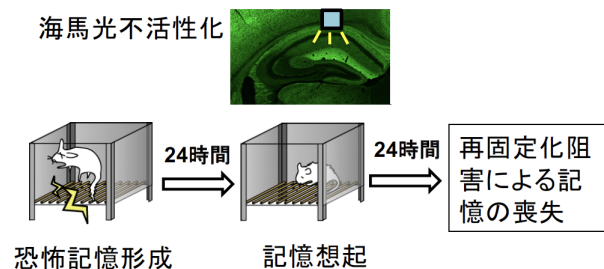
恐怖記憶が想起されると恐怖反応が表出する。他方、恐怖記憶を想起し続けると、恐怖が減弱する恐怖記憶消去 (安全学習) が誘導される。現在、この消去を標的とした PTSD の治療方法開発が期待されている。恐怖記憶想起後に恐怖から消去 (安全) へと回路フェーズが正反対にシフトすることから、脳内動態が大きく変化することが予想される。しかし、現在、世界的にも恐怖回路、消去回路がそれぞれ別々に解析されているに過ぎず、消去誘導過程の回路・細胞・分子動態レベルの解明は進展していない。研究代表者は想起後の恐怖記憶制御機構の解明を進めており、最近、海馬が恐怖から消去への回路シフトのスイッチ的役割を果たしていること見出した。そこで、本課題では「海

馬が恐怖から消去への回路シフトのスイッチ的役割を果たしている」との仮説を検討した。前脳特異的にチャンネルロドプシン 2 (ChR2) またはアーチロドプシン T (ArchT) を発現するマウスを用いて、恐怖条件づけ記憶想起中に海馬を光活性化あるいは光不活性化させた影響を解析した。その結果、短時間 (6 分間) の再エクスポージャー時に海馬を不活性化させると、その後に恐怖反応の減少が観察され、海馬不活性化が恐怖条件づけ文脈記憶を減弱させることが示された。一方、長時間 (30 分間) の再エクスポージャー時に海馬を活性化させると、消去の阻害が観察され、想起時の海馬不活性化を介して消去が誘導されることが示唆された。さらに、光遺伝学的手法を用いて海馬の恐怖記憶エンングラムの活性を制御した影響を解析した。c-fos タグシステムを用いて恐怖記憶エンングラム細胞を ArchT あるいは ChR2 でラベルして、恐怖記憶想起中のエンングラム細胞活性制御の影響を解析した結果、先の結果と同様に、記憶エンングラム不活性化により恐怖記憶の喪失、一方、記憶エンングラム活性化により消去の阻害が観察された。以上の結果から、想起中の海馬恐怖記憶エンングラム制御を介して再固定化あるいは消去を誘導するかが決定される、恐怖記憶の回路シフトのメカニズムが示唆された。

また、社会的挫折ストレス課題を用いて、この課題によって生じる不安行動異常に対する海馬神経新生亢進による忘却効果の有用性を検討した。その結果、ストレスを与えたマウスの記憶を忘却させることで、不安行動異常が改善することが示唆され、海馬神

経新生エンハンサーが示す記憶忘却効果を用いて PTSD 治療開発が可能となることが示唆された。

恐怖記憶想起時の海馬CA1領域ニューロンによる再固定化の阻害



恐怖記憶想起時の海馬不活性化の影響: 恐怖記憶想起時に海馬 CA1 ニューロンあるいは記憶エンングラムの不活性化により恐怖記憶の再固定化が阻害され、恐怖記憶の喪失が観察された。

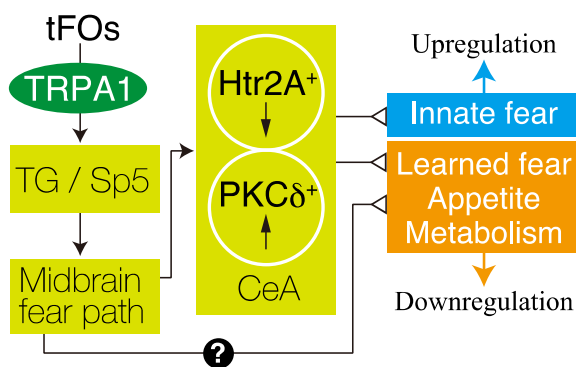
文献:

1. Tanimizu T, Kenney JW, Okano EK, Kadoma K, Frankland PW, *Kida S. Functional connectivity of multiple brain regions required for the consolidation of social recognition memory. **J Neurosci** 37: 4103-4116 (2017).
2. *Kida S. Reconsolidation/Destabilization, Extinction and Forgetting of Fear Memory as Therapeutic Targets for PTSD. **Psychopharmacol** 236:49-57 (2019).
3. Improvement of PTSD-like behavior by the forgetting effect of hippocampal neurogenesis enhancer memantine in a social defeat stress paradigm. Ishikawa R, Uchida C, Kitaoka S, Furuyashiki T, *Kida S. **Mol Brain** 12: 68 (2019).

「先天的と後天的な恐怖情動を制御する神経メカニズム」

研究代表者：小早川 令子（関西医科大学・附属生命医学研究所・学長特命教授）

私たちは、匂い分子による先天的と後天的な恐怖情報は、鼻腔内の分離した経路を介して脳へ伝達された後に、扁桃体中心核のセロトニン2A受容体陽性(CeA-Htr2A+)細胞において拮抗的に統合され、その結果、先天的恐怖が後天的恐怖に優先されるという原理を解明した。また、人工匂い分子ライブラリーを用い、極めて強力な先天的恐怖情動を誘発するチアゾリン類恐怖臭(Thiazoline-related fear odors: tFOs)を開発した。空腹マウスに餌と tFOs を同時に与えると恐怖行動が優先され摂食行動が抑制された。この抑制効果は後天的恐怖刺激では誘導されない。自由行動条件での顕微鏡内視鏡解析などの結果、tFOs 刺激は後天的な恐怖刺激とは異なり、CeA-Htr2A+の神経活動を低下させ、その結果、摂食行動が抑制されることが示唆された。また、tFOs 刺激は体温や代謝を抑制した。tFOs 刺激は摂食によるエネルギー蓄積を抑制し、危機状態での生命保護を優先する危機応答代謝モード、およびそれと一貫した行動モードを誘導することが示唆された。フォワードジェネティクススクリーニングにより tFO を感知し、恐怖情報の入力を統合制御する遺伝子として三叉神経の *Trpa1* を同定した。CeA-Htr2A+細胞の人為的な不活性化は、tFO が誘導する先天的恐怖行動を亢進するが、代謝や体温などの恐怖関連生理応答には影響を与えなかった。一方で、*Trpa1* ノックアウトマウスでは行動と生理応答が共に抑制された。従って、感覚神経で統一的に入力された恐怖情報は扁桃体に至る以前に分離して処理されることが示唆される。本研究により、嗅覚先天的恐怖の誘発を担う受容体遺伝子と脳への感覚伝達経路、並びに、脳幹と中脳での恐怖情報伝達経路を同定した。先天的と後天的な恐怖と食欲行動の統合処理を担う遺伝子と神経経路が明らかになった。



情報伝達経路を同定した。先天的と後天的な恐怖と食欲行動の統合処理を担う遺伝子と神経経路が明らかになった。

tFO 刺激による脳内カスケード：tFO は三叉神経の *Trpa1* を介して扁桃体活動を調節し、先天的・後天的な恐怖、摂食行動、代謝の制御を行う。

文献：

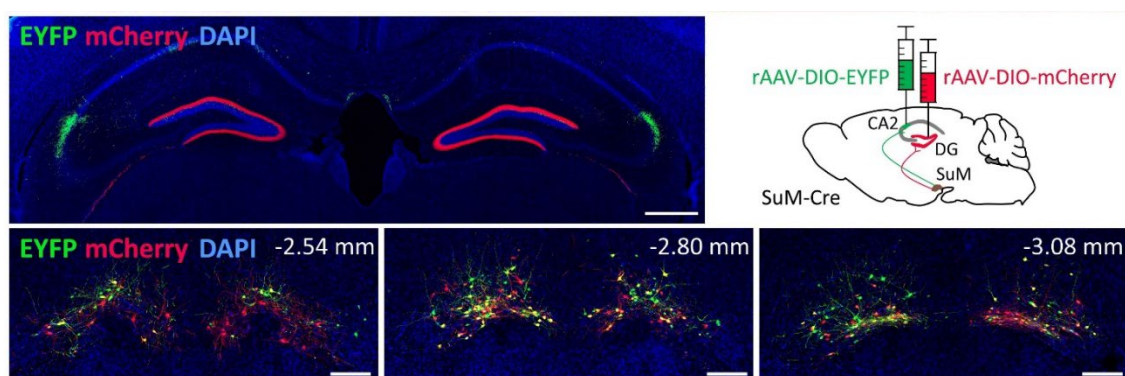
1. Sniffer mice discriminate urine odours of patients with bladder cancer: A proof-of-principle study for non-invasive diagnosis of cancer-induced odours. *Sato T, Katsuoka Y, Yoneda K, Nonomura M, Uchimoto S, Kobayakawa R, Kobayakawa K, Mizutani Y. **Sci Rep** 7: 14628 (2017).
2. Large-scale forward genetics screening identifies *Trpa1* as a chemosensor for predator odor-evoked innate fear behaviors. Wang Y, Cao L, Lee CY, Matsuo T, Wu K, Asher G, Tang L, Saitoh T, Russell J, Klewe-Nebenius D, Wang L, Soya S, Hasegawa E, Chérasse Y, Zhou J, Li Y, Wang T, Zhan X, Miyoshi C, Irukayama Y, Cao J, Meeks JP, Gautron L, Wang Z,

Sakurai K, Funato H, Sakurai T, Yanagisawa M, Nagase H, Kobayakawa R, *Kobayakawa K, *Beutler B, *Liu Q. *Nat Commun* 9: 2041 (2018).

“Hypothalamic control of hippocampal action selection”

Principal Investigator : Thomas McHugh (RIKEN Center for Brain Science, Team Leader)

The ability to recognize and encode information incongruous with previous experience is critical for survival. As a result, novelty signals in the mammalian brain have evolved to enhance attention, perception and memory. However, novelty can be heterogeneous depending on the changing information it reflects. Whether novelty with distinct salience, such as contextual and social novelty, is differently processed and routed in the brain and, if so, via which neural circuits, remain unclear. Here we identify a previously unknown novelty hub in the hypothalamus – the supramammillary nucleus (SuM). Unique about this surprisingly understudied region is that it not only responds broadly to novel stimuli, but segregates and selectively routes different types of information to discrete cortical regions, the dentate gyrus (DG) and CA2 fields of the hippocampus, for the modulation of mnemonic processing. Taking advantage of precise genetic access enabled by a newly developed SuM-Cre transgenic mouse, we found that DG-projecting SuM neurons are specifically activated by contextual novelty while, in contrast, the SuM-CA2 circuit is preferentially activated by novel social encounters. Circuit-based manipulation demonstrated that divergent novelty channeling in these projections significantly modifies hippocampal-based contextual or social memory. This content-specific routing of novelty signals represents a previously unknown mechanism that enables the hypothalamus to flexibly modulate selective components of cognition.



Labeling of SuM-hippocampal projections: Bilateral injection of rAAV-DIO-mCherry to hippocampal DG and rAAV-DIO-eYFP to CA2 of the SuM-Cre mice resulted in selective labeling of DG-projecting SuM neurons with mCherry and CA2-projecting SuM neurons with eYFP.

References:

1. The hippocampal engram maps experience but not place. Tanaka KZ, He H, Tomar A, Niisato K, Huang AJY, *[McHugh TJ](#). **Science** 361: 392-397 (2018).
2. Altered hippocampal replay is associated with memory impairment in mice heterozygous for the SCN2A gene. Middleton SJ, Kneller EM, Chen S, Ogiwara I, Montal M, Yamakawa K, *[McHugh TJ](#). **Nat Neurosci** 21: 996-1003 (2018).
3. Near-infrared Deep Brain Stimulation via Upconversion Nanoparticle-mediated Optogenetics. Chen S, Weitemier AZ, Zeng X, He L, Wang X, Tao Y, Huang AJY, Hashimoto Y, Kano M, Iwasaki H, Parajuli LK, Okabe S, Loong Teh DB, All AH, Tsutsui-Kitamura I, Tanaka KF, Liu X, *[McHugh TJ](#). **Science** 359: 679-684 (2018).

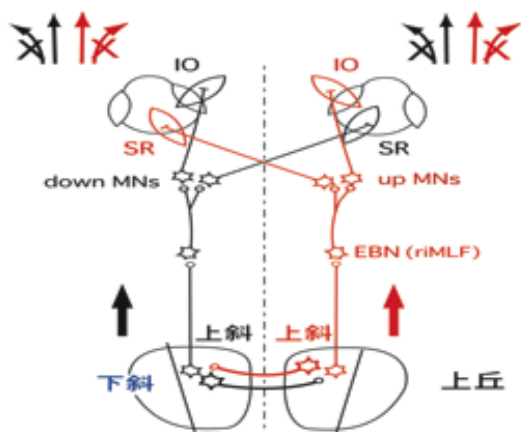
【公募研究班 A03】

「経路選択的シナプス遮断法を用いた随意性眼球運動系の神経回路の障害とその再編」 研究代表：高橋 真有（東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・助教）

ヒトは視覚動物と言われ、外界の状況を視覚から取り込み、脳内で情報処理し適切な行動をとり外界に適応して生活している。脳は、頭や体がどのような姿勢を取っても網膜を常に重力方向に固定することができるよう、頭部と眼球を鉛直に保つ三次元運動の前庭動眼・頸反射を起こす。一方、随意的に頭部と眼球を動かし視覚情報を取り込む時は、どの方向に視線を向けても眼軸周りの回旋運動のない水平・垂直の二次元運動で網膜を鉛直位に保つ（「リスティングの法則」）。本研究では、この随意性視線運動制御系において 1867 年以來不明であった随意性眼球運動のセントラルドグマと言われる「リスティングの法則」、すなわち、「なぜ随意性眼球運動では回旋運動が起こらないのか」の中樞神経機構を明らかにすることを目的とした。12 方向へのサッケードを訓練したサルで DREADD 法を用いて、これまでネコでの電気生理・解剖実験で詳細に明らかにした中脳・脳幹の回路の一部を経路遮断し、その前後の眼球運動を計測することで、その回路の機能を機能的に証明する実験を、京都大学伊佐教授との共同研究で行った。特に、左右上丘間の興奮性結合がその中樞神経基盤であると考えたので、逆行性ウイルスベクター（レンチウイルス）を左上丘に、順行性ウイルスベクター（AAV）を右上丘に注入した。最初に用いた CNO（clozapine-n-oxide）は、効果があまり見られなかったため、放医研の南本先生のご協力で C22b（DCZ）を使用する実験を開始した。また、回旋性眼球運動をカメラで計測するシステムの構築を行った。これまで、随意性眼球運動系は水平・垂直の 2 次元の自由度からなる、と考えられてきたが、実際は、水平・垂直・回旋からなる 3 次元の座標軸が用いられている。そのため、回旋成分を解析する必要があるが、回旋を記録解析するためには、2 個のコイルを用いたシステムが必要であるが、種々の理由からこれが困難であるため、ビデオカメラを用いた解析システムを構築した。高速赤外線カメラ（sampling 500Hz）を用いたカメラシステムによる回旋成分の解析はこれまでほとんど行われていないため、色々な問題が生じており、それを一つずつ克服しながら、解析システムを、徐々に作り上げてきた。さらに、大きな問題は、

サルは虹彩紋理がヒトに比べ非常に曖昧であり、瞳孔とのズレを検知するにも、工夫が必要であり、そのため、パターンマッチングの方法をさらに精度を上げて改良を行った。

結果としては、一側の上丘が壊れた時に、通常のサッケードとは異なり、回旋成分を含む眼球運動が誘発されることがわかった。回旋だけでなく、速度成分にも異常が出て



いないか、現在も解析を継続して行なっている。今回の実験により、両側の上丘がバランスよく働くことが、サッケード、特に垂直性のサッケードを起こすことに非常に重要であり、その機能を保持するのに左右上丘間の興奮性結合が非常に重要な働きをしていることが明らかとなった。

垂直サッケード系の回路機構：一側上丘が機能不全になると回旋成分が出現する。

文献：

1. Morphological characteristics of the commissural system in the superior colliculi for control of eye movements. *Takahashi M. **Prog Brain Res** 249: 105-115 (2019).
2. Brain stem neural circuits of horizontal and vertical saccade systems and their frame of reference.*Takahashi M, Shinoda Y. **Neuroscience** 392: 281-328 (2018).
3. 垂直サッケードの神経回路とListingの法則, *高橋真有, **神経眼科** 33: 396-401 (2016).

**「オレキシン神経脱落による機能シフトが情動脱力発作を引き起こすメカニズム解明」、
「視床下部MCH神経脱落による機能シフトは記憶力を向上させる」**

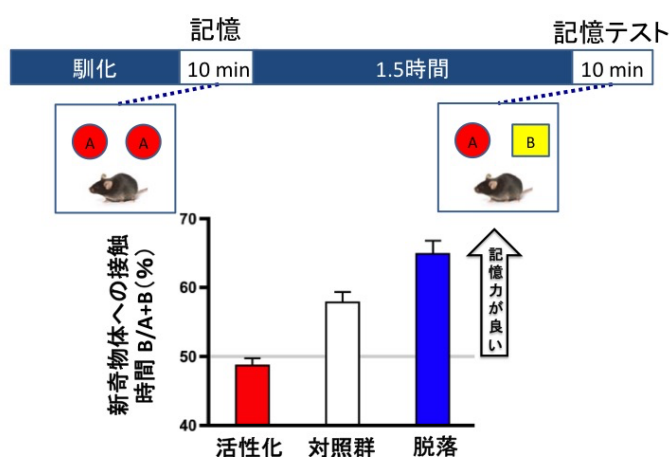
研究代表者：山中 章弘（名古屋大学・環境医学研究所・教授）

視床下部のメラニン凝集ホルモン産生神経（MCH 神経）は、これまで摂食行動に関わっているとされてきた。しかし、近年の研究から睡眠覚醒調節に関わっていると報告されてきている。MCH 神経の生理的役割について明らかにするために、MCH 神経を化学遺伝学を用いて活性化すると、記憶が抑制・消去されることが、特異的に脱落させると神経回路シフトにより記憶が上昇することを明らかにしている。本研究では、神経回路シフトによる記憶力向上のメカニズムについて明らかにした。記憶忘却のメカニズムを明らかにするために、脳スライス標本を作成し、海馬の神経細胞から活動記録しながら、MCH 神経軸索末端を光遺伝学で活性化させると、海馬神経細胞の活動が抑制されることを見いだした。このことから、MCH 神経活動が、海馬神経の活動を抑制することが記憶を消去・忘却させるメカニズムであることが示唆された。次に、ファイバースコープを用いた研究によって、MCH 神経活動が覚醒時とレム睡眠に高くなることを見いだした。そこで次に、単一細胞レベルにおいて、MCH 神経活動が睡眠覚醒状態変化に伴いどのように変化するのかについて明らかにするために、約 2g でマウスの

頭上に搭載可能な超小型蛍光顕微鏡(nVista)を用いた活動記録を行った。MCH 神経だけに Cre リコンビナーゼを発現する MCH-Cre マウスと Cre リコンビナーゼ依存的にカルシウムインジケータである GCaMP6 を発現するアデノ随伴ウイルスベクター(AAV)を用いて、MCH 神経特異的に GCaMP6 を発現するマウスを作成した。このマウスの脳に GRIN レンズを視床下部まで刺入し、nVista を用いて自由行動下のマウスにおいて MCH 神経活動のイメージングを行った。その結果、MCH 神経には、覚醒時に活動する MCH 神経、レム睡眠時に活動する MCH 神経、覚醒時とレム睡眠時の両方で活動する MCH 神経の 3 種類あることが明らかになった。

次に、覚醒時に活性化される MCH 神経と、レム睡眠時に活性化される MCH 神経の記憶における役割について明らかにするために睡眠覚醒状態依存的な MCH 神経の活動操作を行った。MCH 神経に緑色光で神経活動を抑制する ArchT を発現させ、睡眠覚醒状態に応じて緑色光を視床下部に照射して活動を抑制した。脳波筋電図のシグナルをリアルタイムにて解析して睡眠覚醒状態を判定し、光照射を行った。記憶を評価する新奇物体認識試験と組み合わせて、物体を記憶させた後に、MCH 神経活動を覚醒時のみ抑制した場合、レム睡眠時のみ抑制した場合、ノンレム睡眠時に抑制した場合において、記憶を評価した。その結果、レム睡眠時に抑制した場合においてのみ記憶の向上が認められた。以上の結果から、レム睡眠中の MCH 神経活動が記憶を抑制することが明らか

になった。以上の結果をまとめて、レム睡眠時に MCH 神経が活動し、海馬において記憶を抑制・消去する役割があることを報告した。



MCH 神経の活性化と脱落が記憶に与える影響: MCH 神経を活性化させると、記憶が悪くなり、脱落させると記憶が良くなったことから、MCH 神経が記憶を抑制・消去している。

文献：

1. REM sleep-active MCH neurons are involved in forgetting hippocampus-dependent memories. Izawa S, Chowdhury S, Miyazaki T, Mukai Y, Ono D, Inoue R, Ohmura Y, Mizoguchi H, Kimura K, Yoshioka M, Terao A, Kilduff TS, Yamanaka A. *Science* (in press).
2. GABA neurons in the ventral tegmental area regulate non-rapid eye movement sleep in mice. Chowdhury S, Matsubara T, Miyazaki T, Ono D, Fukatsu N, Abe M, Sakimura K, Sudo Y, Yamanaka A. *eLife* 8: e44928 (2019).
3. Dissociating orexin-dependent and -independent functions of orexin neurons using novel Orexin-Flp knock-in mice. Chowdhury S, Hung CJ, Izawa S, Inutsuka A, Kawamura M,

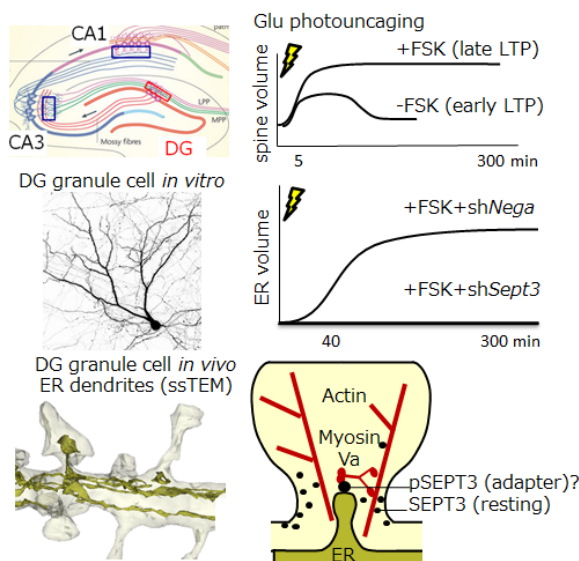
Kawashima T, Bito H, Imayoshi I, Abe M, Sakimura K, *Yamanaka A. *eLife* 8: e44927 (2019).

「嗅内皮質-海馬歯状回シナプス分子欠乏による空間失認と適応的代償機構の解析」
「嗅内皮質-海馬歯状回シナプス機能不全による空間弁別障害と適応的代償機構の解析」
研究代表者：木下 専（名古屋大学・理学研究科・教授）

記憶の獲得・想起や情報の弁別・補間を司る海馬神経回路において、嗅内皮質（貫通線維）から歯状回（顆粒細胞）に投射する pp-GC シナプスの高い発火閾値は入力情報のゲーティングに寄与する。顆粒細胞は成体における新生や、PTSD やうつなどへの関与も知られている。本研究では、顆粒細胞で高発現する *SEPT3*（重合性 GTPase）遺伝子座を含む 22q11.3 領域がヒトの知能（言語・数的能力など）と強く関連することに着目して *Sept3* 欠損マウスの認知行動レベルの異常を多階層的に精査し、以下の知見を得た。

系統的行動解析において、*Sept3* 欠損マウスは迷路課題を含むほとんどの試験で正常であったが、空間文脈弁別課題のみ低成績であった。再検・精査の結果、空間弁別能そのものは正常であったことから、空間文脈選択的な記憶保持障害と解釈した。AAV ベクター定位注入による発現・枯渇実験により、その責任領域（海馬歯状回）を同定した。ssTEM 法による海馬 DG-CA3-CA1 領域の 3D 形態計測ではシナプス分布密度やスパイン体積は正常であったが、pp-GC シナプスで滑面小胞体（ER）含有スパインが少なかった。この異常は初代培養顆粒細胞で再現され、CA 錐体細胞ではされなかった。

スパイン内 ER の生理的意義として、Ca²⁺/脂質シグナリングを介したシナプス伝達への寄与が想定されているが未検証であり、ER 侵入の制御機構も不明である。そこで培養顆粒細胞に後期長期増強（late LTP）誘発刺激としてグルタミン酸光アンケーシング+forskolin を与えたところ、シナプス拡大（数分以内）後に ER 侵入（数十分後）がみられ、いずれも 3 日間以上持続した。さらに、*SEPT3* 欠乏はシナプス拡大には影響せず ER 侵入を阻害（*in vivo* データと符合）したことから、顆粒細胞スパインへの ER 侵入は神経活動依存的かつ *SEPT3* 依存的であると結論づけた。プルキンエ細胞では ER 侵入には Myosin Va が必要とされている（Wagner ら *NCB* 2010）。我々は、*SEPT3* が 1) 神経活動に伴ってリン酸化され、2) スパイン基部から ER 膜近傍に移行し、3) Myosin Va と会合する、ことを示唆するデータを得ており、*SEPT3* が Myosin Va と ER を連結するアダプターないし連結安定化因子であるという仮説の検証を行っている（投稿準備中）。



Sept3 欠損マウスの記憶保持障害から見いだされた記憶長期化のメカニズム: 記憶保持障害が pp-GC シナプスでのスパイン内 ER の欠乏に起因することと、神経活動、アクトミオシン、SEPT3 に依存するスパインへの ER 侵入を見出した。

文献:

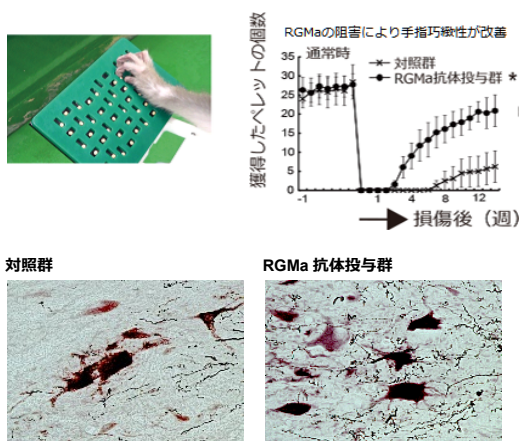
1. A CDC42EP4/septin-based perisynaptic glial scaffold facilitates glutamate clearance. Ageta-Ishihara N, Yamazaki M, Konno K, Nakayama H, Abe M, Hashimoto K, Nishioka T, Kaibuchi K, Hattori S, Miyakawa T, Tanaka K, Huda F, Hirai H, Hashimoto K, Watanabe M, Sakimura K, *Kinoshita M. *Nat Commun* 6:10090 (2015).
2. CDC42EP4, a perisynaptic scaffold protein in Bergmann glia, is required for glutamatergic tripartite synapse configuration. Ageta-Ishihara N, Konno K, Yamazaki M, Abe M, Sakimura K, Watanabe M, *Kinoshita M. *Neurochem Int* 119: 190-198 (2018).
3. Septins in the development and function of neuroglial network (review). Ageta-Ishihara N, *Kinoshita M. *Neurosci Res* (in press).

**「サル脊髄損傷モデルを用いた代償性神経回路再編メカニズムの解明」、
「サル脊髄損傷モデルにおける大脳運動関連領野の可塑的神経メカニズムの解明」
研究代表者：高田 昌彦（京都大学・霊長類研究所・教授）**

本研究では、ヒトと類似した神経回路構造を有する霊長類動物、特にマカクザルを対象にして、脊髄損傷後の運動機能回復を促進させる抗体治療に関わる基礎研究に取り組んだ。我々は、Repulsive guidance molecule-a (RGMa) というグリア細胞に発現し、神経軸索の伸長を阻害する因子に着目し、抗 RGMa 抗体を用いて、脊髄損傷後、損傷周囲部に増加する RGMa の作用を阻害し、軸索再生や運動機能回復に対する効果を検討した。まず、片側の前腕から手指に麻痺症状が出現するように脊髄（特に頸膨大部）を損傷し、その後3～4ヶ月の間、手指の巧緻動作の回復過程を解析した。抗 RGMa 抗体は、ミニ浸透圧を用いて脊髄損傷直後から4週間にわたって損傷周囲部に持続投与した。治療効果を明らかにするため、抗体投与群と対照群（疑似抗体を投与）を比較した。その結果、抗体投与群では対照群に比べて運動機能回復が顕著に観察された。また、行動解析後に皮質脊髄路を神経トレーサーで可視化し、軸索再生の程度を損傷部以下の領

域で確かめた。その結果、抗体投与群では対照群に比べてより多くの軸索分枝が観察され、これらの分枝は脊髄運動ニューロンや脊髄介在ニューロンと直接結合していた。

以上の結果は、ヒトに近縁の霊長類動物において、脊髄損傷後の抗 RGMa 抗体治療が軸索再生および運動機能（特に手指の巧緻動作）回復を促進させる有用な手段であることが明らかになった。脊髄損傷は、他の中枢神経障害に比べて平均罹患年齢が若いため、自立した生活の再建だけでなく、社会復帰や復職にも大きな影響を及ぼす。また、脊髄損傷後リハビリテーション治療を終了した際の職業復帰率は全体の 7%、復学率が 2%、職業リハビリテーション移行率が 1%、合計でわずか 10%と社会復帰が極めて困難であることが示され、更に、職業復帰の職種は事務職が多く、復帰率は頸髄損傷者より胸髄損傷者に多いことが報告されている。すなわち、手指機能の再建は脊髄損傷者において克服すべき重要な課題のひとつであると考えられる。しかしながら、中枢神経障害後の運動機能回復の中でも手指機能の再建は難しく、日常生活レベルで必要とされるまでの巧緻性の再獲得は現時点では厳しい状況である。今後、脊髄損傷など、中枢神経障害後の運動機能回復を促進させる画期的な治療法の開発が社会・職業復帰向上の一助となることが大いに期待される。



脊髄損傷後の運動機能回復に対する RGMa 抗体投与の効果：(上) 手指の巧緻性を解析するための行動課題と RGMa 抗体投与群・対照群の手指運動機能の回復過程。(下) 損傷部以下の脊髄領域における皮質脊髄路線維。

文献：

1. Reorganization of corticospinal tract fibers after spinal cord injury in adult macaques.
*Nakagawa H, Ninomiya T, Yamashita T, Takada M. *Sci Rep* 5: 11986 (2015).
2. Treatment with the neutralizing antibody against repulsive guidance molecule-a promotes recovery from impaired manual dexterity in a primate model of spinal cord injury.
*Nakagawa H, Ninomiya T, Yamashita T, Takada M. *Cereb Cortex* 29: 561-572 (2019).

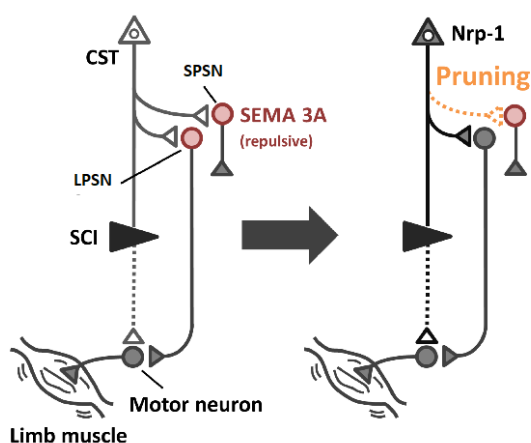
「随意運動神経回路の機能シフト」

研究代表者：山下 俊英（大阪大学・医学系研究科・教授）

本研究では、脳障害後の神経回路修復モデルを用いて、随意運動神経回路の可塑性を制御するメカニズムの解明を行った。皮質脊髄路の上位および下位を包括して、随意運動システムがどのように可塑的变化を遂げるかという課題に対して、統合的にアプローチした。具体的にはこれまでに構築したモデルにより、皮質脊髄路の軸索枝が頸髄で、

対側に伸長し、目的の介在ニューロンとシナプスを形成し、その後不要な軸索枝が刈り込みを受けるという3つの可塑性プロセスに分けて、各メカニズムを解析した。

マウスの片側大脳皮質運動野に由来する皮質脊髄路をすべて脱落させたモデルが、最も明確に現象を評価できるシステムである。脳挫傷後に、健常側の皮質脊髄路が頸髄において対側に分枝を伸ばし、**propriospinal neurons** を介して **motor neurons** に至る代償性神経回路を形成していることを明らかにしている。これまでの研究で、麻痺肢に限局した運動よりも比較的強度の全身的なトレーニングの方が、運動機能の回復に有効であることがわかっている。そこで皮質脊髄路損傷マウスモデルを作製し、**Rotarod** によるトレーニングを行った。経時的に、皮質脊髄路および介在ニューロンを形態的に観察し、可塑的变化が認められるかを検討した。具体的には再生阻害環境の制御、標的部位への誘導とシナプス形成の制御、そして不要な回路の刈り込みの制御、の3点について明らかにした。本研究により、不要な回路の刈り込みが運動機能の回復の促進に寄与しているということが示された。さらに軸索枝の刈り込みに関わる分子として、**neuropilin-1** を同定することができた。**neuropilin-1** の発現を抑制すると、軸索枝の刈り込みが消失するとともに、運動機能の回復が遅延した(*Cell Death Dis*, 2019)。



この実験結果は、軸索枝の刈り込みが運動機能の回復に寄与することを示すと同時に、その分子メカニズムを明らかにするものである。

脊髄損傷後の皮質脊髄路の軸索刈り込みの機構: 脊髄損傷後の皮質脊髄路軸索の再編成の過程で、不適切な回路では Sema3A および Neuropilin-1 により軸索枝の刈り込みが起こる。

文献：

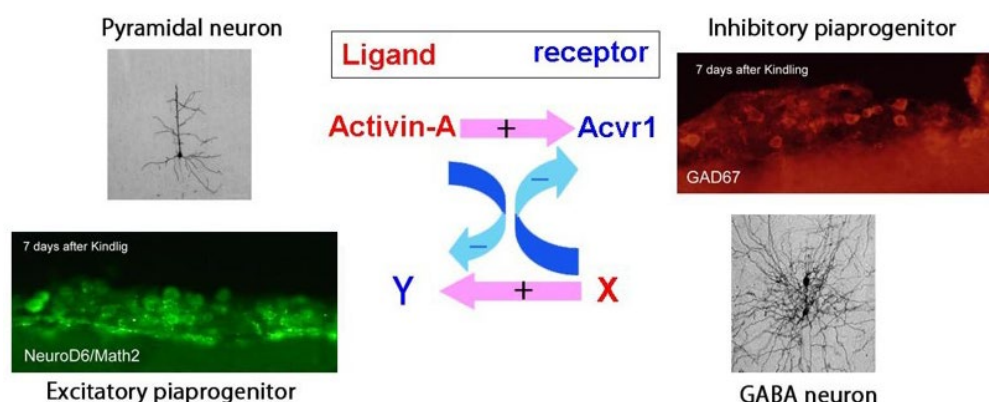
1. Neuropilin-1-mediated pruning of corticospinal tract fibers is required for motor recovery after spinal cord injury. Nakanishi T, Fujita Y, *Yamashita T. *Cell Death Dis* 10: 67 (2019).
2. B-1a lymphocytes promote oligodendrogenesis during brain development. Tanabe S, *Yamashita T. *Nat Neurosci* 21: 506-516 (2018).
3. A chromosome 16p13.11 microduplication causes hyperactivity through dysregulation of miR-484/protocadherin-19 signaling. Fujitani M, Zhang S, Fujiki R, Fujihara Y, *Yamashita T. *Mol Psychiatry* 22: 364-374 (2017).

「大脳新皮質神経細胞の脱落に伴って起きる神経細胞の新生現象の解明」

研究代表者：玉巻 伸章（熊本大学・生命科学部・教授）

昨今、再生医療の発展により、ヒトの様々な臓器の機能を回復できる可能性がでてきた。しかし、脳機能の維持、回復を図る治療法も同時に実現できなければ、増加する高

齢者の疾患への対応が不十分なままである。そのような中、私達は、大脳新皮質の脳室帯から生まれた興奮性と抑制性それぞれの神経前駆細胞の一部は、放射方向に移動して脳軟膜を貫き、軟髄膜の pia-progenitor に成ることを発見した。軟髄膜の pia-progenitor は、脳に異常が生じた際に大脳新皮質外表面で増殖し、再び軟膜を貫いて大脳新皮質に入り、興奮性又は抑制性の新皮質神経細胞に分化する。軟髄膜の pia-progenitor を刺激して神経細胞を新生させるには、pia-progenitor の細胞増殖因子受容体の情報が必要であるが、私共がこれまでに蓄積してきた胎児期の脳室下帯に分布する神経前駆細胞の遺伝子プロファイルを、そのまま使用することができることが明らかとなった。さらに人癲癇患者の脳脊髄液 (CSF) において pia-progenitor の増殖因子が存在することも明らかとなった。これらのことから、マウスの実験で観察された神経細胞新生現象を応用し、CSF 中の細胞増殖因子を調整することによって pia-progenitor による神経細胞新生現象を高め、傷害を受けた大脳新皮質の神経細胞数を増やし、脳機能を回復させる可能性が示唆された。



大脳皮質神経細胞の増加による脳機能回復のストラテジー：CSF 中の細胞増殖因子による pia-progenitor に由来する神経細胞新生の亢進

文献：

1. Autonomous and non-autonomous roles for ephrin-B in interneuron migration. Talebian A, Britton R, Ammanuel S, Bepari A, Sprouse F, Birnbaum SG, Szabó G, Tamamaki N, Gibson J, *Henkemeyer M. **Dev Biol** 431: 179-193 (2017).
2. Targeted interneuron depletion in the dorsal striatum produces autism-like behavioral abnormalities in male but not female mice. Rapanelli M, Frick LR, Xu M, Groman SM, Jindachomthong K, Tamamaki N, Tanahira C, Taylor JR, *Pittenger C. **Biol Psychiatry** 82: 194-203 (2017).
3. Specification of select hypothalamic circuits and innate behaviors by the embryonic patterning gene dbx1. Sokolowski K, Esumi S, Hirata T, Kamal Y, Tran T, Lam A, Oboti L, Brighthaupt SC, Zaghlula M, Martinez J, Ghimbovschi S, Knoblach S, Pierani A, Tamamaki N, Shah NM, Jones KS, *Corbin JG. **Neuron** 86: 403-16 (2015).

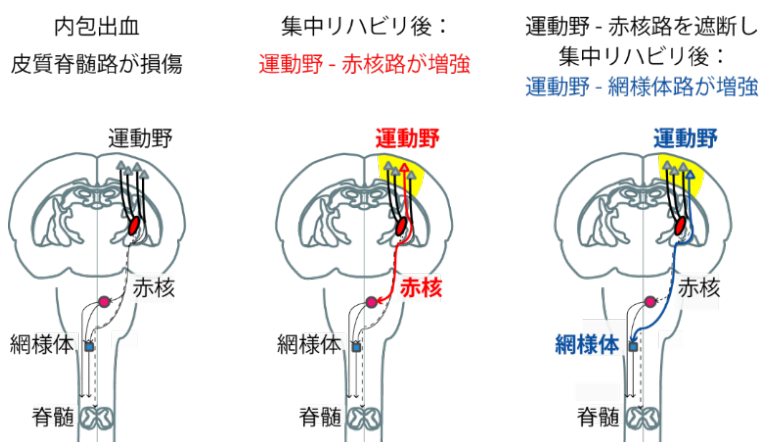
**「脳出血後のリハビリによる上肢機能の回復過程における皮質赤核路の関与に関する研究」、
「脳出血後のリハビリによる上肢機能の回復過程に關与する神経回路の解析」
研究代表者：飛田 秀樹（名古屋市立大学・医学研究科・教授）**

脳血管障害後にみられる運動機能障害の改善には、残存した神経回路の再編成が重要な要因として考えられている。加えて、脳血管障害後のリハビリテーションは神経回路の再編成を促進すると考えられている。当研究室のこれまでの検討により、内包出血後のリハビリテーションによる機能回復には皮質赤核路の再編が重要であり、前肢の運動機能回復と因果関係を有することが示されている (Ishida et al., 2016)。しかし、皮質赤核路以外の運動性神経回路の関与や、神経回路同士の相互作用といった詳細な作用機序については不明な点が多く残っている。

本研究課題では、内包出血モデルラットに対して麻痺側前肢の集中使用を課し、それによる皮質-脳幹回路（皮質赤核路および皮質網様体路）の変化および機能回復との因果性を検証した。特筆すべき技術として、予め皮質赤核路および皮質網様体路に対しそれぞれウイルスベクターを感染させておくことで、両経路を選択的に機能遮断できる系を用いた。

結果として、内包出血後の集中的なリハビリテーションにより皮質赤核路の軸索分枝の増加がみられたが、皮質網様体路については確認されなかった。しかし、リハビリテーション実施時に皮質赤核路を遮断した場合、皮質赤核路には変化が見られず、代わりに皮質網様体路の軸索分枝の増加が認められた。この増加した皮質網様体路の選択的な抑制を行うと、改善した運動機能が低下することが示された。更に、リハビリテーション終了後に皮質赤核路を遮断した場合にも、速やかに皮質網様体路の動員が為されて機能的代償が生じることが、ウイルスベクターによる選択的機能抑制により証明された。

これらの結果は、皮質赤核路が遮断されると皮質網様体路へのダイナミックなスイッチングが生じ、この現象がリハビリテーションによる運動機能の回復と密に関わることを示唆するものであり、リハビリテーションの作用機序の一端を詳らかにするものであると考える。本研究に関しては J Neurosci 誌への掲載が決定している (Ishida et al., 39: 7306-7320, 2019)。



脳出血後のリハビリにおける運動野-脳幹回路による運動機能の代償機構：脳出血後の集中的なリハビリは、運動野-赤核路を増強し、運動機能の回復を導くが、同回路の機能が阻害されると代わりに運動野-網様体路が動員される。

文献：

1. Dynamic interaction between cortico-brainstem pathways during training-induced recovery in stroke model rats. Ishida A, Kobayashi K, Ueda Y, Shimizu T, Tajiri N, Isa T, *Hida H. **J Neurosci** 39: 7306-7320 (2019)
2. A novel biosensor with high signal-to-noise ratio for real-time measurement of dopamine levels in vivo. Ishida A, Imamura A, Ueda Y, Shimizu T, Marumoto R, Jung CG, *Hida H. **J Neurosci Res** 96: 817-827 (2018)
3. Causal Link between the Cortico-Rubral Pathway and Functional Recovery through Forced Impaired Limb Use in Rats with Stroke. Ishida A, Isa K, Umeda T, Kobayashi K, Kobayashi K, Hida H, *Isa T. **J Neurosci** 36: 455-67 (2016).

「成体神経新生を利用した障害脳神経回路の機能的再建」、「脳梗塞モデルマウスを用いた病態時における適応回路シフトの機構解明」

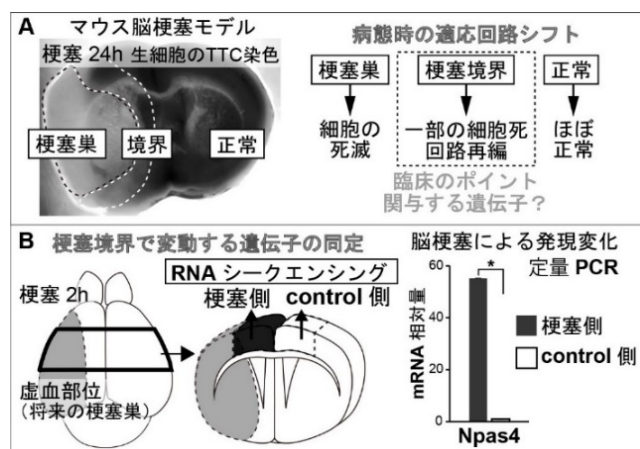
研究代表者：坪井 昭夫（奈良県立医科大学・医学部・教授、平成30年5月から大阪大学・生命機能研究科・招聘教授、平成31年1月から大阪大学・生命機能研究科・特任教授）

脳血管疾患は、本邦死因の4位となる発生頻度の高い疾患である。しかしながら、脳血管疾患の多くを占める脳梗塞により、脳が大きく損傷した場合、失われたニューロンの機能を補填するのに有効な治療法は未だに確立されていない。脳血管疾患は、認知症と並び、本邦で要介護者を生む最大の要因となっている。従って、「脳梗塞により破綻した脳の機能をいかにして再構築し、修復するのか？」は、超高齢化社会において重要な問題である。

脳梗塞が起こると、梗塞巣の中心ではニューロンの多くが死滅する。一方、梗塞巣の周辺はペナンプラと呼ばれ、ニューロンが生死の境にある領域と考えられている。臨床医学的には、ペナンプラでの細胞死を抑えることが、予後を改善するのに極めて重要である。興味深いことに、梗塞巣の周囲で生き残ったニューロンは、一過性にシナプスを減少させた後、逆にシナプスを増加させる（*J Neurosci*, 28: 11970, 2008; *J Neurosci*, 34: 14219, 2014）。失われた脳の機能を補填するため、生き残ったニューロン同士が新たなシナプスを形成すると考えられるが（*Neuron*, 83: 1354, 2014）、その分子メカニズムはほとんど明らかにされていなかった。

申請者らは、脳梗塞後の神経細胞でのシナプスの再構築の過程を理解するためには、梗塞巣の周囲で発現が変動する遺伝子の同定が必須であると考えた。そこで脳梗塞モデルマウスを用いて、手術2時間後に発現が変化する遺伝子を網羅的に探索した。変化する遺伝子リストのトップにある転写因子 *Npas4* は、虚血部位を囲むように、脳の領野を超えて速やかに誘導され、ニューロンの生存を促進することを、申請者らは見出した（図；論文投稿中）。興味深いことに、*Npas4* は健常脳では、神経活動により発現が誘導され、シナプス形成を促進することを、申請者ら（*Cell Rep*, 8: 843, 2014）や Michael Greenberg 博士ら（*Cell*, 157: 1261, 2014）が明らかにしていた。そこで本研究では、健常脳から梗塞脳への適応回路シフトにおける転写因子 *Npas4* の動作機構を明らかにするために、その下流遺伝子を新たに同定した（論文投稿中）。従って、本研

究は、高次脳機能障害の病態や脳損傷後に起こる機能代償のメカニズムについて、神経



回路レベルでの理解に結び付き、疾患の病態を改善・回復させるための科学的エビデンスに基づいた合理的な治療法の開発につながると期待できる。

虚血後の Npas4 の誘導とその神経細胞生存における役割：(A) 脳梗塞周辺部位での回路の再編成。(B) RNA-Seq 解析による Npas4 の同定。梗塞側でその発現が顕著に増加する。

文献：

1. A subtype of olfactory bulb interneurons is required for odor detection and discrimination behaviors. Takahashi H, Ogawa Y, Yoshihara S, Asahina R, Kinoshita M, Kitano T, Kitsuki M, Tatsumi K, Okuda M, Tatsumi K, Wanaka A, Hirai H, Stern PL, Tsuboi A. **J Neurosci** 36: 8210-8227 (2016).
2. Molecular mechanisms regulating the dendritic development of newborn olfactory bulb interneurons in a sensory experience-dependent manner. Yoshihara S, Takahashi H, Tsuboi A. **Front Neurosci** 9: 514 (2016).
3. The functional role of olfactory bulb granule cell subtypes derived from embryonic and postnatal neurogenesis. *Takahashi H, Yoshihara S, Tsuboi A. **Front Mol Neurosci** 11: 229 (2018).

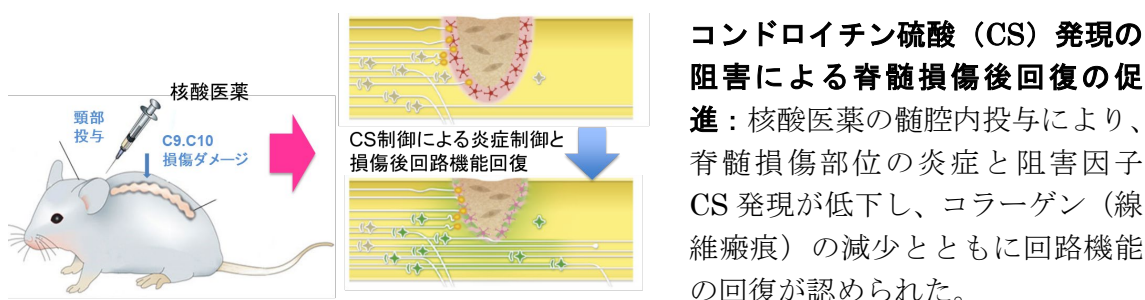
「脳脊髄損傷後再生における神経回路再編の動態解析—細胞外環境制御とウイルス導入系—」、「細胞外環境制御による脳・脊髄損傷後の再生治療とその機能回路回復」
研究代表者：武内 恒成（愛知医科大学・医学部・教授）

中枢神経系の発生や再生過程においては、神経回路の編成や再編成は、神経細胞に存在する細胞接着分子と細胞外基質の相互作用によって制御される。特に細胞外基質においては、様々な糖鎖構造が機能を担っており、神経回路形成と回路の機能成熟過程にコンドロイチン硫酸 (CS) およびヘパラン硫酸 (HS) プロテオグリカンなどが示す重要性も注目されている。発生過程の神経形成において、CS は神経幹細胞の微細環境 (ニッチ) を担っており、CS 低下によって新たな神経幹細胞新生が低下することを見出すことが出来た。神経細胞周囲の環境とくに糖鎖発現制御の重要性を発生学的にも示した。

さらに、脊髄損傷をはじめ中枢神経系が障害を受けた場合には、CS が大量発現して神経の再生阻害因子として、再生後治療を困難なものとする。神経再生医療のためには、これら糖鎖発現の制御も重要なテーマである。我々は、CS の発現制御を行うことによって、脊髄損傷後マウスが劇的な機能回復と神経再生能を持つことを見出した。そこで、これら糖鎖の発現制御を駆使し、神経回路の再編成を促すことで神経再生治療へ生かす

こと、さらにはその過程でいかに回路編成が行われているかを技術開発も進めながら理解を深めた。神経回路の障害後再生時に、脊髄においては回復へのトリガーは神経発芽によるもので、そのとき細胞外基質の糖鎖構造は、コラーゲンなどの発現を自律的に制御しつつ、神経周囲の微細環境に非常に強力な影響を与えていることを見出した。さらに、ウイルスベクターを用いた経路選択的なトレースによって、特に神経再編成時のメカニズムをトレーシング解析する技術開発も進めた。この技術を通して、再生の定量的解析による治療応用への可能性を示した。

さらに当該研究期間中に、ノックアウトマウスによる脊髄損傷回復だけでなく、応用を目指した遺伝子ノックアウト技術を様々に検討した。レンチウイルスベクターを介した RNA 干渉による標的遺伝子ノックダウン誘導や CRISPR/CAS9 システムなども進めるなかで、効果的な siRNA 技術およびアンチセンス核酸によるマウスモデルの脊髄損傷回復を示すことが出来た。これらは今後のヒトへの応用や治療応用への大きな可能性を示すものとなった。この再生過程においても、上記技術を用いた定量解析による再生過程の変遷を追跡することが出来た。神経周囲のマトリックスの環境制御により、神経再生を促す微細環境の構築および再生時に大きな障害ともなる炎症過程の制御を周囲環境で制御することなどを可能とする道が開かれた。



文献：

1. Roles of CSGalNAcT1, a key enzyme in regulation of CS synthesis, in neuronal regeneration and plasticity. *Igarashi M, Takeuchi K, *Neurochem Int* 119: 77-83 (2017).
2. Increased synthesis of chondroitin sulfate proteoglycan promotes adult hippocampal neurogenesis in response to enriched environment. Yamada J, Nadanaka S, Kitagawa H, Takeuchi K, *Jinno S. *J Neurosci* 38: 8496-8513 (2018).
3. Craniofacial abnormality with skeletal dysplasia in mice lacking chondroitin sulfate N-acetylgalactosaminyltransferase-1. Ida-Yonemochi H, Morita W, Sugiura N, Kawakami R, Morioka Y, Takeuchi Y, Sato T, Shibata S, Watanabe H, Imamura T, Igarashi M, Ohshima H, *Takeuchi K. *Sci Rep* 8: 17134 (2018).

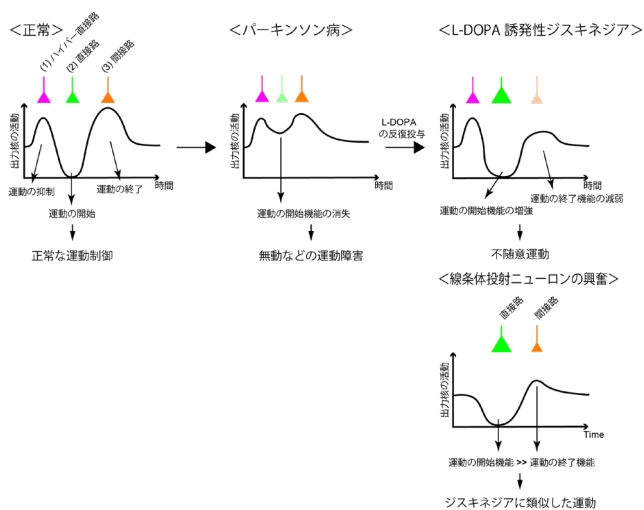
**「大脳基底核変性疾患における回路変動と不随意運動出現の因果関係」、
「大脳基底核変性疾患におけるシグナル伝達異常、回路変動と不随意運動の因果関係」
研究代表者：佐野 裕美（生理学研究所・システム脳科学研究領域・助教）**

大脳基底核は随意運動の制御に重要な領域である。大脳皮質からの情報は直接路、間接路、ハイパー直接路と呼ばれる 3 つの経路を経て、出力核である黒質網様部/淡蒼球内節へと伝えられ、運動が制御されると考えられている。大脳基底核の代表的な疾患であるパーキンソン病は、黒質緻密部にあるドパミンニューロンの変性に起因する神経変性疾患で、重度の運動障害が認められる。その治療にはドパミンの前駆体である L-DOPA の投与が有効である。しかし、L-DOPA を長期間服用するとジスキネジアと呼ばれる不随意運動が出現する。そこで、L-DOPA 誘発性ジスキネジアの病態生理学的メカニズムを解明するため、パーキンソン病モデルマウスを用いてマウス個体からの神経活動の記録を行った。

正常なマウスの大脳皮質を電気刺激すると、出力核である黒質網様部では一過性の「興奮-抑制-興奮」という三相性の応答が認められる。これに対してパーキンソン病モデルマウスでは、抑制が消失した「興奮-興奮」という二相性の応答、ジスキネジアモデルマウスでは、三相性の応答が認められたものの、抑制が増強し、遅い興奮が減弱していた。これまでの研究から、出力核における「早い興奮」はハイパー直接路を介して不要な運動の抑制に、「抑制」は直接路を介して運動の開始に、「遅い興奮」は間接路を介して運動の終了に関与して、正常な運動が制御されていると考えられてきた。このモデルに当てはめると、パーキンソン病では直接路を介する信号が消失して無動や寡動が認められ、ジスキネジアでは直接路を介する信号が強まり、間接路を介する信号が減弱したため、運動が引き起こされたまま止められなくなり、不随意運動が出現すると考えられた。

一方で、光駆動性イオンチャンネルであるチャンネルロドプシンを線条体投射ニューロンに発現するトランスジェニックマウスにおいて、線条体に光照射して直接路と間接路を同時に興奮させると、ジスキネジアに酷似した運動が誘発された。そこで、線条体に光照射したときの応答を黒質網様部で記録したところ、直接路を介する抑制がより強く認められ、間接路を介する遅い興奮が弱くしか認められなかった。この応答は、ジスキネジアモデルの大脳皮質を電気刺激した時の応答と類似しており、線条体投射ニューロンが興奮すると直接路を介する信号がより強く現れ、それに対して間接路を介する信号が

弱くしか現れないため、相対的に運動の終了機能が弱くなり、ジスキネジアに類似した運動が出現したと考えられた。



パーキンソン病と L-DOPA 誘発性ジスキネジアの病態メカニズム：正常な運動の制御では、ハイパー直接路は運動抑制に、直接路は運動開始に、間接路は運動終止に関与する。これらの機能の変化がパーキンソン病における無動や L-DOPA に依存する不随意運動を引き起こす。

文献：

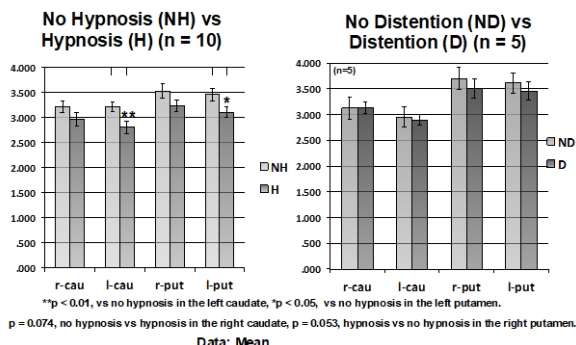
1. The effect of zonisamide on L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease model mice. Sano H, *Nambu A. **Neurochem Int** 124:171-180 (2019).
2. Striatonigral direct pathway activation is sufficient to induce repetitive behaviors. *Boučekiyoua Y, Tsutsui-Kimura I, Sano H, Koizumi M, Tanaka KF, Yoshida K, Kosaki Y, Watanabe S, Mimura M. **Neurosci Res** 132: 53-57(2018).
3. Dysfunction of ventrolateral striatal dopamine receptor type 2-expressing medium spiny neurons impairs instrumental motivation. Tsutsui-Kimura I, Takiue H, Yoshida K, Xu M, Yano R, Ohta H, Nishida H, Boučekiyoua Y, Okano H, Uchigashima M, Watanabe M, Takata N, Drew MR, Sano H, Mimura M, *Tanaka KF. **Nat Commun** 8:14304 (2017).

「内臓痛の鎮痛適応を起こす神経回路シフト」

研究代表者：福土 審（東北大学・医学系研究科・教授）

国民の健康を左右する要因として内臓感覚の比重が急激に高まっている。その代表的な病態が過敏性腸症候群である。研究の第1の目的は、催眠下の鎮痛暗示により内臓痛を改善できる、鎮痛時に脳内でドーパミンが放出される、という仮説を検証することである。研究の第2の目的は、過敏性腸症候群においては脳内ヒスタミン神経伝達が低下している、という仮説を検証することである。研究1は健常者にドーパミンD2受容体リガンド ^{11}C -raclopride を静注し、無作為に催眠下で鎮痛暗示を与えた日と無意味な音節を与える対照日に分けて陽電子断層法(PET)にて脳を撮像した。同時にバロスタット装置を用いて直腸に 20 mmHg、30 mmHg、40 mmHg の圧刺激を 90 秒ずつ 10 分間隔で負荷し、核種静注後に大腸刺激を再度繰り返した。大腸刺激直後に 0-10 の 11 段階の ordinate scale で腹痛、腹部不快感、不安を定量化した。研究2は、対象は健常者(n=20, 男性 10, 女性 10)ならびに過敏性腸症候群患者(n=20, 男性 10, 女性 10)とした。ヒスタミン H1 受容体リガンド ^{11}C -doxepin を静注し、3次元データ収集モードにて ^{11}C -doxepin-H1 受容体結合を測定した。また PET 検査中の情動は ordinate scale で定量化した。分析は、得られた PET 画像を動態解析ソフトウェア PMOD で処理し、ROI 解析にて受容体結合能を定量化した。その後、統計解析ソフトウェア SPSS にて男女および健常者群過敏性腸症候群の 4 群にて比較検討した。結果は、催眠下の鎮痛暗示は大腸刺激による腹痛を抑制した。ドーパミン D2 受容体結合は左尾状核で鎮痛暗示時が対照時よりも有意に低下した。同様に左被殻でもドーパミン D2 受容体結合が低下した。ヒスタミン H1 受容体結合は左扁桃核、右中帯状回、左右尾状核、左右視床、左海馬にて、有意な男女 x 健常過敏性腸症候群交互作用を認めた(two-way ANOVA)。健常女性と健常男性で、左右視床、左右海馬、左尾状核と左扁桃核に有意差を認め、女性がより高値であった(Bonferroni 解析)。また、健常者性別間で有意差のあったヒスタミン受容体結合能が、過敏性腸症候群では、男女の有意差が消失していた。健常女性に比して、過敏性腸症候群男性は左右視床、右レンズ核、左右海馬で有意差を認め、過敏性腸症候群女性は、左右視床、左右尾状核、右レンズ核、左海馬で有意差を認めた。以上より、仮説1前半が支持された。対照時の D2 受容体結合が高く、鎮痛暗示時に低いことから、鎮痛暗示時には内因性のドーパミン放出が起こって D2 受容体を占拠するものと考えられ、仮

説 1 後半も支持された。健常者には脳内ヒスタミン受容体結合能に性差があり、過敏性腸症候群患者では、脳内ヒスタミン受容体結合能の性差が消失していることが示唆された。以上、内臓痛の鎮痛適応を生み出す脳内神経伝達を明らかにした。



催眠鎮痛暗示時のドパミン D2 受容体結合：非催眠下 (NH) に比べ、催眠下 (H) で鎮痛暗示を加えた時に左尾状核 (l-cau) と左被殻 (l-put) でドパミン D2 受容体結合が有意に低下する。大腸伸展刺激の有 (D) 無 (ND) では変化しない。

文献：

1. A randomized-controlled and long-term linaclotide study of irritable bowel syndrome with constipation patients in Japan. *Fukudo S, Miwa H, Nakajima A, Haruma K, Kosako M, Nakagawa A, Akiho H, Yamaguchi Y, Johnston JM, Currie M, Kinoshita Y. **Neurogastroenterol Motil** 30: e13444 (2018).
2. Understanding Neurogastroenterology From Neuroimaging Perspective: A Comprehensive Review of Functional and Structural Brain Imaging in Functional Gastrointestinal Disorders. *Kano M, Dupont P, Aziz Q, Fukudo S. **J Neurogastroenterol Motil** 24: 512-527 (2018).
3. Effect of attention bias modification on brain function and anxiety in patients with irritable bowel syndrome: A preliminary electroencephalogram and psycho-behavioral study. *Tayama J, Saigo T, Ogawa S, Takeoka A, Hamaguchi T, Hayashida M, Fukudo S, Shirabe S. **Neurogastroenterol Motil** 30: e13402 (2018).

「脳障害後の神経回路再編促進モデルによる回路シフトの解析」

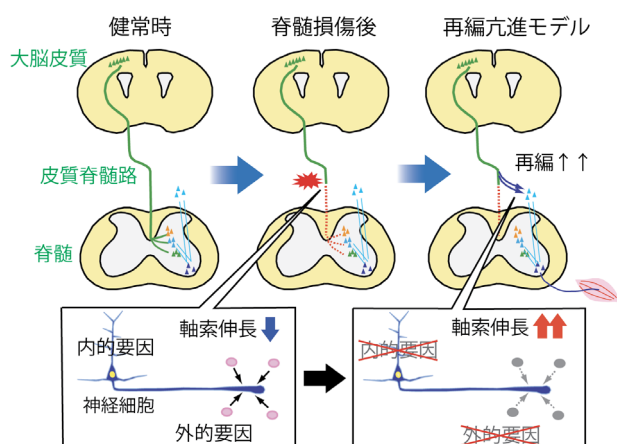
研究代表者：上野 将紀（新潟大学・脳研究所・特任教授）

成体の脳において神経軸索の伸長や再生が起こりにくい2大要因に、①軸索の周囲環境に存在する軸索伸長阻害因子（外的要因）、②軸索伸長をうながす神経細胞内シグナルの枯渇（内的要因）、が知られている。本研究では、内的小および外的要因を取り払える遺伝子改変マウスを用いて、障害後に運動回路の再編や機能の回復を促すことができるか解明することを目的とした。

運動回路として、大脳皮質と脊髄をつなぎ自発・巧緻運動に重要とされる皮質脊髄路を対象とした。皮質脊髄路の再編が強まるか明らかにするあたり、まず、障害前の皮質脊髄路の詳細な接続様式と機能を明らかにすることを目指した。その結果、健常時の皮質脊髄路のなかに多様な接続を持った神経回路が内在していることを見いだした。これらの回路は、動作の際に異なる運動機能の要素をコントロールしていた。したがって、皮質脊髄路は単一の神経回路ではなく、別々の働きを持つ多様な神経回路が内在し、それらが統合して働き、運動を制御することが明らかになった。この成果から、巧みな動作を

発揮する神経基盤が明らかになり、また脳脊髄の障害時にどのような運動回路の再建が必要であるかが示された。

次に、内的小よび外的要因をになう遺伝子を標的とした遺伝子改変 flox マウスを用い、大脳皮質特異的なノックアウトモデルを作出した。これらのノックアウトマウスにおいて、皮質脊髄路の再編が促されるか脊髄損傷モデルで検討した。まず、これらの神経細胞を各種の軸索伸長阻害因子の存在下で培養したところ、軸索の伸長が高まることがわかった。次に、損傷後の皮質脊髄路軸索の伸長や退縮の度合いを評価した結果、外的要因を阻害したマウスでは、損傷による切断後の軸索の退縮が顕著に抑制された。一方、内的小要因を克服したマウスでは、損傷による切断後の軸索の伸長が顕著に増加した。さらに、損傷後に回路の再編が促進するか明らかにするため、経シナプス逆行性ウイルストレーサーを用い神経回路の接続解析を行ったところ、これらのダブルノックアウトにおいて、筋と大脳皮質を結ぶ回路の再編が増えることがわかった。以上の結果から、外的、内的小要因は、神経回路の再生を阻む異なる過程に関わり、両要因の阻害により神経回路の再編を促進できることが示された。本研究の成果は、外的、内的小要因双方を標



的として、機能回復をもたらす治療法の開発に貢献すると期待される。

内的小・外的要因を標的にした神経回路の再編の促進：神経軸索の再生を阻害する内的小・外的要因を取り払う遺伝子改変マウスを用いて、障害後に軸索の伸長と回路の再編を促進するモデルを開発した。

文献：

1. Corticospinal circuits from the sensory and motor cortices differentially regulate skilled movements through distinct spinal interneurons. *Ueno M, Nakamura Y, Li J, Gu Z, Niehaus J, Maezawa M, Crone SA, Goulding M, Baccei ML, *Yoshida Y. **Cell Rep** 23: 1286-1300 (2018).
2. MARCKSL1 regulates spine formation in the amygdala and controls the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and anxiety-like behaviors. *Tanaka T, Shimizu S, Ueno M, Fujihara Y, Ikawa M, Miyata S. **EBioMedicine** 30: 62-73 (2018).

「ストレス抵抗性を司る神経回路の同定と内側前頭前皮質神経細胞形態変化の役割」
研究代表者：古屋敷 智之（神戸大学・医学研究科・教授）

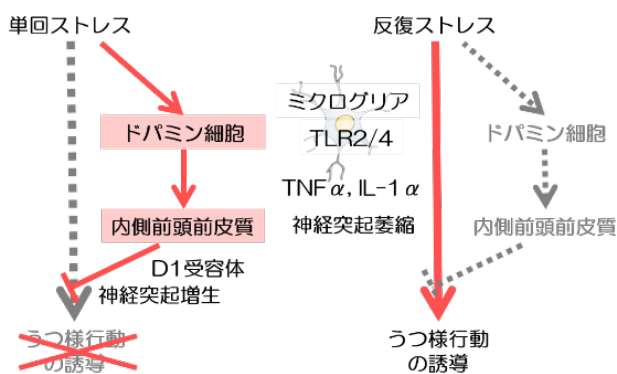
社会や環境から受けるストレスは心身の機能に大きく影響する。古くより、短期的なストレスはストレス順化やストレス抵抗性増強を促す一方、長期的なストレスは抑うつや不安亢進など情動変容を誘導し、うつ病など精神疾患のリスク因子となることが知ら

れてきた。しかしそのメカニズムには不明な点が多い。本研究では、精神疾患のストレス病態のモデルであるマウスの社会挫折ストレスを用い、ストレスによる情動変容を担う分子・神経回路基盤を調べた。

その結果、単回の社会挫折ストレスは内側前頭前皮質のドーパミン D1 受容体の発現を減少すること、内側前頭前皮質興奮性神経細胞のドーパミン D1 受容体の発現抑制は社会挫折ストレスによる情動変容を促進することを見出した。さらに、単回の社会挫折ストレスは内側前頭前皮質のドーパミン D1 受容体を介して興奮性神経細胞の樹状突起の増生を誘導していた。これらの結果は、短期的なストレスが内側前頭前皮質のドーパミン D1 受容体を介して興奮性神経細胞の樹状突起増生とともに、ストレス抵抗性の増強を誘導することを示している。

一方、反復の社会挫折ストレスによる情動変容やそれに伴う内側前頭前皮質の神経細胞の樹状突起退縮やミクログリア活性化に、自然免疫受容体 TLR2/4 が必須であることを見出した。脳領域かつミクログリアに選択的に TLR2/4 の発現を抑制する実験系を立ち上げ、反復の社会挫折ストレスによる情動変容の一部に内側前頭前皮質のミクログリアにおける TLR2/4 が必須であることを示した。さらに、反復の社会挫折ストレスが TLR2/4 依存的に内側前頭前皮質のミクログリアで TNF α や IL1 α といった炎症性サイトカインが誘導されること、これらの炎症性サイトカインが反復の社会挫折ストレスによる情動変容に必須であることを示した。これらの結果は、長期的なストレスが自然免疫受容体 TLR2/4 を介して内側前頭前皮質のミクログリアを活性化し、炎症性サイトカインを介して内側前頭前皮質の神経細胞の樹状突起退縮や情動変容を誘導することを示している。

これら一連の研究成果は、短期的なストレスと長期的なストレスの脳機能への影響の違いを生物学的に立証したもので、自然免疫受容体を介した脳内炎症を標的とする新たな精神疾患創薬戦略を提示している。



単回と反復ストレスの内側前頭前皮質への異なる作用：単回ストレスは内側前頭前皮質のドーパミン応答によりストレス抵抗性を促し、反復ストレスは内側前頭前皮質のミクログリア活性化により情動変容を促す。

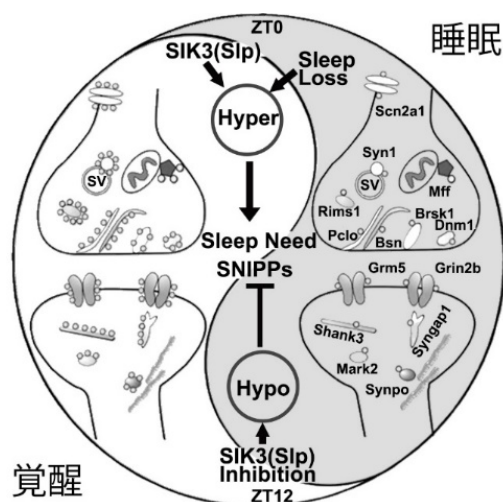
文献：

1. Dopamine D1 receptor subtype mediates acute stress-induced dendritic growth in excitatory neurons of the medial prefrontal cortex and contributes to suppression of stress susceptibility in mice. Shinohara R, Taniguchi M, Ehrlich AT, Yokogawa K, Deguchi Y, Cherasse Y, Lazarus M, Urade Y, Ogawa A, Kitaoka S, Sawa A, Narumiya S, Furuyashiki T. *Mol Psychiatry* 23: 1717-1730 (2018).
2. The Innate Immune Receptors TLR2/4 Mediate Repeated Social Defeat Stress-Induced Social Avoidance through Prefrontal Microglial Activation. Nie X, Kitaoka S, Tanaka K,

- Segi-Nishida E, Imoto Y, Ogawa A, Nakano F, Tomohiro A, Nakayama K, Taniguchi M, Mimori-Kiyosue Y, Kakizuka A, Narumiya S, *Furuyashiki T. *Neuron* 99: 464-479 (2018).
3. Repeated social defeat stress impairs attentional set shifting irrespective of social avoidance and increases female preference associated with heightened anxiety. Higashida S, Nagai H, Nakayama K, Shinohara R, Taniguchi M, Nagai M, Hikida T, Yawata S, Ago Y, Kitaoka S, Narumiya S, *Furuyashiki T. *Sci Rep* 8: 10454 (2018).

「新規睡眠制御遺伝子 SIK3 による視索前野を介した本能行動制御機構の解明」
研究代表者：船戸 弘正（東邦大学・医学部・教授）

研究代表者らが新規睡眠制御分子として同定したリン酸化酵素 SIK3 は、脳に広範囲に発現しており、睡眠覚醒以外の行動制御にも重要な働きをしていると考えられる。PKA リン酸化部位を含む 52 アミノ酸が欠失した Slp 変異型 SIK3 蛋白質は、覚醒時間が顕著に減少し、ノンレム睡眠時間が増加する。Slp 変異型 SIK3 を発現するマウスは睡眠覚醒異常に加えて、養育・攻撃行動の減弱やうつ・不安行動の亢進、エネルギー代謝異常など多面的な行動異常を示す。SIK3 変異マウスを用いた行動の検討を行ったところ、養育行動や性行動は野生型に比べてやや減弱傾向であったが、顕著な違いは見られなかった。レジデント-イントルーダーテストによる攻撃行動でも有意な違いは見られなかった。不安行動課題として、高架式十字迷路、明暗箱試験およびオープンフィールド試験を行ったところ、不安行動は亢進していた。また、強制水泳試験や尾懸垂試験で、行動学的抑うつ傾向を認めた。これら SIK3 変異マウスによる行動変化をもたらす責任ニューロン集団の同定を、SIK3 Ex13 flox マウスに Cre を発現するアデノ随伴ウイルスを投与することによって、現在進めている。これまでの結果から、行動変化が特定のニューロン集団の寄与として理解できると考えている。並行して行っていた筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 Liu 研究室との共同研究により、Slp 変異型 SIK3 発現マウスと野生型マウス、睡眠遮断マウスと自由睡眠マウスとの脳蛋白質の網羅的比較から、睡眠必要量や眠気のマーカーとなる 80 のリン酸化蛋白質を同定した。睡眠必要量



が高い状態で、これらのリン酸化蛋白質はリン酸化状態が亢進する。図に示すように、多くはシナプスの構造や機能に関する分子である。今後は、これらの分子群の、睡眠覚醒だけではなく不安うつ行動やエネルギー代謝における役割を明らかにしていきたい。

睡眠覚醒に伴い変化するリン酸化蛋白質群：
 睡眠遮断や SIK3 遺伝子変異により睡眠要求が高まった脳ではタンパク質のリン酸化が亢進しており、そのうちの約 9 割はシナプスに局在するタンパク質である。

文献：

1. Differential roles of each orexin receptor signaling in obesity. Kakizaki M, Tsuneoka Y, Takase K, Kim SJ, Choi J, Ikkyu A, Abe M, Sakimura K, *Yanagisawa M, *Funato H. **iScience** (in press).
2. Methodology and theoretical basis of forward genetic screening for sleep/wakefulness in mice. Miyoshi C, Kim SJ, Ezaki T, Ikkyu A, Hotta-Hirashima N, Kanno S, Kakizaki M, Yamada M, Wakana S, * Yanagisawa M, * Funato H. **Proc Natl Acad Sci USA** 116: 16062-16067 (2019).
3. Quantitative phosphoproteomic analysis of the molecular substrates of sleep need. Wang Z, Ma J, Miyoshi C, Li Y, Sato M, Ogawa Y, Lou T, Ma C, Gao X, Lee C, Fujiyama T, Yang X, Zhou S, Hotta-Hirashima N, Klewe-Nebenius D, Ikkyu A, Kakizaki M, Kanno S, Cao L, Takahashi S, Peng J, Yu Y, *Funato H, *Yanagisawa M, *Liu Q. **Nature** 558:435-439 (2018).