

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22115001

研究課題名（和文）メソスコピック神経回路から探る脳の情報処理基盤

研究課題名（英文）Mesoscopic neurocircuitry: towards understanding of the functional and structural basis of brain information processing

研究代表者

能瀬 聡直 (NOSE, AKINAO)

東京大学・新領域創成科学研究科・教授

研究者番号：30260037

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 70,500,000円

研究成果の概要（和文）：本領域では、比較的少数のニューロン集団からなり追跡可能な規模をもつ「メソスコピック神経回路」（メソ回路）に着目し、分子遺伝学、光生理学、数理・計算法における多様な革新的技術をもつ異分野の研究者による共同研究を促進した。また、9回の領域会議、2回の領域主催国際シンポジウムを含む、多数の研究集会、ワークショップ、スクールなどを開催し、広報・啓蒙活動を行った。70件を超える領域内共同研究が順調に推進されるなど、メソ回路の構造や作動原理に関する研究が大きく進み、共著による発表論文32編を含めた大きな成果として結実した。

研究成果の概要（英文）：In this research area, we focused on mesoscopic neurocircuitry (meso-circuitry), which consists of relatively small number of neurons, and promoted collaborative work of researchers who possess innovative technologies in different research fields including molecular genetics, optical physiology and computation. We held many conferences, workshop and schools, including nine group meetings and two international symposiums, and engaged in PR activities and public education. Much progress has been achieved concerning the structure and operating principle of meso-circuitry, with 32 collaborative publications and over 70 ongoing collaborations.

研究分野：脳神経科学・神経科学一般

キーワード：メソスコピック神経回路 神経回路 光生理学 optogenetics 脳情報処理 脳計算論 機能生理学  
分子遺伝学

## 1. 研究開始当初の背景

分子や細胞、すなわち物質の集合に過ぎない脳になぜ情報処理機能が出現するのかは、生命科学最大の謎の一つである。これまでの、分子・細胞などの脳の物質基盤を明らかにしようとするマイクロレベルの研究手法や、脳の各領域を対象とするマクロレベルの研究手法だけでは、この謎に迫るのは困難である。なぜなら、マイクロとマクロとの中間の未開拓なメゾスコピックレベルにおいて、謎の本質に関わる現象、すなわち、物質基盤から情報基盤への変換による情報処理システムの創出が起こるからである。本領域では、比較的少数のニューロン集団からなり追跡可能な規模をもつ「メゾスコピック神経回路」(以下、メゾ回路)を脳から可視化・抽出し、その作動原理を追求することにより、脳の情報処理基盤を探ることを目的とした(図1)。

従来、メゾ回路の解析には脳回路に特有の以下の3つの障壁があった。(1)多数かつ多様な細胞が交錯する超複合体である脳の中でメゾ回路の構造を特定し解析することが難しい。(2)メゾ回路の中をどのように情報が流れるのかを調べるのが難しい。(3)仮にメゾ回路内を流れる情報の時空間パターンを測定できても、回路内の神経細胞集団の活動(ノイズを多く含む大量のデータ)から意味のある法則を抽出し解析することが難しい。このような困難点からメゾ回路の研究はその重要性にも関わらず進んでいなかった。

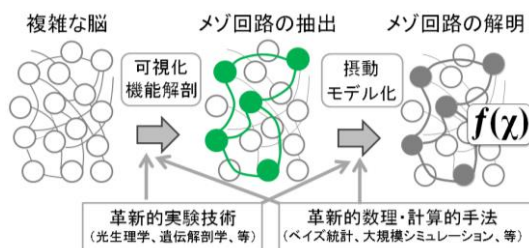


図1：領域の目的

## 2. 研究の目的

本領域では、上記の問題点を克服するため、革新的技術をもつ実験・理論のトップランナーを集結し、多角的かつ有機的な共同研究を行うことで、これまで困難であったメゾ回路の研究を大きく進めることをめざした。革新的技術とは具体的には、(1)メゾ回路の同定を可能にする遺伝解剖学(例：分子細胞工学による神経細胞とその微細構造の可視化)、(2)回路を流れる情報の動的実体を明らかにする光生理学(例：光活性化型チャンネルや高精細Ca<sup>2+</sup>イメージングを用いた神経活動の解読、操作)、(3)神経細胞の集団活動から情報を抽出する数理・計算的手法(例：機械学習理論、大規模シミュレーション)、などである。以上の多岐にわたる革新的技術を収斂することにより、複雑な脳のなかから、基本的な「機能単位」となるようなメゾ回路を切り出し、その基盤構造と演算様式を明らかに

することを領域目標とした。メゾ回路の解読は、個々の細胞の形態や特性などマイクロレベルの知見をメゾ回路の作動に関連づけ、また大脳皮質の働きなどのマクロレベルの知見をメゾ回路の機能に還元することを可能にし、さらに機能単位を並列・複雑化したモデルで脳を再構築することにより、得られた個々の法則を「統一理論」へ導く道を拓くと期待される。

## 3. 研究の方法

メゾ回路の特性を解明するため、3つの研究項目(A01~A03)を設け、以下のような戦略に基づく研究を計画した。項目A01では「メゾ回路の基盤構造と動態」を、項目A02では「メゾ回路の自己書き換え」の背景にある回路の性質を、実験的に探る。このため、メゾ回路の可視化、活動様式や機能的接続の解剖、摂動(様々な刺激パターンの強制的入力や特定の神経細胞の活動阻害など)等の実験を進める。一方、項目A03は、メゾ回路を解析するための計算手法を開発するとともに、実験班が得た大量かつ複雑なデータから意味のある情報を抽出し、さらにモデル化を行うことにより、「メゾ回路の計算原理」を解明・実証する。以上の研究計画を軸とし、さらに計画研究を補完する優れた公募研究を採用することで、メゾ回路を中心とした新しい脳神経科学の枠組みを構築することを目指した。また、異分野間の有機連携に基づいた共同研究を促進し、班員が有する多岐に富む実験技術や数理理論を相補的に活用することで、これまで困難であったメゾ回路研究を強力に主導することを総括班の役割とした。

## 4. 研究成果

総括班活動として、領域会議を9回開催し、領域の特徴である異分野間の相互理解をさらに深めるとともに、最新の研究結果について活発な議論を行った。また、以下のような、国際・国内研究集会やシンポジウムを開催した。

### 領域主催公開国際シンポジウム

- ① 第2回領域主催公開国際シンポジウム  
「Neuronal Circuits: Cutting edge approaches to the complexity」、2013年6月19日、稲森財団記念館(オルガナイザー：細谷、金子、能瀬)：海外から4名、領域内から3名(山本、細谷、松崎)が講演した。
- ② 第1回領域主催公開国際シンポジウム  
「Neuronal circuits at the intersection of theory and experiment」、2012年7月7日、東京大学 小柴ホール(オルガナイザー：細谷、深井、能瀬)：海外から3名、国内から1名、領域内から3名(能瀬、深井、池谷)が講演した。

## 領域共催公開国際シンポジウム

- ① Neuro2014(第37回日本神経科学大会)シンポジウム「理論と実験の共軌による神経回路の機能解剖」(オルガナイザー: 上村、石井)、2014年9月11日~13日、パシフィコ横浜
- ② 国際学会「Behavioral Neurogenetics of larval Drosophila: Molecules, Circuits, Computation & Robotics」(オルガナイザー: 能瀬、上村)、2014年3月9日~12日、KKR 熱海、10か国72名が集まり、昆虫のメゾ神経回路について活発な議論を行った。
- ③ 「分子行動学」「大脳新皮質構築」「メゾ神経回路」3領域合同公開国際シンポジウム、2012年11月27日~28日、東京大学小柴ホール
- ④ Neuro2012(第35回日本神経科学大会)シンポジウム「光操作で探る神経回路の作動原理」(オルガナイザー: 能瀬、山中)、2012年9月18日、名古屋国際会議場
- ⑤ 第84回日本生化学学会大会シンポジウム「革新的技術によるメゾスコピック神経回路へのアプローチ」(オルガナイザー: 吉村、見学)、2011年9月21日、京都国際会館
- ⑥ 日本発生物学会第44回大会シンポジウム「Neural Development: from circuits to behavior」(オルガナイザー: 能瀬)、2011年5月19日、沖縄コンベンションセンター
- ⑦ Neuro 2010(第33回日本神経科学大会・第53回日本神経化学学会大会・第20回日本神経回路学大会)シンポジウム「小規模回路から探る脳の情報処理基盤」(オルガナイザー: 能瀬、細谷)、2010年9月3日、神戸コンベンションセンター

また支援活動をはじめとした領域活動により70件を越える領域内共同研究が順調に推進され、その一部については、すでに共著による発表論文32編として発表された。この他、光操作などの実験技術のワークショップ、理論・実験融合に向けたスクールなどを多数開催するなど、領域に関係する大学院生や若手研究者の育成にも力を入れた。また、HPやニュースレターを介して領域の成果を発信するとともに、高校へ出張講義や一般向けセミナーなど啓蒙活動に貢献した。計画班を中心とした研究の進展、新たに得られた知見について以下に記す。

### 研究項目 A01 メゾ回路の基盤構造と動態

ショウジョウバエ幼虫において、能瀬はぜん動運動に関与する介在神経細胞の同定・機能解析を進め、動物が速さを制御する神経回路機構を、行動中の動物において細胞レベルで初めて示した。上村はポリモーダル侵害覚ニ

ューロンが、2つの異種感覚刺激を弁別的に符号化することを見だし、それらを中枢に伝達することにより、特定の行動を惹起するとの仮説を提唱した。一方大脳皮質において、金子は運動性視床核の一つである内側腹側核が、大脳新皮質の第I層に対し広汎に投射することを明らかにした。また、皮質パルブアルブミン発現細胞への抑制性入力の種類は細胞体と樹状突起で異なり、部位指向性があることを示した。松崎はマウスの運動学習に伴う運動野活動変化は2/3層と5a層で異なり、特に5a層錐体細胞では運動関連活動が漸増することを見出した。また課題実行中の運動野入力軸索活動を計測可能とした。細谷はIn vivo カルシウムイメージングにより、微小カラムが機能単位であることを示す結果を得た。複数の皮質領野で相同な結果が得られており、微小カラムが大脳新皮質の普遍的な単位であることが明らかとなった。

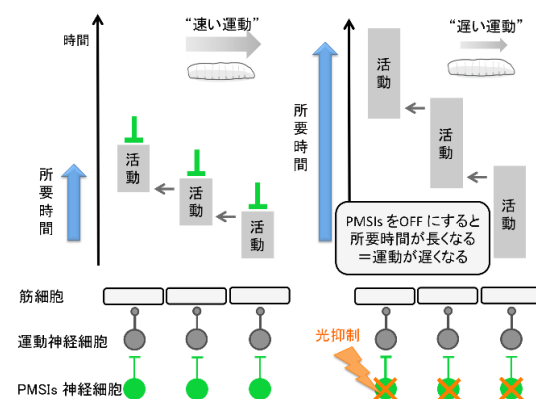


図2: 能瀬の研究成果

### 研究項目 A02 メゾ回路の自己書き換え

岩里は新生仔マウス体性感覚野における、入力依存的回路書き換えの過程と機構の一端を二光子顕微鏡観察によって明らかにした。また、様々な遺伝子ノックアウトを作製・解析することにより、回路書き換えおよびその結果としての行動発現に関与する発達機構の一端を明らかにした。山本は発達期の大脳感覚領において、Netrin-4が神経活動に依存してその発現量を増減させ、視床ニューロンの軸索分岐に対してUnc5B受容体を介して促進的に作用することを見出した。畠は内因性エンドカンナビノイド合成酵素DGL $\alpha$ の薬理的阻害およびノックアウト動物を用いた実験により、この分子が視覚野の眼優位可塑性と方位選択性の発達に必要であることを見出した。澁木は臨界期マウスにプリズム眼鏡を装着させると、視覚野応答抑圧とマップシフトが起き、これが後部頭頂連合野の働きによること、プロトカドヘリン $\alpha$ の分子多様性に依存することを見出した。山中はオレキシン神経細胞特異的にジフテリア毒素A断片を発現させて、時期特異的な脱落を引き起こし、新しいナルコレプシーモデルマウスを作成した。同一個体でオレキシン神経脱落前、脱落中、脱落後の行動を比較し、睡眠覚醒調

節におけるオレキシン神経細胞の役割について明らかにした。

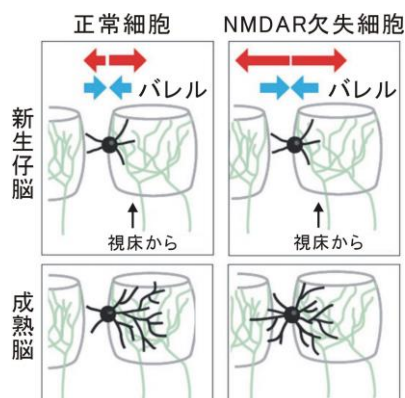


図3:岩里の研究成果

### 研究項目 A03 メゾ回路の計算原理

石井は神経システム同定法を、ラット海馬カルシウムイメージングからのニューロン-グリア間相互作用の推定に応用することで、海馬回路におけるグリア機能の特徴を見出した。深井は空間注意と特徴注意の違いを説明可能な視覚野局所回路モデルを構築した。また行動中のラットの運動野局所回路において、海馬と同様の $\theta$ - $\gamma$ 波結合振動と層依存の発火の位相同期を見出した。

以上述べたように、数多くの重要な研究成果が生み出され、理論と実験の融合など多くの領域内共同研究が促進されるなど、A01、A02、A03の各研究項目、また、領域全体として当初の目的は順当に達成できたと考える。その原動力として、比較的少ない数の神経細胞集団から構成される神経回路（メゾ回路）に着目して脳の作動原理を解明するという、本領域の戦略が大きく寄与した。また光遺伝学や多彩なイメージング技法、数理的解析法の発達など、神経科学における数々の技術的な進歩をいち早く取り入れ領域全体で共有したことも有効であった。さらに、将来の神経科学を担う優秀な若手研究者を中心とする公募研究も、本領域の目標達成に大きな貢献を果たした。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 14 件)

(原著論文、すべて査読あり)

- ① Kohsaka H, Takasu E, Morimoto T and \*Nose A. A Group of Segmental Premotor Interneurons Regulates the Speed of Axial Locomotion in *Drosophila* Larvae, *Curr. Biol.* 24(22), 2632-42 (2014). doi: 10.1016/j.cub.2014.09.026.
- ② Okusawa S, Kohsaka H, \*Nose A. Serotonin and downstream leucokinin

neurons modulate larval turning behavior in *Drosophila*. *J Neurosci.* 34, 2544-2558 (2014).

doi: 10.1523/JNEUROSCI.3500-13.2014.

- ③ Masamizu, Y., Tanaka, Y.R., Tanaka, Y.H., Hira, R., Ohkubo, F., Kitamura, K., Isomura, Y., Okada, T. & \*Matsuzaki, M. Two distinct layer-specific dynamics of cortical ensembles during learning of a motor task. *Nat Neurosci.* 17, 987-994 (2014). doi: 10.1038/nn.3739.
- ④ Mizuno H, Luo W, Tarusawa E, Saito YM, Sato T, Yoshimura Y, Itohara S, \*Iwasato T. NMDAR-Regulated Dynamics of Layer 4 Neuronal Dendrites during Thalamocortical Reorganization in Neonates. *Neuron* 82: 365-379. (2014). doi: 10.1016/j.neuron.2014.02.026.
- ⑤ Nakae, K., \*Ikegaya, Y., Ishikawa, T., Oba, S., Urakubo, H., Koyama, M. & \*Ishii, S. A statistical method for identifying interactions in neuron-glia systems based on functional multicell Ca<sup>2+</sup> imaging. *PLoS Compu. Biol.*, Nov 13;10(11):e1003949. (2014). doi: 10.1371/journal.pcbi.1003949.
- ⑥ Mizunuma, M., Norimoto, H., Tao, K., Egawa, T., Hanaoka, K., Sakaguchi, T., Hioki, H., Kaneko, T., Yamaguchi, S., Nagano, T., Matsuki, N., \*Ikegaya, Y. Unbalanced excitability underlies offline reactivation of behaviorally activated neurons. *Nat Neurosci.* 17, 503-505 (2014) doi: 10.1038/nn.3674.
- ⑦ Hayano, Y., Sasaki, K., Ohmura, N., Takemoto, M., Maeda, Y., Yamashita, T., Hata, Y., Kitada, K. & \*Yamamoto, N. Netrin-4 regulates thalamocortical axon branching in an activity-dependent fashion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* published ahead of print October 6 (2014). doi: 10.1073/pnas.1402095111.
- ⑧ Yoshitake, K., Tsukano, H., Tohmi, M., Komagata, S., Hishida, R., Yagi, T. & \*Shibuki, K. Visual map shifts based on whisker-guided cues in the young mouse visual cortex. *Cell Reports* 5, 1365-1374 (2013). doi: 10.1016/j.celrep.2013.11.006.
- ⑨ Toyoda, S., Kawaguchi, M., Kobayashi, T., Tarusawa, E., Toyama, T., Okano, M., Oda, M., Nakauchi, H., Yoshimura, Y., Sanbo, M., Hirabayashi, M., Hirayama, T., Hirabayashi, T. & \*Yagi, T. Developmental epigenetic modification regulates stochastic expression of clustered Protocadherin

- genes, generating single neuron diversity. *Neuron* **82**, 94-108 (2014). doi: 10.1016/j.neuron.
- ⑩ Hattori, Y., Usui, T., Satoh, D., Moriyama, S., Shimono, K., Itoh, T., Shirahige, K. & \*Uemura, T. Sensory-neuron subtype-specific transcriptional programs controlling dendrite morphogenesis: genome-wide analysis of Abrupt and Knot/Collier. *Dev. Cell* **27**, 530-44 (2013). doi: 10.1016/j.devcel.2013.10.024.
- ⑪ Iwata R, Ohi K, Kobayashi Y, Masuda A, Iwama M, Yasuda Y, Yamamori H, Tanaka M, Hashimoto R, \*Itohara S and \*Iwasato T. RacGAP a2 chimaerin function in development adjusts cognitive ability in adulthood. *Cell Rep.* **8**: 1257-1264. (2014). doi: 10.1016/j.celrep.2014.07.047.
- ⑫ \*Tohmi, M., Meguro, R., Tsukano, H., Hishida, R. & Shibuki, K. The extrageniculate visual pathway generates distinct response properties in the higher visual areas of mice. *Curr Biol.* **24**, 587-597 (2014). doi: 10.1016/j.cub.2014.01.061.
- ⑬ Tsunematsu, T., Ueno, T., Tabuchi, S., Inutsuka, A., Tanaka, K.F., Hasuwa, H., Kilduff, T.S., Terao, A. & \*Yamanaka, A. Optogenetic manipulation of activity and temporally-controlled cell-specific ablation reveal a role for MCH neurons in sleep/wake regulation. *J Neurosci* **34**, 6896-909 (2014). doi: 10.1523/JNEUROSCI.5344-13.2014.
- ⑭ Igarashi, J., Isomura, Y., Arai, K., Harukuni, R., & \*Fukai, T. A  $\theta$ - $\gamma$  oscillation code for neuronal coordination during motor behavior. *J Neurosci.* **33**, 18515-18530 (2014). doi: 10.1523/JNEUROSCI.2126-13.2013.

[学会発表] (計 10 件)

- ① Nose, A.: Functional dissection of the central circuits that regulate larval locomotion. Behavioral Neurogenetics of larval *Drosophila*: Molecules, Circuits, Computation and Robotics. 2014. 3. 9-12, KKR ホテル熱海 (熱海市)
- ② Hasegawa, E. and Nose, A.: Search for cholinergic interneurons that regulate larval locomotion. Neurobiology of *Drosophila*, CSHL Meeting, 2013.10.1-5, Cold Spring Harbor, ニューヨーク (アメリカ)
- ③ Itakura, Y., Kohsaka, H., Pulver S. and Nose, A.: Identification and functional analyses of interneurons

in the neural network that regulates the peristaltic locomotion of *Drosophila* larvae. Neurobiology of *Drosophila*, CSHL Meeting, 2013.10.1-5, Cold Spring Harbor, ニューヨーク (アメリカ)

- ④ Fushiki, A. Kohsaka, H., and Nose, A.: Identification and functional analysis of a class of local GABAergic interneurons in the *Drosophila* larval motor circuit. 第 36 回日本神経科学大会, 2013.6.20-23, 稲盛財団記念館 (京都市)
- ⑤ Nose, A. : Optogenetic dissection of the neural circuits that regulate rhythmic movement in *Drosophila* larvae, Symposium on Sensory Systems & Neural Circuits, 2013.2.12, 東京大学伊藤ホール (東京)
- ⑥ Nose, A. : Optogenetic dissection of motor circuits that regulate larval peristalsis in *Drosophila*, "Behavioral Neurogenetics of *Drosophila* Larva" meeting at Janelia Farm, 2012.10.1, アシユバーン (アメリカ)
- ⑦ 能瀬聡直、高坂洋史、高木俊輔 : Optogenetic dissection of motor circuits in *Drosophila* larvae、「第 35 回日本神経科学大会」シンポジウム、2012.9.18、名古屋国際会議場 (名古屋)
- ⑧ 能瀬聡直 : Imaging and Manipulating Motor Circuit Activity, Developmental Neurobiology Course 2012、2012.7.27、沖縄科学技術大学院大学 (沖縄)
- ⑨ 能瀬聡直 : 光生理学を用いたショウジョウバエ運動回路の機能解剖、「大脳新皮質構築」「メゾ神経回路」合同ワークショップ、2012.7.25、仙台国際センター (仙台)
- ⑩ 能瀬聡直 : Optogenetic dissection of motor circuits that regulate larval locomotion in *Drosophila*、「メゾ神経回路」第 1 回公開国際シンポジウム、2012.7.7、小柴ホール (東京)

[その他]

ホームページ等

<http://www.meso-neurocircuitry.jp/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

能瀬 聡直 (NOSE AKINAO)

東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授

研究者番号 : 30260037

(2) 研究分担者 (初年度、次年度以降は連携研究者)

池谷 裕二 (IKEGAYA YUJI)  
東京大学・薬学研究科(研究院)・教授  
研究者番号：10302613

(3)研究分担者（初年度、次年度以降は連携研究者）  
上村 匡 (UEMURA TADASHI)  
京都大学・生命科学研究所・教授  
研究者番号：80213396

(4)連携研究者  
細谷 俊彦 (HOSOYA TOSHIHIKO)  
理化学研究所・局所神経回路研究チーム・  
チームリーダー  
研究者番号：70272466

(5)連携研究者  
松崎 政紀 (MATSUZAKI MASANORI)  
基礎生物学研究所・教授  
研究者番号：50353438

(6)連携研究者  
金子 武嗣 (KANEKO TAKESHI)  
京都大学・医学系研究科・教授  
研究者番号：90177519

(7)連携研究者  
山本 亘彦 (YAMAMOTO NOBUHIKO)  
大阪大学・生命機能研究科・教授  
研究者番号：00191429

(8)連携研究者  
山中 章弘 (YAMANAKA AKIHIRO)  
名古屋大学・環境医学研究所・教授  
研究者番号：60323292

(9)連携研究者  
吉村 由美子 (YOSHIMURA YUMIKO)  
自然科学研究機構・教授  
研究者番号：10291907

(10)連携研究者  
見学 美根子 (KENGAKU MINEKO)  
京都大学・物質細胞統合システム拠点・  
教授  
研究者番号：10303801

(11)連携研究者  
岩里 琢治 (IWASATO TAKUJI)  
国立遺伝学研究所・教授 研究者番号：  
30260037

(12)連携研究者  
畠 義郎 (HATA YOSHIO)  
鳥取大学・医学(系)研究科(研究院)・  
教授  
研究者番号：00311332

(13)連携研究者  
澁木 克栄 (SHIBUKI KATSUEI)  
新潟大学・脳研究所・教授  
研究者番号：40146163

(14)連携研究者  
石井 信 (ISHII SHIN)  
京都大学・情報学研究科・教授  
研究者番号：90294280

(15)連携研究者  
深井 朋樹 (FUKAI TOMOKI)  
理化学研究所・脳回路機能理論チーム・  
チームリーダー  
研究者番号：40218871