

平成21年 6月 3日現在

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007～2008

課題番号：19300112

研究課題名（和文）脳情報処理機構の頑強性を形成する神経回路メカニズムとその異常

研究課題名（英文）Robustness of the neuronal network and its disorder

研究代表者

井本 敬二（IMOTO KEIJI）

生理学研究所・生体情報研究系・教授

研究者番号：00176512

研究成果の概要：

様々な条件下でも安定に機能する脳情報処理機構の基本的メカニズムを、主に電気生理学的に検討した。興奮性入力と抑制性入力の入力タイミング、およびその基礎となるシナプス結合に関して、新たな知見を得た。またこれらの研究に必要なダイナミッククランプ等の機器開発および理論的研究のためのソフトウェアの開発を行った。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	6,900,000	2,070,000	8,970,000
2008年度	6,600,000	1,980,000	8,580,000
年度			
年度			
年度			
総計	13,500,000	4,050,000	17,550,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経科学一般

キーワード：神経回路、視床、大脳基底核、てんかん、皮質拡張性抑制、脳スライス、情報伝達

1. 研究開始当初の背景

脳における情報処理の驚異的な特徴の一つとして、不確実性を伴う構成要素を用い、しかも noisy な環境にあるのにもかかわらず、数多くのプロセスが安定して処理されること、が挙げられる。この頑強性（robustness）の基盤には、情報伝達が単純な神経細胞のつながりではなく、興奮性および抑制性神経細胞を含む神経細胞集団により行われ、その過

程で情報の選択・増強・消去などが積極的になされているためと考えられる。従って、局所の神経回路には、情報の取捨選択や修飾・加工を行う機能が備わっているはずである。そのような処理を行う機能的単位は、大脳皮質においてミニカラムとして認められており、その内部では興奮性のシグナルだけではなく、抑制性の制御も重要であることが知られている。しかしながらシステムに頑強性を

もたらずメカニズムに関する理解は、局所神経回路・細胞・シナプスレベルでは皆無に近い。

世界的に見た場合、主要な学術誌に掲載される論文では、*in vitro* のデータ（スライスパッチなど）と *in vivo* のデータ（ユニット記録など）を組み合わせた研究が急速に増加してきており、このような研究がひとつの大きな流れになることは確実であると思われる。また理論的領域との共同研究も一般的になってきているが、わが国では実験と理論の融合が大きく立ち遅れている。更に局所神経回路での情報処理機構に取りくむには、実験技術の開発も不可欠である。

わが国においては、神経疾患モデル動物の病態を分子・細胞のレベルから神経ネットワークのレベルまで総合的に測定・解析している研究は少なく、特に細胞レベルの研究とユニット記録を統合的に行ってネットワーク機能異常を検討した研究は極めて限られている。またシナプスの可塑性に関する研究は比較的多く行われているが、外的要因に影響を受けることなく安定して情報伝達が行われるメカニズムに関する研究はほとんど行われていない。

2. 研究の目的

本研究計画では、*in vitro* 記録（スライスパッチ）と *in vivo* 記録（マルチユニット記録）の併用により、局所神経回路における **robust** な情報処理機構の解明という神経科学の基本的問題に取り組む。

3. 研究の方法

脳における情報処理の特徴の一つである頑強性 (**robustness**) の基盤には、情報伝達が単純な神経細胞のつながりではなく、興奮性および抑制性神経細胞を含む神経細胞集

団により行われ、その過程で情報の選択・増強・消去などが積極的になされているためと考えられる。このことを明らかにしていくために、*in vitro*（脳スライス）と *in vivo* の実験の融合を目指す。また理論的研究との融合およびダイナミッククランプ等の測定技術を併せて行う。

4. 研究成果

in vivo 実験に関しては、実験系の整備を行い、視床、大脳皮質とともに脳の情報の流れの制御で大きな役割を果たす大脳基底核からの *in vivo* 記録を行った。てんかんモデルマウスである **tottering** マウスで、大脳基底核への薬剤注入によりてんかんの発生頻度を減少させることが出来ることを見いだした。

視床から大脳皮質への情報伝達において、大脳皮質第4層の抑制性介在神経細胞である **FS** 細胞が情報の流れのコントロールに極めて重要であることが明らかになってきた。次のステップとして、この **FS** 細胞がどのように制御されているかが問題となる。視床から大脳皮質第4層への投射は、同一の主細胞に投射する神経線維は、共通の抑制性神経細胞にも線維を送る事を明らかにした上で、ダイナミッククランプを用いてフィードフォワード抑制回路の機能を検討した。その結果、この回路により視床からの入力同期タイミングが調節されることが示された。またこの調節は神経調節因子に影響を受けやすいことが明らかになってきている。

一方、視床は大脳皮質から多くの投射を受けることが知られている。大脳皮質より視床リレー細胞および網様体核に投射する入力に対するカイニン酸の効果を検討したところ、リレー細胞シナプスには抑制性に、網様体核シナプスには興奮性に働き、全体的には視床の活動を抑制する事が示された。すなわ

ち皮質視床路のシナプス伝達は、興奮性と抑制性の多重制御が協調して作用する一例であると考えられる。

また脳スライスを用いた実験の過程で、古くから *in vivo* 実験で知られている **Cortical spreading depression (CSD)** に類似する現象を比較的確実に再現出来ることを見いだした。この現象は幼弱なマウス脳や 200 ミクロン程度の薄いスライスでは見られていない。何が CSD のトリガーとなっているかを検索した結果、酸素分圧を調節することにより脳スライスでも CSD を確実に再現させることがわかった。

計算論的なアプローチとしては、従来 **Runge-Kutta** 法を用いてきたが、**Stiff** な微分方程式の場合に安定性を保とうとすると計算時間の面で不利であった。この点を回避するために **CVODE** 法の導入を図り、これまで作成してきたクラスライブラリに組み入れた。両者の性能の比較検討を心筋細胞活動電位モデルで行った結果、ほぼ期待された性能を得ることが出来た。また、将来的により大きな規模のモデル計算を行うことを考慮に入れ、シミュレーション計算のプラットフォームをマルチスレッド対応に改め、基本的な言語も C++ より **FORTTRAN** に移行した。現在シナプス伝達でのシミュレーションを行っているが、マルチスレッド化の効果が著明である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① Miyata M, Imoto K (2009) Contrary roles of kainate receptors in transmitter release at cortico-thalamic synapses onto thalamic relay and reticular neurons. *J Physiol* 587:999-1012. (査読有)

- ② Lee KJ, Jung JG, Arii T, Imoto K, Rhyu IJ (2007) Morphological changes in dendritic spines of Purkinje cells associated with motor learning. *Neurobiol Learn Mem* 88:445-450. (査読有)
- ③ Itoh H, Tsuji K, Sakaguchi T, Nagaoka I, Oka Y, Nakazawa Y, Yao T, Jo H, Ashihara T, Ito M, Horie M, Imoto K (2007) A paradoxical effect of lidocaine for the N406S mutation of SCN5A associated with Brugada syndrome. *Int J Cardiol* 121:239-248. (査読有)

[学会発表] (計 16 件)

- ① Miyata M, Imoto K. Presynaptic roles of kainate receptors on cortico-thalamic synaptic transmission onto thalamic relay and reticular neurons. Society for Neuroscience Annual Meeting (Neuroscience 2008) 2008 年 11 月 15 日
- ② 竹内雄一, 井本敬二, 宮田麻理子. 視床内側毛帯の発達解析. 第 31 回日本神経科学大会 2008 年 7 月 11 日 東京国際フォーラム.
- ③ 山肩葉子, 柳川右千夫, 井本敬二. Ca^{2+} /カルジュリン依存性プロテインキナーゼ II 活性による学習・記憶の制御. 第 31 回日本神経科学大会 2008 年 7 月 11 日 東京国際フォーラム.
- ④ 南雲康行, 竹内雄一, 川上順子, 井本敬二, 宮田麻理子. アセチルコリンによる視床 VB 核シナプス伝達の修飾と受容体の同定. 第 31 回日本神経科学大会 2008 年 7 月 11 日 東京国際フォーラム.
- ⑤ 加勢大輔, 井上 剛, 井本敬二. 欠神発作リズム形成における大脳基底核の関与. 第 31 回日本神経科学大会 2008 年 7 月 9 日 東京国際フォーラム.
- ⑥ 宮田麻理子, 井本敬二. カイニン酸受容体による皮質視床シナプス伝達のシナプス前性機構. 第 31 回日本神経科学大会 2008 年 7 月 9 日 東京国際フォーラム.
- ⑦ 井上 剛, 井本敬二. 視床-大脳皮質間における三種類の信号伝達モード: 神経修飾物質による切り替え. 第 31 回日本神経科学大会 2008 年 7 月 9 日 東京国際フォーラム.
- ⑧ 佐竹伸一郎, 井本敬二. シナプス小胞放出過程 (確率・多重製・時機) のカルシウムチャネルサブタイプ別制御. 第 31 回日本神経科学大会 2008 年 7 月 9 日 東京国際フォーラム.
- ⑨ 宮田麻理子, 南雲康行, 竹内雄一, 井本

敬二, 川上順子. 視床VB核神経回路網におけるアセチルコリン作用とその相違. 日本生理学会第 85 回大会 2008 年 3 月 26 日 東京.

- ⑩ Inoue T, Imoto K. Feedforward inhibitory connections regulating the integration of thalamocortical inputs in the mouse somatosensory cortex. Annual meeting of Society for Neuroscience 2007 年 11 月 7 日 San Diego, USA.
- ⑪ 佐竹伸一郎, 井本敬二. ラット小脳介在ニューロンから記録される顆粒細胞由来興奮性シナプス後電流の性質. 日本動物学会第 78 回大会 2007 年 9 月 20 日 弘前.
- ⑫ 濱田一佐々木幸恵, 井上剛, 井本敬二. Caチャンネルミュータントマウスにおける経路依存的NMDA受容体電流の増加. 第 30 回日本神経科学大会 2007 年 9 月 12 日 横浜.
- ⑬ 山肩葉子, 柳川右千夫, 井本敬二. Ca²⁺/カルモデュリン依存性プロテインキナーゼII α ノックアウトマウス脳と不活性型ノックインマウス脳の生化学的比較解析. 第 30 回日本神経科学大会 2007 年 9 月 11 日 横浜.
- ⑭ 井上剛, 井本敬二. 視床-大脳皮質神経回路における二種類の同期タイミング. 第 30 回日本神経科学大会 2007 年 9 月 11 日 横浜.
- ⑮ 佐竹伸一郎, 井本敬二. ラット小脳顆粒細胞・介在ニューロン間興奮性シナプスの性質. 第 30 回日本神経科学大会 2007 年 9 月 11 日 横浜.
- ⑯ Imoto, K. Network abnormalities in calcium channel mutant mice. Synaptic Transmissions: an international scientific symposium in honor of Professor Bert Sakmann. 2007 年 6 月 7 日 Heidelberg, Germany.

[その他]

ホームページ等

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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

井本 敬二 (IMOTO KEIJI)

生理学研究所・生体情報研究系・教授

研究者番号：00176512

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者
なし