

令和 6 年 6 月 22 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K06869

研究課題名（和文）経験による皮質抑制性ニューロン局所回路形成と情報処理機構の解明

研究課題名（英文）Experience-dependent switch in mechanisms for inhibitory neurons in cortical circuits processing.

研究代表者

侯 旭濱（Hou, Xubin）

新潟大学・医歯学系・助教

研究者番号：00584765

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：抑制性ニューロンの形態と機能の特性はどのように影響しあうのかわからない点も多い。申請者らは、生後に発現する抑制性ニューロンの新規形態分化因子を同定しており、神経樹状突起や軸索伸長のアクチン細胞骨格因子の動きを超高解像イメージングに成功した。また、脳深部の単一細胞に遺伝子を導入する方法を開発し、経験依存的な仕組みを分子発生学の視点から解明した。深層学習に基づく行動解析により、抑制性ニューロンの形態と機能が局所回路と情報処理のパターンに影響し、視覚識別能力の向上との関連が示唆されました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究は、特定のアクチン重合因子を通じて抑制性神経細胞の形態と生理機能的特性の決定における分子メカニズムの理解を深めた。新たな遺伝子操作技術と深層学習による行動解析は、視覚障害の治療方法の改善に応用可能であり、これにより臨床応用への道が開かれる可能性があります。

研究成果の概要（英文）：This study explores the developmental factors of inhibitory neurons, employing ultra-high-resolution imaging to elucidate their structural characteristics. A novel gene delivery technique targeting deep-brain cells has been developed, advancing our understanding of experience-dependent neural mechanisms. Analysis suggests that these developmental factors significantly influence local neural circuits, potentially enhancing visual discrimination. This research contributes to the broader field of neurobiology by linking morphological and functional attributes of neurons to cognitive processes.

研究分野：神経科学

キーワード：抑制性ニューロン局所回路 超解像分子イメージング 視覚弁別記憶課題 樹状突起 眼優位性可塑性  
臨界期 深層学習行動解析 Coactosin

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

### 1. 研究開始当初の背景

抑制性ニューロンは形態や機能により十種類以上の細胞種に分類され、特性に合わせて異なる情報伝達の分岐点として働く。すなわち、個々の経験によって抑制性ニューロンの分化に偏りが生じると、臨界期の回路形成や、後の情報処理に影響を与えると推測される。これまでに、抑制性ニューロンの多様な細胞種を規定する仕組みは分かっておらず、さらに分化に偏りが生じた際の弊害も明らかになっていない。

### 2. 研究の目的

臨界期は、子供の経験に応じて脳の機能を集中的に形成する、神経回路の成長期である。臨界期に作られた回路は、生涯、個性として保たれる傾向がある。臨界期に異常があると、回路の誤配線が修正されず、精神疾患の一因になることが示唆されている。これまでに申請者は、生後の経験による大脳皮質抑制性ニューロン(PV細胞)の成熟が臨界期の活性化に必要であることを報告してきた。一方、抑制性ニューロンの多様性・分化方向を導く鍵遺伝子の発見には至っておらず、大脳皮質において抑制性ニューロンの形態と機能のバランスが偏った時、回路の情報処理にどのような影響が及ぶかも未知である。申請者らは研究蓄積から、細胞運命の決定に必要な分子的背景と大脳皮質における抑制性ニューロンの生理的背景を融合し解析することにより、抑制性ニューロンの特性の偏りと、その機能的弊害を明らかにし、情報伝達の分岐点である抑制性ニューロンの役割を理解する。

### 3. 研究の方法

樹状突起の分岐点における Coactosin 依存的な多極性形態の形成機構を明らかにするためには、これまでに、抑制性ニューロンの形態形成メカニズムは分かっておらず、経験依存的な仕組みを分子発生学の視点から解明する。分子メカニズムとして、Coactosin がアクチン重合を促進することは、欠損における F-actin の重合異常や他のアクチン因子との生化学的な競合解析、成長円錐におけるアクチン束(F-actin bundle)との結合、突起形成部位における局在(超解像顕微鏡(SIM))などから確認した。さらに、in utero electroporation 法を応用し、脳深部の単一細胞に遺伝子を導入する方法を開発した。これら方法を用いれば抑制性ニューロンの形態形成メカニズムを分子発生学の視点から進めた。その局在の経時変化を解析することで、Coactosin が多極性の形態特性をどのように寄与するかを解析する。このアクチン重合因子を欠損させると、PV細胞の形態特性(多極性)が、他の抑制性ニューロンの形態特性(双極性)に転換される。この際、電気生理学解析(whole-cell パッチクランプ法)を行うと、PV細胞の機能特性が、他の双極性抑制性ニューロン

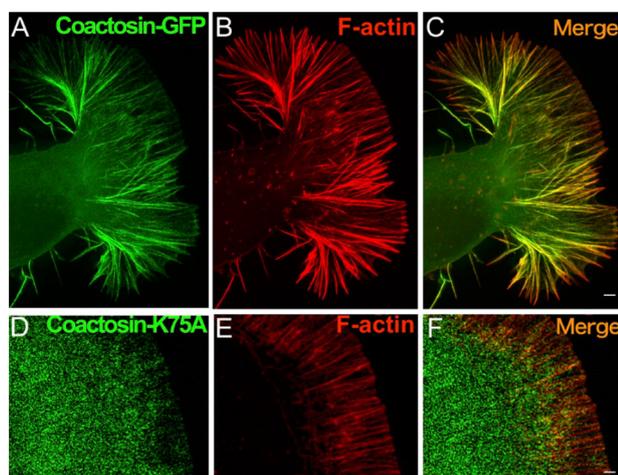


図1: アクチン細胞骨格(F-actin)に結合する Coactosin

の機能特性に転換されることが分かった。加えて、新規アクチン重合因子の作用メカニズムを超解像度顕微鏡により解析することにより、この因子の細胞内での局所的な蓄積が、樹状突起の伸長を誘導することを観察した。本研究において、生後における経験依存的な抑制性ニューロンの形態・機能形成に基づく局所回路及び情報処理の様式について明らかにする。

#### 4. 研究成果

Coactosin 依存的な多極性形態の形成機構を明らかにするためには、これまでに、抑制性ニューロンの形態形成メカニズムは分かっておらず、経験依存的な仕組みを分子発生学の視点から解明した。申請者は、アクチン結合因子 Coactosin が PV 細胞に特異的に発現し、PV 細胞の多極性形態の獲得に必須であることを見出している。まず、軸索の先端にある運動性の高い成長円錐を用いて Coactosin のアクチンフィラメントにおける局在を解析した。伸びる神経突起先端(成長円錐)のアクチン細胞骨格制御因子の動きを超高解像で可視化に成功した。超高解像顕微鏡(SIM)を用いた観察では、アクチン重合因子は成長円錐のアクチン束へ局在し、重合を促進することを初めて動画で捉え、動眼神経軸索伸長に必要なことを明らかにした。さらに、多チャンネル電極を用い、各層における視覚誘発電位及び単一細胞記録や、PV 細胞の特性の変化により、双極性 PV 細胞が弁別に関与するのかを明らかにするために弁別記憶課題に着手し、準備を整えた。

また、加えて、新規アクチン重合因子の作用メカニズムを超解像度顕微鏡により解析することにより、この因子の細胞内での局所的な蓄積が、樹状突起の伸長を誘導することを観察した。さらに、行動解析により、抑制性ニューロン樹状突起の形態変化による視覚弁別能力の向上を見出した。本研究において、生後における経験依存的な抑制性ニューロンの形態・機能形成に基づく局所回路及び情報処理の様式について明らかにする。

この研究は、特定のアクチン重合因子を通じて抑制性神経細胞の形態と生理機能的特性の決定における分子メカニズムの理解を深めた。新たな遺伝子操作技術と行動解析は、視覚障害の治療方法の改善に応用可能となり、これにより臨床応用への道が開かれる可能性が示唆された。

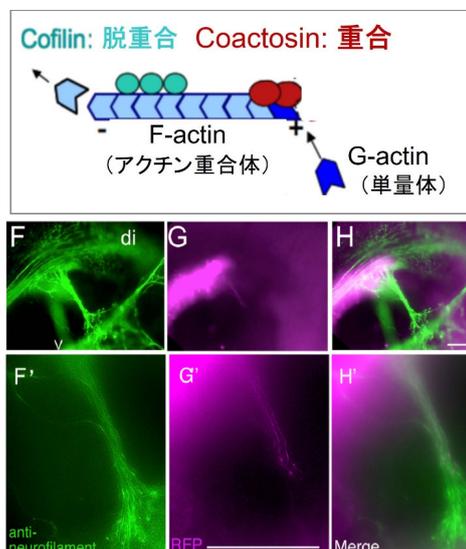


図2: coactosin と神経軸索の伸長抑制

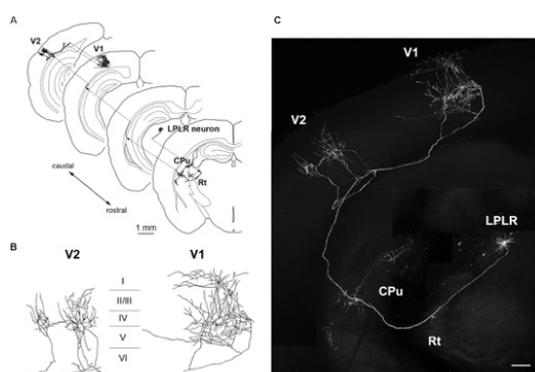


図4 単一神経回路の可視化

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Hou Xubin, Nozumi Motohiro, Nakamura Harukazu, Igarashi Michihiro, Sugiyama Sayaka	4. 巻 9
2. 論文標題 Coactosin Promotes F-Actin Protrusion in Growth Cones Under Cofilin-Related Signaling Pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 660349
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fcell.2021.660349	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Sugiyama Sayaka, Sugi Junko, Iijima Tomoya, Hou Xubin	4. 巻 14
2. 論文標題 Single-Cell Visualization Deep in Brain Structures by Gene Transfer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Neural Circuits	6. 最初と最後の頁 14:586043
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fncir.2020.586043	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 1件/うち国際学会 8件）

1. 発表者名 Xubin Hou, Eiko Kitayama, Kenji Sakimura and Sayaka Sugiyama
2. 発表標題 Exploring individuality of inhibitory circuits in visual perception using deep learning analysis
3. 学会等名 北米神経科学会（Neuroscience 2023）（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Xubin Hou, Eiko Kitayama, Kenji Sakimura and Sayaka Sugiyama
2. 発表標題 Deep learning analysis on individuality of inhibitory circuits for visual perception
3. 学会等名 The 45h Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Xubin Hou, Eiko Kitayama, Kenji Sakimura, Sayaka Sugiyama
2. 発表標題 Dendritic transdifferentiation of inhibitory neurons improved visual discrimination
3. 学会等名 第44回日本神経科学学会 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Xubin Hou, Eiko Kitayama, Kenji Sakimura, Sayaka Sugiyama
2. 発表標題 Visual experience specifies primary dendrites in cortical interneurons for visual perception
3. 学会等名 米国神経科学会(Neuro2023) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Xubin Hou
2. 発表標題 Visual discrimination task using gcamp imaging
3. 学会等名 Miniscope Workshop (UCLA) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Xubin Hou, Meiko. Morishima, Junko Sugi, Kenji Sakimura, Yasuo, Kawaguchi, Sayaka Sugiyama
2. 発表標題 Experience-dependent actin organization specifies dendritic properties in cortical interneurons
3. 学会等名 Society for Neuroscience Annual Meeting, Neuroscience2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Xubin Hou, Yiwei Ling, Kenji Sakimura, Shujiro Okuda and Sayaka Sugiyama
2. 発表標題 Translation-dependent wiring of cortical local circuits in visual cortex
3. 学会等名 日本神経科学学会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Xubin Hou, Yiwei Ling, Akiko Sakai, Shujiro Okuda, Sayaka Sugiyama
2. 発表標題 Targetome profiling of Otx2-eIF4E dependent translation in cortical plasticity
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会 (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	菱田 竜一  (Hishida Ryuichi)  (90313551)	新潟大学・脳研究所・准教授    (13101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------