

【総合・新領域系（総合領域）】

神経路選択的な活動抑制とトレーシングによる
大脳ネットワークの構築と機能の解明

たかだ まさひこ
高田 昌彦

（東京都医学研究機構・東京都神経科学総合研究所・副参事研究員）

【研究の概要等】

脳を構成する複雑かつ精緻な神経ネットワークの枠組みを解明することは、それを基盤にして獲得される多様な脳機能をシステムの的に理解する上できわめて重要である。特に、高次脳機能の発現・制御機構を解明するためには、大脳を巡るネットワークの基本的構築、すなわち、大脳皮質領域における入出力様式や大脳皮質（特に前頭葉）と強い結合を有する大脳基底核における情報処理様式を解析し、その動作原理と機能的役割を知ることが本質的である。本研究では、大脳皮質と大脳基底核を繋ぐ特定のネットワークあるいはそれを構成する特定のニューロン群が実際にどのような機能に関与しているかを明らかにするため、組換えレンチウイルスベクターを応用してターゲットニューロン選択的な不活化を行い、運動課題や認知課題を遂行中のサルにおける行動異常や課題に関連して応答するニューロン活動の電気生理学的変化を解析するシステムを確立することにより、大脳基底核における入力情報処理機構の解明を目指す。また、本研究では、組換え狂犬病ウイルスベクターを用いて、特定のニューロン群への多シナプス性入力を検出できる、神経路選択的かつ逆行性越シナプスのトレーシングを実現するシステムの確立を目指す。

【当該研究から期待される成果】

本研究は、組換え狂犬病ウイルスベクターを利用することにより、神経路選択的なトレーシングを実現できるだけでなく、狂犬病ウイルスのエンベロープタンパクを用いて新規に開発した組換えレンチウイルスベクターにより、神経路選択的な活動抑制を実現できるという点できわめて画期的であり、高次脳機能に関与する大脳皮質や大脳基底核のネットワーク構築を解明する上で貴重である。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Kato, S., Inoue, K., Kobayashi, K., Yasoshima, Y., Miyachi, S., Inoue, S., Hanawa, H., Shimada, T., Takada, M., Kobayashi, K. (2007) Efficient gene transfer via retrograde transport in rodent and primate brains by an HIV-1-based vector pseudotyped with rabies virus glycoprotein. **Hum. Gene Ther.**, 18:1141-1151.
- ・ Miyachi, S., Lu, X., Inoue, S., Iwasaki, T., Koike, S., Nambu, A., Takada, M. (2005) Organization of multisynaptic inputs from prefrontal cortex to primary motor cortex as revealed by retrograde transneuronal transport of rabies virus. **J. Neurosci.**, 25:2547-2556.

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

127,700,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】 <http://www.tmin.ac.jp/index.html>