

## 【基盤研究(S)】

### 総合・新領域系（総合領域）



#### 研究課題名 小脳運動記憶と神経回路形成の分子生物学的研究

(財)大阪バイオサイエンス研究所・所長

なかにし しげただ  
中西 重忠

研究分野：総合領域

キーワード：小脳、運動記憶、神経回路、神経成熟、細胞内シグナル

#### 【研究の背景・目的】

本研究では、脳情報が神経回路においてどのように処理、統合されるのかまた発達期の活動依存的な神経回路の成熟化がどのような機構で制御されているかを小脳神経回路を研究対象に解析を進める。申請者は、特定の神経経路の伝達を可逆的、特異的に遮断する可逆的神経伝達阻止法（RNB法）を確立し、小脳記憶の獲得、発現、維持の各素過程を解析出来る変異モデルマウスの作製に成功し、また小脳顆粒細胞の成熟化の細胞シグナル機構とマスター転写制御因子の同定に成功している。従ってこれらの独自の成果に基づき機能的神経回路網の伝達制御と成熟化の基本的な機構を明らかにする。

#### 【研究の方法】

##### 1) 小脳運動記憶の機構

我々はRNB法を用いて小脳顆粒細胞からプルキンエ細胞への伝達を選択的かつ可逆的に遮断出来るモデルマウスを作製することに成功し、この結果プルキンエ細胞は小脳記憶の発現に一方小脳中位核（瞬目反射記憶）或は脳幹前庭核（視運動性反射記憶:OKR記憶）は運動記憶の獲得と維持を制御している事を明らかにした。従って本研究では小脳記憶におけるプルキンエ細胞の記憶発現の機構と小脳中位核（瞬目反射記憶）或は脳幹前庭核（OKR記憶）の記憶獲得と維持の機構を *in vivo* 顕微内視鏡、電気生理学、分子生物学、生体工学等を用いて解析を進めプルキンエ細胞、小脳中位核及び脳幹前庭核の各素過程の可塑性と可塑性のメカニズムを明らかにする。また小脳運動記憶（OKR）の獲得、発現、維持に関わる機能分子を前庭核の microarray 解析を用いて解析を進め記憶の獲得、発現、維持に関わる機能分子と細胞内シグナル制御を明らかにする。

##### 2) 小脳神経回路形成機構

小脳顆粒細胞の成熟化にはグルタミン酸受容体、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ チャンネル、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$ シグナル系の一連の活性化が起こり、この神経活動依存的機構が一連の成熟遺伝子の誘導と未成熟遺伝子の抑制を起こすことを明らかにしている。さらに我々はこの制御を司る転写制御因子の同定にも成功しており、従って顆粒細胞成熟化における転写因子の制御と細胞内  $\text{Ca}^{2+}$ シグナル系の詳細な分子機構を明

らかにする。

#### 【期待される成果と意義】

1. 脳情報の処理と統合の解明は脳研究の中心的課題であり、かつ記憶・学習・運動という基本的な脳機能と機能障害の新たな機構解明につながるものである。
2. 神経細胞の増殖、分化の機構に比べ、解析が遅れている活動依存的な神経回路成熟化の基本的機構を明らかにしようとするものである。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. Nakanishi, S. Genetic manipulation study of information processing in the cerebellum. *Neuroscience* 162:723-731(2009)
2. Okazawa, M., Abe, H., Katsukawa, M., Iijima, K., Kiwada, T. and Nakanishi, S. Role of calcineurin signaling in membrane potential-regulated maturation of cerebellar granule cells. *J.Neurosci.* 29: 2938-2947 (2009)
3. Wada, N., Kishimomto, Y., Watanabe, D., Kano, M., Hirano, T., Funabiki, K. and Nakanishi, S. Conditioned eyeblink learning is formed and stored without cerebellar granule cell transmission. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 104: 16690 -16695 (2007)

#### 【研究期間と研究経費】

平成22年度－26年度  
167,400千円

#### 【ホームページ等】

<http://www.obi.or.jp/>