

科学研究費補助金（特別推進研究）公表用資料
〔研究進捗評価用〕

平成 17 年度採択分

平成 20 年 3 月 31 日現在

研究課題名（和文）

機能的神経ネットワークの構築と制御の分子メカニズムの研究

研究課題名（英文）

Studies on molecular mechanisms that control development and function of the neural network

研究代表者

氏名 中西 重忠 (Shigetada Nakanishi)

所属研究機関・部局・職 (財)大阪バイオサイエンス研究所・所長



研究の概要：本研究は脳神経系の機能発現における神経情報伝達機構を明らかにすることを目的とし、小脳と大脳基底核の神経回路を対象に小脳神経回路の構築機構、小脳神経回路の制御と神経可塑性の分子機構、大脳基底核の神経回路の制御機構を明らかにする。本研究においては特定の神経回路の伝達を可逆的に遮断する独自の方法を開発し、分子生物学、電気生理学、動物行動学など種々の手法を融合して神経細胞の成熟機構、運動記憶と薬物作用の分子機構など多くの新しい事実を明らかにした。

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経薬理学

キーワード：小脳、基底核、神経ネットワーク、神経伝達、記憶、薬物依存、発達、運動

1. 研究開始当初の背景

脳神経系は多数の神経細胞が機能的な神経回路を形成し、この神経回路の中で情報が処理、統合、保持、抽出される。しかし、脳機能発現にかかわる機能的な神経回路の構築機構と情報伝達の制御機構に関しては、なお多くが不明である。本研究は上記の課題を追及するために、小脳と大脳基底核の神経回路を対象に研究を進める。

2. 研究の目的

本研究は以下の3本の柱からなる研究を進める。

- 1：生後の発達期に見られる小脳の神経回路の構築が神経細胞の活動によってどのように制御されているのか。
- 2：小脳の神経回路の神経伝達がどのように協調的な運動をもたらし、また運動記憶を引き起こすのか。
- 3：大脳基底核の神経伝達がどのように運動のバランスを制御し、また薬物依存症を引き起こすのかを明らかにする。

3. 研究の方法

本研究グループは可逆的神経伝達阻止法(reversible neurotransmission block: RNB法)及び標的神経細胞破壊法(immunotoxin-mediated cell targeting: IMCT法)と命名した神経伝達を特異的に可逆的、或は非可逆的に遮断する全く新しい方法を開発した。これらの手法に加え動物行動

学、生体工学、電気生理学、形態学などの異なる手法を融合し、上記研究を進める。

4. これまでの成果

柱1：小脳発達期の神経回路構築機構：小脳顆粒細胞は生後、増殖、分化、移動し、その後成熟したシナプスを形成する(図1)。我々は小脳器官培養と顆粒細胞培養系を用い生体と同様、未成熟顆粒細胞は成熟するに伴い静止膜電位が脱分極から非脱分極に移行すること、非脱分極化によってCa²⁺シグナル系が変化しカルシニューリン脱リン酸化酵素が不活化されシナプスの成熟と成熟に関わる遺伝子が誘導されること、さらにCaMキナーゼとカルシニューリンの2つのCa²⁺シグナル系が時系列を持って顆粒細胞の発達と成熟化の制御を行っている事を明らかにした。

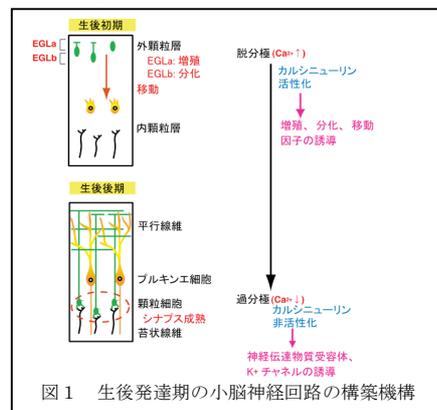


図1 生後発達期の小脳神経回路の構築機構

〔4. これまでの成果 (続き)〕

柱2：小脳神経回路の制御機構：条件付瞬目反射は小脳によって支配される代表的な運動記憶である。条件刺激は苔状線維と顆粒細胞によって、一方無条件刺激は下オリブ核と登上線維によって伝達される (図2)。

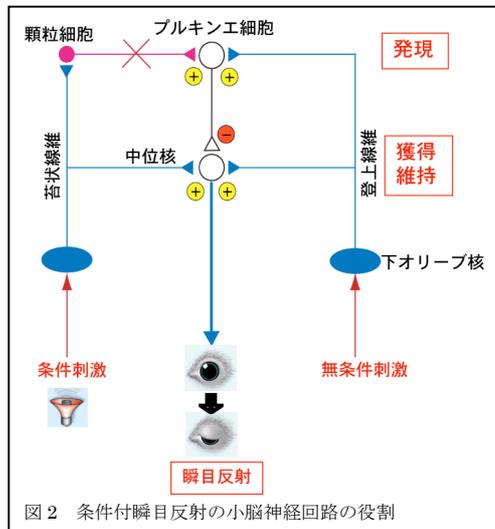


図2 条件付瞬目反射の小脳神経回路の役割

苔状線維と登上線維はプルキンエ細胞及び小脳中位核の両者に投射し、プルキンエ細胞或いは小脳中位核のどちらが小脳記憶に必須の役割を果たしているのか論争のある所であった (図2)。我々は RNB 法を用い顆粒細胞からプルキンエ細胞へのグルタミン酸神経伝達を可逆的にかつ完全に遮断出来るモデルマウスを作製し、条件付瞬目反射の記憶を時系列を持って解析出来る系を確立した。その結果、記憶の獲得、発現、維持に関わる神経回路が分離出来る事、またプルキンエ細胞は発現に、一方小脳中位核は獲得と維持に必須の役割を果たしていることを明らかにした (図2)。

柱3：基底核神経回路の制御機構：基底核神経回路においては、大脳皮質の入力が線条体の2種類の主要神経細胞 (サブスタンス P 及びエンケファリン発現細胞) に入り、この直接路と間接路の2つの経路が拮抗的に働きさらにドーパミン (DA) とアセチルコリン (ACh) の制御で基底核-視床-大脳皮質の神経伝達系が調節されている (図3)。我々は上

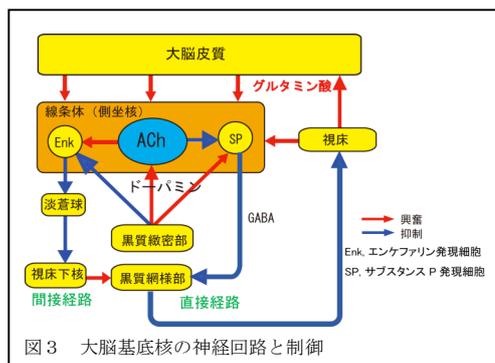


図3 大脳基底核の神経回路と制御

記 RNB 法を遺伝子導入ウイルスを組み合わせる事によって神経伝達を可逆的に阻止出来る系を確立し、この結果直接路と間接路が運動制御と薬物による運動抑制と亢進にそれぞれ重要な役割を果たしている事を明らかにした。

5. 今後の計画

柱1：発達期の小脳顆粒細胞の脱分極から非脱分極への転換機構、その結果として作用するカルシニューリンの遺伝子発現制御機構と制御機能分子の役割を明らかにする。また CAM キナーゼとカルシニューリンの時系列を持った制御機構とその役割をあきらかにする。

柱2：小脳運動記憶の獲得と維持機構に関わる小脳中位核の神経可塑性の機構、運動記憶の消失機構、更に神経伝達を遮断した時の小脳神経回路の homeostatic 制御を明らかにする。

柱3：RNB 法を用い直接路と間接路を可視化しかつ可逆的に神経伝達を阻止する事によって線条体の直接路と間接路の機能と役割、さらに両経路のドーパミンとアセチルコリンによる制御機構を解析する。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

(研究代表者は太字、研究分担者には下線)

発表論文

1. Wada, N., Kishimoto, Y., Watanabe, D., Kano, M., Hirano, T., Funabiki, K. & **Nakanishi, S.** Conditioned eyeblink learning is formed and restored without cerebellar granule cell transmission. Proc.Natl.Acad.Sci.USA. 104 : 16690-16695 (2007)
2. Ogawa, M., Nakamura, K., Kitano, J., Furushima, K., Kiyonari, H., Nakayama, R., Nakao, K., Moriyoshi, K. & **Nakanishi, S.** Altered sensitivities to morphine and cocaine in scaffold protein tamalin knockout mice. Proc.Natl.Acad.Sci.USA.104: 14789-14794 (2007)
3. **Nakanishi, S.** & Okazawa, M. Membrane potential-regulated Ca²⁺ signaling in development and maturation of cerebellar granule cells. J. Physiol. 575:389-395 (2006)
4. Suzuki, K., Sato, M., Morishima, Y. & **Nakanishi, S.** Neuronal depolarization controls brain-derived neurotrophic factor-induced upregulation of NR2C NMDA receptor via calcineurin signaling. J.Neurosci. 25:9533-9543 (2005)
5. Sato, N., Suzuki, K., Yamazaki, H. & **Nakanishi, S.** A pivotal role of calcineurin signaling in development and maturation of postnatal cerebellar granule cells. Proc.Natl.Acad.Sci.USA. 102: 5874-5894 (2005)

受賞

中西重忠 文化功労者 (2006年)
 中西重忠 米国グローバー神経科学賞 (2007年)

ホームページ等

http://www.obi.or.jp/japanese/introduction/set_systemsbiology.html