



「神経ネットワークの構築と制御」

平成 17～21 年度 特別推進研究（課題番号：17002016）

「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」

所属（当時）・氏名：財団法人大阪バイオサイエンス研究所・

所長 中西 重忠

（現所属：京都大学・名誉教授）

1. 研究期間中の研究成果

[背景]

機能的神経回路の構築及び制御機構を明らかにする目的で我々は神経回路の特定の神経細胞を除去する immunotoxin-mediated cell targeting 法 (IMCT 法) 及び特定の神経伝達を特異的、可逆的に遮断する reversible neurotransmission blocking 法 (RNB 法) を開発し、これら独自の手法を用い報酬と忌避記憶を支配する大脳基底核及び運動記憶を支配する小脳神経回路を研究対象に記憶の形成、維持に関わる伝達制御機構を追及し一方小脳神経回路の活動依存的な成熟化の分子機構の解明を進めた。

[研究内容及び成果の概要]

報酬記憶と忌避記憶は大脳基底核の直接路と間接路の2つの伝達経路によって特異的に支配されていること、一方小脳記憶の時系列を持った素過程を明らかにし、小脳記憶は異なった神経回路の情報の処理と統合によって誘導されること、さらに小脳神経回路の構築には静止膜電位が脱分極から非脱分極に移行し、活動依存的な制御を受ける細胞内  $Ca^{2+}$  シグナル系がマスター転写因子を制御し神経細胞の成熟化を誘導することを明らかにした。

2. 研究期間終了後の効果・効用

RNB 法及び IMCT 法の研究をさらに展開し、これに加えて細胞内情報シグナル分子 PKA と Erk の FRET バイオセンサーと顕微内視鏡法を組み合わせた行動中の細胞内シグナル系を解析できる全く新しい手法を開発し、これら独自の手法を駆使して脳機能発現における大脳基底核、小脳及び中隔核の神経回路の新しい制御機構を明らかにした。

・報酬行動と忌避行動：報酬及び忌避刺激の情報はそれぞれ大脳基底核の直接路のドーパミン D1 受容体と間接路の D2 受容体を介した情報に転換され、それらの情報は cAMP-PKA の活性化という共通の神経可塑性を誘導し相反する行動を誘発すること（図 1）。

・小脳運動記憶：条件付け瞬目反射 (eyeblink) 及び視運動性反射 (OKR) の運動記憶は一連の共通した神経回路の情報の統合によって誘導されるが記憶の素過程にかかわる機構が独自性を有するものであること。

・発達期における小脳神経細胞の  $Ca^{2+}$  シグナル系は転写因子 Ets family の Etv1 マスター遺伝子を制御し、さらに BDNF が Erk シグナル系を介して Etv1 を活性化し、活性依存的な内的な転写制御機構と細胞外シグナル機構が収斂し神経細胞の成熟化を制御していること（図 2）。

・情動機能の制御：IMCT 法を展開し中隔核-手綱核の並行した2つの神経経路がそれぞれ不安と恐怖を独自に制御していること、以上いずれの成果も神経回路の新しい且つ基本となる制御機構を明らかにしたものである。

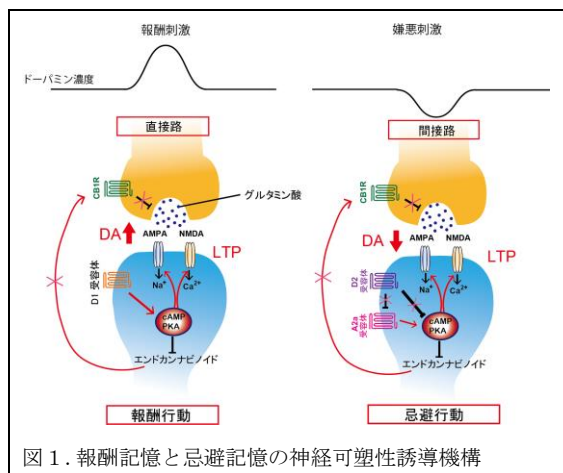


図 1. 報酬記憶と忌避記憶の神経可塑性誘導機構

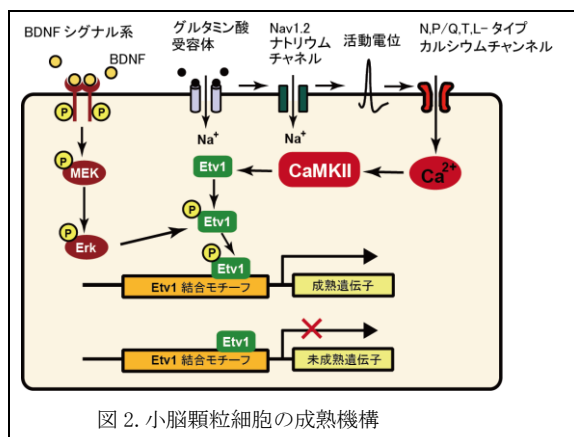


図 2. 小脳顆粒細胞の成熟機構