

第16回 CBIR/ONSA/大学院セミナー共催 若手インスパイアシンポジウム

日時 : 2024年2月8日(木) 14:25-17:35

会場 : M&Dタワー11階 大学院講義室3

Zoom ID **955 9508 1813** / Passcode **821025** (公開)

第79回大学院セミナー (公開)

14:25- 大学院講義1 杉原 泉 (医科歯科大 システム神経生理学分野)

「小脳の縦縞区画構造の機能的意義と形成過程」

座長 : 安藤 貴弘 (システム神経生理学分野)

15:10- 大学院講義2 田中 光一 (医科歯科大 分子神経科学分野)

「Glutamate transportopathy としての精神神経疾患」

座長 : 平岡 優一 (分子神経科学分野)

15:55-16:05 休憩

16:05- 大学院講義3 磯村 拓哉 (理化学研究所 脳神経科学研究センター)

「脳内生成モデルのリバースエンジニアリング」

座長 : 平 理一郎 (細胞生理学分野)

16:50- 大学院講義4 林(高木) 朗子 (理化学研究所 脳神経科学研究センター)

「精神医学研究のためのヒトのシナプス生理学に向けて」

座長 : 塩飽 裕紀 (精神行動医科学分野)

小脳の縦縞区画構造の機能的意義と形成過程

システム神経生理学分野
杉原 泉

小脳皮質の出力を担うプルキンエ細胞は、分子発現のタイプの異なる集団ごとに縦縞状の区画にまとまって配置し、その区画は特定の分子の発現で標識される。齧歯類では、Aldolase C (zebrin)の標識で現れる縦縞模様が良く知られている。われわれは、2000年以降この縞模様で代表される小脳の縦縞区画構造の機能的意義と形成過程を解析してきた。

分子によって異なるさまざまな縞模様は、いずれも Aldolase C の縞模様と何らかの関連が認められる。さらに、プルキンエ細胞の軸索投射と下オリブ核からプルキンエ細胞への登上線維投射の部位対応性は、Aldolase C の縞模様によく一致する。したがって、Aldolase C の縞模様は小脳の基本的な区画構造をよく反映すると考えられる。この区画構造は、胎児期から幼若期にかけての部位対応的軸索投射パタン形成に関わる分子発現の違いの名残が成体でも見られるものと推定される。一方、分子発現の違いに関連してプルキンエ細胞の活動性や可塑性が区画ごとに異なるということも見出され、小脳の生理的機能に対する区画構造の寄与も推定されている。

プルキンエ細胞の神経発生時期（誕生日）の違いが Aldolase C の縞模様にある程度一致することから、プルキンエ細胞の誕生日と関連した縦縞区画の形成過程があることを予想して、その形成過程をマウスで解析してきた。胎生日(E) 13.5 までは、早くまたは遅く生まれたプルキンエ細胞は、それぞれ小脳内で背側または腹側に比較的単純に分布する。それ以降、特殊な集団の分離が始まり、E14.5 において誕生日の異なる 9 個（左右それぞれ）のプルキンエ細胞集団（クラスター）が認識されるようになる（詳細は Luo のポスター参照）。その後、各クラスターは独特の分裂・分離・移動を行い、E17.5 において約 40 個のクラスターとなる。その段階で、将来的に Aldolase C 陽性と Aldolase C 陰性となるクラスターの区別、元は同一のクラスターの前後への分離、中央部での外側への偏位など、成体小脳の縦縞区画の特徴が出現している。その後は、小脳の拡大と共に、各クラスターが小脳の表面に移動し前後に引き伸ばされることで生後 6 日ころまでに縦縞区画が形成される。

以上のように、マウス小脳の縦縞構造の形成過程の主要部分が明らかになった。

【略歴】

1983 年、東京医科歯科大学医学部医学科卒業、大学院入学

1989 年、医学博士（東京医科歯科大学）

1989 年、ニューヨーク大学生理学・生物物理学教室研究員

1992 年、東京医科歯科大学、第一生理学講座、助手、1995 年、講師、1999 年、助教授

2009 年、東京医科歯科大学、システム神経生理学分野、教授

Glutamate transportopathy としての精神神経疾患

東京医科歯科大学・難治疾患研究所
田中 光一

グルタミン酸は哺乳類の中樞神経系において約 70%の神経細胞が用いる主要な興奮性神経伝達物質であり、認知・記憶・学習などの脳高次機能に重要な役割を果たしている。しかし、その機能的な重要性の反面、興奮毒性という概念で表されるように、過剰な細胞外グルタミン酸は神経細胞障害作用を持ち、様々な精神神経疾患の病態に関与すると考えられている。このため細胞外グルタミン酸濃度は厳密に制御される必要があり、グルタミン酸輸送体 (Glutamate transporter)がその役割を担う。これまで哺乳類の脳において、4 種類のグルタミン酸輸送体サブタイプが発現し、slc1a1(EAAC1/EAAT3), slc1a2(GLT1/EAAT2), slc1a3(GLAST/EAAT1), slc1a6(EAAT4)と命名されている。slc1a2, slc1a3 は主にアストロサイトに、slc1a1 と slc1a6 は神経細胞に発現している。シナプス間隙におけるグルタミン酸の除去は、主にアストロサイトに存在する 2 種類のグルタミン酸輸送体 slc1a2 (GLT1), slc1a3(GLAST)により担われている。近年、GLT1・GLAST の機能異常が、筋萎縮性側索硬化症・アルツハイマー病・緑内障などの神経変性疾患、うつ病・統合失調症・自閉症スペクトラム症・てんかんなどの精神疾患の発症に重要な役割を果たすことが明らかになりつつある。本セミナーでは、グリア型グルタミン酸輸送体の機能異常が上記精神神経疾患の病態に深く関与することを発表する (Glutamate transportopathy)。また、アストロサイトの脳機能における役割を解析する新しい実験系と精神神経疾患の治療標的としてのアストロサイトの可能性についても言及する。

【略歴】

- 1984 年 新潟大学 医学部 医学科 卒業
- 1984 年 新潟大学 医学部附属病院 医員
- 1984 年 佐賀医科大学 生理学講座 助手
- 1990 年 新潟大学 医学研究科 神経化学 博士課程 修了
- 1990 年 理化学研究所国際フロンティア思考ネットワーク 基礎科学特別研究員
- 1993 年 国立精神・神経センター 神経研究所・疾病研究第4部 室長
- 1998 年 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子神経科学 教授

脳内生成モデルのリバースエンジニアリング

理化学研究所 脳神経科学研究センター
ユニットリーダー 磯村 拓哉

脳の計算原理を解明し人工知能に実装することは自然科学最大のフロンティアです。脳を構成する神経細胞は、どのように生物の優れた知能を実現しているのでしょうか？自由エネルギー原理は、イギリスの神経科学者 Karl J. Friston が提唱している脳の情報理論であり、全ての生物の知覚や学習、行動は、変分自由エネルギーと呼ばれるコスト関数を最小化するように決まるとしています。その結果生物は、脳内に外界を表す生成モデルを構築し、変分ベイズ推論を自己組織化的に行うとされています。近年我々の理論解析により、どのような神経回路のダイナミクス（神経活動やシナプス可塑性）も潜在的に自由エネルギー原理に従っていると見なせることが明らかになりました[1,2]。この等価性の概念に基づき、標準的な神経回路が自由エネルギー原理に従って知覚や学習、行動をベイズ最適な方法で実行できることを紹介します。またこの等価性を用いて、ラット大脳皮質由来の培養神経回路の活動データから生成モデルをリバースエンジニアリングし、刺激依存シナプス可塑性によってどのような自己組織化が起きるかを定量的に予測できることを示しました[3]。この結果は、この系における自由エネルギー原理の妥当性の検証になっています。最後に生体内の神経活動データから生成モデルをリバースエンジニアリングする展望についても紹介したいと思います。

参考文献

[1] Isomura T et al. *Commun Biol* (2022). <https://www.nature.com/articles/s42003-021-02994-2>

[2] Isomura T. *arXiv* (2023). <https://arxiv.org/abs/2311.10216>

[3] Isomura T et al. *Nat Commun* (2023). <https://www.nature.com/articles/s41467-023-40141-z>

【略歴】

2012年3月 東京大学工学部精密工学科卒業

2017年3月 同大学大学院新領域創成科学研究科人間環境学専攻博士課程修了

2017年4月 理化学研究所脳科学総合研究センター基礎科学特別研究員

2018年4月 理化学研究所脳神経科学研究センター基礎科学特別研究員

2020年4月 同センター研究員

2020年6月 同センターユニットリーダー

2021年4月 京都大学 大学院情報学研究科 システム科学専攻 連携准教授

2023年4月 文科省科研費学術変革領域（A）「予測と行動の統一理論の開拓と検証（2023～2027）」領域代表

精神医学研究のためのヒトのシナプス生理学に向けて

Towards human synaptic physiology for psychiatric research

理化学研究所・脳神経科学研究センター・多階層精神疾患研究チーム
チームリーダー 林（高木） 朗子

統合失調症や自閉スペクトラム症などの精神疾患の病態生理にはシナプスが関与すると考えられている一方で、シナプスが行動という上位階層を制御する責任病態生理なのか、それとも疾患に付随する副次現象に過ぎないのかは全く未解明である。このような疑問を解き明かすために、我々は統合失調症モデルマウスより多階層データを取得し、複数のモデルマウスに共通する現象を見出してきた。次の問いは、この現象がヒト統合失調症患者の脳内で検出されるか否か、そしてそれが本当に統合失調症の原因になるかであるが、同様の実験をヒトで行うことは倫理的に不可能である。しかし、モデル動物で可能な実験と、種間比較（ヒト対モデル動物）、理論を様々な角度から組み合わせることで、各手法単独の限界を突破し、精神疾患病態理解へ一歩ずつ理解を深めることは可能な筈である。本シンポジウムでは、マウスモデルとヒト由来神経細胞（患者死後脳、ヒト iPS 細胞由来神経細胞、脳外科摘出大脳急性標本）を利活用した我々の最近の試みを紹介する。ヒトの、そして疾患群のシナプスの機能を理解し、それが神経細胞や神経回路、そして行動へどのような影響をあたえるかを検証し、次の動物実験やヒト fMRI などのマクロイメージング、臨床研究への新たな仮説を提供することが目的である。

【略歴】

学歴

1999年3月：群馬大学医学部医学科卒業、学士（医学）

2005年3月：群馬大学大学院医学系研究科終了、博士（医学）

職歴

1999年4月～2001年3月：群馬大学附属病院、神経精神科、研修医

2005年4月～2007年4月：理化学研究所、精神疾患動態研究チーム、研究員

2007年5月～2010年6月：The Johns Hopkins University, Departments of Psychiatry and Neuroscience、ポスドク

2010年7月～2016年3月：東京大学大学院医科学系研究科、構造生理、特任助教
(2010年12月より助教、2014年11月より特任講師)

2010年10月～2014年3月：科学技術振興機構、「さきがけ」研究員（村上領域）

2015年10月～2019年3月：科学技術振興機構、「さきがけ」研究員（小田領域）

2016年4月～2019年6月：群馬大学・生体調節研究所・脳病態制御分野、教授

2019年7月～：理化学研究所・脳神経科学研究センター
多階層精神疾患研究チーム・チームリーダー