

# 神経回路メカニズム研究グループ

## Neuronal Circuit Mechanisms Research Group

グループディレクター 伊藤 正 男  
ITO, Masao

当研究グループは神経回路の機能を解明することを通じて脳のメカニズムを理解することを目指している。本年度には、当グループの3チームと6研究ユニットはスフィンゴリピッドの代謝、ガンマ-アミノ酪酸合成、カリウムチャネル、シグナル伝達、シナプス可塑性、脳組織の発達、ニューロン・グリア相互作用、小脳の運動制御並びに快楽情動における神経回路の動作を主とする各レベルにおいて探索を続け、その主要な成果は下記の如くである。当研究グループの研究においては、遺伝子操作、光学的測定、2光子顕微鏡技術を培養脳組織、脳切片、動物個体における細胞生理学的実験や動物の行動実験を組み合わせる手法が広く用いられている。

記憶学習機構研究チームは小脳の記憶素子として働く長期抑圧に焦点をおき、細胞質型ホスホリパーゼ A2 アルファ亜型と最初期遺伝子 JunB が長期抑圧の生起に本質的な役割を演ずることを示した。神経回路ダイナミクスチームは、嗅神経と僧帽細胞の間のシナプスにおいて新しい型の長期抑圧を見だし、またカリウムチャネルを欠如するマウスを用いて、小脳ニューロンの性質の変化と運動行動の変化との相関することを示した。新たに開設された運動学習制御研究チームは、マウスの眼球反射の適応パラダイムを用いて、短期運動学習と長期運動学習の記憶痕跡が小脳皮質と小脳（前庭）核にそれぞれ形成されることと、LTD が両方の記憶痕跡の形成に必須であることを実験的に示した。平林研究ユニットは、Sptlc-2 floxed マウスと L7Cre 導入したマウスを掛け合わせて、プルキンエ細胞特異的にセリン由来のスフィンゴ脂質合成が欠損したミュータントマウスを作成し、内在性のスフィンゴ脂質合成が小脳の発達と運動学習に必須であることを明らかにした。遠藤研究ユニットは Cre-loxP の組替え技術によりプレキンエ細胞だけが JunB を欠損するマウスを作成し、生理実験によりその効果を調べている。Murphy 研究ユニットは快楽情動における内因性ノシセプチンの役割についての研究を続け、内因性ノシセプチンが餌の嗜好を決める一方、外因性ノシセプチンが薬を求める行動の発現を抑止することを示した。小幡研究ユニットは GABA が減少し口蓋裂が必発する GAD67 ノックアウトマウス胎仔では、頭部の自発運動と舌下神経の自発性神経発射が著しく低下していることを見いだした。本年度には2研究ユニットが創設された。平瀬研究ユニットは生体内におけるニューロン・グリア相互作用の解明を目指して、細胞内および多点同時記録の実験室と二光子励起顕微鏡の実験室を整備し、海馬と大脳新皮質における研究を発足させた。Semyanov 研究ユニットは、ニューロン・グリア間の慢性のコミュニケーションが脳の情報処理に貢献するメカニズムの解明に焦点を置き、ニューロンとグリアのシナプス領域外受容体の役割ならびに、細胞外ニューロン・グリア伝達物質の放出、とりこみ、拡散について研究を行う。

This Group approaches mechanisms of the brain through examination of functions of neurons and neuronal circuits. In 2004, the three laboratories and six research units of the Group explored the levels of sphingolipid biometabolism, GABA synthesis, potassium channel, signal transduction, synaptic plasticity, development, neuroglial interaction, neuronal circuit operation in the cerebellar motor control and hedonic emotion, and made the following major findings. In the Group, genetic manipulation, optical recording and two-photon microscopes are commonly used in combination with cell physiological experiments on cultured cells, brain slices, in vivo preparations and behavioral analyses of conditioned animals.

The Laboratory for Memory and Learning focused on long-term depression (LTD) as a memory element in the cerebellum and identified cytosolic phospholipase A2 $\alpha$  and the immediate early gene JunB as novel elements playing essential roles in the signal transduction underlying LTD. The Laboratory for Neuronal Circuit Dynamics discovered and characterized a novel form of synaptic plasticity at olfactory nerve-mitral cell synapses, and used potassium channel deficient mice to correlate the altered properties of cerebellar neurons with altered motor behavior. The new Laboratory for Motor Learning Control revealed using the mouse ocular reflex adaptation paradigm that the memory traces of the short-term and long-term motor learning

are located respectively in the cerebellar cortex and cerebellar (or vestibular) nuclei and that LTD underlies both of them.

The Hirabayashi Research Unit established mutant mice deficient in sphingolipid biosynthesis from L-serine in Purkinje cells by crossing *Sptlc-2* floxed mice with L7-Cre transgenic mice, and showed that sphingolipid biosynthesis plays essential roles in cerebellar development and function. The Endo Research Unit using the Cre-loxP site-specific recombination technique generated mice deficient in *JunB* only in Purkinje cells and submitted this to physiological examination. The Murphy Research Unit continued work on the role of endogenous nociceptin in a hedonic state and showed that endogenous nociceptin determines diet preferences, whereas exogenous nociceptin suppressed the expression of drug-seeking behavior. The Obata Research Unit examined GAD67 knockout mouse fetus exhibiting cleft palate and revealed that impairment of spontaneous tongue/head movement and neural discharges in the hypoglossal nerve as potential causes of the malformation.

Two research units were set up in 2004. The Hirase Research Unit is now equipped with simultaneous intracellular and multi-channel extracellular recording systems as well as a two-photon microscope for *in vivo* investigation of neuron-glia communication, and has started to investigate neuron-glia communication in the rodent hippocampus and neocortex. The Seymanov Research Unit focuses on mechanisms by which diffuse communication between neurons and glia contribute to information processing in the brain by investigating the roles of glial and neuronal extrasynaptic receptors as well as release, uptake and diffusion of extracellular glio/neurotransmitters.