

神経回路発達研究チーム

Laboratory for Neuronal Circuit Development

チームリーダー HENSCH, Takao K.

脳は経験により形づくられる。この神経系の主要な性質のもっともよい例が、「発達期の視覚野における神経結合の機能的および構造上の精緻化」としてみられる。視覚経験は、左右の眼からの入力間の競合をひきおこし、成体の大脳新皮質の基本構築を形つくる。しかしながら、この神経活動に依存した可塑性の細胞および分子メカニズムに関しては、まだ不明である。当研究チームの目標は、これらのメカニズムおよび発達期における正確な神経回路を形成するためのこれらのメカニズムに必要な行動経験について理解を進めることである。

1. 視皮質可塑性の分子メカニズム (Fagiolini, 俣賀, 岩井)

組織型プラスミノゲンアクチベーター (tPA) は中枢神経系においてシナプス可塑性、学習といった高次機能に関与する可能性が示唆されている。我々は、tPA が細胞外マトリックス (ECM) や細胞接着因子を分解し細胞間隙を流動的にすることでシナプスの可塑的形態変化を促す可能性を考え、眼優位可塑性への tPA の関与について検討を行った。組織型プラスミノゲンアクチベーター (tPA) の生後発達可塑性における役割を明らかにする目的で、tPA 遺伝子欠損 (KO) マウスを用い第一次視覚野における眼優位可塑性についての検討を行った。両眼性細胞領域より単一神経細胞外記録を行い眼優位性の変化を調べたところ、KO マウスにおいては感受性期内の短期 (4 日) あるいは長期間 (2 週間) に単眼遮蔽した効果は殆ど認められなかった。しかし、神経活動のマーカー遺伝子である *egr-1* 発現量の暗闇飼育や視覚刺激後の変化は、野生型 (WT) と KO マウス間で有意な差が認められなかったことから、tPA KO マウスの VC においては抑制-興奮性入力のバランスは正常であるが、眼優位可塑性レベルが WT に比べ有意に減少していると考えられる。また、ヘテロ接合体においては短期遮蔽後の眼優位性の変化は KO マウスの結果と有意な差はなかったが、長期遮蔽では WT マウスに匹敵することが分かった。これらの結果は、可塑性レベルの調節・制御には充分量の tPA が必要であることを示唆している。

2. 視皮質の発達における視床-皮質の相互作用 (片桐, Fagiolini, Cancedda, Bellinger, Atapour, 槌本, 水口, 鄭)

視覚野の発達初期 (臨界期) の可塑性は局所的 GABA 回路によって調節されている。そこで、視覚野両眼性領域において抑制性介在ニューロンの可塑性への関与を、マーカーである 3 種類のカルシウム結合タンパク質-Calretinin (CR), Parvalbumin (PV), Calbindin (CB) の染色パターンを調べることにより検討した。野生型マウス (WT) において CR, PV および CB 陽性細胞が生後発達に伴って増加した。一方、経験依存的可塑性を欠損した動物 (GAD65KO) で

は、発達初期において PV 陽性細胞が 1~4 層で有意に減少し、CR 陽性細胞が有意に増加し、CB 陽性細胞に変化はなかった。次に、臨界期を遅延させるために暗闇飼育された WT および GAD65KO では、PV 陽性細胞のみが 1~4 層で有意に増加し、5~6 層で臨界期前のレベルまで減少した。この条件下では、WT および KO マウス両方に眼優位性の可塑性を示す。以上の結果より、PV 陽性細胞が経験依存的可塑性に重要な役割を果たしていると考えられる。

3. 視皮質可塑性と睡眠発達 (宮本, Kemmerer, Atapour, 岩井)

視床-皮質回路は覚醒時には感覚情報の処理を担い、睡眠時には特徴的な自発活動を生じさせる。生後ある時期での視覚体験の剥奪は視覚機能の変化をもたらすことはよく知られている。そこで我々は視覚経験依存的な可塑的变化が、同一神経回路に生じる睡眠リズムにどのように影響するかを検討した。出生時からの暗闇飼育 (Dark Rearing: DR) によって一次視覚野の徐波睡眠脳波 δ 帯域 (1-4 Hz) のパワーは、明暗飼育群に比し有意に低下した。(ネコ: 3ヶ月飼育 29%; マウス: 4ヶ月飼育 16%, $p < 0.01$, t-test) しかし他の感覚野 (体性感覚) では一貫した変化を認めず、成熟動物を同様の期間 DR した場合も視覚野に変化は見られなかった。以上の結果は、覚醒時の経験依存的神経回路の変化が睡眠の性質に影響し、臨界期可塑性と睡眠間の強い相互作用を示唆する。

誌上発表 Publications

(原著論文) *印は査読制度がある論文誌

Pizzorusso T., Fagiolini M., Gianfranceschi L., Porciatti v., and Maffei L.: "Role of neurotrophins in the development and plasticity of the visual system: Experiments on dark rearing", *Int. J. Psychophysiol.* **35**, 189-196 (2000). *

口頭発表 Oral Presentations

(国際会議等)

Mataga N., Nagai N., and Hensch T. K.: "Disruption of experience-dependent plasticity in visual cortex in the absence of tissue-type plasminogen activator", 15th Int. Congr. on Fibrinolysis and Proteolysis, Hamamatsu, June (2000).

Fagiolini M., Tsuchimoto Y., Katagiri H., and Hensch T. K.: "Dark-rearing selectively restores inhibitory sub-circuit and plasticity to visual cortex lacking GAD65", 30th Ann. Meet. of Soc. for Neuroscience, New Orleans, USA, Nov. (2000).

Hensch T. K., Fagiolini M., Bellinger F., Mori H., and

Mishina M.: “Excitatory-inhibitory balance encodes experience-dependent plasticity in visual cortex”, 30th Ann. Meet. of Soc. for Neuroscience, New Orleans, USA, Nov. (2000).

Miyamoto H. and Hensch T. K.: “Experience-dependent regulation of synchronized slow-wave sleep in visual cortex”, 30th Ann. Meet. of Soc. for Neuroscience, New Orleans, USA, Nov. (2000).

Mataga N., Fujishima S., Nagai N., and Hensch T. K.: “Permissive levels of tissue-type plasminogen activator for experience-dependent plasticity in visual cortex”, 30th Ann. Meet. of Soc. for Neuroscience, New Orleans, USA, Nov. (2000).

(国内会議)

槌本佳子, Fagiolini M., Hensch T. K.: “マウス大脳皮質第一次視覚野における抑制性介在ニューロンの経験依存的可塑性への働き”, 第23回日本神経科学大会・第10回日本神経回路学会合同大会, 横浜, 9月(2000).

宮本浩行, Hensch T. K.: “大脳皮質第一次視覚野における視覚経験依存的な徐波睡眠の変化”, 第23回日本神経科学大会・第10回日本神経回路学会合同大会, 横浜, 9月(2000).

俣賀宣子, 永井信夫, 藤島さやか, Hensch T. K.: “大脳皮質第一次視覚野の発達可塑性への組織型プラスミノゲンアクチベーターの関与”, 第23回日本神経科学大会・第10回日本神経回路学会合同大会, 横浜, 9月(2000).

Hensch T. K., 槌本佳子, Rebsam A., Fagiolini M.: “網膜自発活動によるマウス外側膝状体の競合的 segregation”, 第23回日本神経科学大会・第10回日本神経回路学会合同大会, 横浜, 9月(2000).

Hensch T. K.: “Experience-dependent plasticity and GABA-A receptor function”, 第78回日本生理学会大会, 京都, 3月(2001).

俣賀宣子, Hensch T. K.: “組織型プラスミノゲンアクチベーターと大脳皮質第一次視覚野の発達可塑性”, 第78回日本生理学会大会, 京都, 3月(2001).

宮本浩行, Hensch T. K.: “大脳皮質-視床経路における視覚経験依存的な徐波睡眠の変化と抑制性伝達”, 第78回日本生理学会大会, 京都, 3月(2001).

1. Molecular Mechanisms of Visual Cortical Plasticity
2. Thalamocortical Interactions in Visual Cortical Development
3. Visual Cortical Plasticity and Developing Sleep States

Laboratory Head

Dr. Takao K. HENSCH

Research Specialists

Dr. Nobuko MATAGA

Research Scientists

Dr. Michela FAGIOLINI

Dr. Hiroyuki MIYAMOTO

Dr. Hiroyuki KATAGIRI

Dr. Frederick BELLINGER

Dr. Nafiseh ATAPOUR

Special Postdoctoral Researchers

Dr. Youichi IWAI

Visiting Scientists

Dr. Laura CANCEDDA

Technical Staffs

Ms. Yoshiko TSUCHIMOTO

Ms. Yoko MIZUGUCHI

Ms. Sayaka FUJISHIMA

Ms. Kazuko KANEUCHI

Trainees

Ms. Elyse KEMMERER

Ms. Miwa TEI

in collaboration with

Dr. Kunihiro OBATA (Natl. Inst. Physiol. Sci., Okazaki)

Dr. Masayoshi MISHINA (Univ. Tokyo)

Dr. Nobuo NAGAI (Hamamatsu Univ. Sch. Med.)

Dr. Hanns MOEHLER (Univ. Zurich, Switzerland)

Research Subjects and Members of Laboratory for Neuronal Circuit Development