

1. 研究課題名：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

2. 研究期間：平成17年度～平成21年度

3. 研究代表者：中西 重忠（財団法人大阪バイオサイエンス研究所・所長）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

神経回路の構築と制御機構を明らかにすることは脳機能及び機能異常の機構を理解するための中心的な研究課題である。小脳及び大脳基底核の神経回路は共に運動制御、或は運動記憶に重要な役割を果たし、さらに基底核は薬物依存症を誘起する重要な脳部位である。本研究の目的は、神経回路の制御機構を理解するために、小脳神経回路と基底核神経回路に焦点を当てて神経伝達の制御機構と神経可塑性の機構を明らかにする事である。本研究においては第1に神経細胞の活性調節が重要な役割を果たす生後発達期の小脳神経回路の構築機構、第2に運動制御、運動記憶を支配する小脳神経回路の制御機構と神経可塑性の分子機構、第3に運動のバランス制御と薬物依存の作用部位として働く大脳基底核の神経回路の制御と可塑性の機構を追求する。特に我々が独自に開発した可逆的神経伝達阻止法（reversible neurotransmission blocking 法, RNB 法）は特定の神経細胞の神経伝達を *in vivo* で可逆的に完全に阻止する事が出来る方法であり、本方法を駆使して柱2及び柱3の制御機構の詳細を明らかにする。本研究の意義は、第1に本研究課題が脳機能の分子機構を理解するための中心的課題である事、第2に本研究はパーキンソン病、運動障害、薬物依存症の脳病態の解明に直結するものである事にある。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

①小脳発達期の神経回路構築機構：生後小脳の未成熟顆粒細胞は成熟するにつれて静止膜電位が脱分極から非脱分極に移行する。我々は顆粒細胞初代培養と発達期小脳の解析を組み合わせ、脱分極によって未成熟顆粒細胞の増殖、分化、移動に関わる遺伝子が、一方非脱分極によって成熟細胞のシナプス成熟にかかわる遺伝子が誘導される事、また膜電位で変化する Ca^{2+} と Ca^{2+} 依存性カルシニューリンがこの発現調節に鍵となり、顆粒細胞の形態変化にも必須の役割を果たしている事を明らかにした。現在膜電位変化の制御にかかわる leak K^{+} channel の絞り込みの解析を順調に進めている。

②小脳神経回路の制御機構：小脳神経回路において顆粒細胞からプルキンエ細胞への興奮性神経伝達を特異的かつ可逆的に完全に阻止出来る変異マウス（RNB 法）を作製する事に成功し、小脳の運動記憶の条件付き瞬目反射の記憶の獲得、発現、維持機構を時系列を持って解析出来る系を確立した。この結果、獲得、発現、維持に関わる神経回路は分離出来る事、またプルキンエ細胞が発現に、一方小脳中位核が獲得と維持に必須の役割を果たしているという新しい事実を明らかにした。

③大脳基底核の神経回路の制御と可塑性の機構：大脳基底核の運動制御及び薬物依存の誘導は直接路と間接路が拮抗的かつ協調的に相互作用することによって調節を受けている。上記 RNB 法は遺伝子導入ウイルスと組み合わせる事によっても神経伝達を可逆的に阻止する事が出来る事を示し、この結果間接路が運動制御と薬物による運動亢進に重要な役割を果たしている事を示した。現在直接路の役割と大脳基底核の可塑的変化のメカニズム解析を進めている。

5. 審査部会における所見

A（現行のまま推進すればよい）

研究代表者は、生体内で特定の神経細胞における神経伝達を可逆的に阻止する可逆的神経伝達阻止法（RNB 法）を独自に開発、成功し、神経回路の制御機構の解明に向けて研究を展開している。特に、入出力関係が定量的に解析可能で、ともに運動制御に重要とされる小脳および大脳基底核神経回路に焦点をあて神経回路制御機構を明らかにしようとする試みは、重要な問題に的確な解答を得られるように実験が組み立てられており、研究は順調に進行している。運動学習における小脳の役割について、RNB 法を用いて小脳顆粒細胞の活動を可逆的にブロックすることにより、運動学習の獲得、維持には小脳核経由の皮質下神経回路が必要であり、一方、プルキンエ細胞経由の小脳皮質神経回路は運動学習の発現に重要であることを世界で初めて明らかにしたことは特筆に値する。RNB 法は、今後、神経科学研究に広く適用されることが期待される方法であり、神経科学で長年論争されてきた様々な問題に対して明確な答えが得られるものと考えられる。論文も順調に発表されている。