

【新学術領域研究（研究領域提案型）】

生物系



研究領域名 行動適応を担う脳神経回路の機能シフト機構

福島県立医科大学・医学部・教授

こばやし かずと
小林 和人

研究課題番号：26112001 研究者番号：90211903

【本領域の目的】

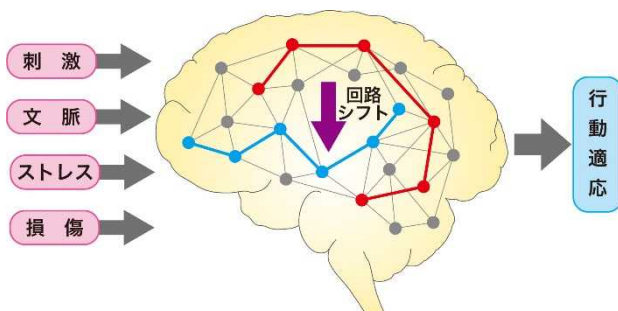
私たちの脳機能の基盤は、膨大な数の神経細胞が結びついたネットワーク（神経回路）です。神経回路は、動物の発達や学習の段階に応じて、ダイナミックな遷移を繰り返すことが知られています。たとえば、試行錯誤によって行動を学ぶオペラント学習において、行動を獲得する過程と、それを獲得した後に習慣的に実行する過程では、行動を媒介する回路が異なることが知られています。また、脳や脊髄の一部の損傷により運動機能が損なわれることがありますが、訓練やリハビリテーションによって機能回復が認められる際、脳内では大規模な回路の再編が次々と誘導されることも知られています。

このような遷移と再編を含めた回路の機能シフトは、環境変化に応じて行動を柔軟に調節するために、また、失われた機能を代償し、回復するために、動物にとって極めて重要な適応戦略となっています。回路機能シフトは個体の生存や種の存続に必須であるにも関わらず、それが何故、どのように起きるのかというメカニズムについては、これまでほとんど研究が進んでいません。

本領域では、神経回路を操作し、解析するための新しい技術を駆使して、行動の調節に重要な神経回路の発達や遷移、回路の損傷に対する機能代償と再編成のメカニズムを明らかにしたいと考えています。

【本領域の内容】

行動の基礎になる神経回路の機能を明らかにするためには、回路を構成する単位である神経細胞や神経路の機能を操作し（回路操作）、脳全体の活動や行動がどのように変化するかを観察することが大切です。その結果として、回路と機能の因果関係を明らかにすることができます。



私たちが開発した特定の神経路の機能を操作する技術を動物モデルに利用し、さらに脳機能の画像化や計算論のアプローチを駆使し、回路の動態の変化を解明します。この変化と行動を結び付けることによって、動物が行動を学習する際、あるいは、それを切り替える際に、神経回路がどのように働くか、そして、機能シフトを起こすのかを研究します。また、脊髄や脳の一部を損傷した場合、回路がどのように再編成を起こし、機能の回復に結び付くのかという脳内機構の解明に迫ります。

【期待される成果と意義】

回路機能の障害は、さまざまな精神・神経疾患の発病や病態に深く関わっています。本領域で取り組む神経回路の機能シフトの研究成果は、学術的な重要性ばかりでなく、臨床医学的にも重要な意義を持ちます。これらの研究成果は、高次脳機能障害の病態を発現するメカニズムや脳や脊髄の損傷後に起こる機能代償のメカニズムについて、神経回路レベルでの理解に結び付きます。詳細な回路動態の解明は、疾患の病態を改善し、回復させるための科学的エビデンスに基づいた合理的な治療法やリハビリテーションのアプローチの開発につながることを期待されます。また、発達や学習の脳内機序を知ることは、効果的な教育・訓練法の開発につながる可能性があります。

【キーワード】

神経回路：神経細胞は細胞体、樹状突起、軸索と呼ばれる構造から成り立ち、軸索の先端である神経終末部位は、次の神経細胞とシナプスを形成します。シナプスでは、神経終末より伝達物質が分泌され、次の神経細胞へ情報を伝達します。

回路操作：遺伝子改変の技術を利用して、特定の神経細胞あるいは神経路の除去や伝達抑制を誘導することができます。また、最近では、光刺激や化学物質を使って目的の細胞の活動を制御することも可能になっています。

【研究期間と研究経費】

平成 26 年度－30 年度
1,213,600 千円



**Title of Project : Mechanisms underlying the functional shift
of brain neural circuitry for behavioral
adaptation**

Kazuto Kobayashi
(Fukushima Medical University, School of Medicine,
Professor)

Research Project Number : 26112001 Researcher Number : 90211903

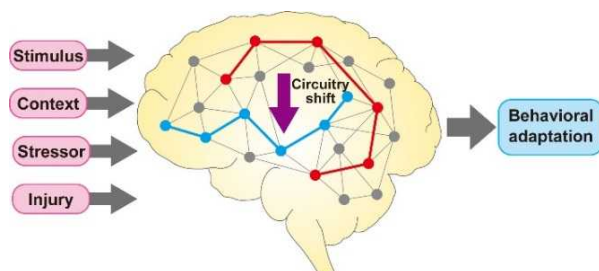
【Purpose of the Research Project】

Our brain functions are based on the network in which a number of neurons are connected (neural circuitry). The neural circuitry is known to undergo dynamic transition during the development and learning processes. For instance, the circuitry that mediates the acquisition of operant conditioning in which animals learn the behaviors through trials and errors is different from one that mediates execution of habitual behaviors. In addition, when the injury of the brain or spinal cord impairs motor functions, the neural circuitry in the brain is reorganized at a large scale during the training and rehabilitation.

The “functional shift” including the transition and rearrangement of neural circuitry is an important process for animals to adapt flexibly their behaviors to environmental changes and to recover the impaired functions. The mechanism on why and how the functional shift occurs has been poorly investigated. In this project, we use new technologies to manipulate and analyze the neural circuitry and aim to elucidate the mechanism underlying the development and transition of neural circuitry related to behavioral adaptation and the rearrangement of the circuitry following the brain and spinal cord injury.

【Content of the Research Project】

To understand the mechanism of the functional shift of the neural circuitry underlying the behaviors, it is important to manipulate the function of specific neuronal types and pathways that constitute the circuitry (circuitry manipulation) and to observe the resultant changes in the activity of brain regions and behaviors. Through this approach, we can clarify the causal relationship between the circuit structure and function.



Here we apply our new strategy to manipulate specific neural types and pathways, and combine the results with the functional imaging and large-scale computational modeling to characterize dynamic changes of the neural circuitry. By analyzing these changes leading to the behaviors, we study how the neural circuitry operates and shifts during the learning processes and behavioral switching. Furthermore, we try to understand the mechanism on how the neural circuitry is reorganized and achieves the recovery, when the brain or spinal cord is injured.

【Expected Research Achievements and Scientific Significance】

Dysfunction of the neural circuitry is related to the pathogenesis of neuropsychiatric and neurological diseases. The results obtained from the study of the circuitry shift will provide not only the academic information but also the significance in clinical science. The results lead to an understanding of the circuitry mechanism of the impairments of higher brain functions and the compensation after the neural injury. The detailed analysis of circuitry dynamics is expected to develop therapeutic and rehabilitative approaches based on scientific evidence to improve pathology of the diseases.

【Key Words】

Neural circuitry: A neuronal cell is composed of a cell body, dendrite, and axonal structure, and the axonal terminals make a synapse with other neuronal cells. Neurotransmitters are released from synaptic terminals and convey signals to another cell. Circuitry manipulation: Genetic manipulation technology provides the strategy to induce neuronal ablation and inhibit synaptic transmission. In addition, the technology enables us to control specific neuronal activity by optic stimulation and chemical substances.

【Term of Project】 FY2014-2018

【Budget Allocation】 1,213,600 Thousand Yen