

## 論文の要約

報告番号	甲 第 1233 号	氏名	日吉 加菜映
学位論文題目	小脳の広域神経ネットワークの時空間特性とその発達に関する研究		
<p>脳では、運動制御・学習・発達などにもなう様々な時空間スケールの神経ネットワークダイナミクスがみられ、ネットワーク動態の理解は、脳の情報処理や機能獲得のしくみの解明に重要である。感覚運動制御・学習をになう小脳は、比較的単純な神経回路構造を持ち、豊富な生理・解剖学的な知見のもと、神経回路解析の格好のモデルである。しかし、小脳広域を対象としたネットワーク動態の解析は進んでおらず、小脳がその全域でどのように機能するのかは不明である。</p> <p>光技術・発生神経科学に有効なゼブラフィッシュは、哺乳類では困難な、小脳全域を対象とした、細胞・神経回路・個体レベルでの解析が可能である。本研究では、ゼブラフィッシュを用いて、発達期小脳の神経ネットワークの時空間ダイナミクスとその作動原理を明らかにすることを目的とした。</p> <p>感覚運動制御をになう小脳神経ネットワークを同定するため、小脳が関与する視運動性反応を行動実験として用いて、小脳広域におけるプルキンエ細胞集団の活動動態をカルシウムイメージングにより1細胞レベルで調べた。小脳の基本回路構造が完成した受精後6日の稚魚において、視覚刺激に対する応答タイミングが異なる4種のプルキンエ細胞集団が存在し、小脳広域においてサイズと位置の異なる3次元クラスターを形成していた。</p> <p>つぎに、プルキンエ細胞集団の時空間ダイナミクスを解析した。個体の安静時において、プルキンエ細胞集団は、小脳広域において小さなクラスターをなした活発な活動を示す一方、視覚刺激に伴いそのサイズをダイナミックに拡大させた。また、クラスター活動の実態と考えられる、プルキンエ細胞集団の同調活動は、下オリーブ核 (IO、プルキンエ細胞へ興奮性入力を送る) のフェムト秒レーザーアブレーションにより減少した。さらに、近傍のプルキンエ細胞集団の同調性は、発達に伴い増加することを示した。</p> <p>また、小脳可塑性の一例である <i>cerebellar reserve</i> (小脳の機能回復力) の神経回路レベルでのメカニズムを明らかにするため、レーザーアブレーションと長期間の <i>in vivo</i> 広域イメージングを組み合わせた、新規光学系を開発した。小脳機能に重要な IO へのレーザー照射により、IO の細胞体と軸索に重篤なダメージが誘発された。しかし、1週間以内の比較的短期間で形態的なリモデリングがみられたことから、下オリーブ核-小脳回路の回復過程を <i>in vivo</i> かつ非侵襲的に可視化することに成功した。</p> <p>さらに、膜電位イメージングを用いた、新たな神経ネットワークダイナミクスの解析系の開発を行い、新規膜電位センサー (Accelerated Sensor of Action Potentials 1) による脊髄ニューロンの自発活動を1細胞レベルで検出することに初めて成功した。</p> <p>本研究では、感覚運動制御を担うプルキンエ細胞集団を同定するとともに、プルキンエ細胞集団のクラスターをなした特徴的な活動動態とその発達変化を明らかにした。また、小脳神経回路のリモデリングの一端を捉えたことに加え、新規膜電位センサーを用いたゼブラフィッシュ神経活動の検出に成功した。本研究は、小脳広域におけるプルキンエ細胞クラスターに基づく情報表現を提唱するものであり、これらは小脳の情報処理や機能獲得の仕組み、小脳の恒常性の維持機構の理解に繋がる。</p>			