名古屋大学最終講義　2016年3月11日

脳の成り立ちとはたらき

Neural Functions based on Brain Structure

小田　洋一

名古屋大学大学院理学研究科

出典（http://datgo.cocolog-nifty.com/blog/2009/05/post-b387.ht

大阪大学 基礎工学部
生物工学科 4期生

小谷正雄先生と大沢文夫先生

塚原研究室 （1973）

シナプス可塑性
Synaptic plasticity

<u>シナプス可塑性</u>

- シナプス伝達の長期増強

  Bliss and Lømo, 1973

- 新しいシナプスの形成

  Tsukahara et al., 1975

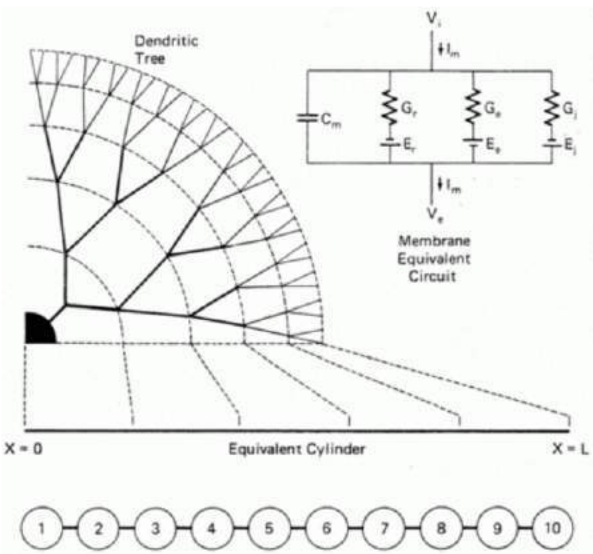
塚原　仲晃
（1933～1985）

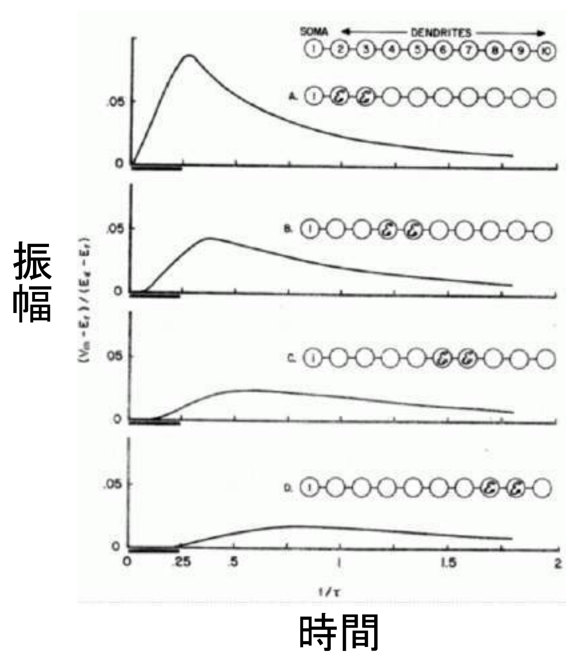
Cable theory: Rall model

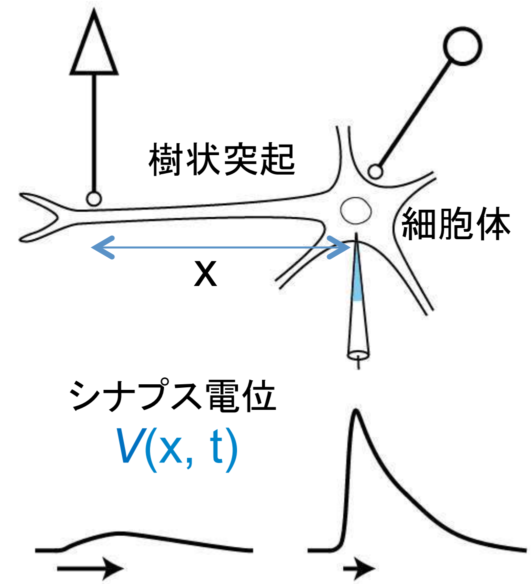
Cable equation (Rall, 1969)

$$\frac{r_m}{r_l}\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = c_m r_m \frac{\partial V}{\partial t} + V$$

シナプス電位の形状から
シナプスの位置を推定







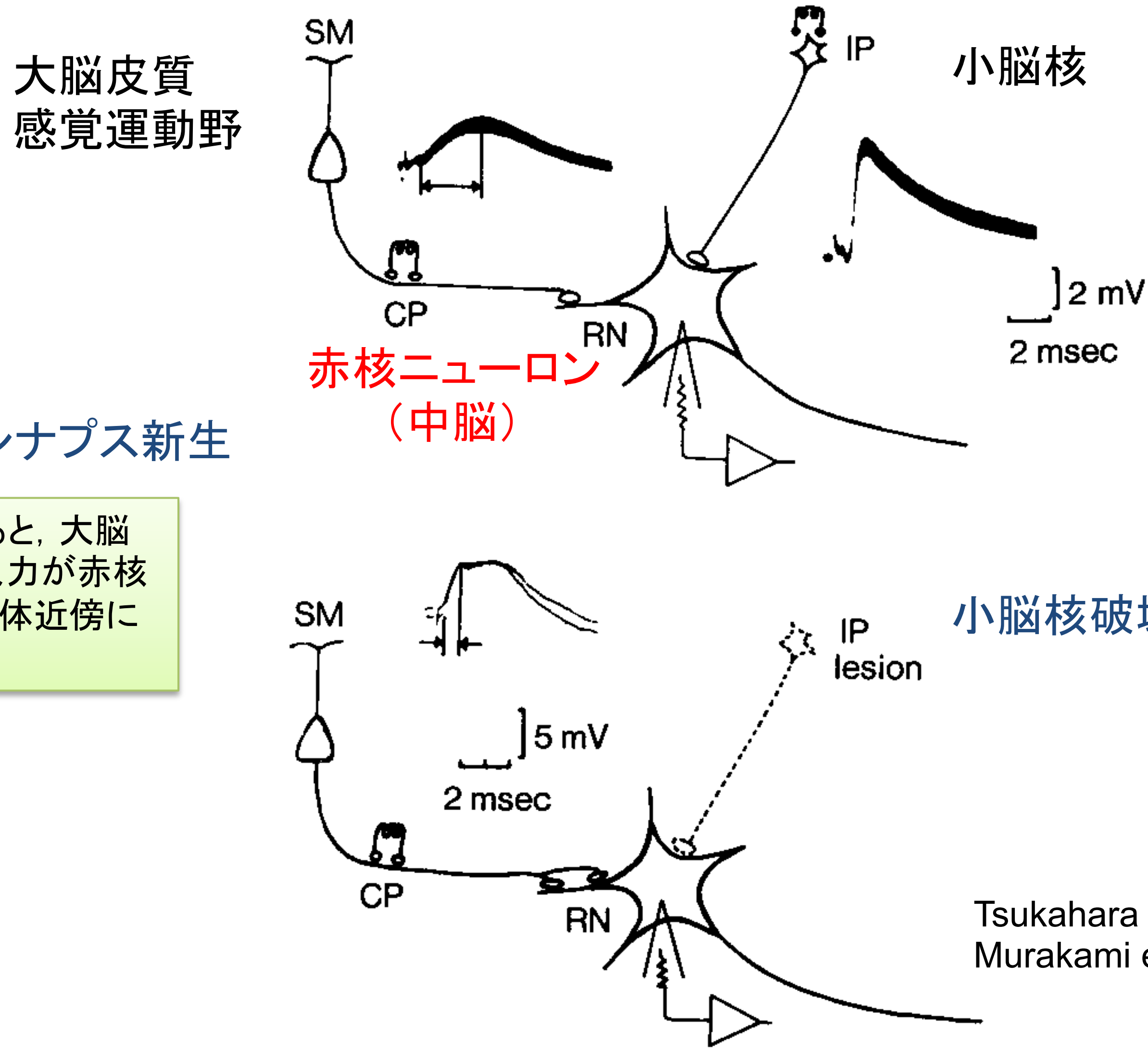
Estimate the synaptic location from shape of synaptic potential

シナプスの位置とシナプス電位の形状の関係

シナプス新生（発芽）
Formation of new synapse after brain lesion

脳損傷によるシナプス新生

小脳核を破壊すると，大脳皮質からからの入力が赤核ニューロンの細胞体近傍に形成される

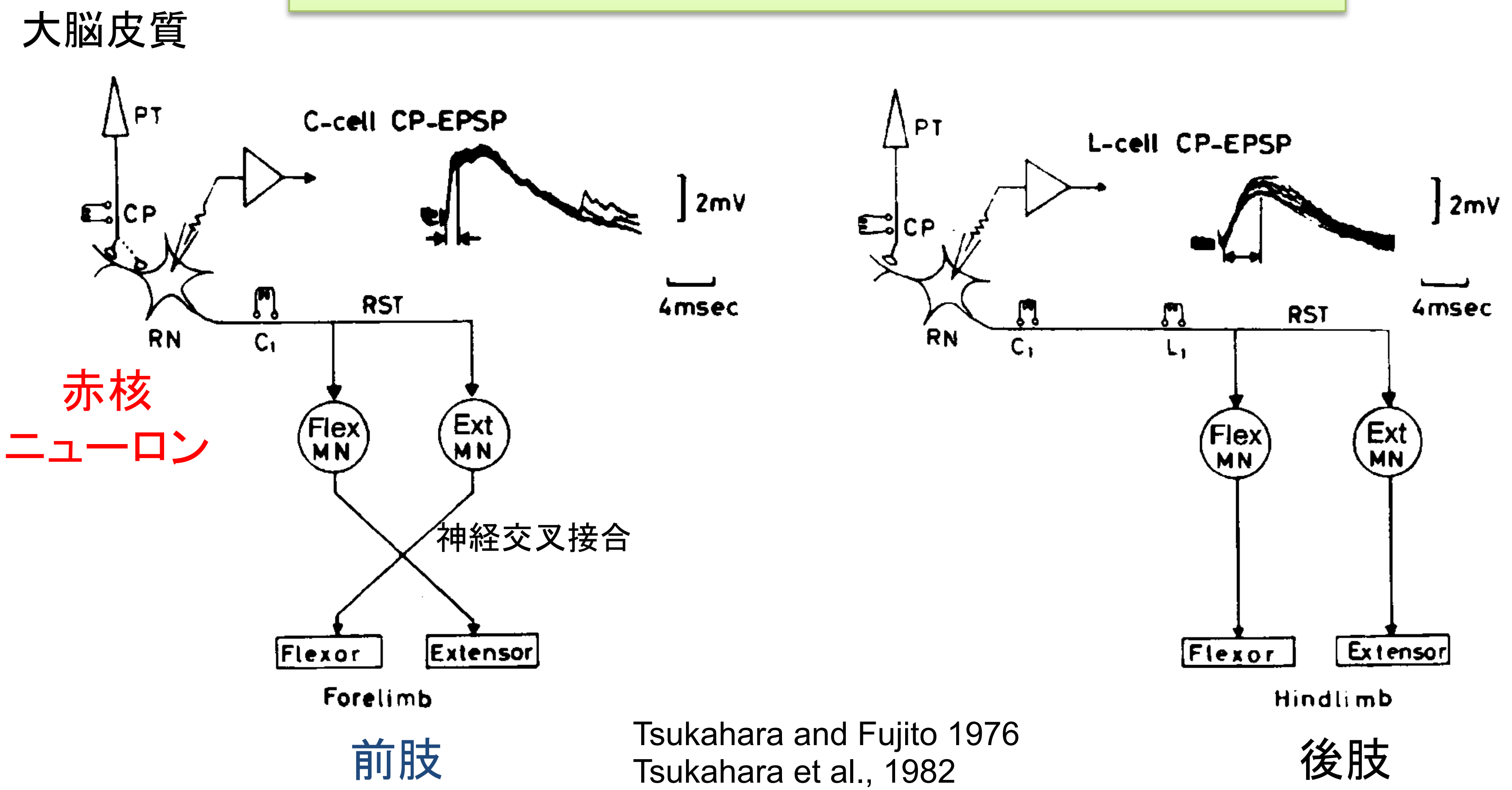


Tsukahara et al. 1975
Murakami et al., 1977a, b

前肢神経交叉接合後のシナプス新生

Formation of new synapse after cross innervation of forelimb nerves

前肢の屈筋と伸筋の支配神経を交叉接合すると,
前肢を支配する赤核ニューロンに新しいシナプスができる



Tsukahara and Fujito 1976
Tsukahara et al., 1982
Fujito et al., 1982

シナプス新生（発芽）
Formation of new synapse during learning?

1．**小脳核破壊後のシナプス新生**
（脳損傷に伴う発芽）

2．**前肢神経の交叉接合後のシナプス新生**
（脳損傷を伴わない発芽）

3．**学習に伴うシナプス新生？**

塚原　仲晃　先生

石の上にも三年

怒られなくなったらしまい

複数のアプローチ

1985年8月

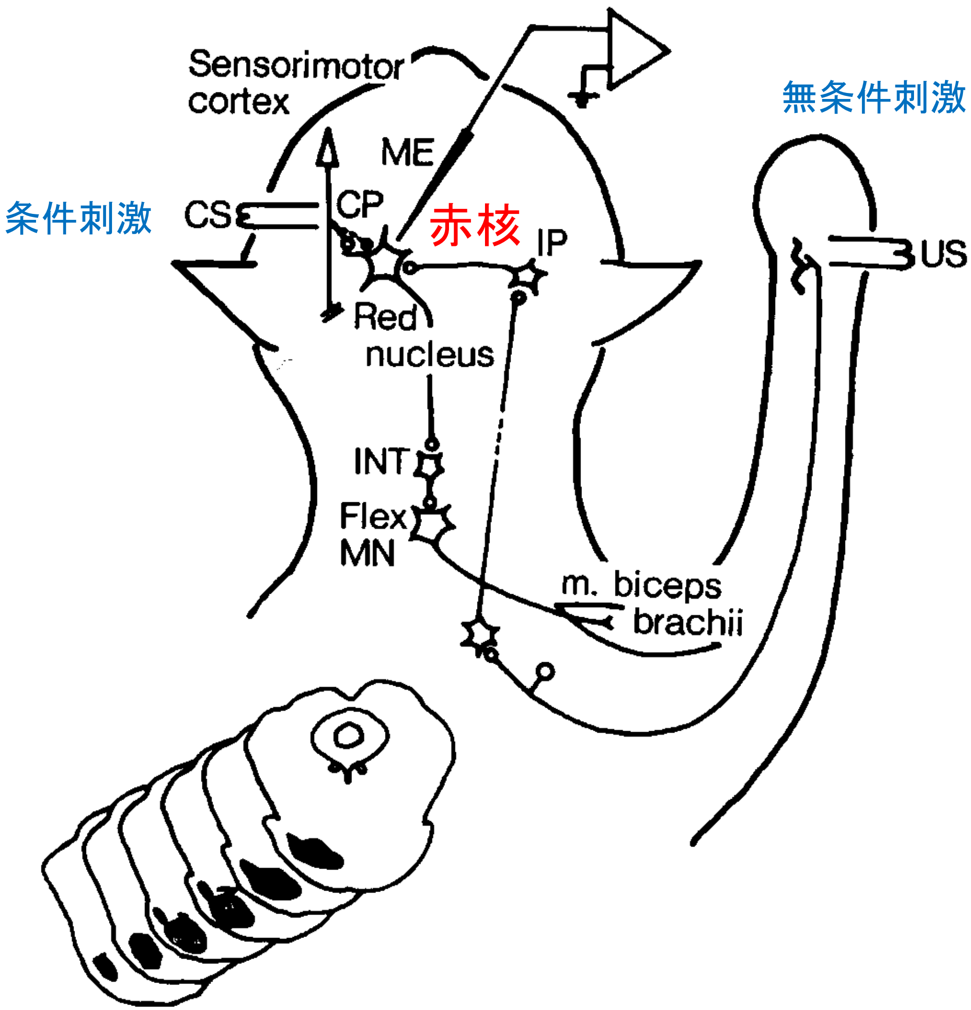
研究遍歴

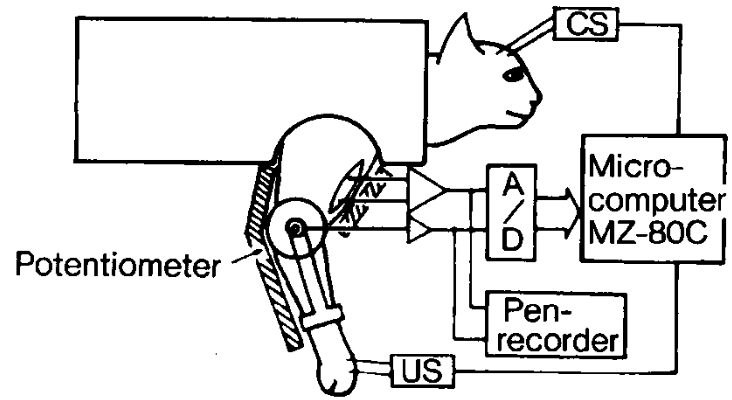
1. 歩行の小脳制御機構

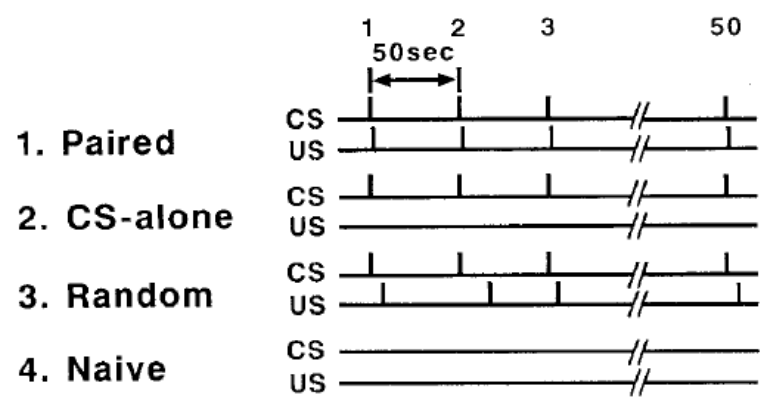
2. シナプス可塑性

（1）シナプス新生

赤核を介する古典的条件付け
Classical conditioning mediated by red nucleus

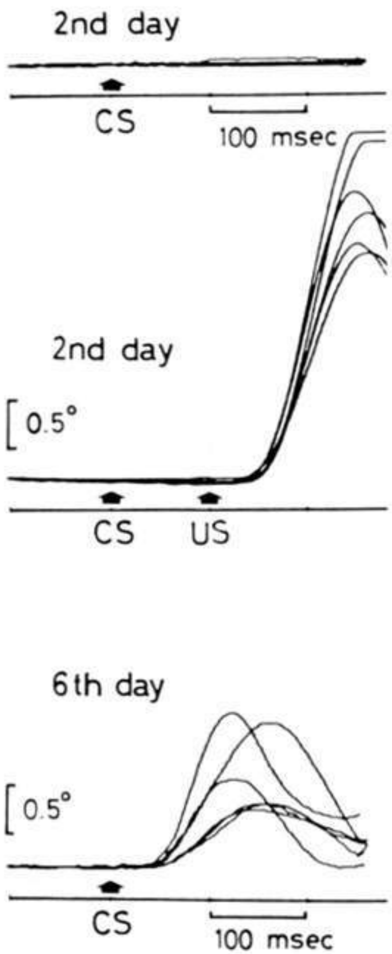




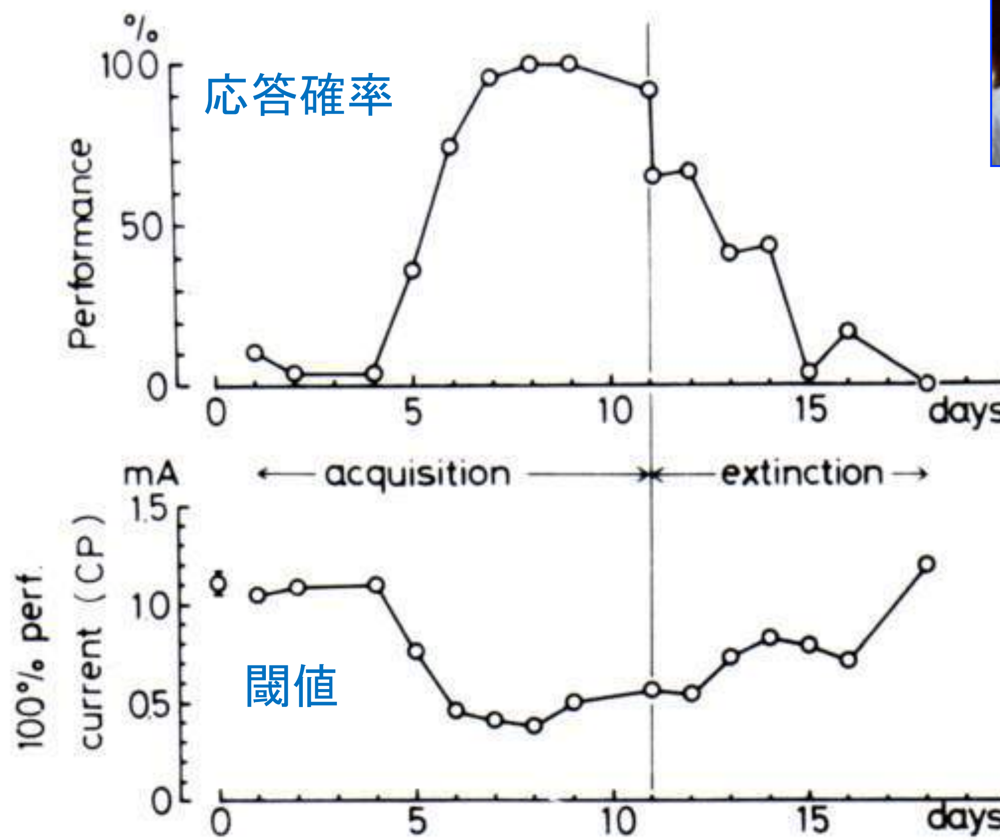


赤核を介する古典的条件付け
Classical conditioning mediated red nucleus in cat

前肢の屈曲応答



CS+US
US+CS



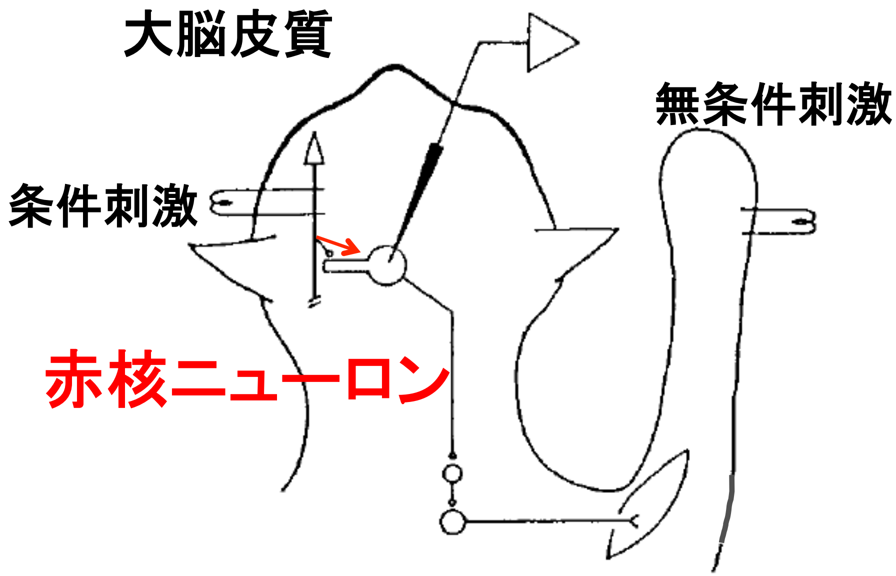
Tatsuto Notsu

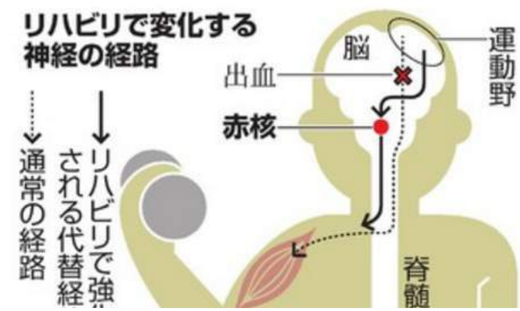
J. Neurosci. **1: 72-79, 1981**

古典的条件付けに伴うシナプスの新生（発芽）

Formation of new synapses associated with classical conditioning

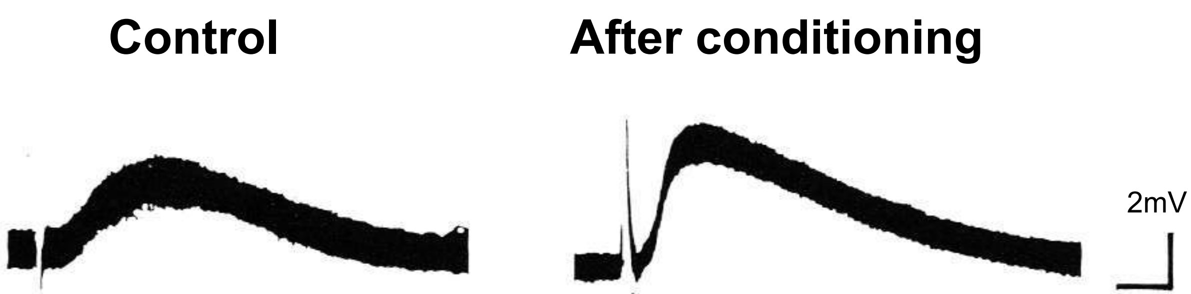
Minami Ito





朝日新聞　2016年1月14日

J Neuroscience 2016 (Isa's group)



大脳皮質からの興奮性シナプス電位

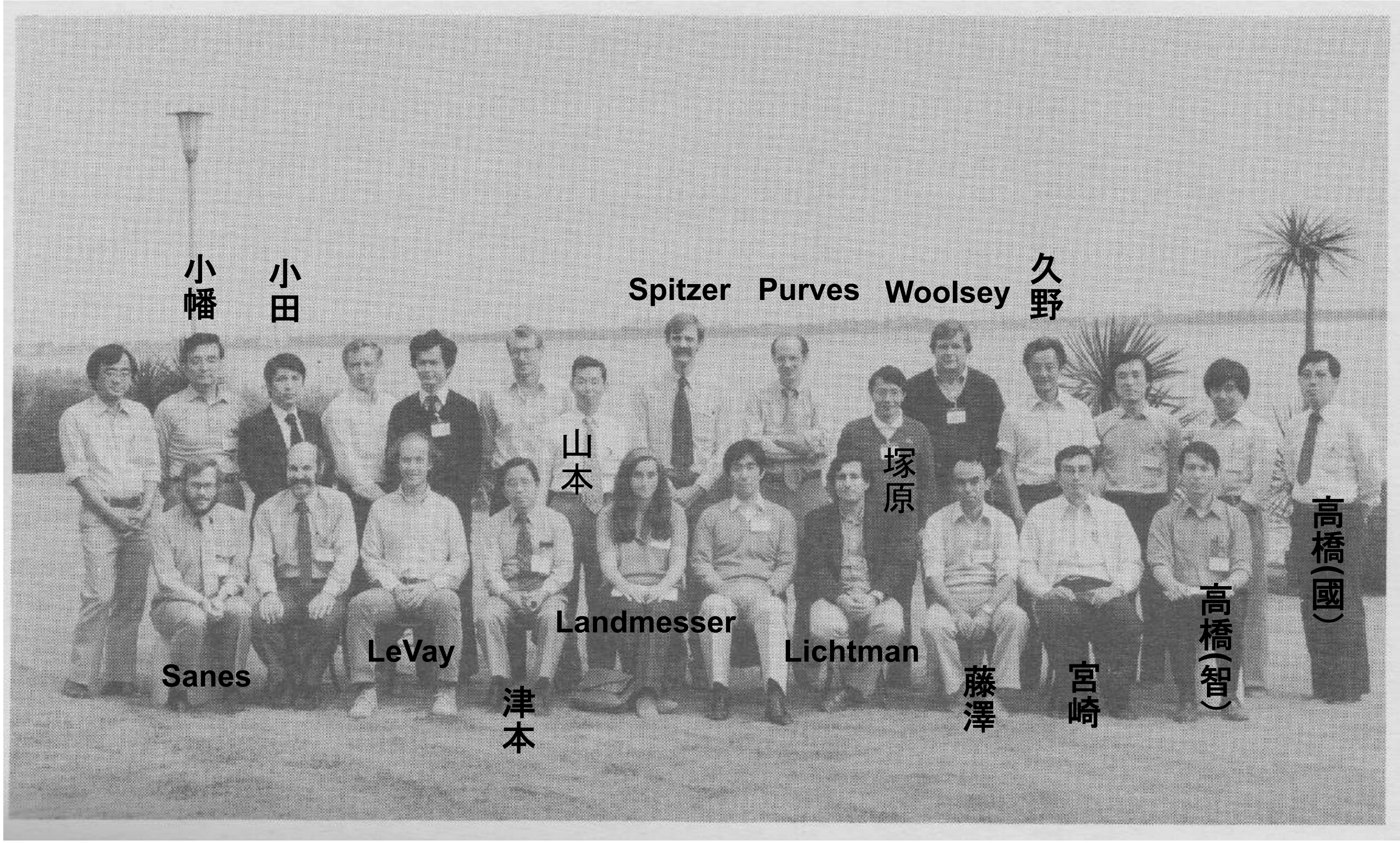
Proc. Jap. Acad. 1979,1981

J. Neurosci. 1981（他4報）

J. Physiol.(*Paris*) 1988

Exp Brain Res 1994

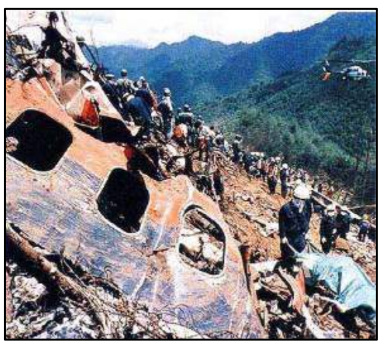
谷口シンポジウム



1982年

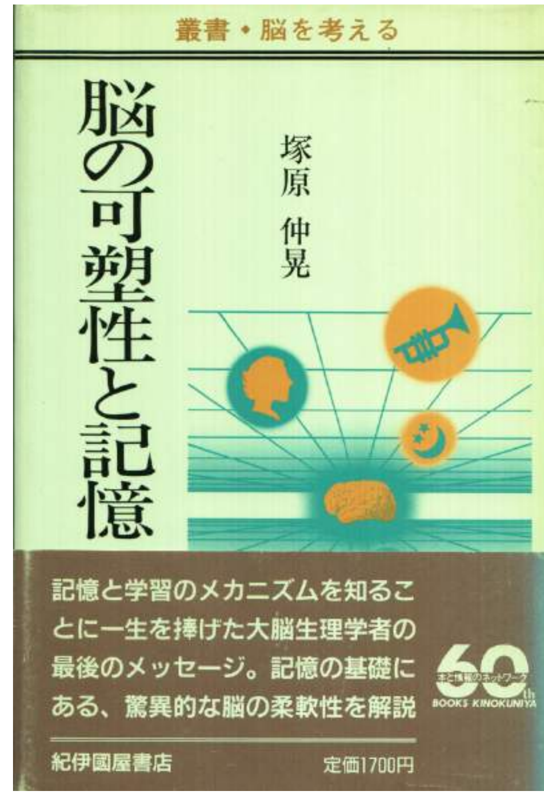
柳田スクール

Lost my mentor at 34 years old



Japan-air-line crash
(Aug. 12, 1985)

Nakaakira Tsukahara
Prof. of Osaka Univ.
& Rockefeller Univ.
（1933～1985）



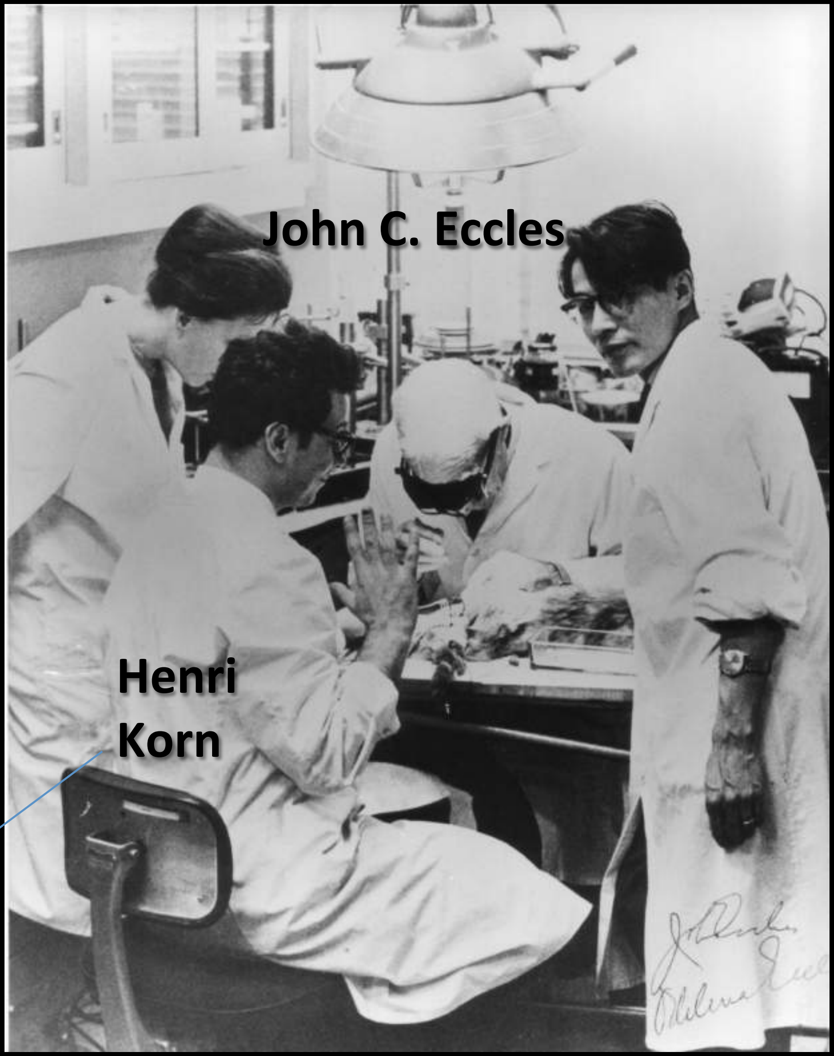
岩波現代文庫で復刻

出典（http://matome.naver.jp/odai/2140781974012046201）

Eccles' School

John C. Eccles
(Nobel Prize,
with Hodgkin and Huxley, 1963)

出典(https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/9/97/Eccles_lab.jpg)



Nakaakira Tsukahara

Henri Korn invited me to Pasteur Institute (1990)

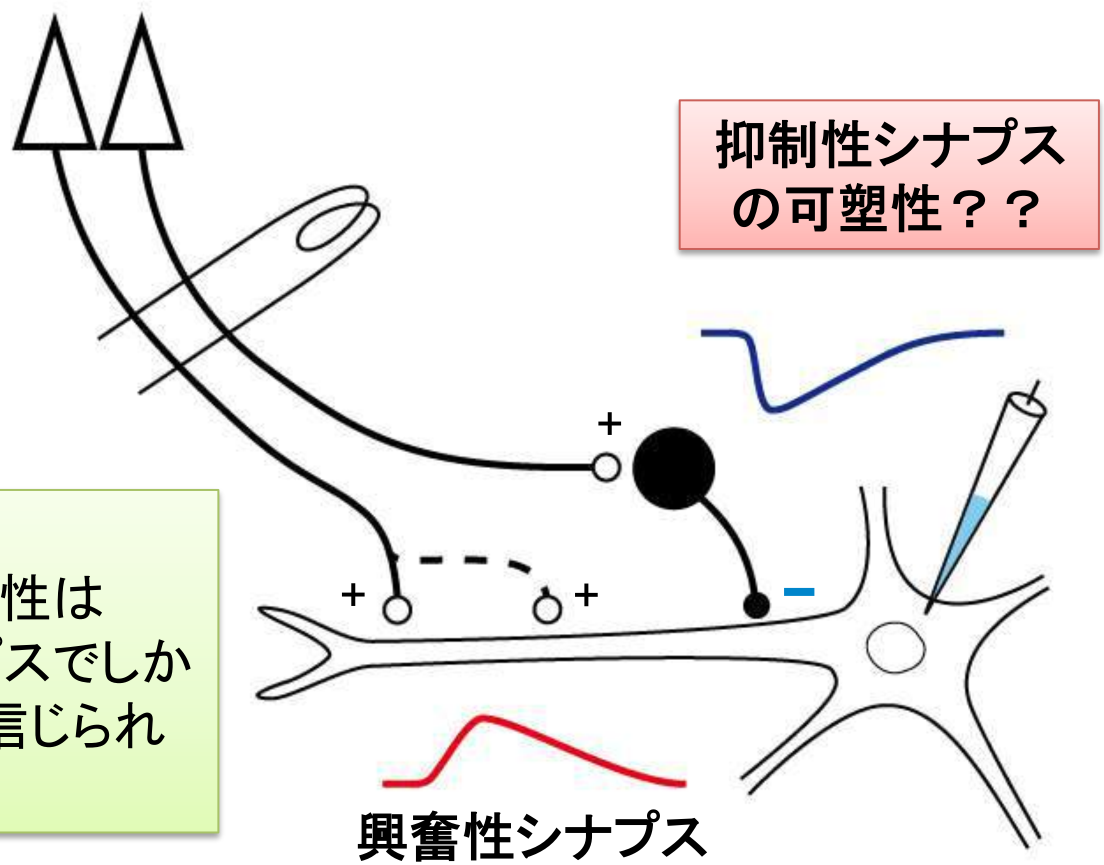
Institut Pasteur (1990~1991)

Henri Korn

Jean-Pierre Changeux

Henri Korn

抑制性シナプスの可塑性
Plasticity of Inhibitory Synapse



<u>1990年以前</u>
シナプス可塑性は
興奮性シナプスでしか
起こらないと信じられ
ていた

研究遍歴

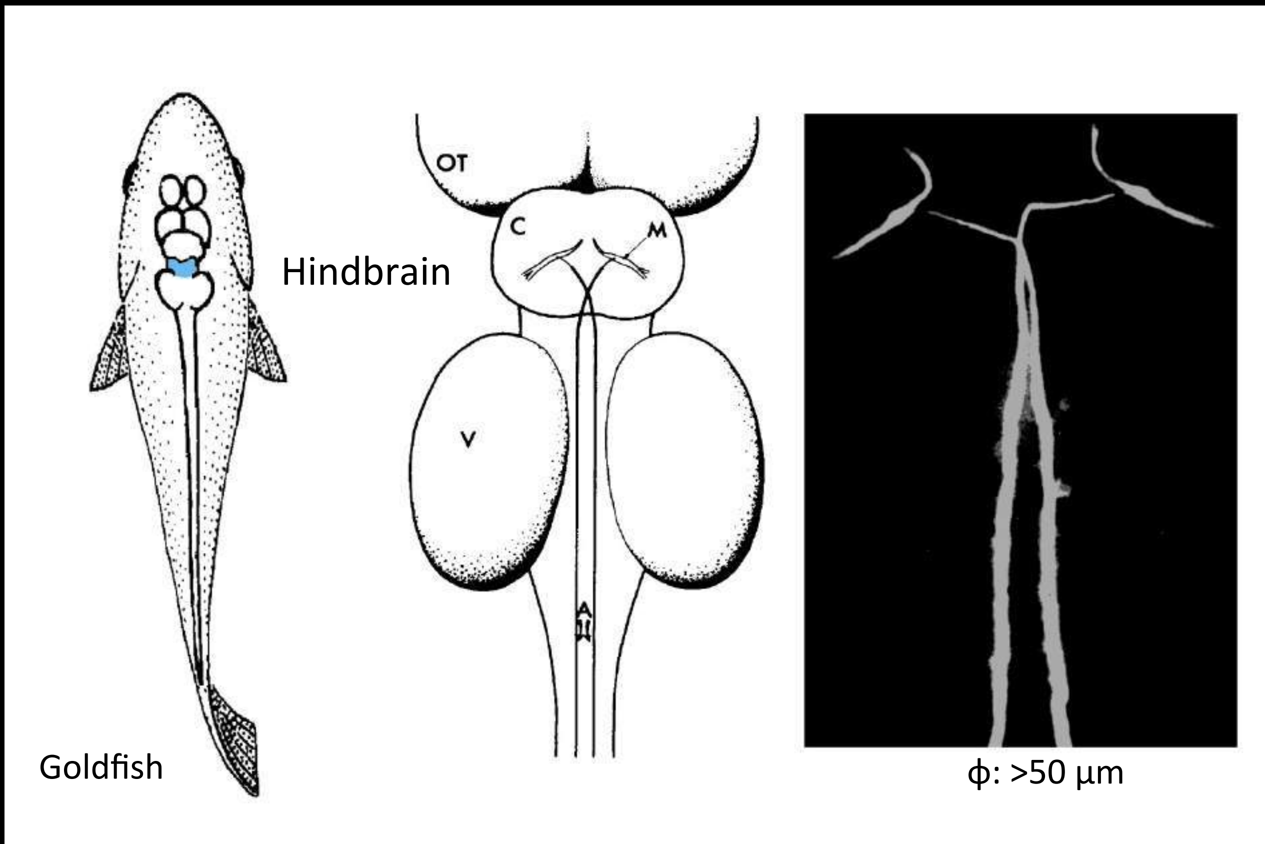
1. 歩行の小脳制御機構

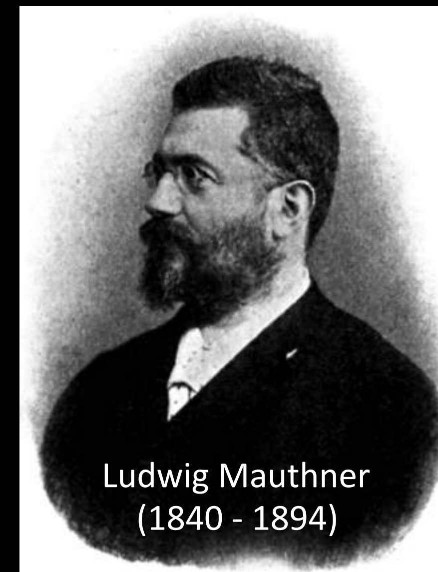
２. シナプス可塑性

（１）シナプス新生

（２）抑制性シナプスの長期増強

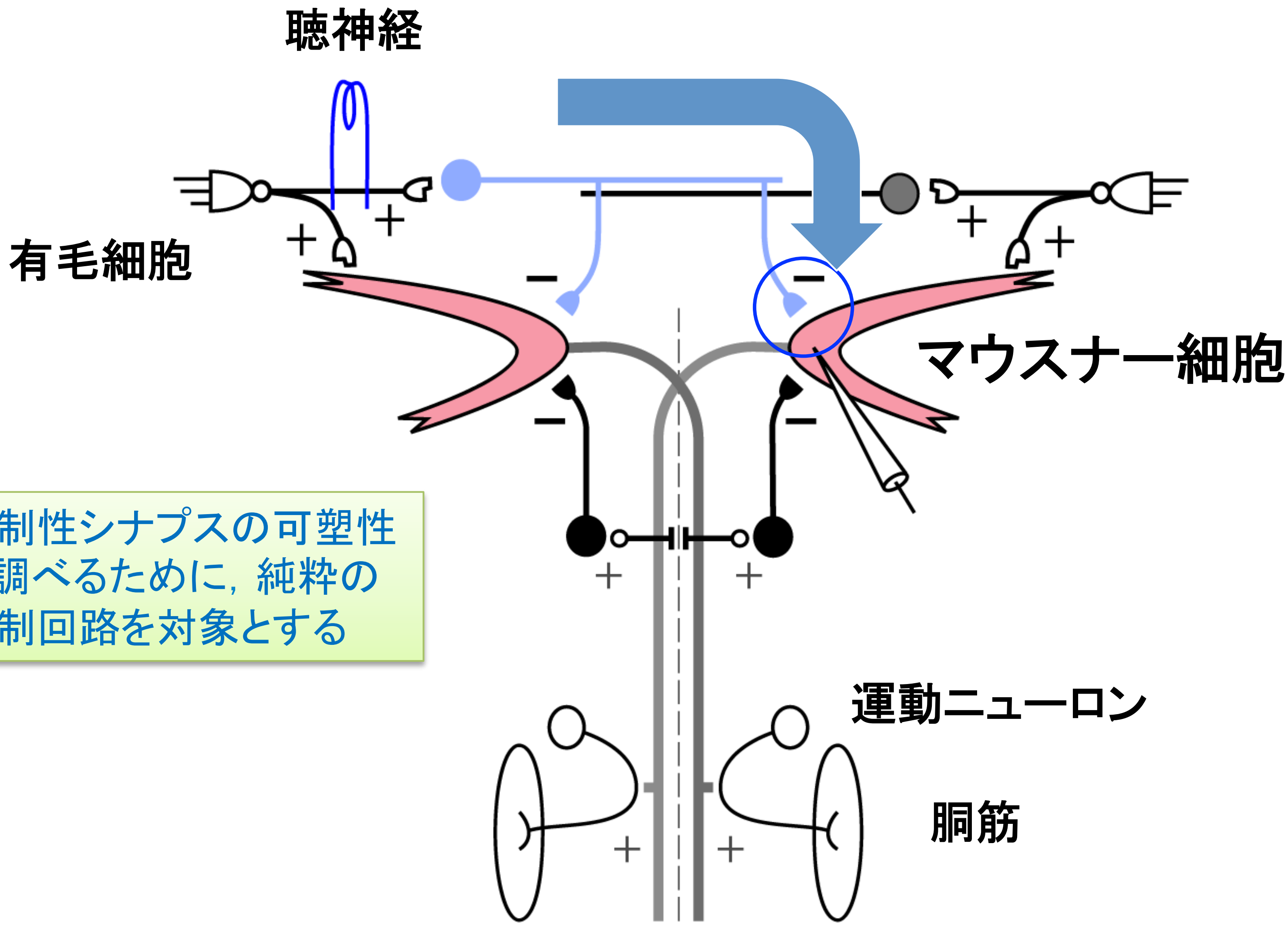
Mauthner Cells





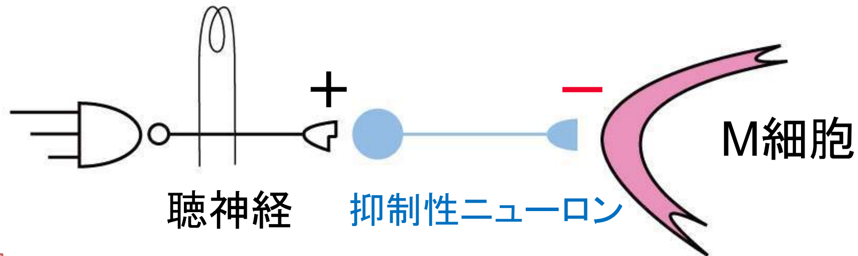
https://en.wikipedia.org/wiki/Ludwig_Mauthner

マウスナー細胞の抑制性回路



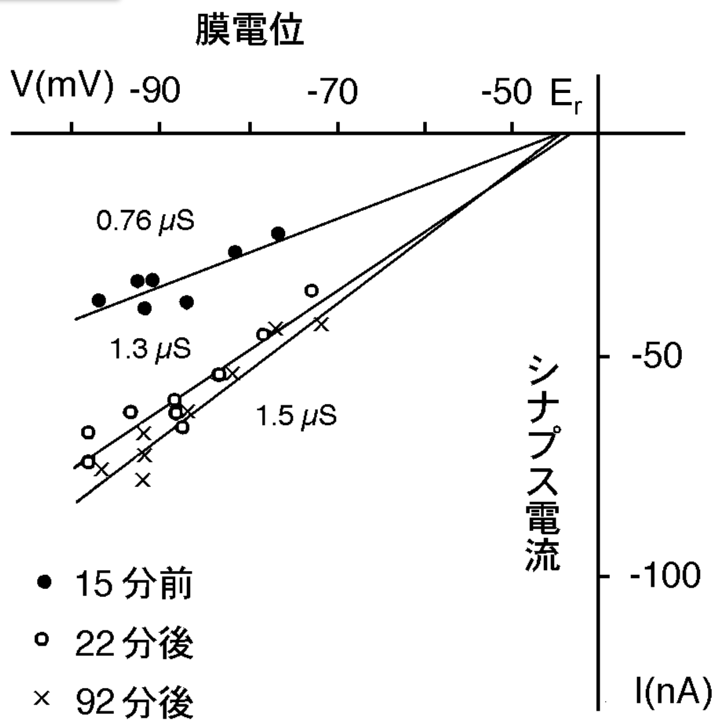
抑制性シナプスの可塑性を調べるために，純粋の抑制回路を対象とする

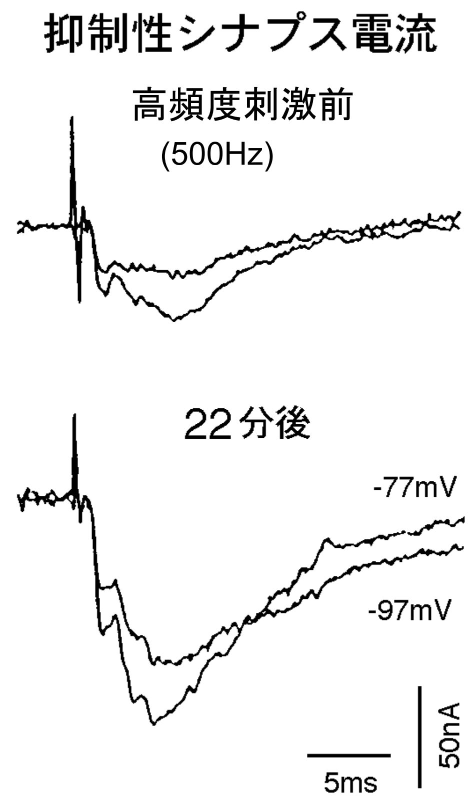
抑制性シナプス応答の長期増強
Long term potentiation of inhibitory response



$I = G_i (V_m - E_r)$

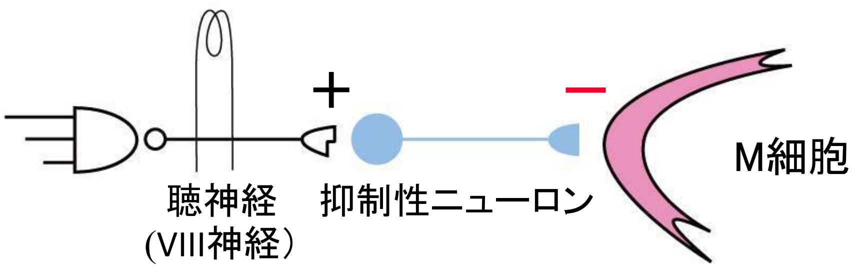
長期増強に伴い, 抑制性シナプス・コンダクタンス (G_i: 傾き)が増加

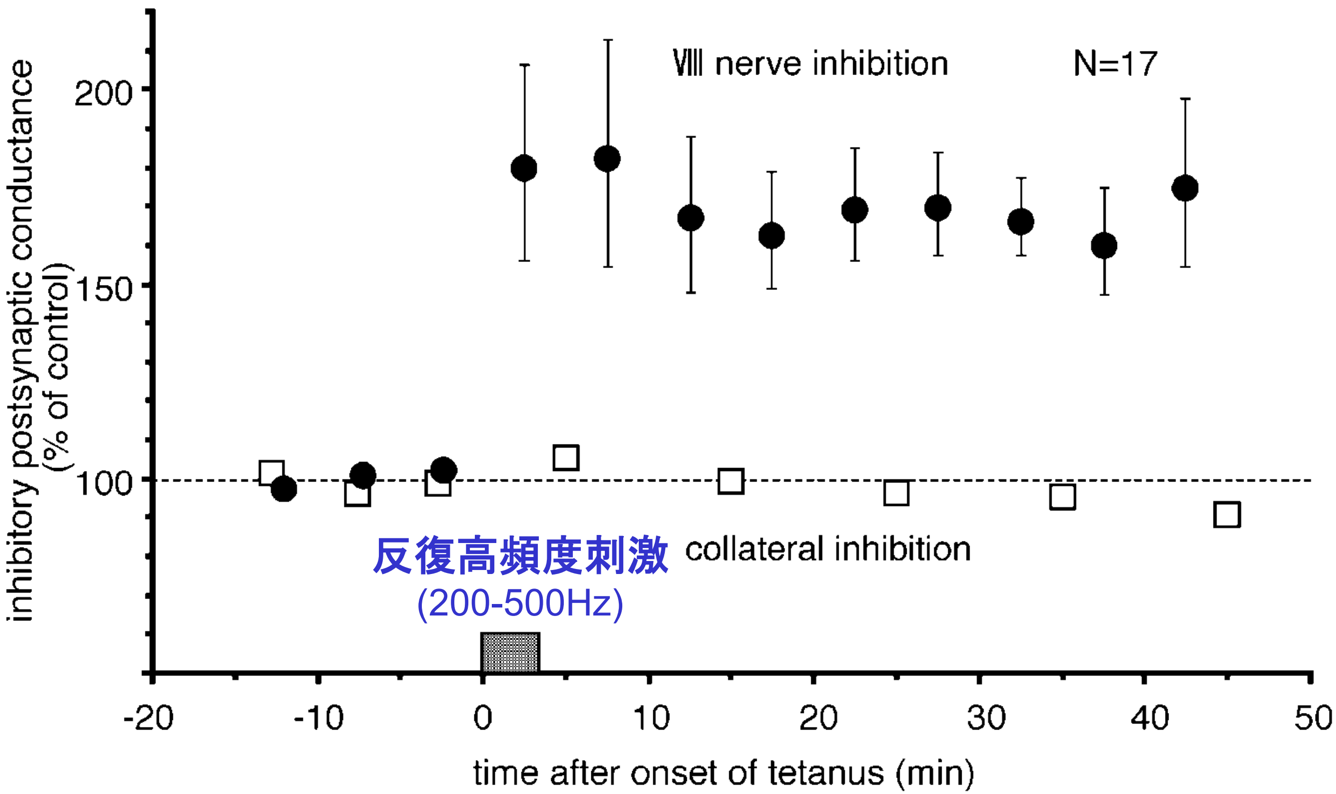




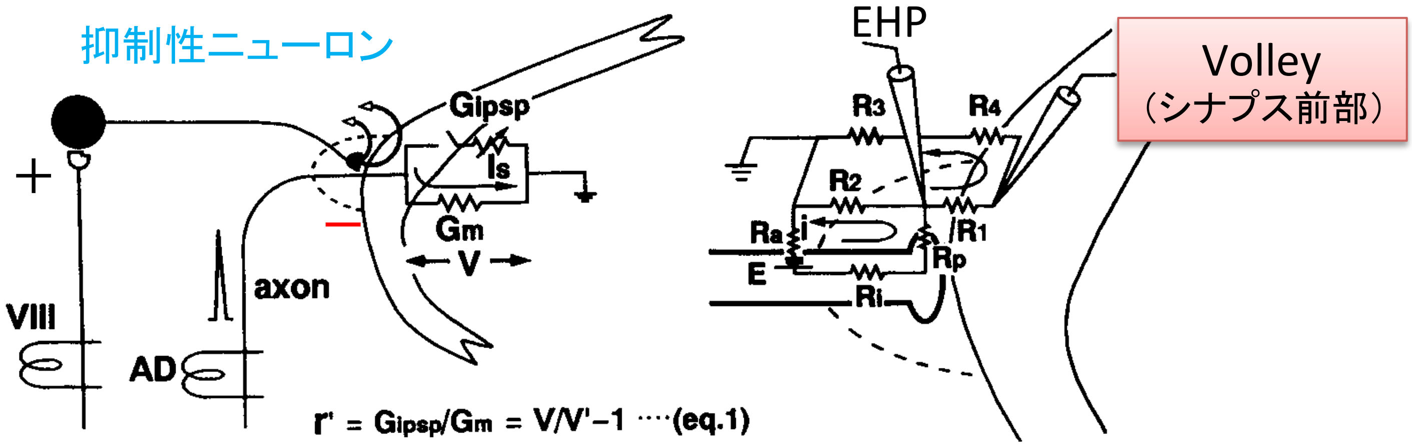
Proc. Natl. Acad. Sci. 1992

抑制性シナプス応答の長期増強
Long term potentiation of inhibitory response





抑制性シナプスが長期増強された
Potentiation at the inhibitory synapse

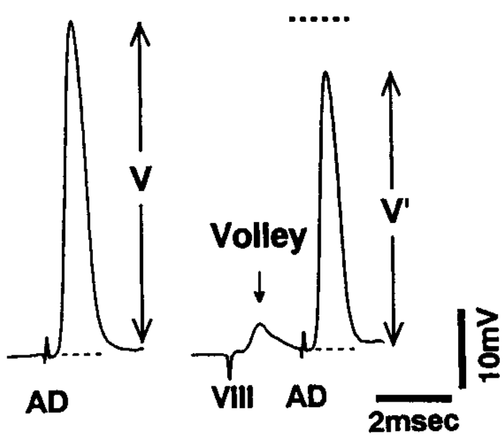


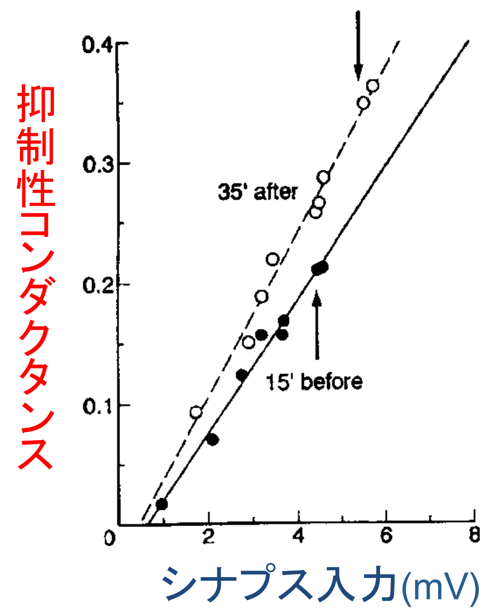
抑制性シナプスコンダクタンス
（シナプス後部）

$r' = G_{ipsp}/G_m = V/V' - 1$ ····(eq.1)

since

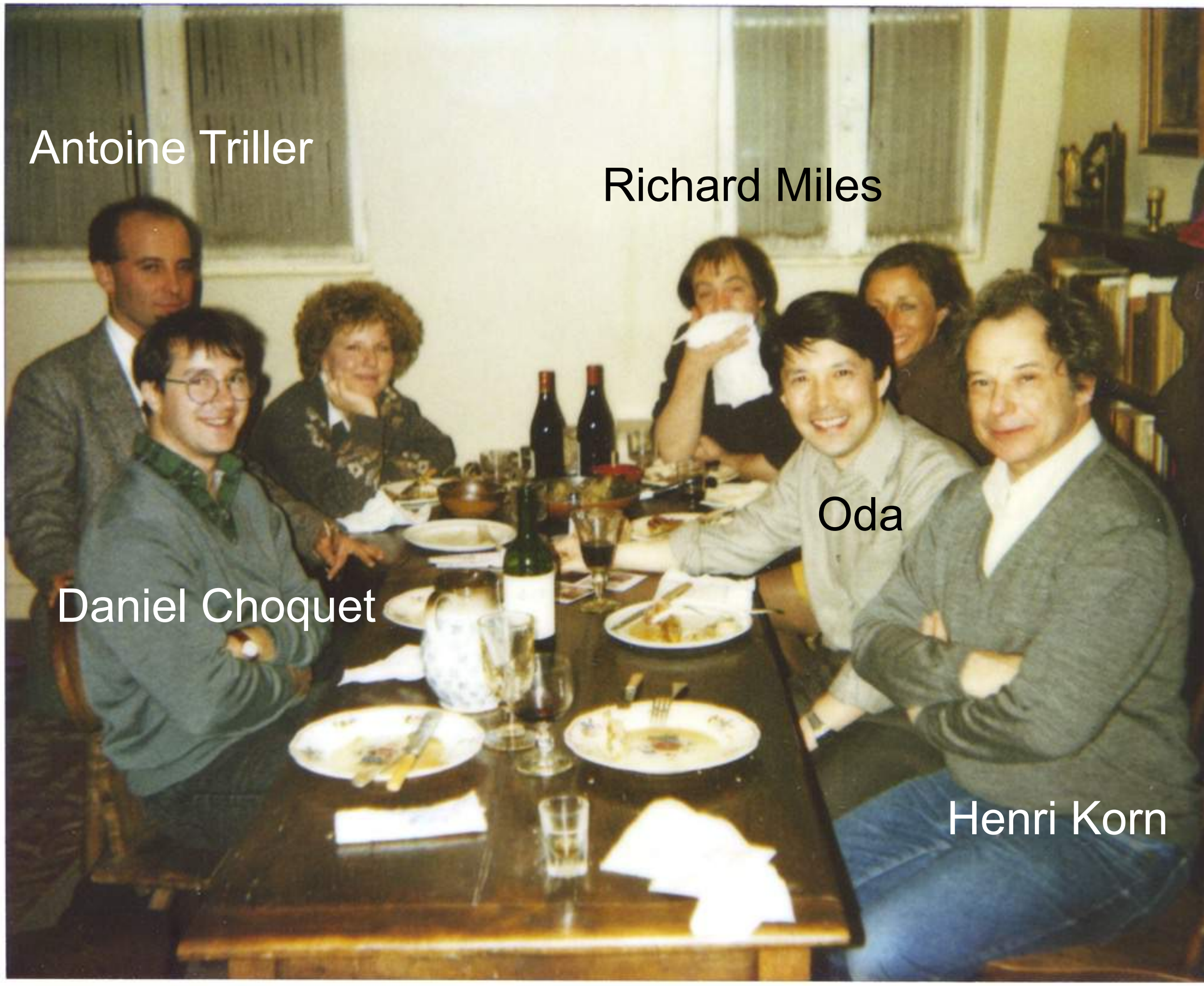
$V = I_s/G_m \quad V' = I_s/(G_m + G_{ipsp})$





Oda et al.,
J. Neurophysiol. 74: 1056-1074, 1995

Members of Korn lab



1991年3月

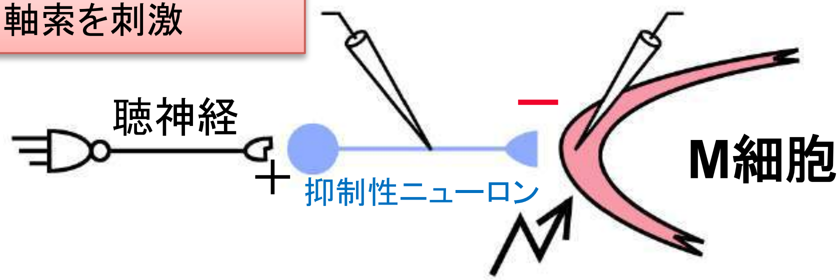
抑制性シナプスの長期増強
Long term potentiation at inhibitory synapse

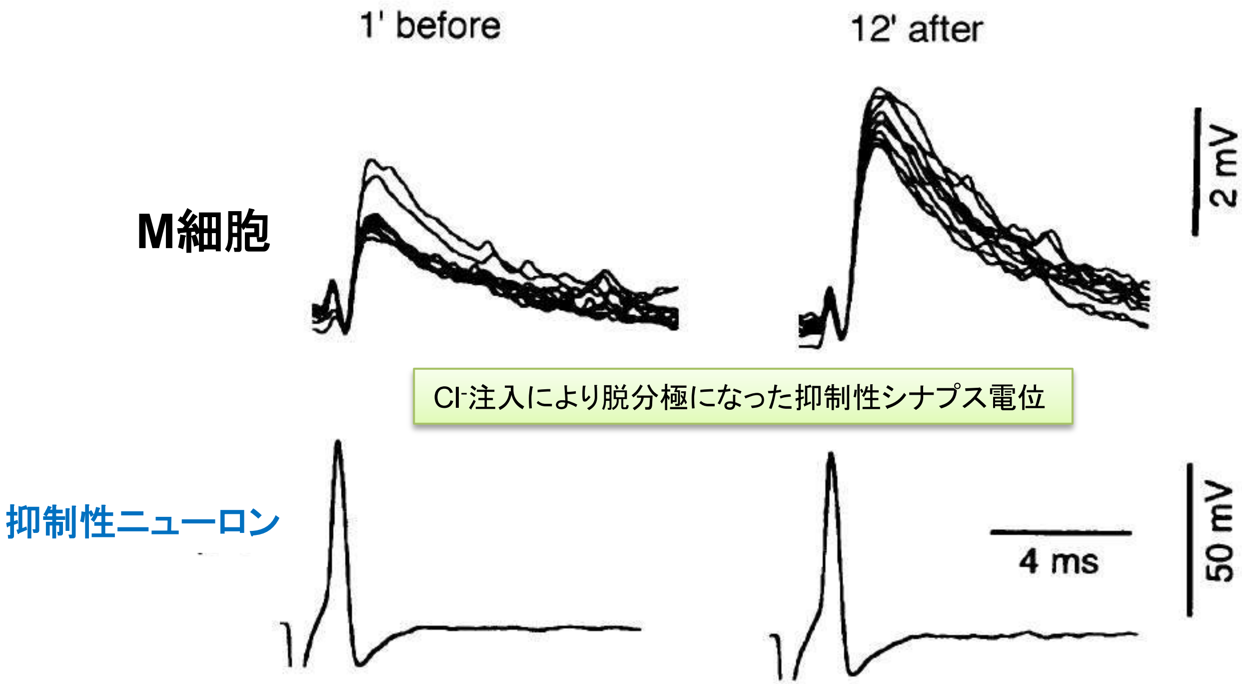
Yusuke Murayama

Chieko Suma

Stéphane Charpier

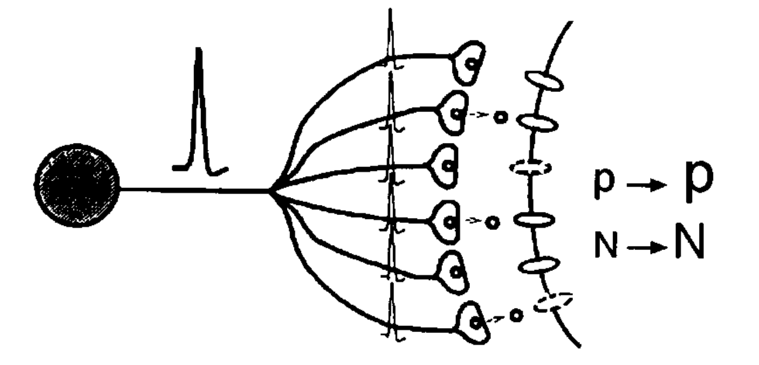
1本の抑制性ニューロン
軸索を刺激

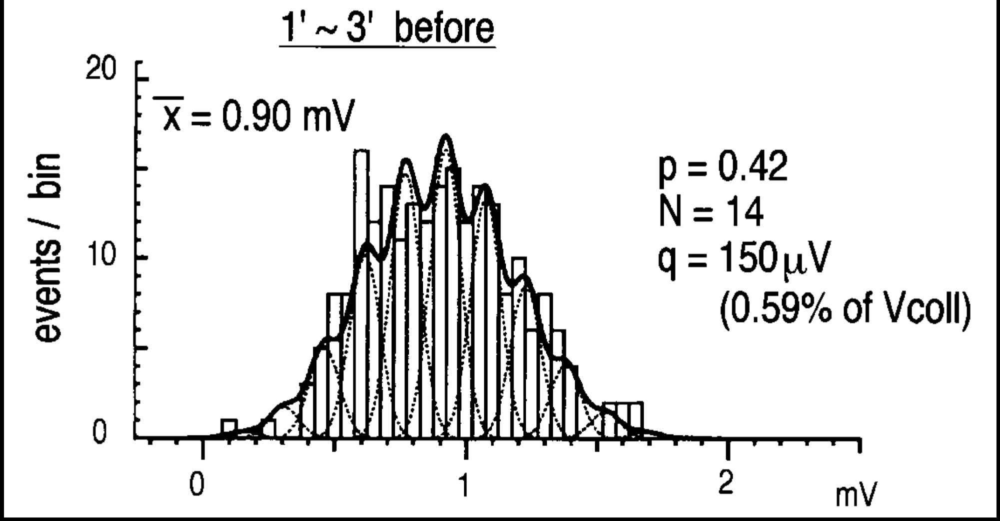


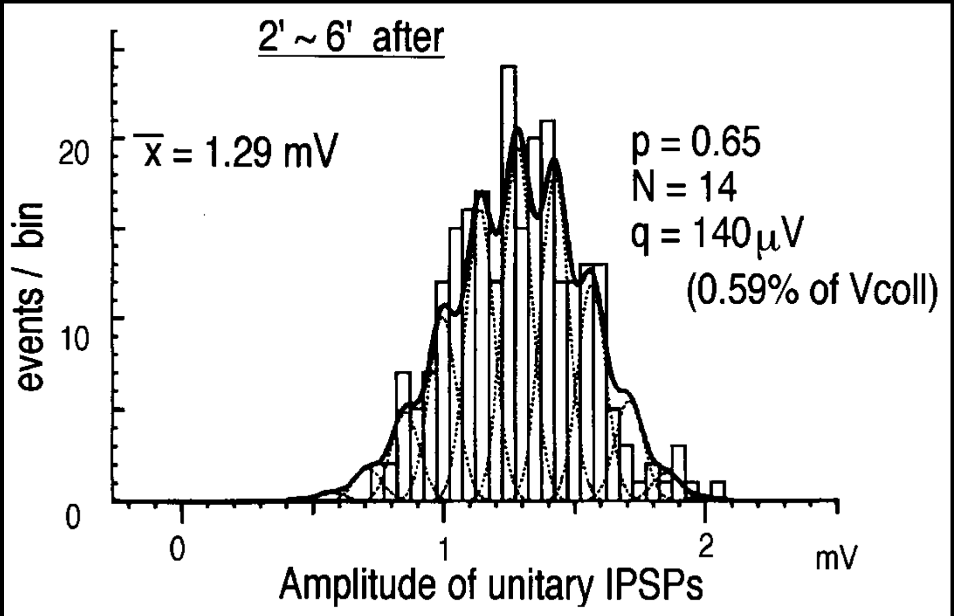


長期増強の量子解析
Quantal analysis of LTP

$$P_k = {}_N C_k \, p^k (1 - p)^{N-k}$$





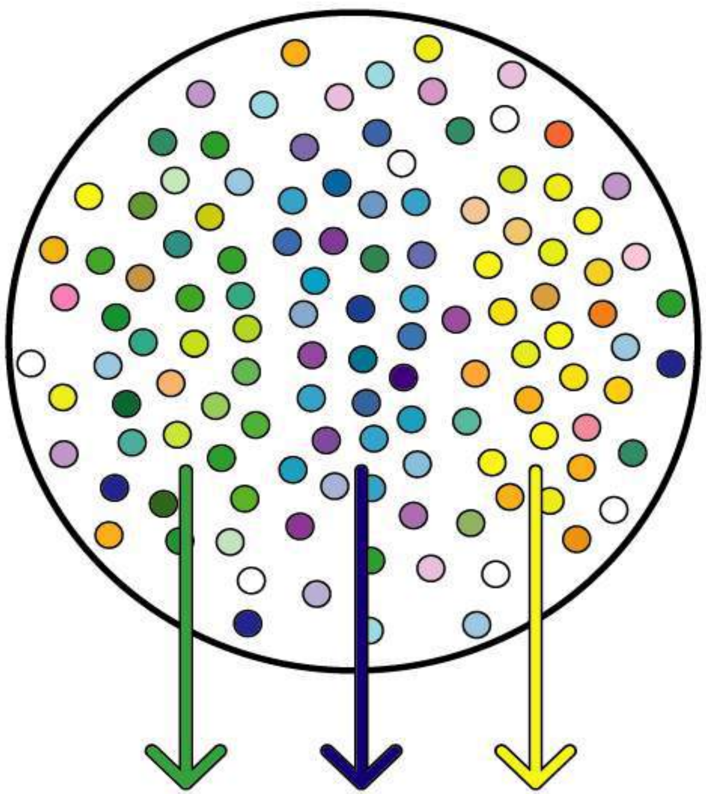


変化部位を推定
（放出確率p, シナプス数Nの増加）

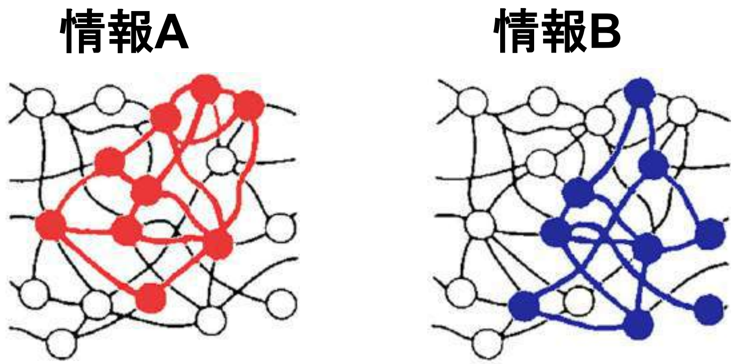
Oda, Charpier, Murayama, Suma, Korn
J. Neurophysiol. 74: 1056-1074, 1995

脳を構造単位(ニューロン)から理解する

1. ニューロン集団が情報表現の単位となる場合



Cell Assembly
Hebb (1949)



- 情報量が多く, S/N比が高い
- 単一のニューロン活動と情報表現の関係を求めることは不可能

多くのニューロンが
同時に働いていて，
それぞれの活動の
相関・状態が重要

しかし，多くの場合

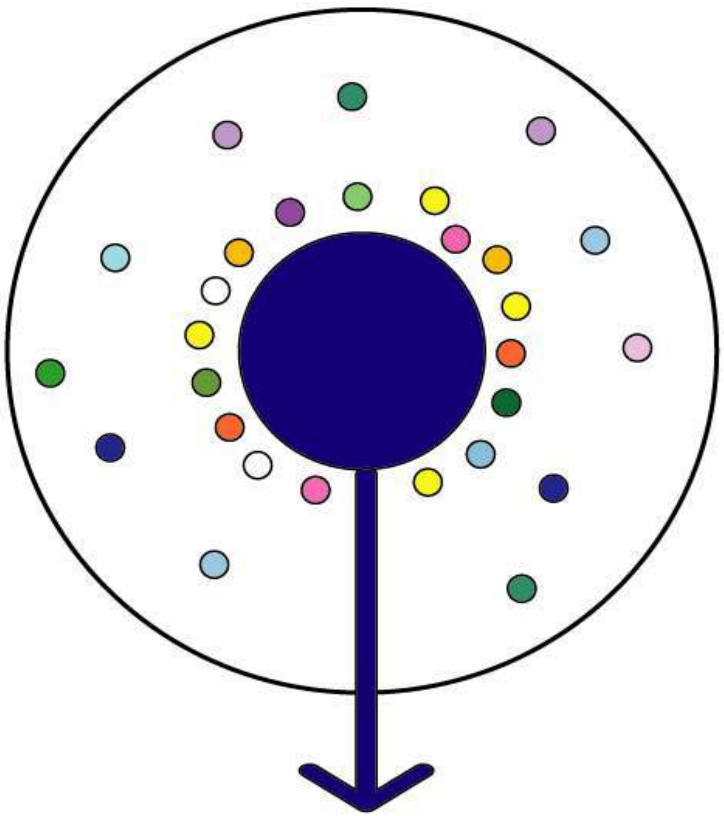
限られた数のニューロンの
振る舞いしかとらえ得ない

そこで，

少数のニューロンが
決定的な役割を果たす
学習行動を調べれば良い

脳を構造単位(ニューロン)から理解する

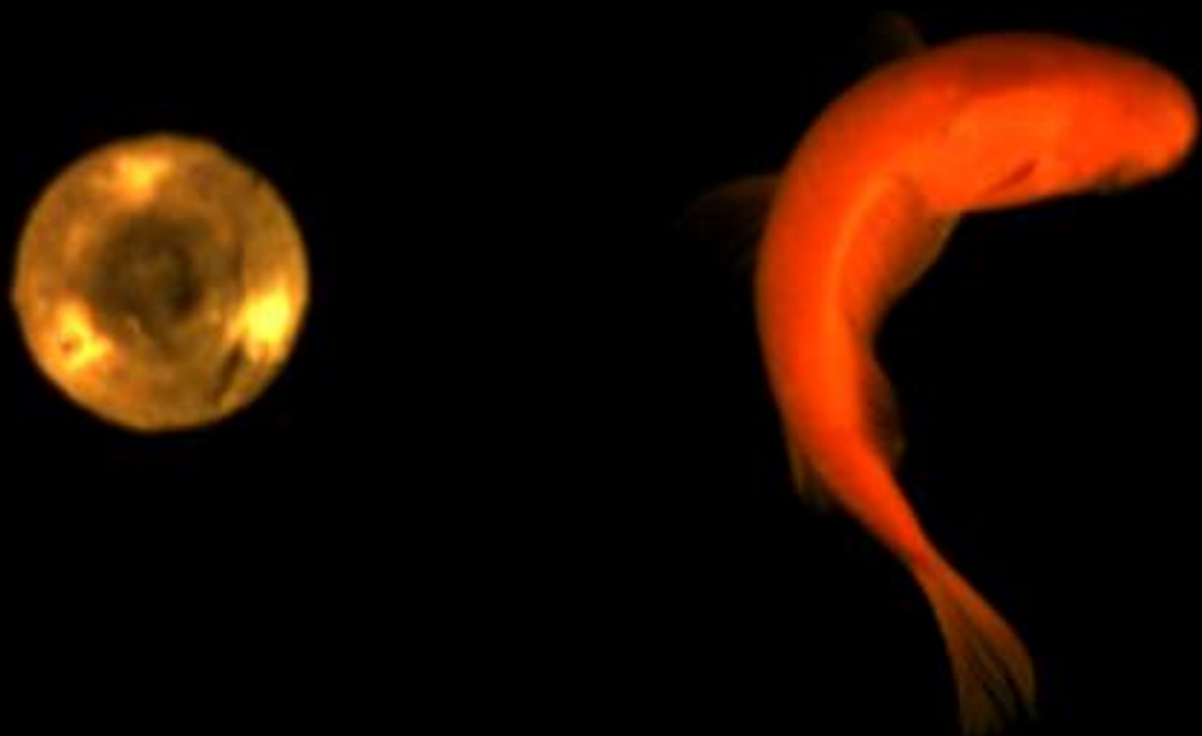
2. 単一ニューロンが決定的な役割を果たす場合



情報量が少なく，一般にS/N比が低いが，

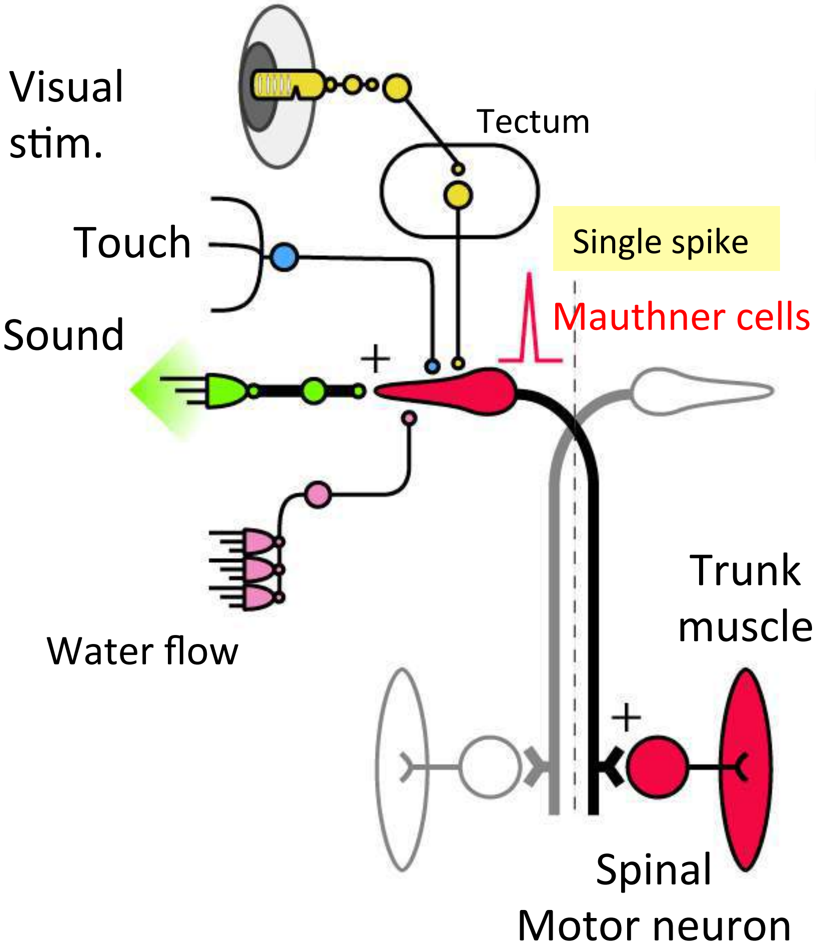
単一ニューロンの振る舞いとその機能を結びつけることができる(？)

キンギョの逃避運動

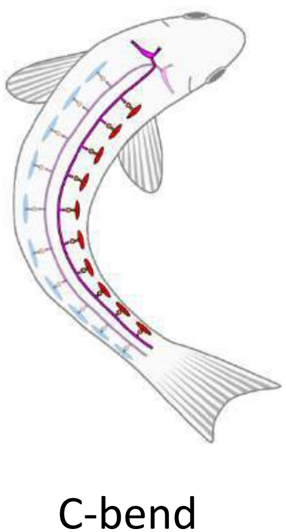


Principal circuits for fish escape

Mauthner (M) cells: paired giant reticulospinal neurons in hindbrain



A tight link between the M-cell firing and escape



(1) A spiking of M-cell precedes the escape (Zottoli, 1977; Eaton et al., 1982, 1988)

(2) Stimulation of M-cell produces the initial phase of escape (Nissanov et al., 1990)

研究遍歴

1. 歩行の小脳制御機構

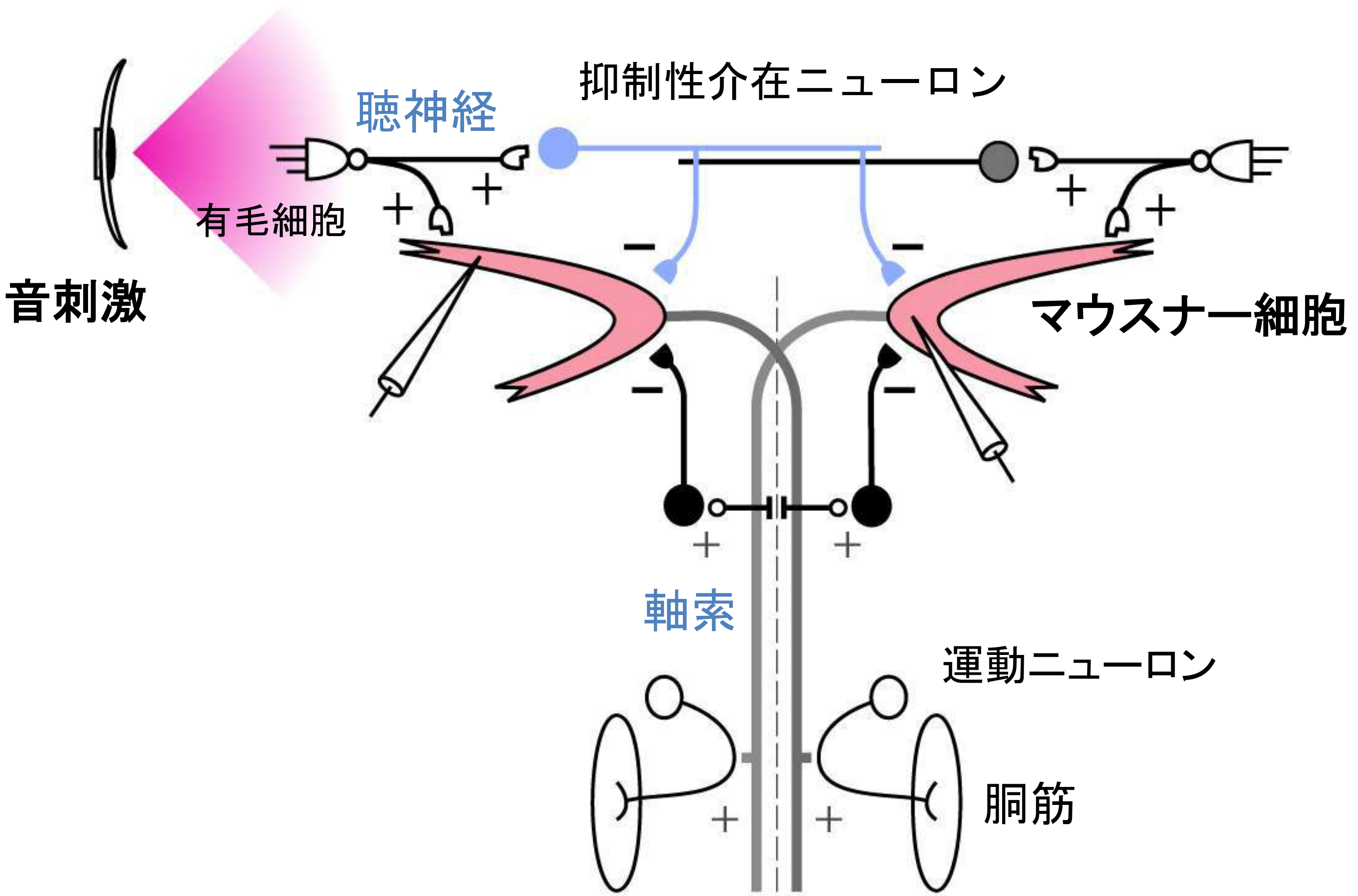
2. シナプス可塑性

（1）シナプス新生

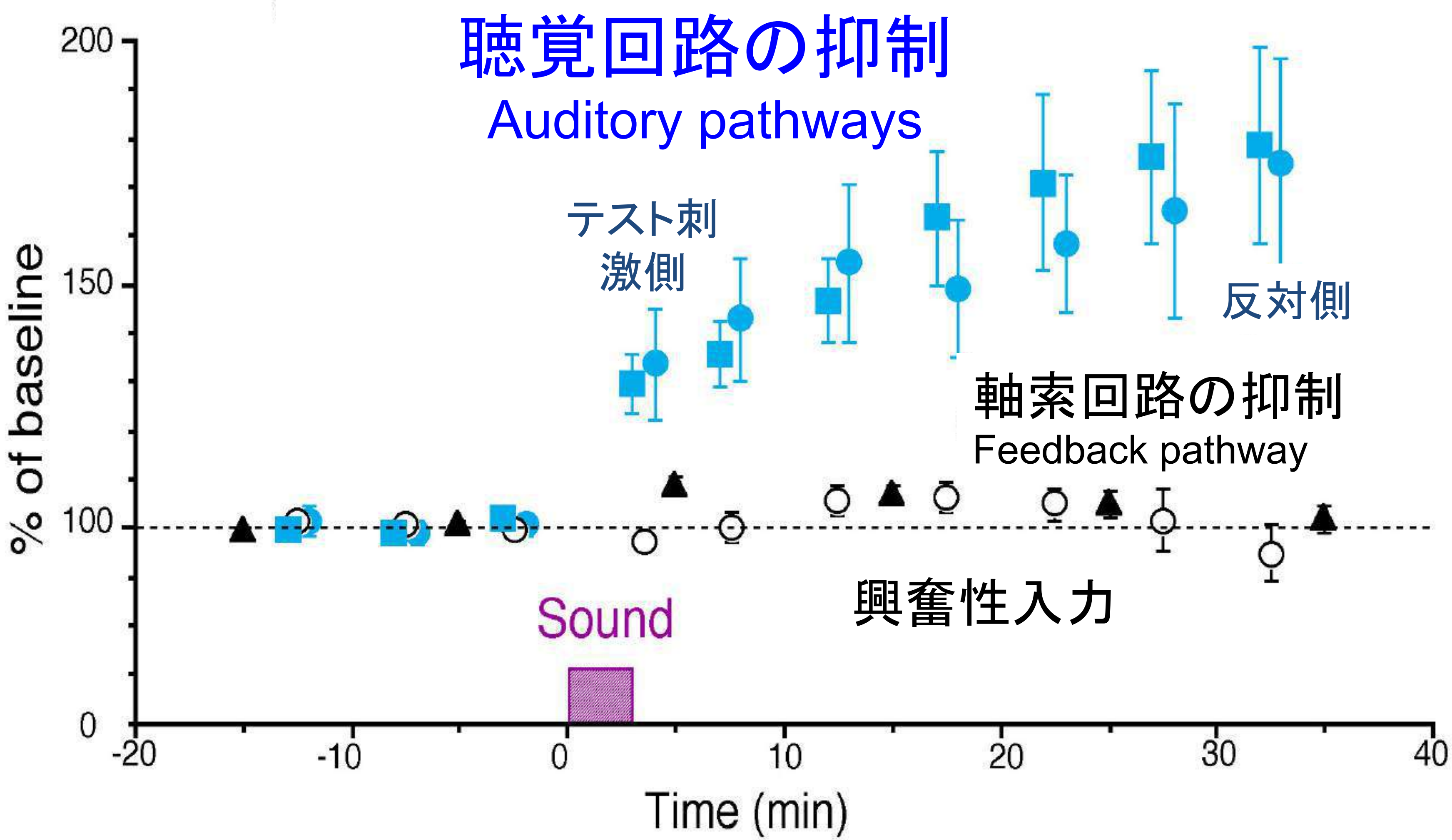
（2）抑制性シナプスの長期増強

（3）学習を担うシナプス可塑性

音刺激による長期増強
Sound stimulus induced LTP



音刺激で誘導された抑制性長期増強
Sound stimulus induced inhibitory LTP in auditory pathway

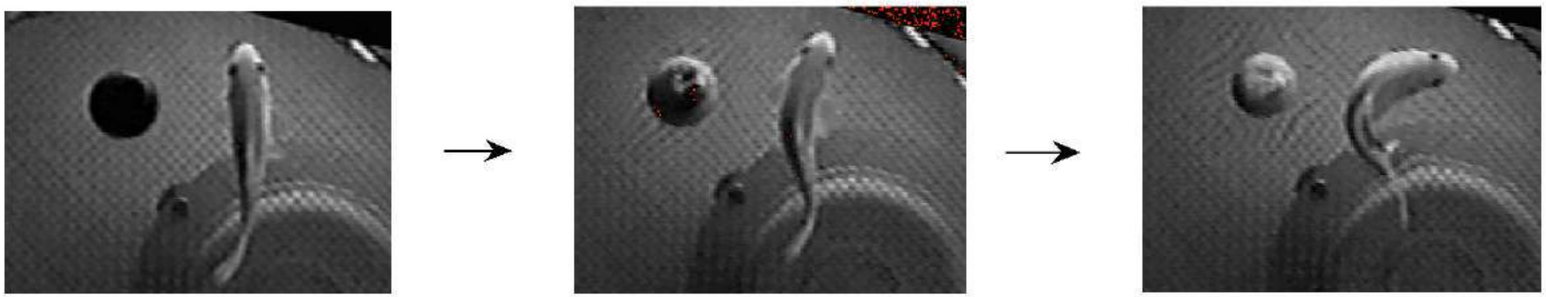


Oda et al. ***Nature*** 1998

逃避運動の長期抑圧

Control

0ms (ball hits the water) | 15ms | 30 ms

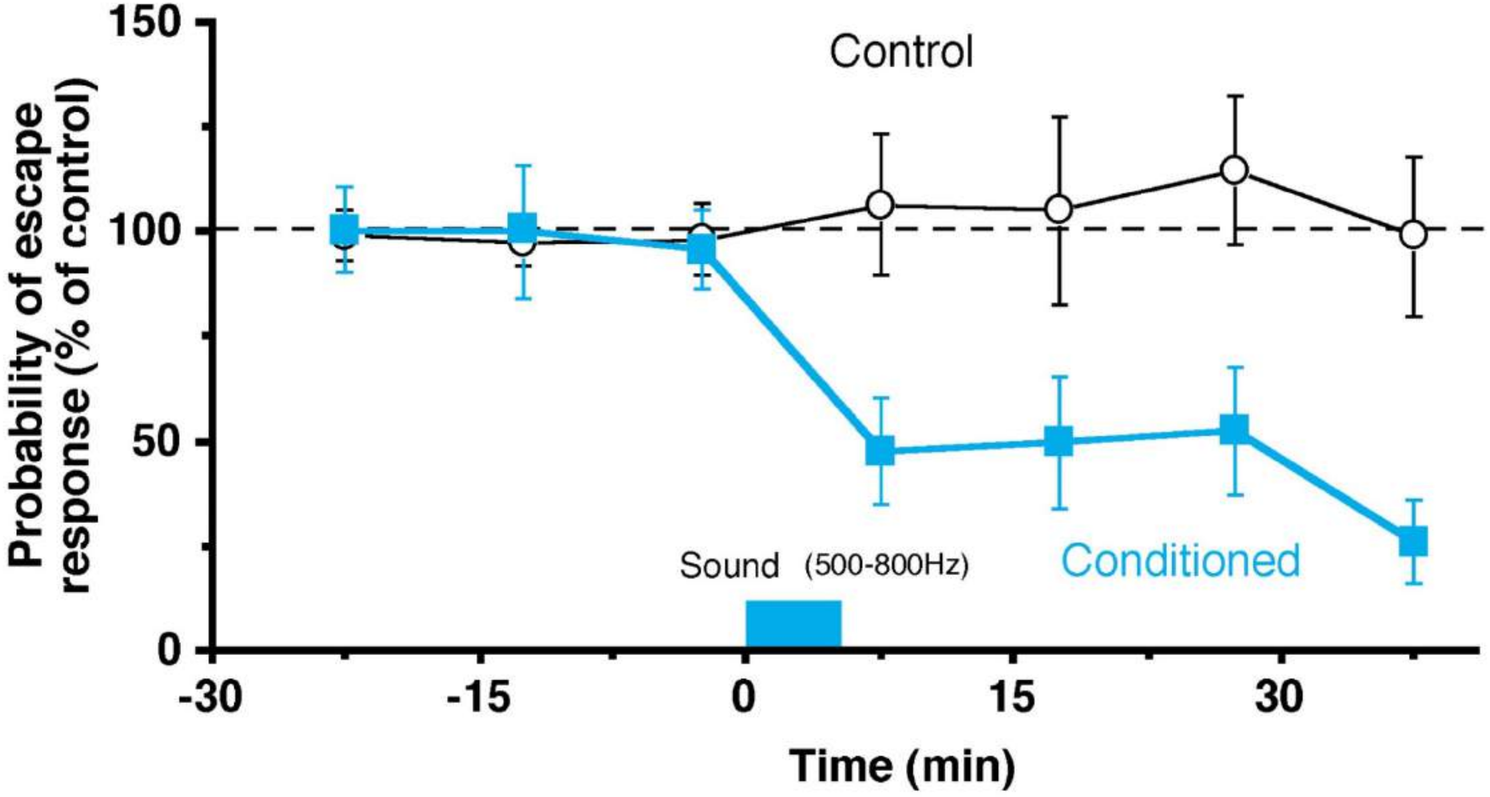


Conditioned (26' after)

0ms | 15ms | 30 ms

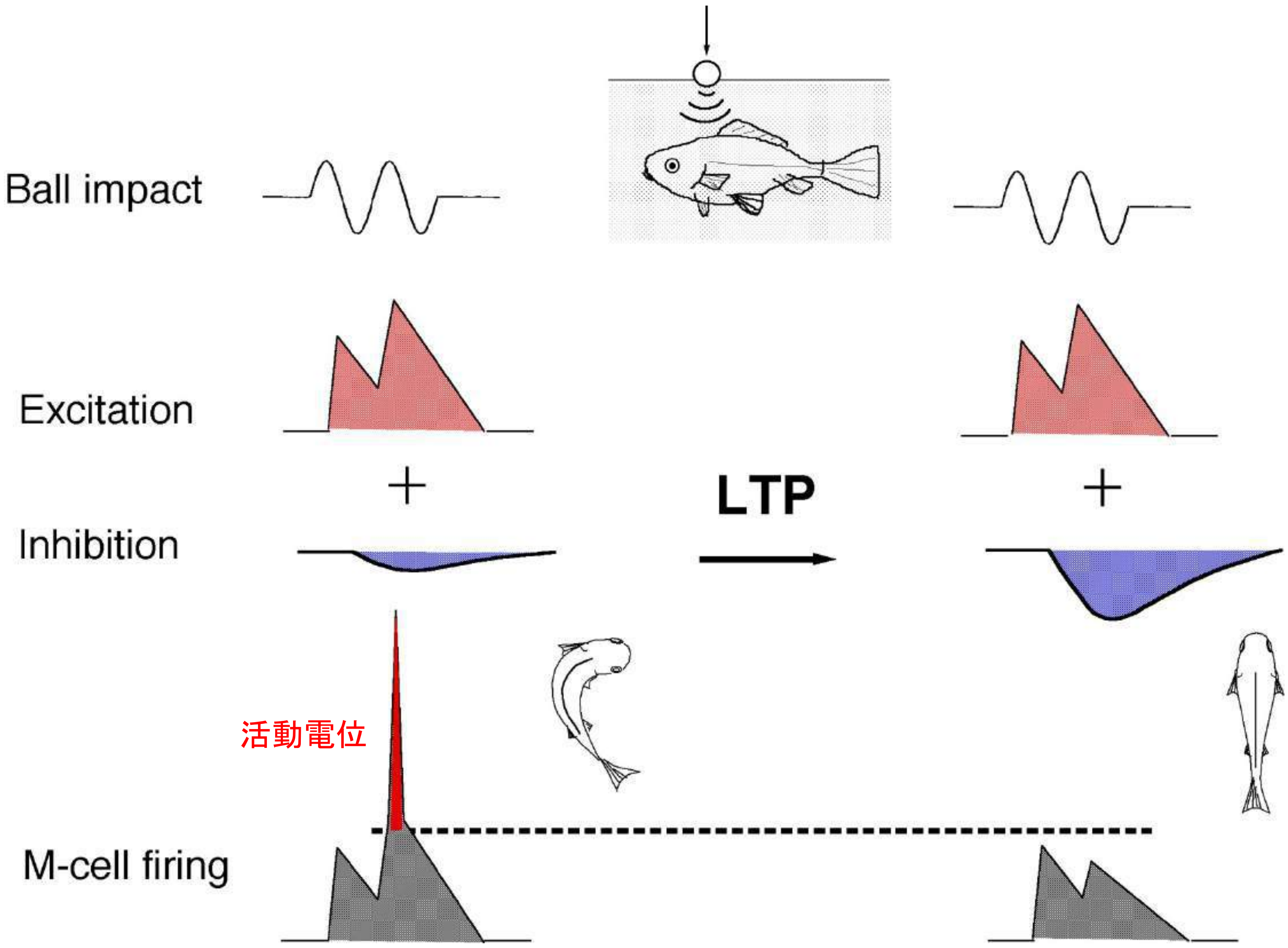
逃避運動の長期抑圧
Long term desensitization of escape behavior

マウスナー細胞の抑制性シナプスの長期増強に対応して,
逃避運動が長期間抑圧される

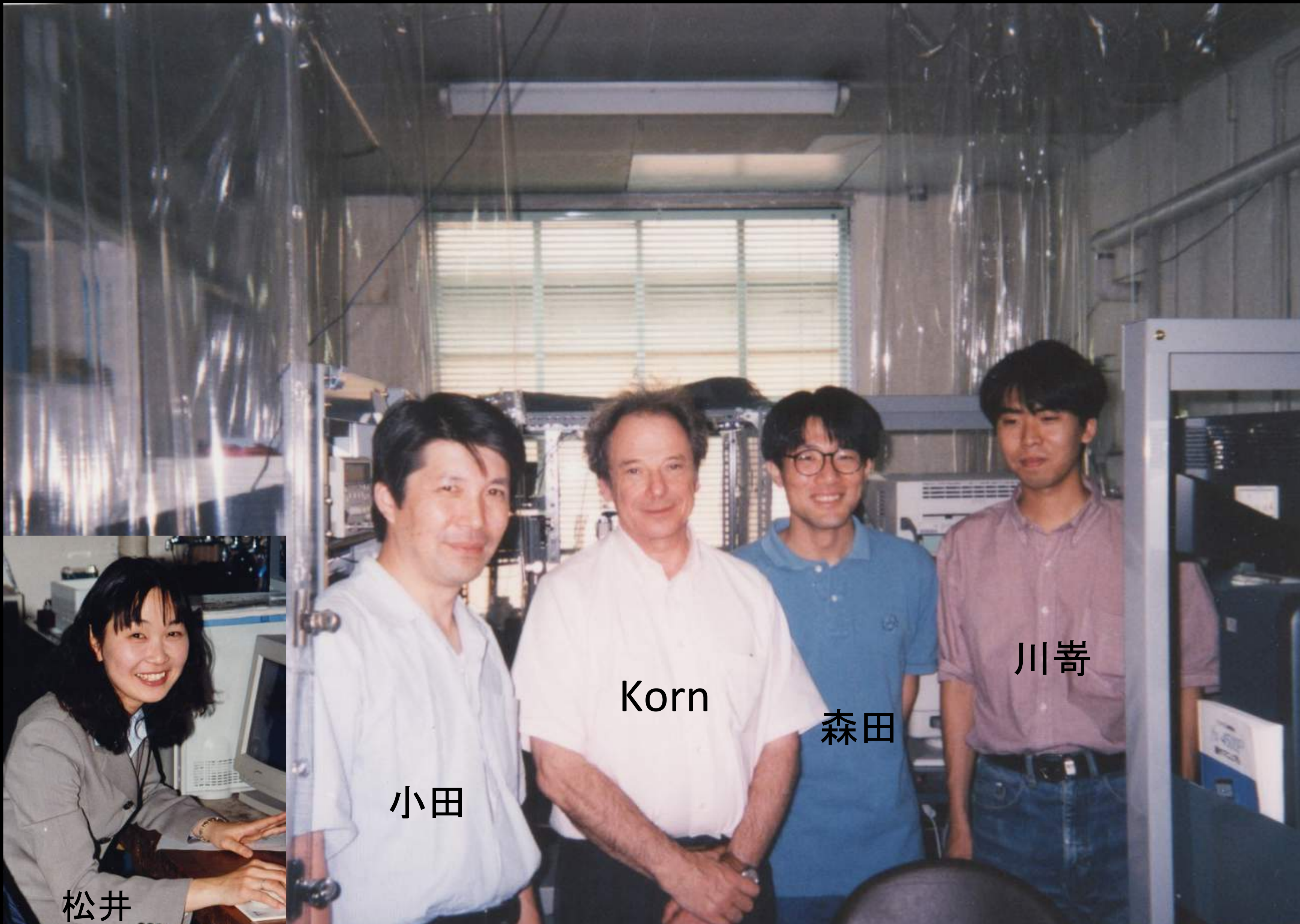


Oda et al. ***Nature*** 394:182-185, 1998

シナプス伝達の長期増強と学習の関係
A link between synaptic potentiation and behavioral learning



1995年(大阪大学実験室)



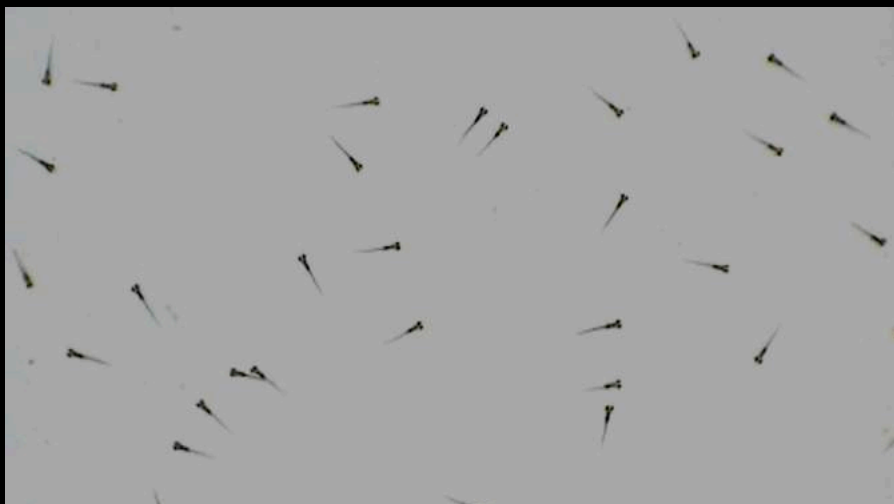
大阪大学の研究メンバー

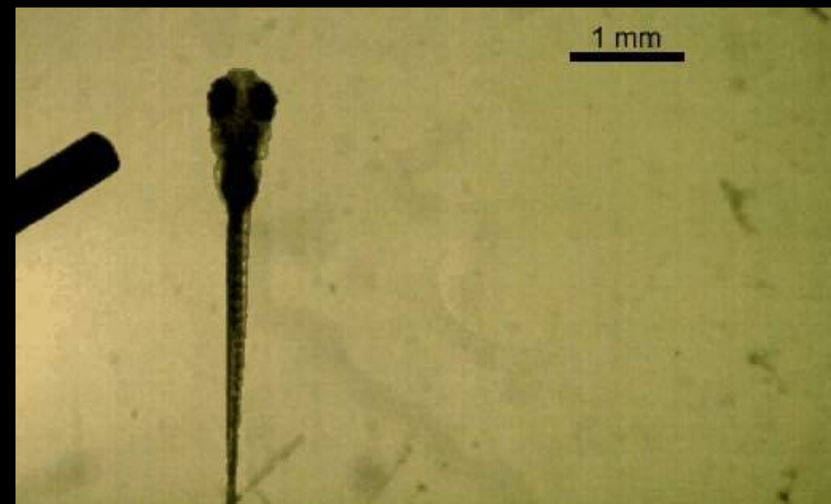
2005年3月

名古屋大学の最初の研究室メンバー

2005年4月

Zerafish escape behavior





5 dpf

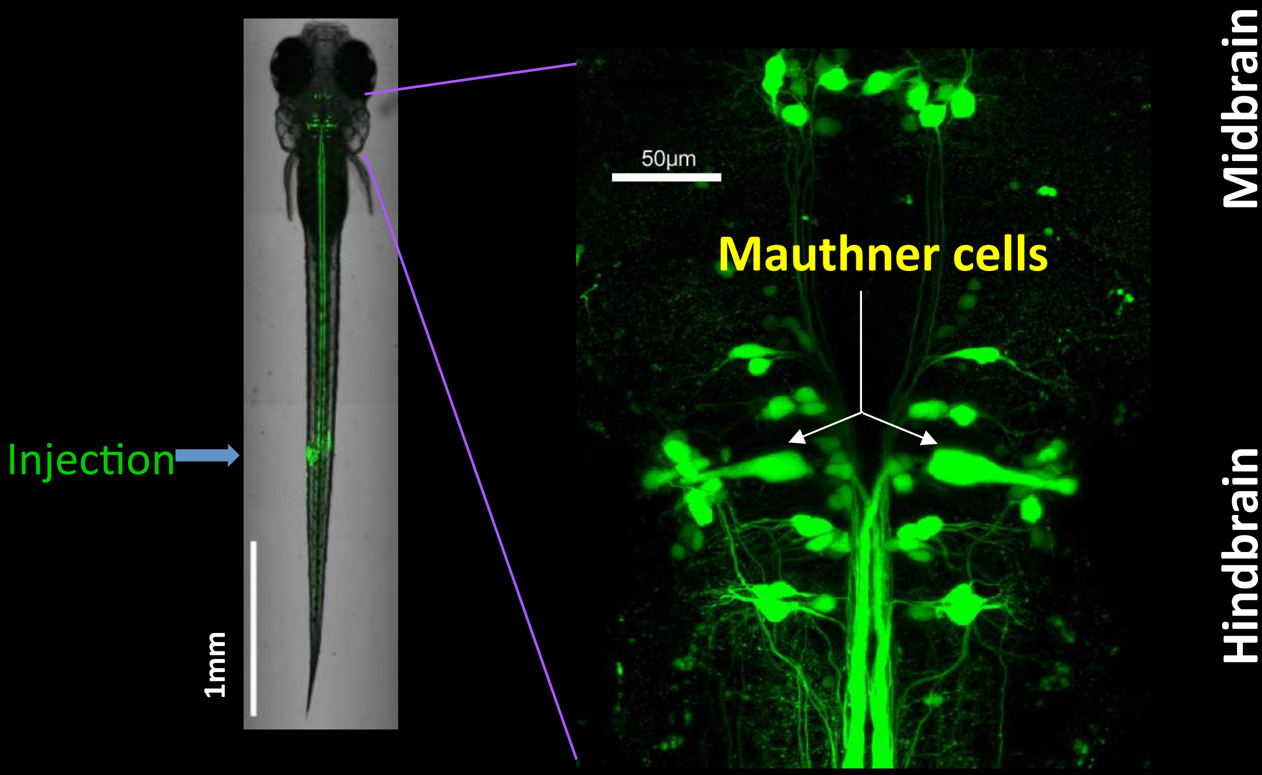
Acoustically evoked fast escape of larval zebrafish

(x1/9)

Sensory perception → Processing in the CNS → Motor output

Mauther cells in zebrafish

Reticulospinal neurons in hindbrain and midbrain



27 types
100 neurons
(one side)

研究遍歴

1. 歩行の小脳制御機構

2. シナプス可塑性

（1）シナプス新生

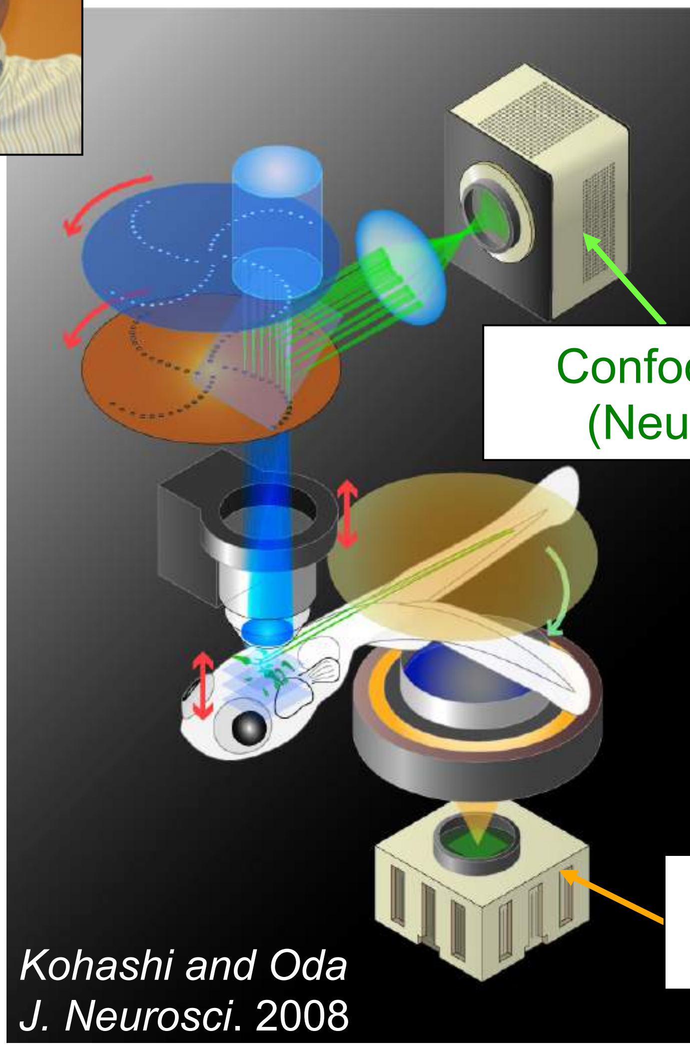
（2）抑制性シナプスの長期増強

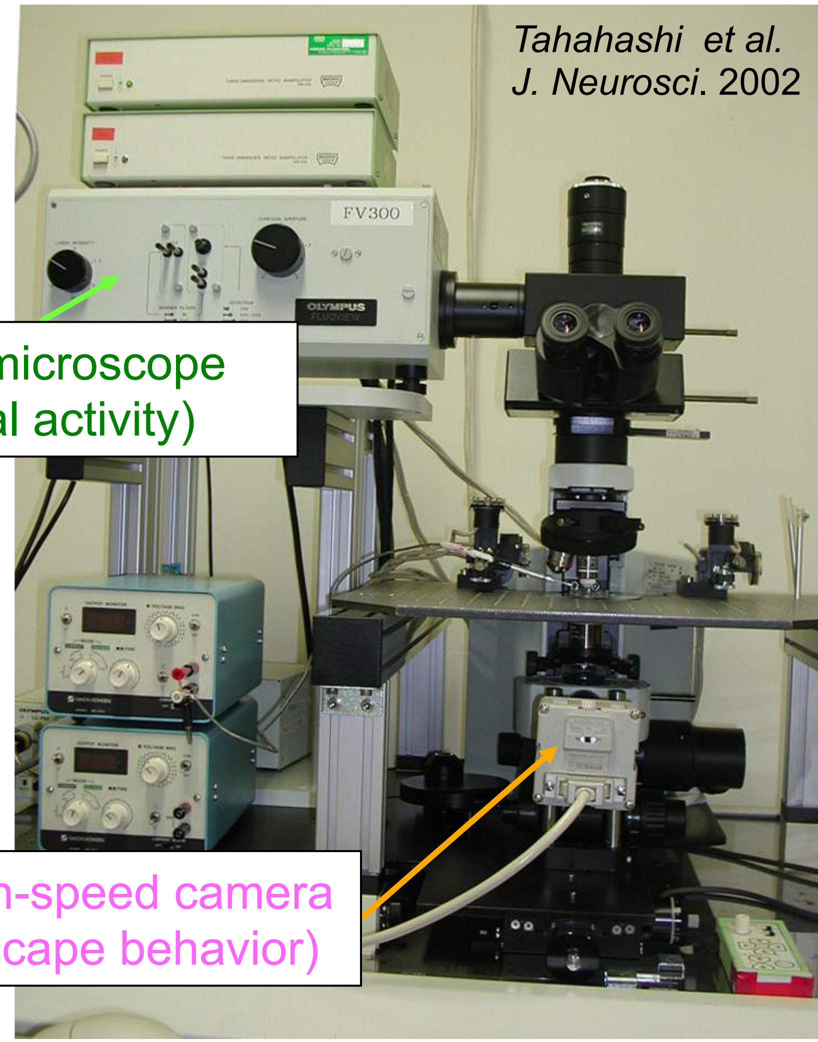
（3）学習を担うシナプス可塑性

3. 運動中のニューロン活動：多重回路

Calcium imaging of hindbrain neurons in behaving fish

Tsunehiko Kohashi



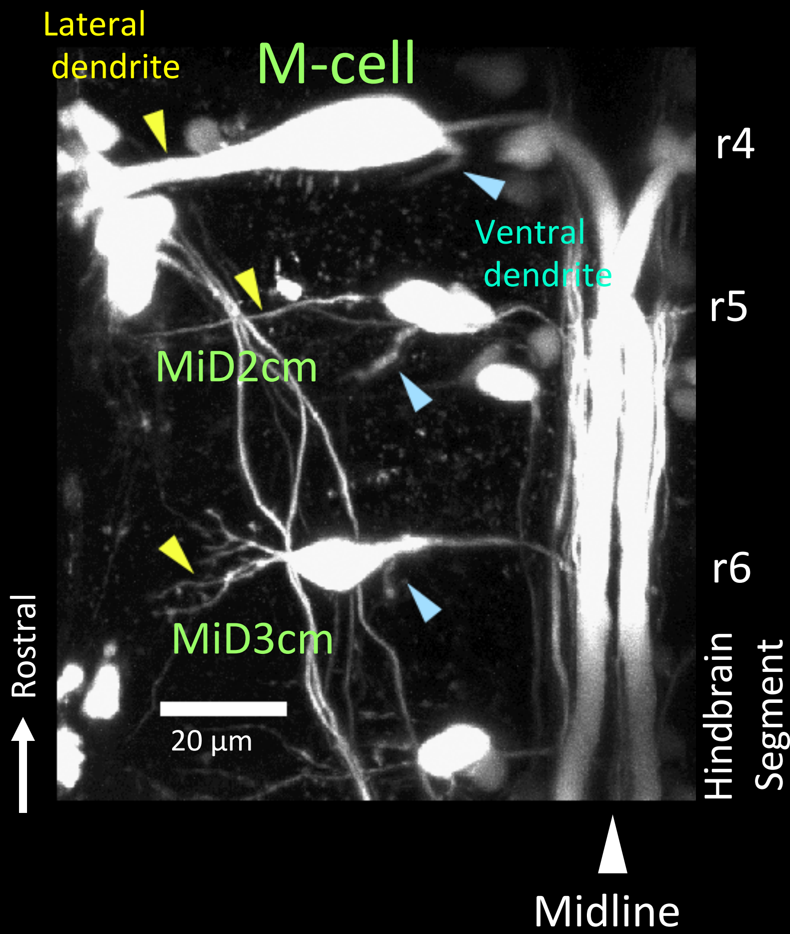


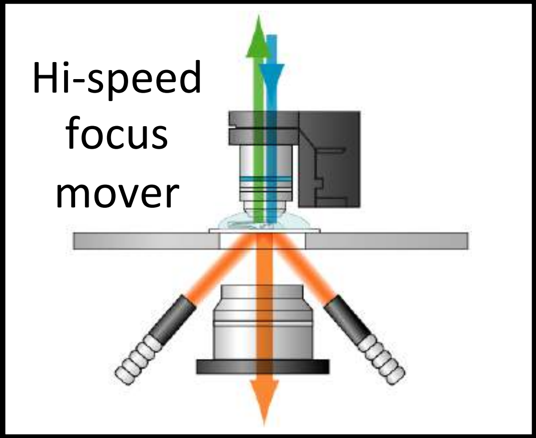
Confocal microscope
(Neuronal activity)

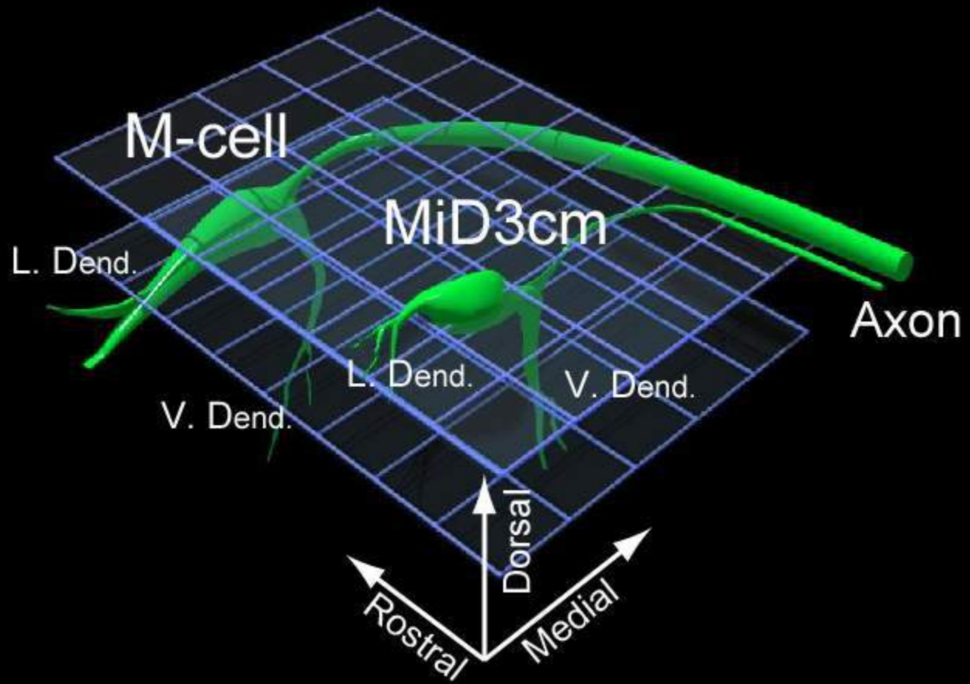
High-speed camera
(Escape behavior)

Simultaneous monitoring of segmental homologs

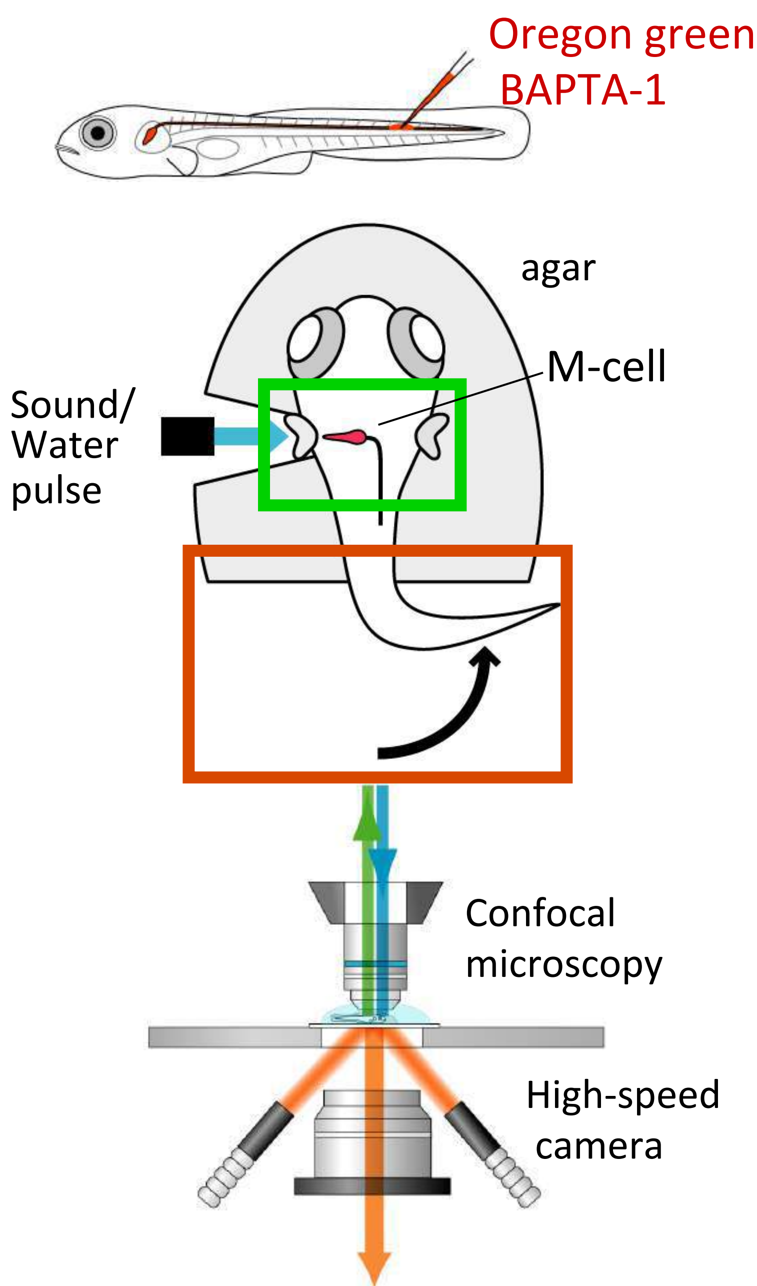
"Segmental homologs"

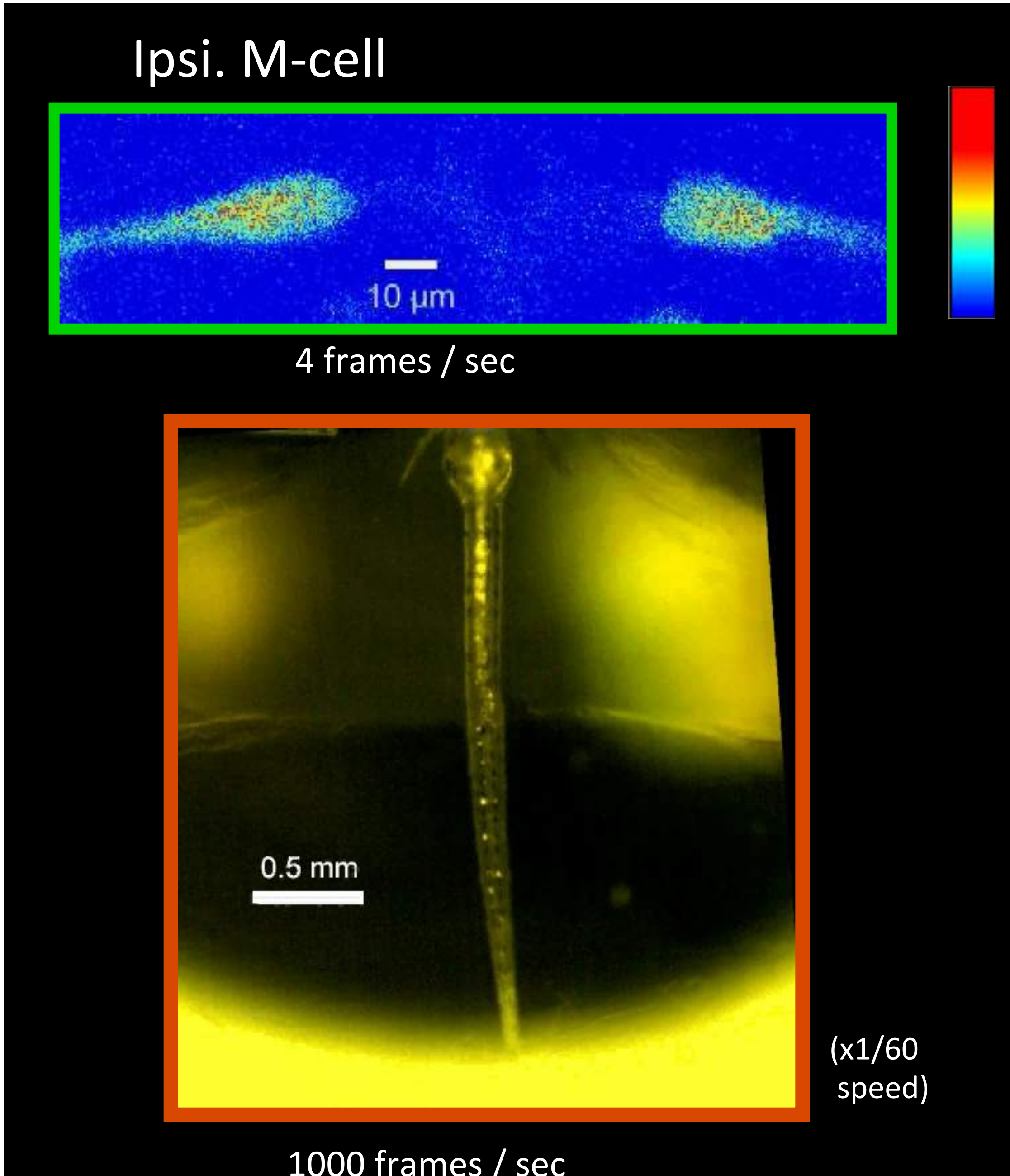




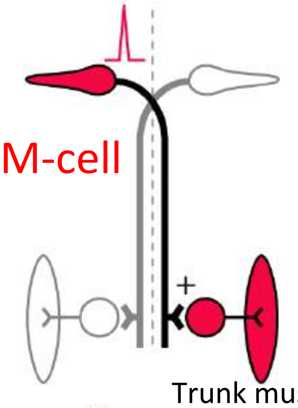


Simultaneous monitoring of escape and M-cell activity

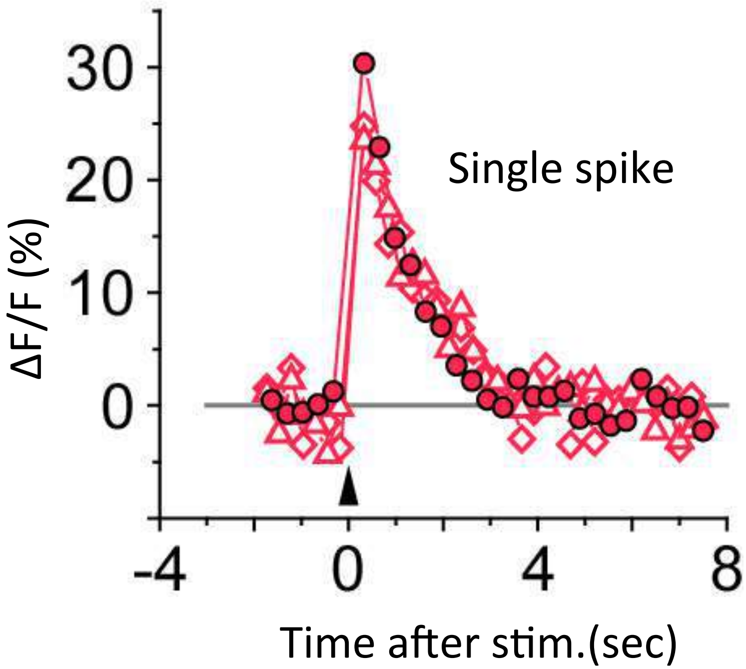




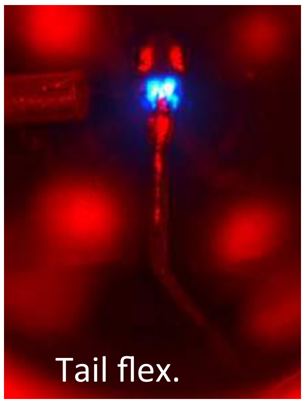
M-escape vs. Non-M-escape



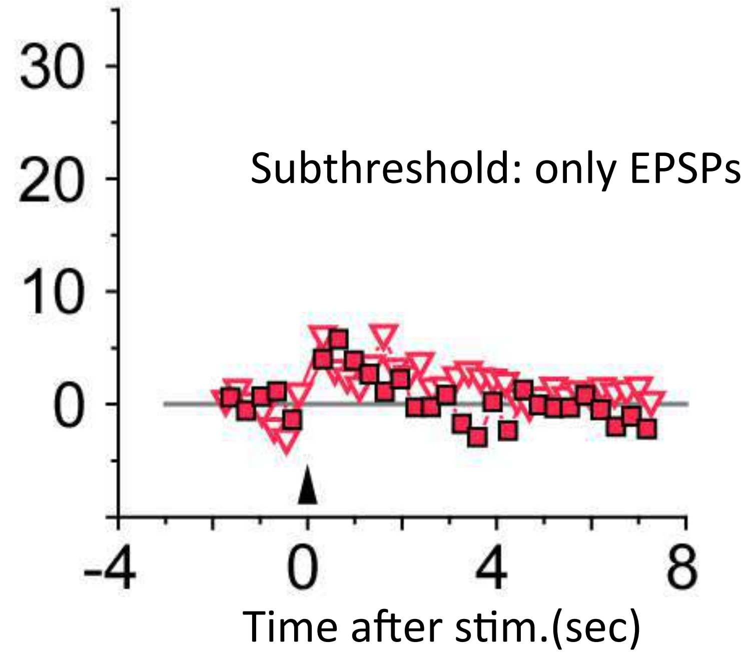
M-escape



Water pulse



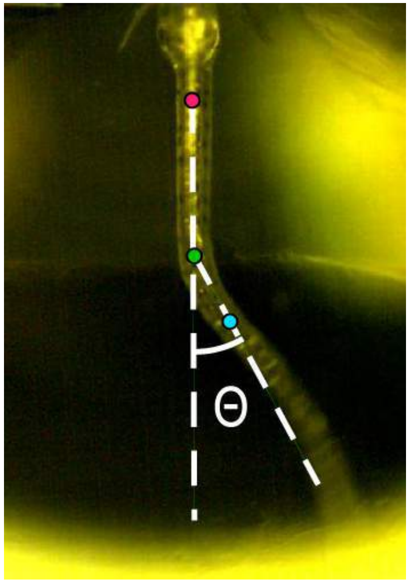
Non-M-escape

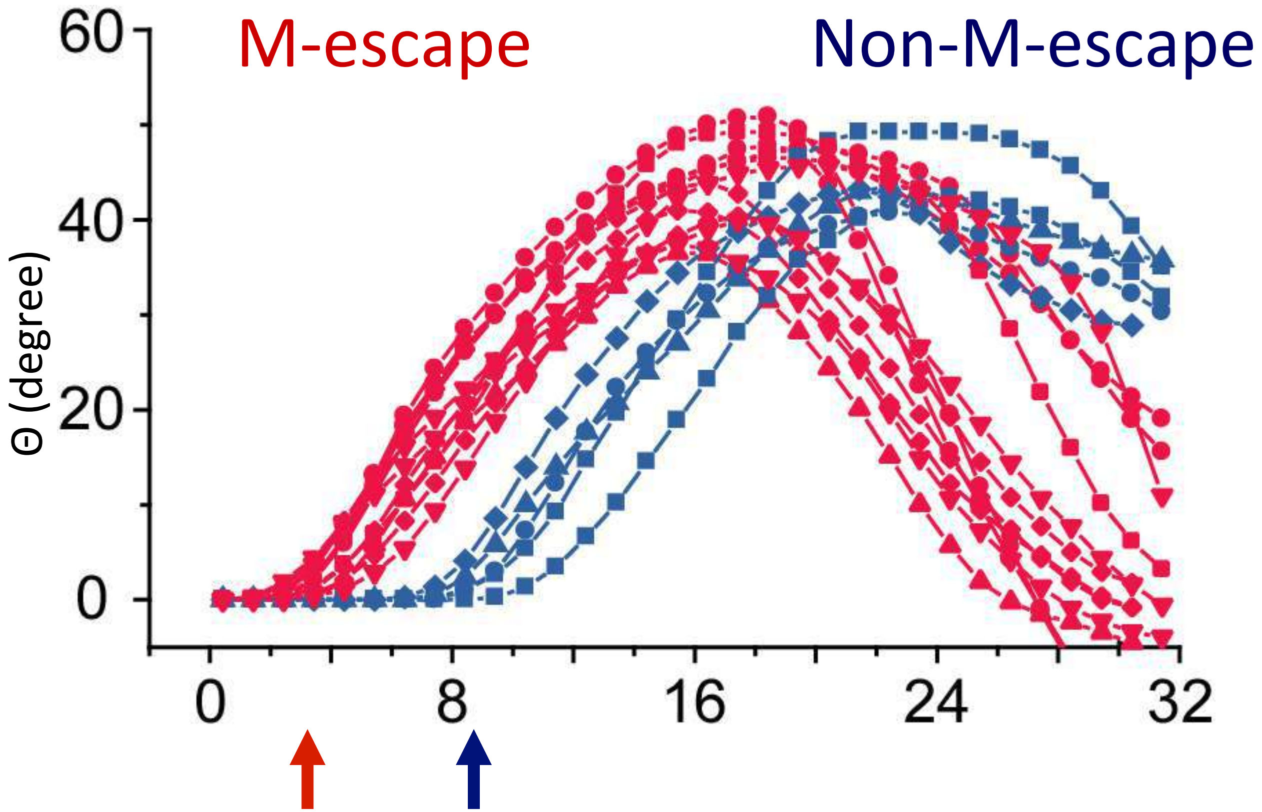


Kohashi and Oda
J. Neurosci. 28:10641-53, 2008

M-escape vs. Non-M-escape

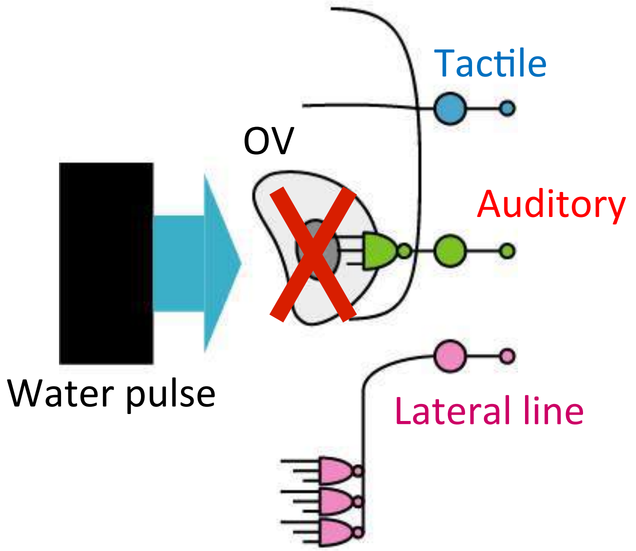
Tail flexion angle

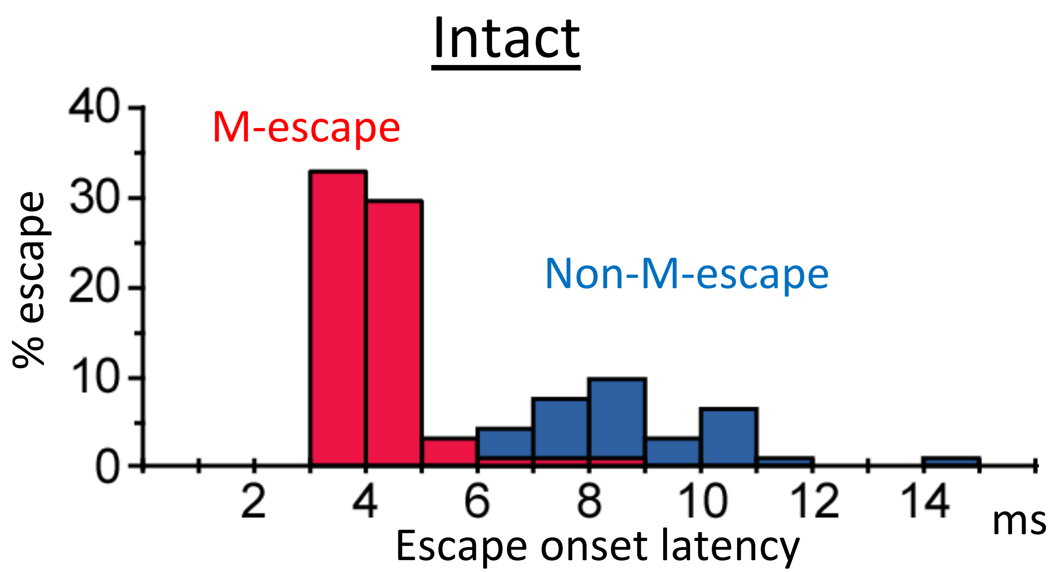




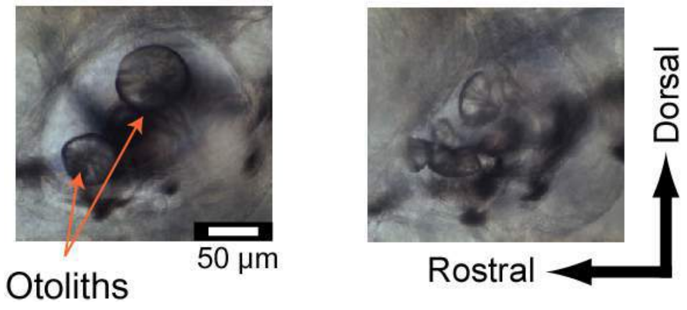
Time after stim. (ms)

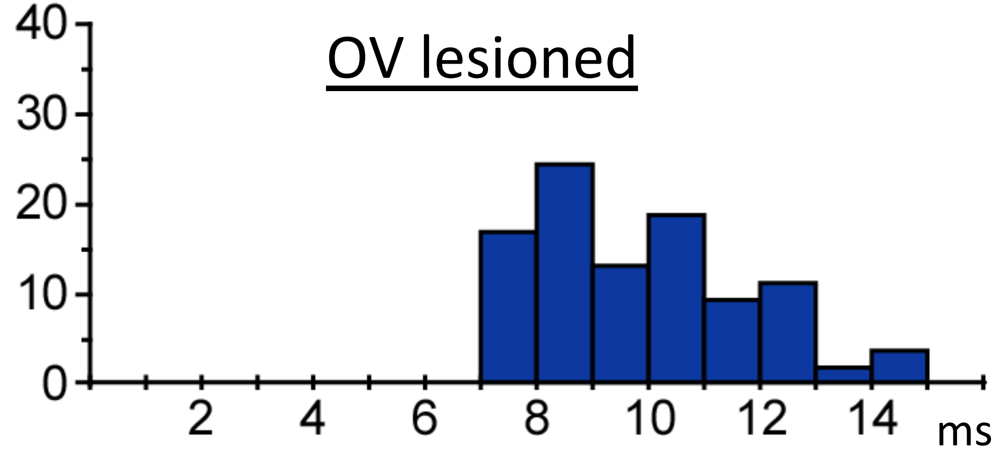
Auditory inputs are necessary for Mauthner escape





Otic Vesicle (inner ear)





Kohashi and Oda *J. Neurosci.* 2008

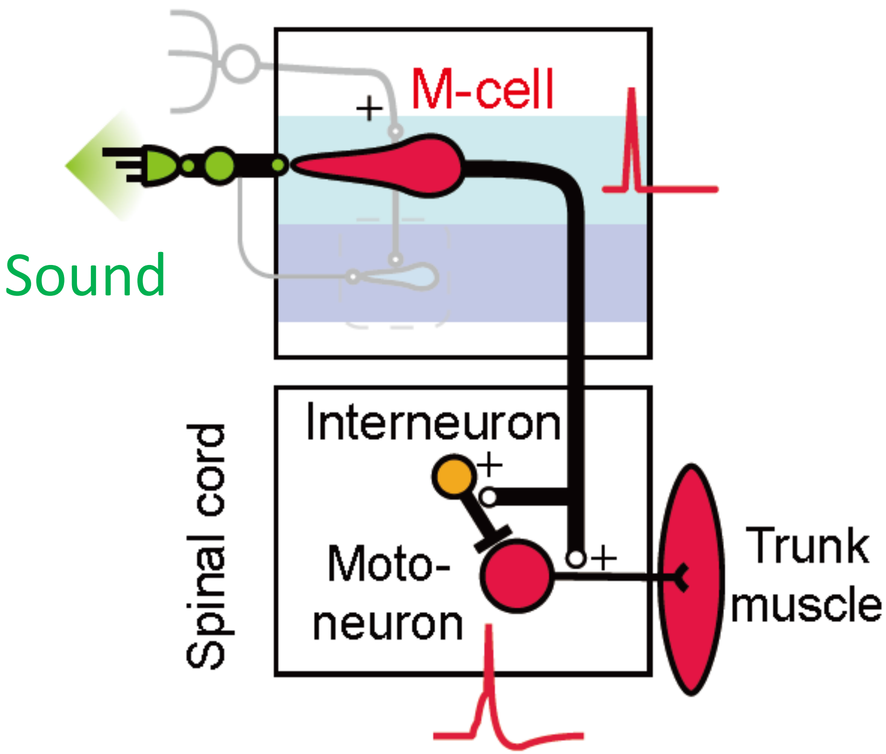
Escape circuits built in hindbrain segments

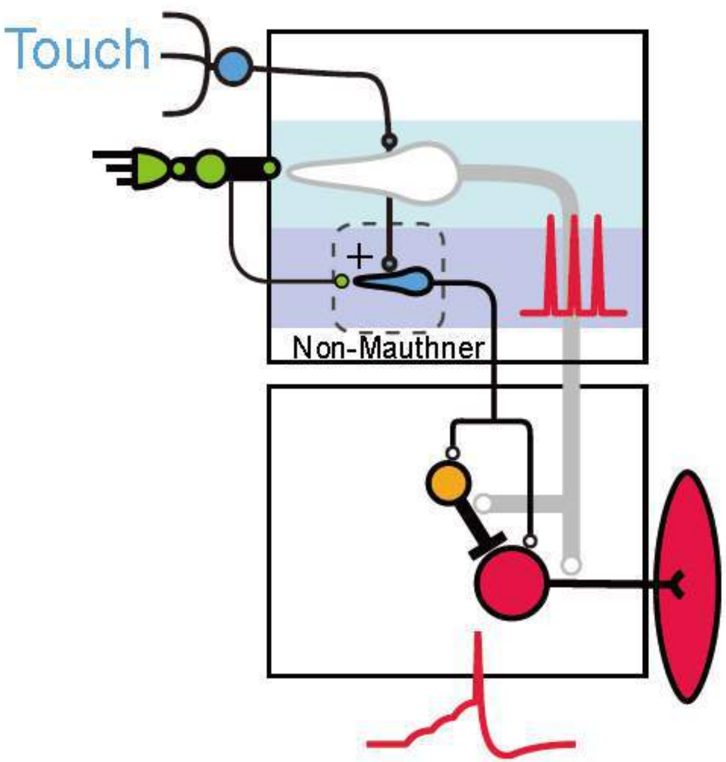
Mauthner Escape

"Minimum latency"

Non-Mauthner Escape

"Delayed"





出典（http://www.preparednesspro.com/the-battle-of-mice-and-men）

研究遍歴

1. 歩行の小脳制御機構

2. シナプス可塑性

（1）シナプス新生

（2）抑制性シナプスの長期増強

（3）学習を担うシナプス可塑性

3. 運動中のニューロン活動：多重回路

4. 発達：新しい脳機能の獲得

（1）運動の発達

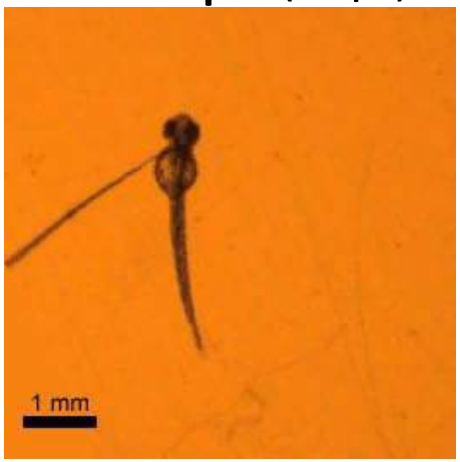
（2）感覚の獲得

Development of escape behavior

50 hpf (2dpf)

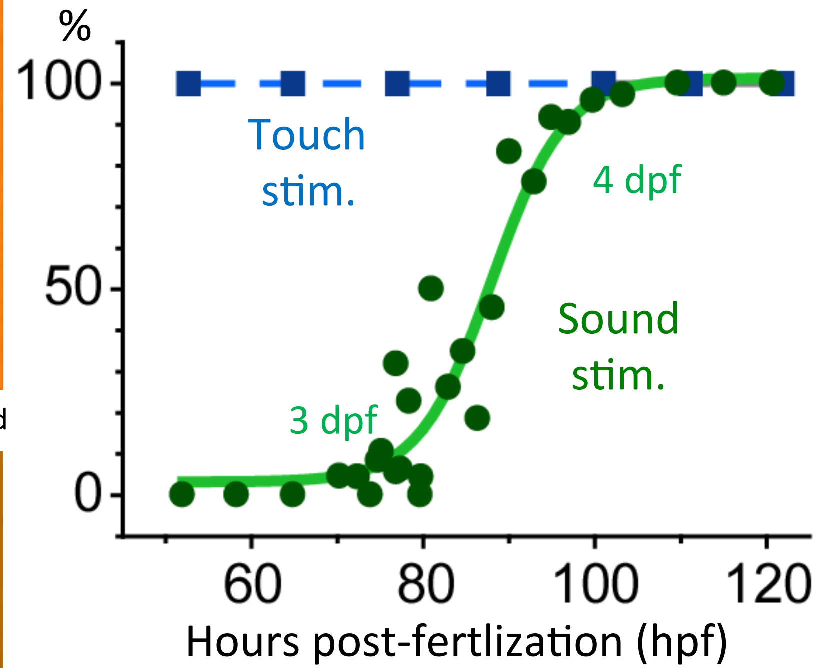
100 hpf (4dpf)

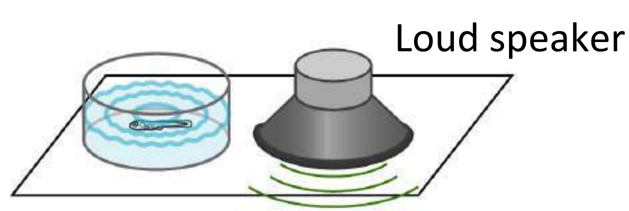
Touch



X1/60 speed

Sound



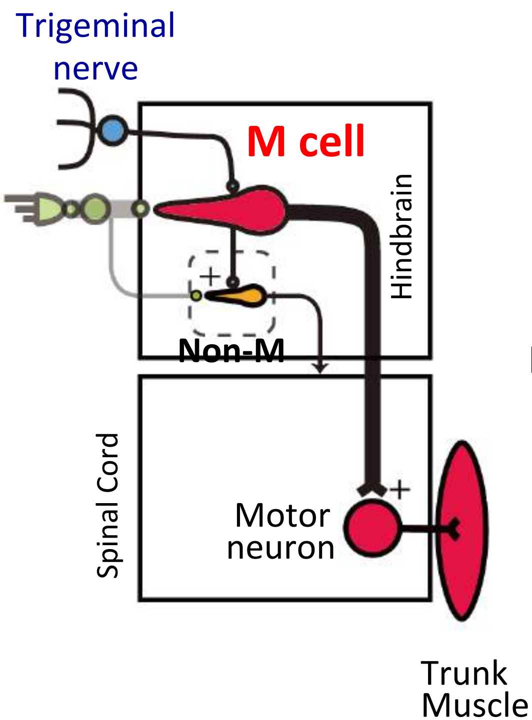


Kohashi et al., ***J. Neuroscience*** 2012

Development of Escape Networks

60-70hpf (2dpf)

M-escape
to touch

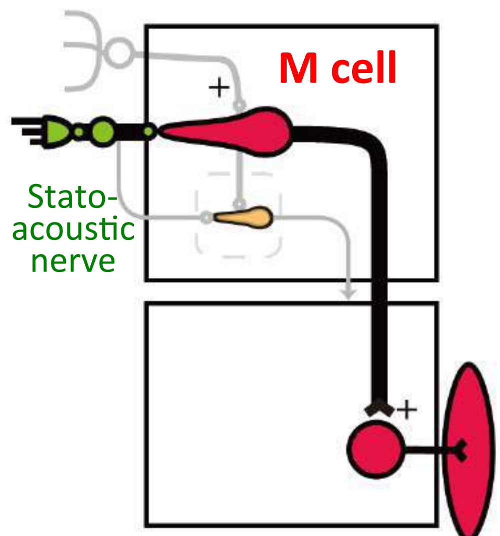


“Switch”
of
M-cell inputs

>80hpf (3dpf)

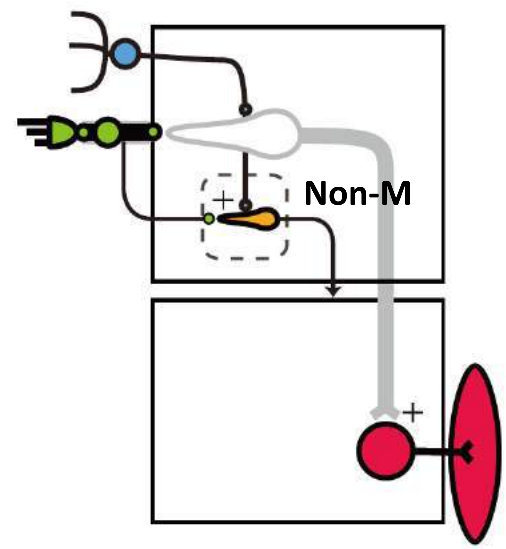
M-escape
to sound

“Minimum latency”



Non-M-escape
to touch/sound

“Delayed”



Kohashi, Nakata, Oda ***J. Neurosci.*** 2012

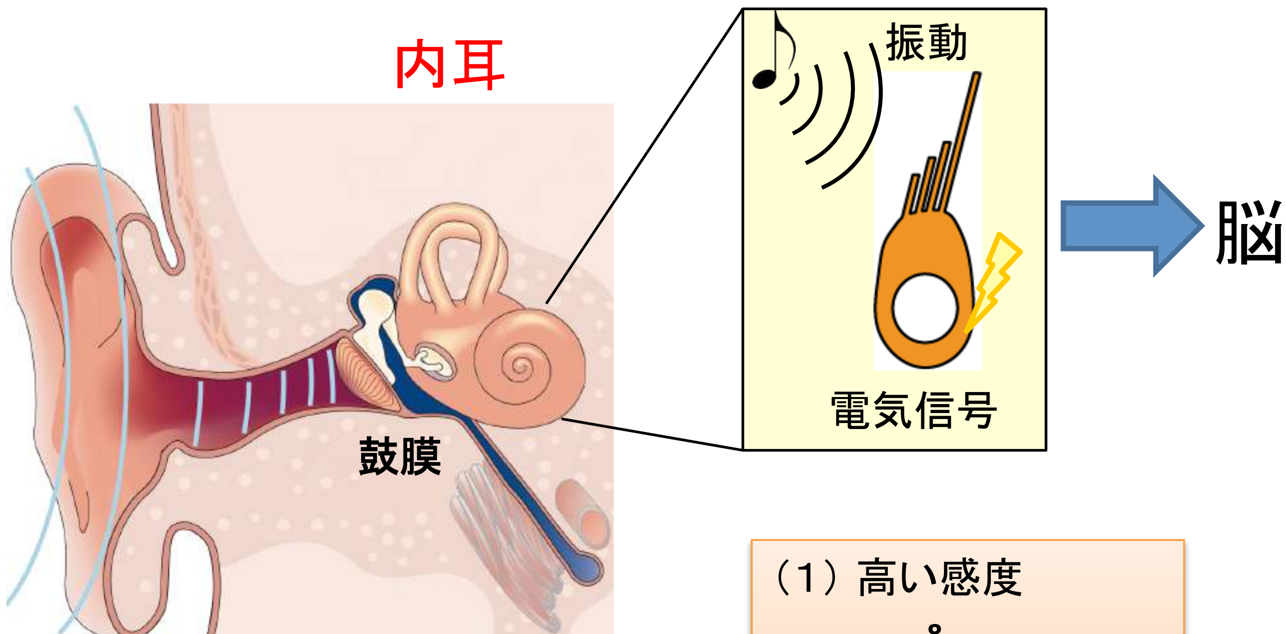
聴覚は発達段階でどのように獲得されるか？

Masashi Tanimoto

Maya Inoue

Yukiko Ota

有毛細胞



出典（http://www.nature.com/nrg/journal/v5/n7/fig_tab/nrg1377_F1.html）

（1）高い感度

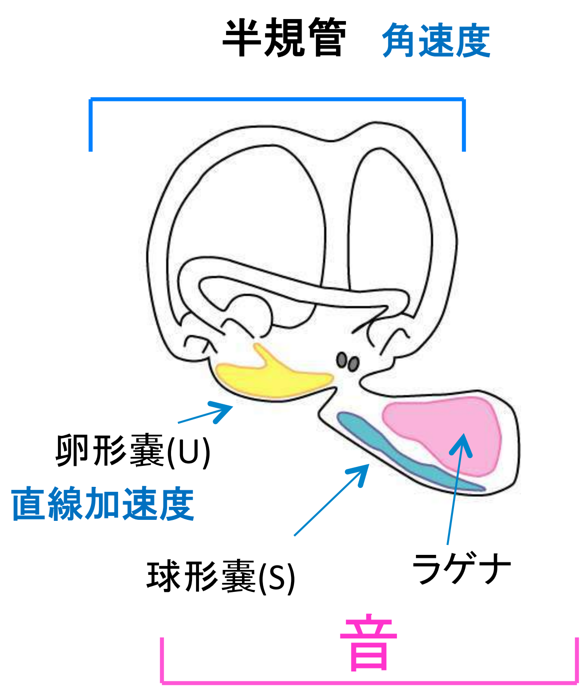
<1Å = 0.1 nm

（2）速い変換

10 μsec

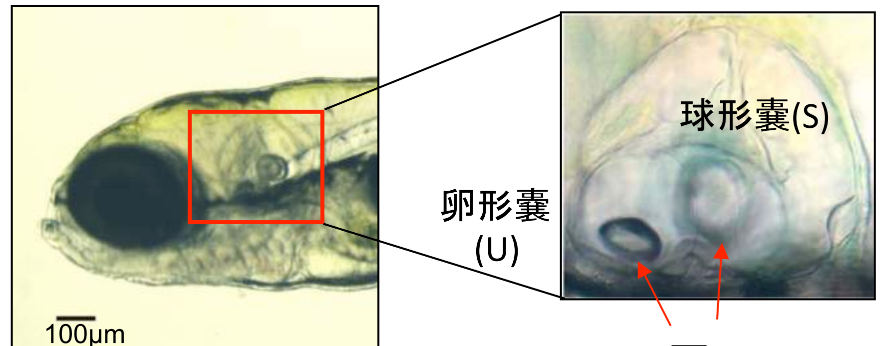
ゼブラフィッシュの耳（耳石器官）

成魚

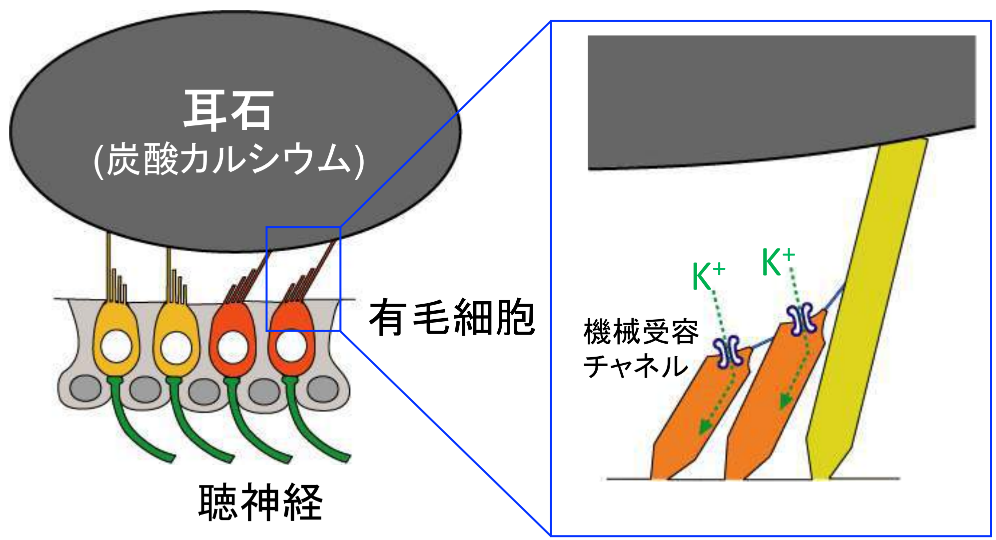


耳石器官

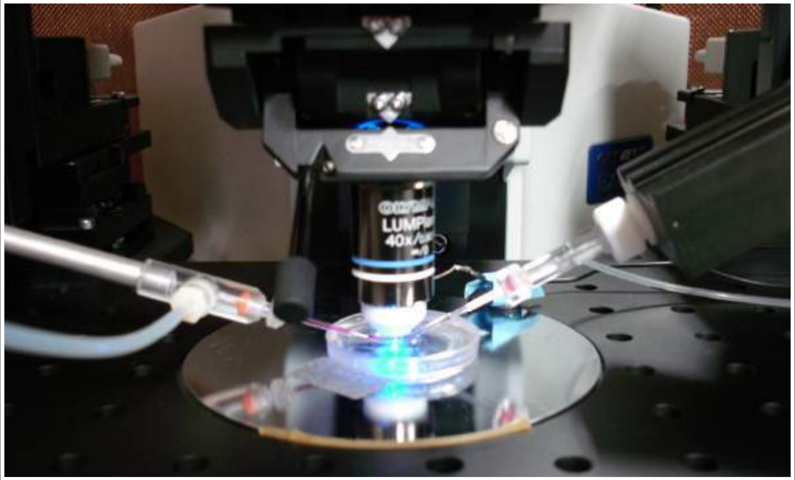
耳胞（内耳の原器）

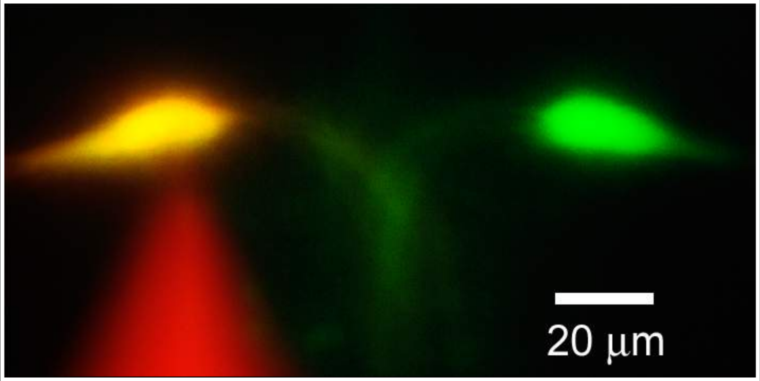


受精後５日



In Vivo Whole-Cell Recording

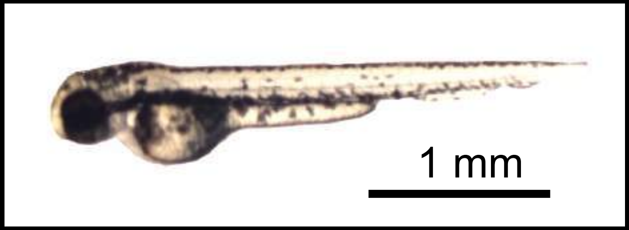




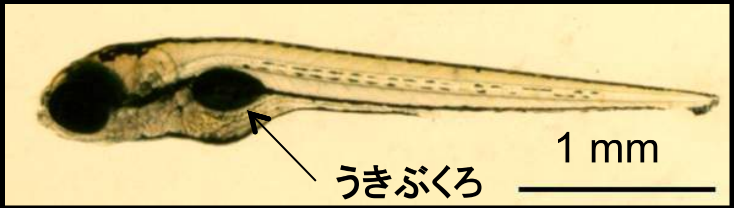
GFPを発現するマウスナー細胞

胚
（27時間齢）

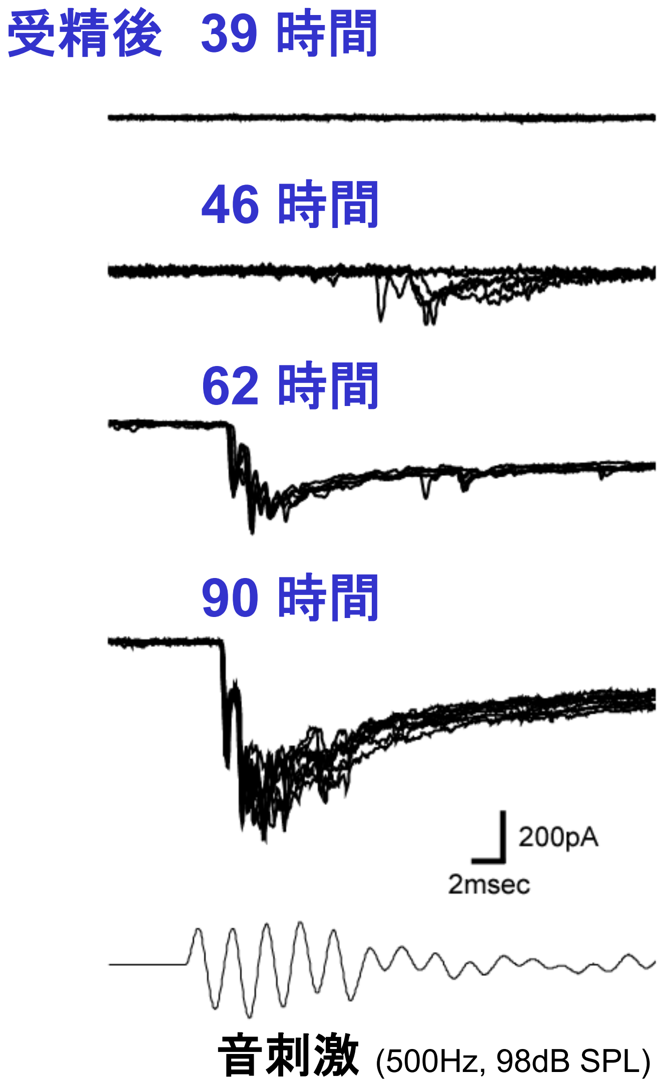
稚魚（47時間齢）

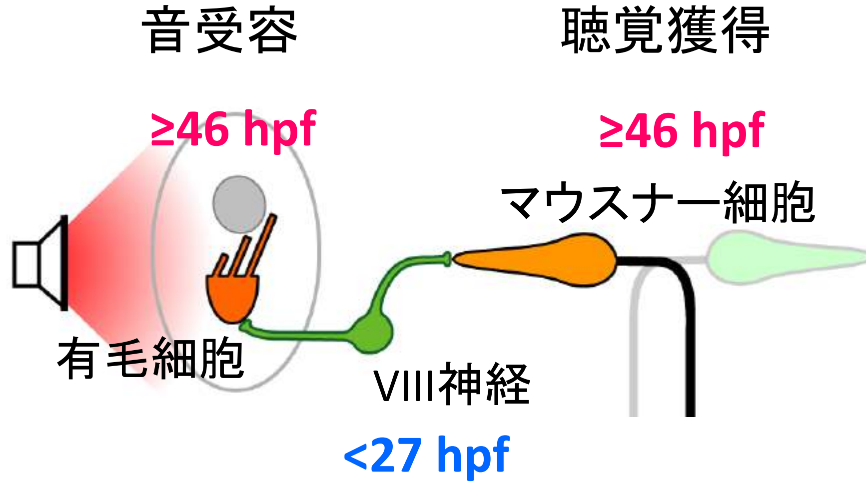


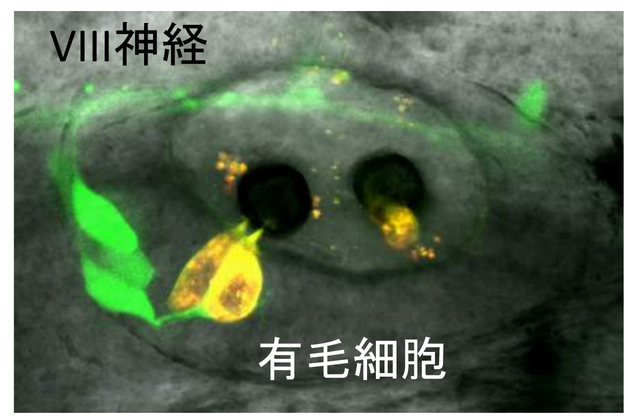
98 時間齢



マウスナー細胞の聴覚応答の発達
Development of M-cell auditory response







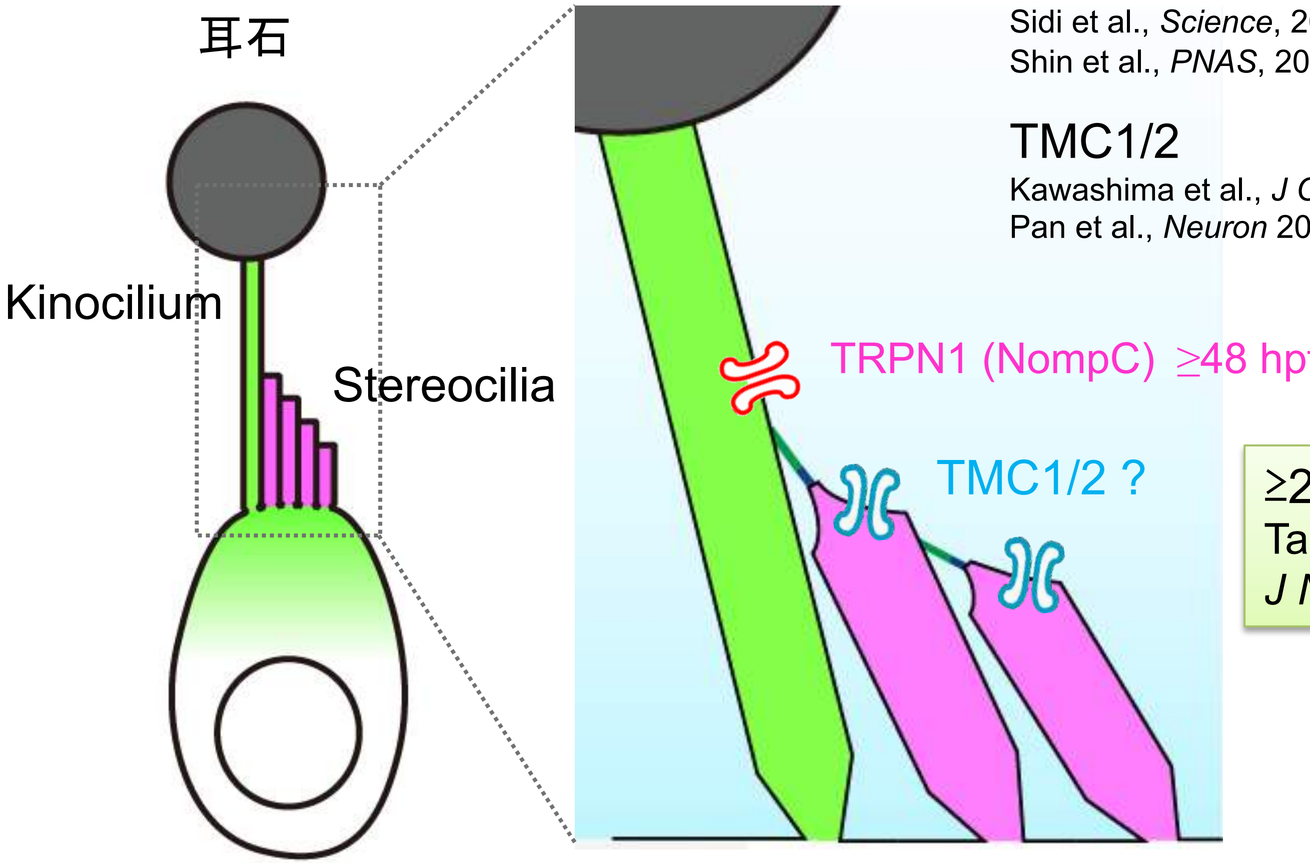
Tanimoto et al., ***J. Neurosci.*** 2009

有毛細胞が音に応じるようになるには？

1．機械受容チャネルの発現

TRPN1
Sidi et al., *Science*, 2003 (*zebrafish*)
Shin et al., *PNAS*, 2005 (*Xenopus*)

TMC1/2
Kawashima et al., *J Clin. Invest.* 2011
Pan et al., *Neuron* 2013 (*mouse*)

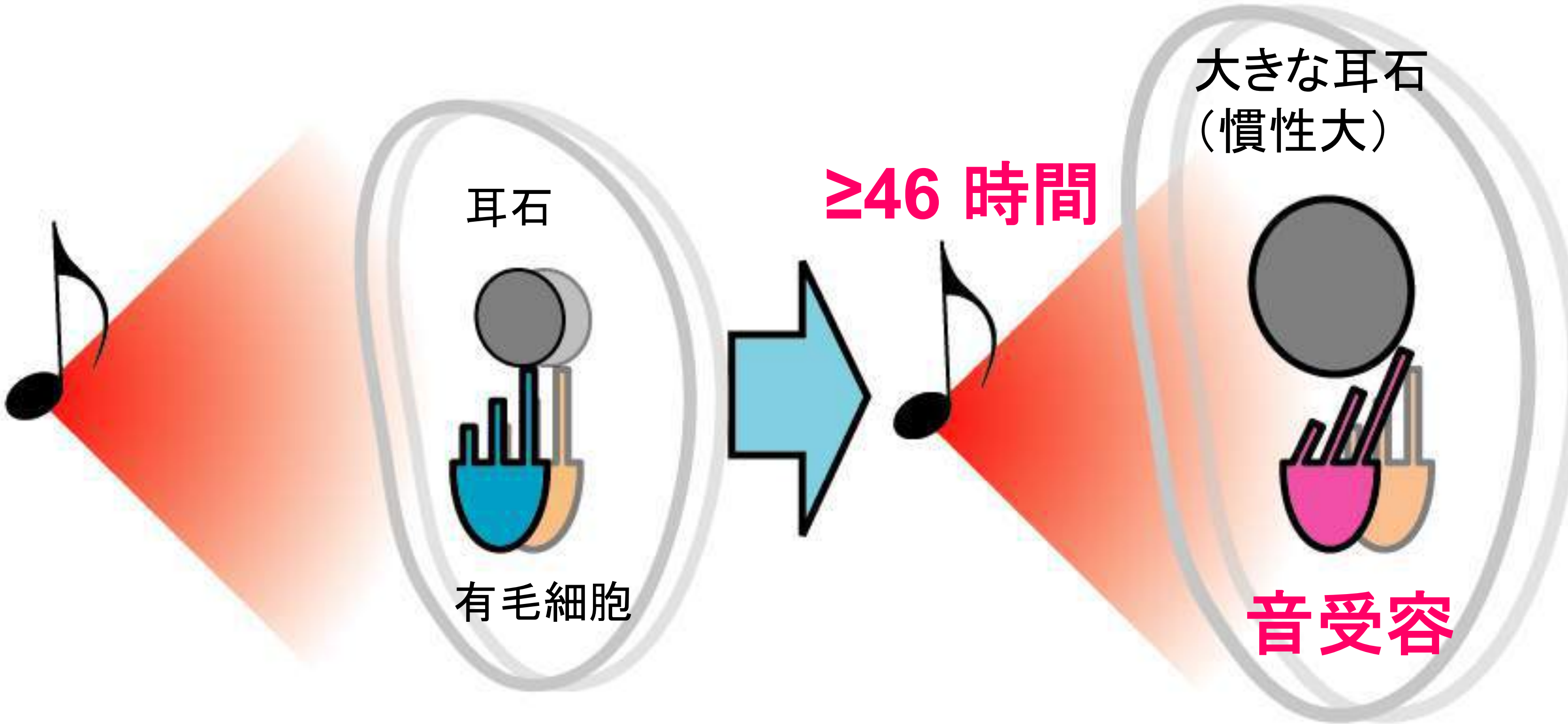


≥23hpf
Tanimoto et al.
J Neurosci. (2011)

有毛細胞が音に応じるようになるには？

2. 耳石の増大

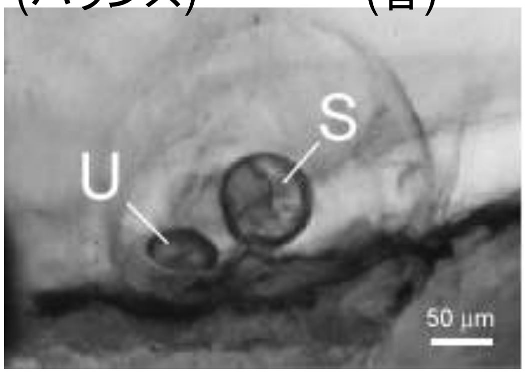
有毛細胞の音受容は，耳石との動きのずれによる



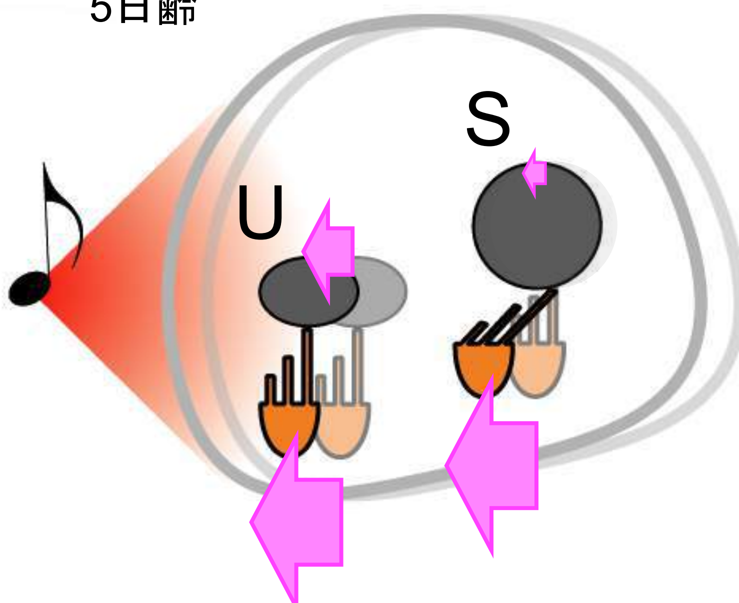
音に対する感度は耳石の重さで決まるか？

卵形嚢
(バランス)

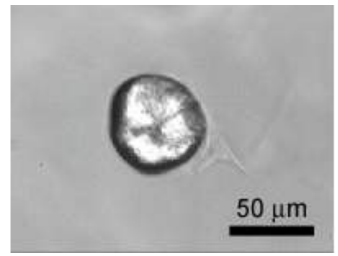
球形嚢
(音)



5日齢



U 耳石



<

S 耳石

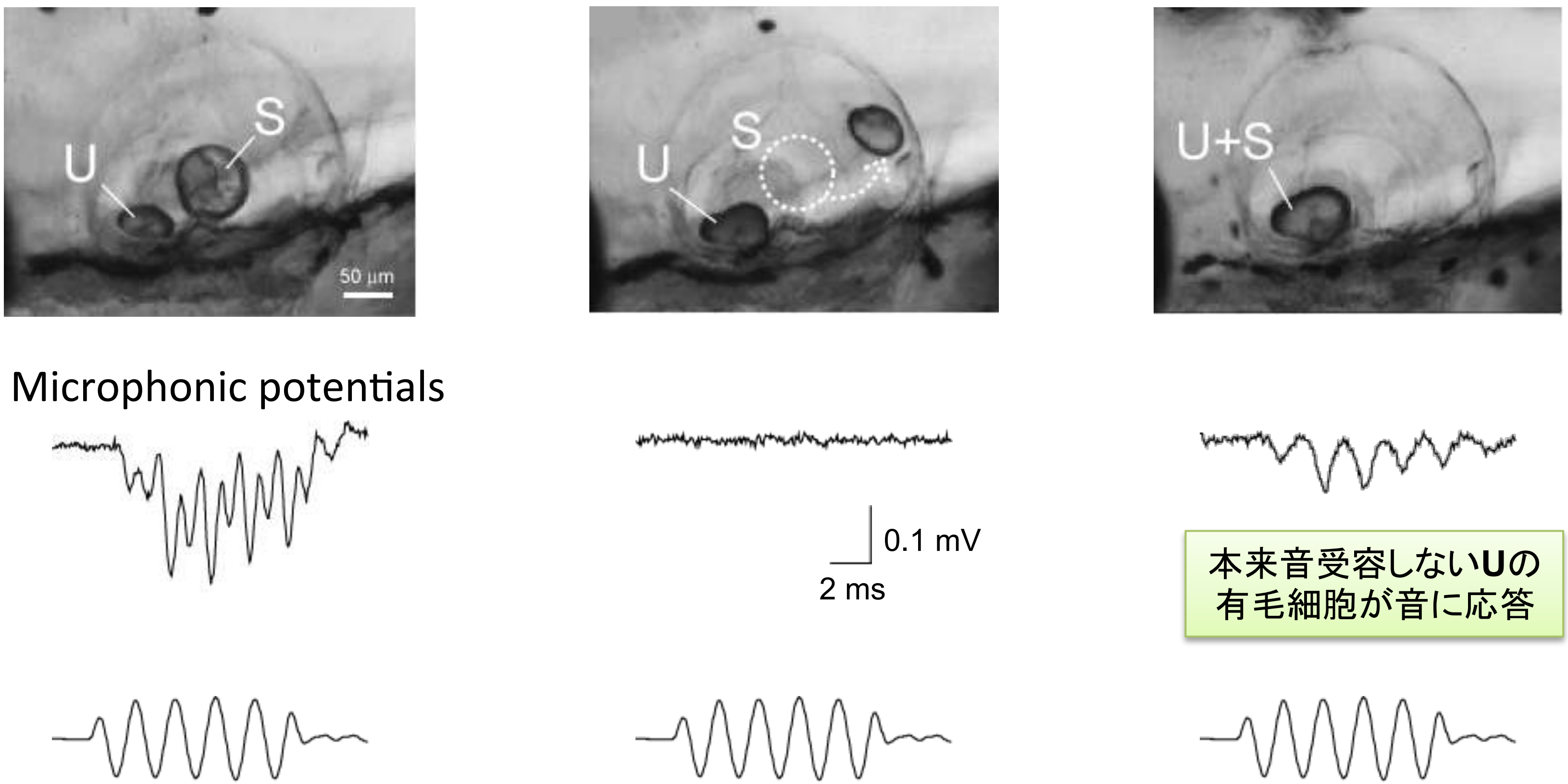
体積　1　:　2.5

$$\alpha = \frac{F}{m}$$

α 加速度　F 力　m 質量

耳石の大きさが有毛細胞の音感度を決める
Otolith size contributes to the hair cell responsiveness to sound

Control (5dpf) | S otolith removed | U+S otolith on U



Sound (500 Hz)

Inoue *et al.*, ***Scientific Reports*** 2013

研究遍歴

1．歩行の小脳制御機構

2．シナプス可塑性

（1）シナプス新生

（2）抑制性シナプスの長期増強

（3）学習を担うシナプス可塑性

3．運動中のニューロン活動：多重回路

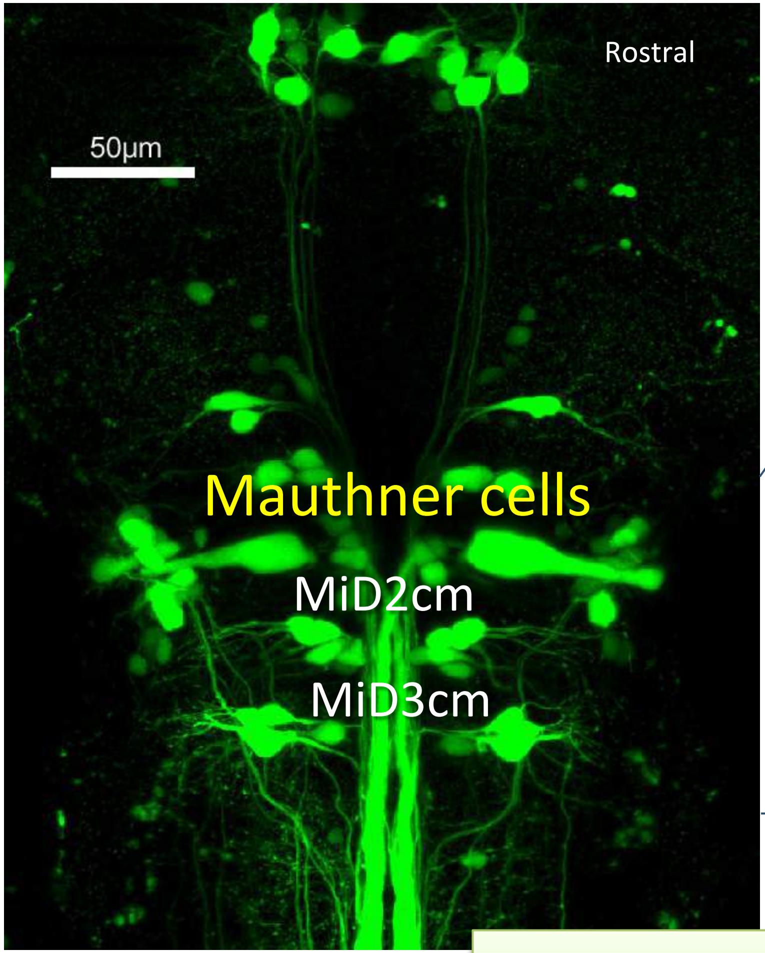
4．発達：新しい脳機能の獲得

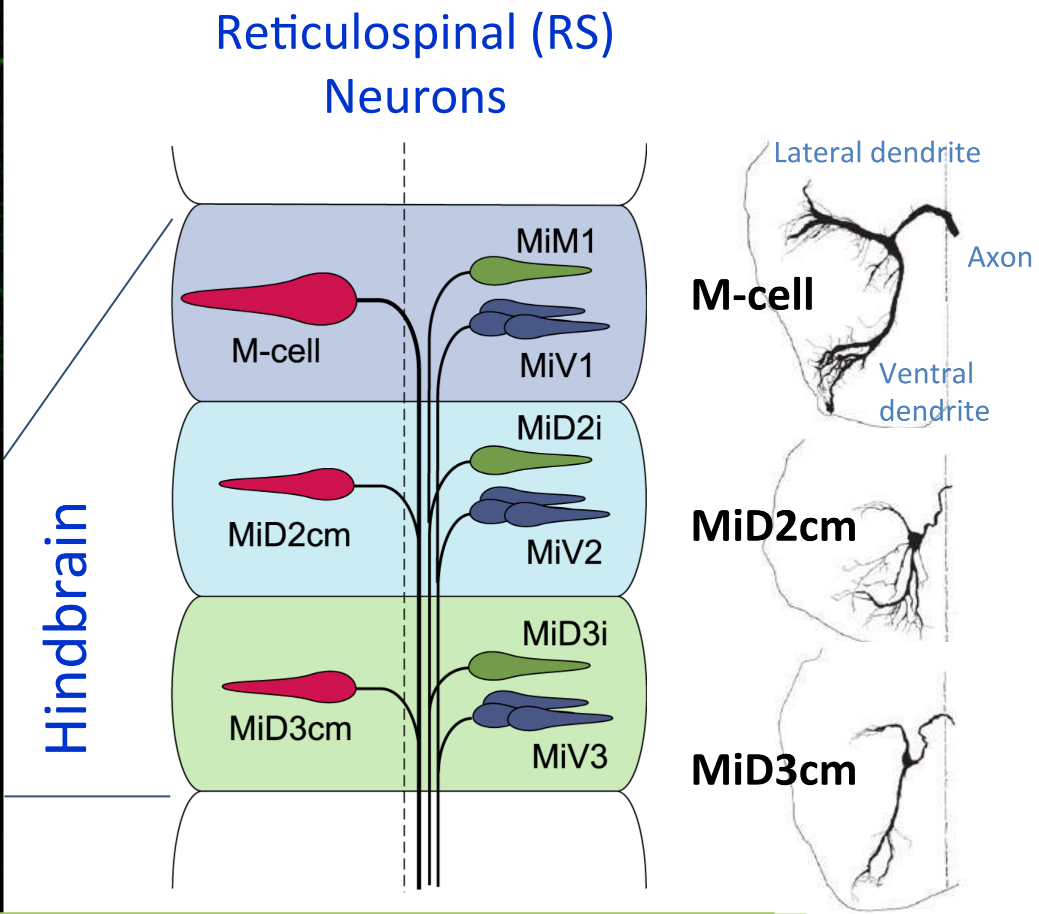
（1）運動の発達

（2）感覚の獲得

5．脳の基本構造に基づいた神経回路

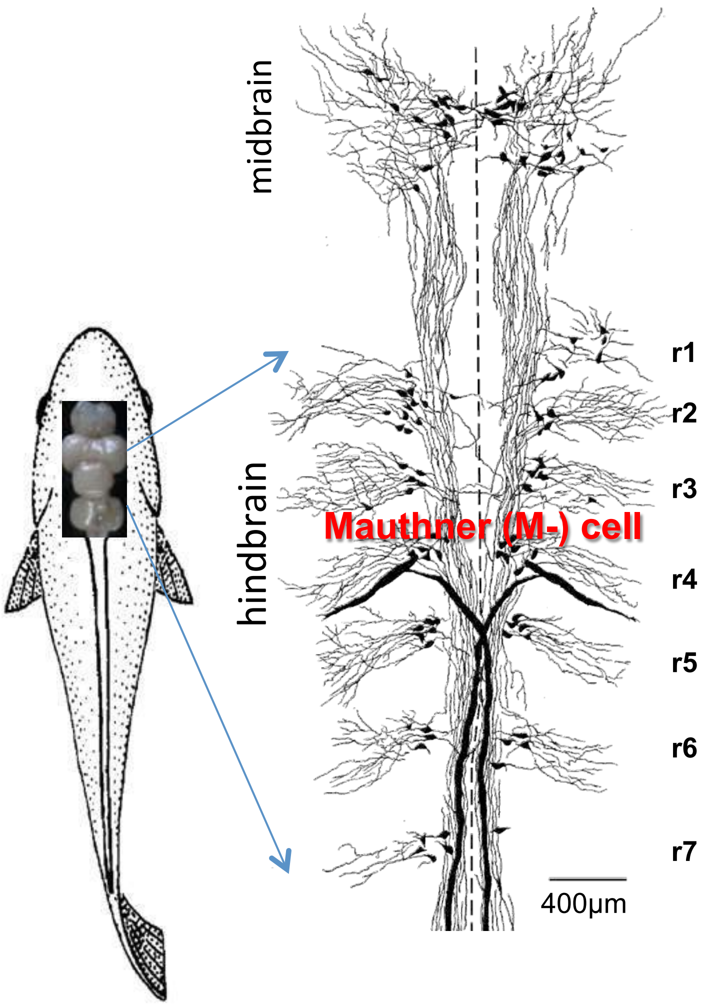
相同なニューロンが隣接する分節に繰り返される

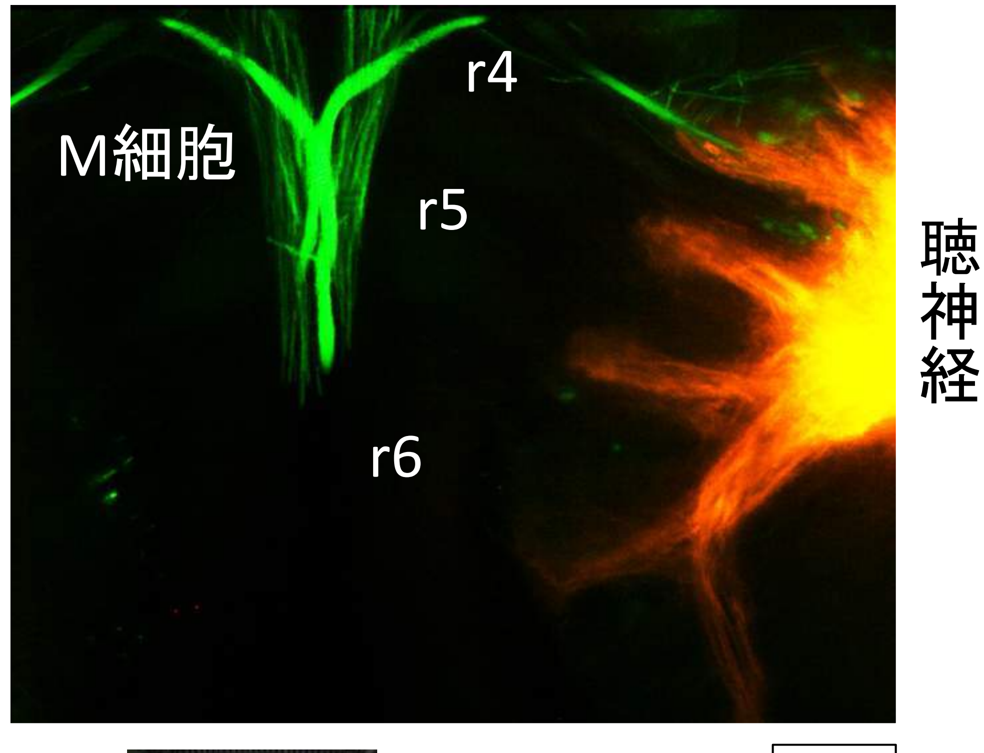




Morphologically and developmentally homologous neurons are repeated in the adjacent segments in the hindbrain (Metcalfe et al., 1986)

分節間相同ニューロンへの聴覚入力
Auditory inputs to segmentally homologous neurons

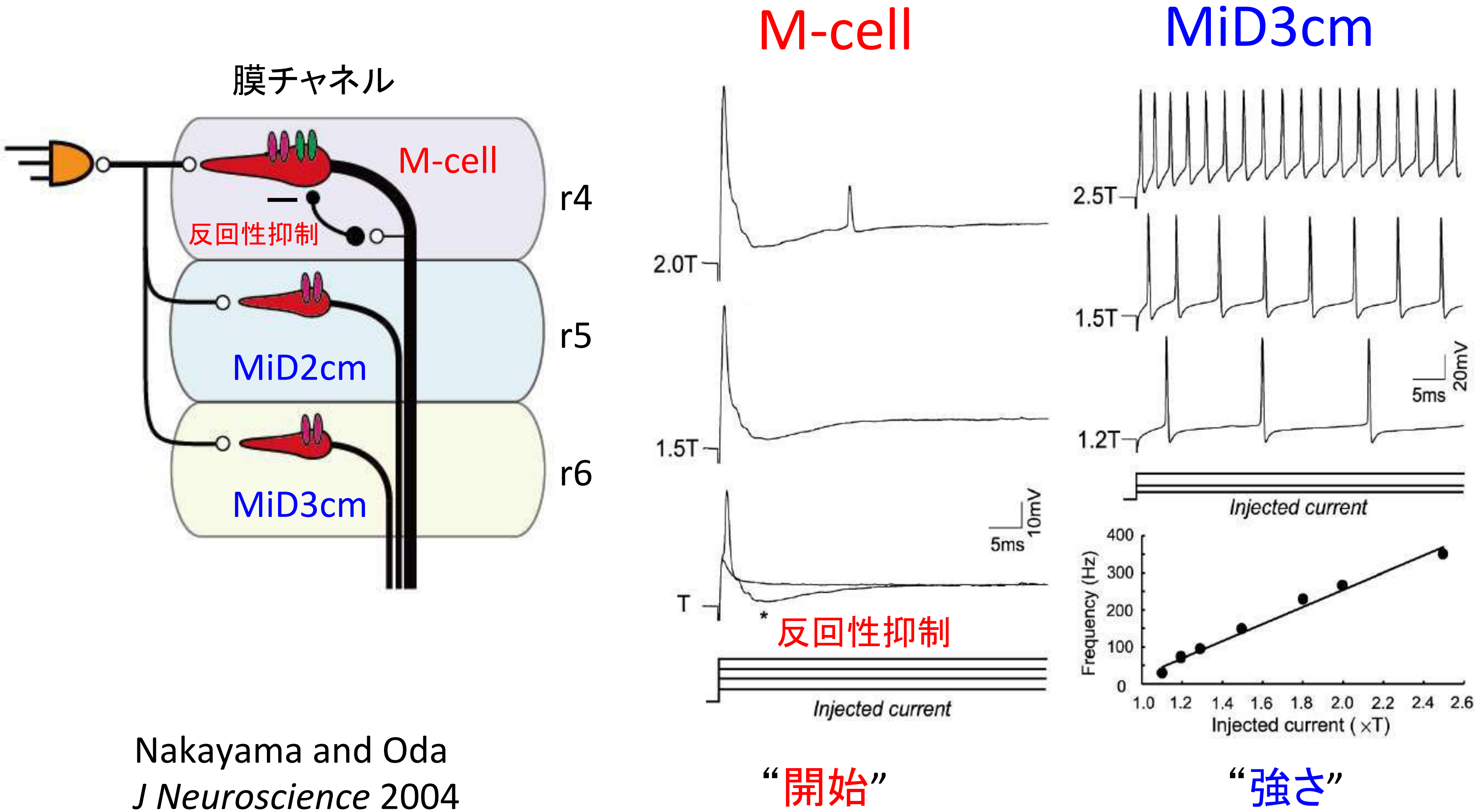




Hisako Nakayama
J Neuroscience 2004

相同ニューロンが異なる興奮性を示す

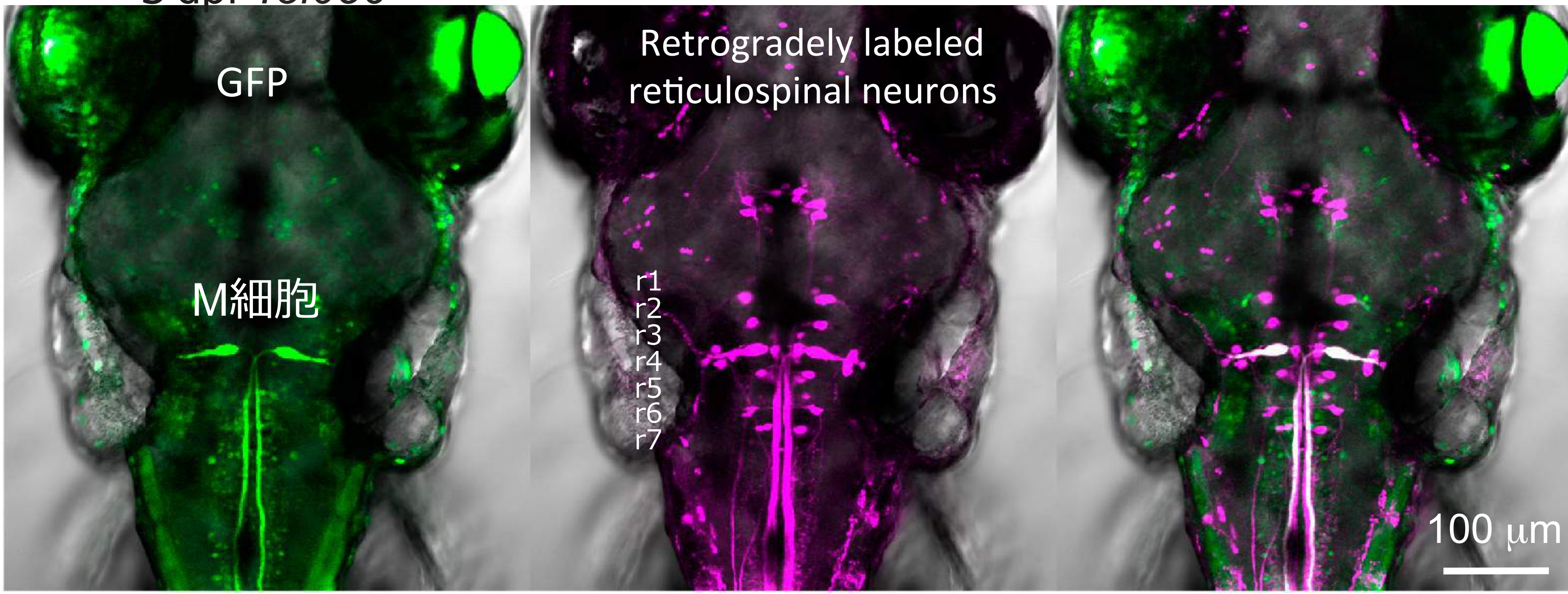
Different excitability between homologous neurons



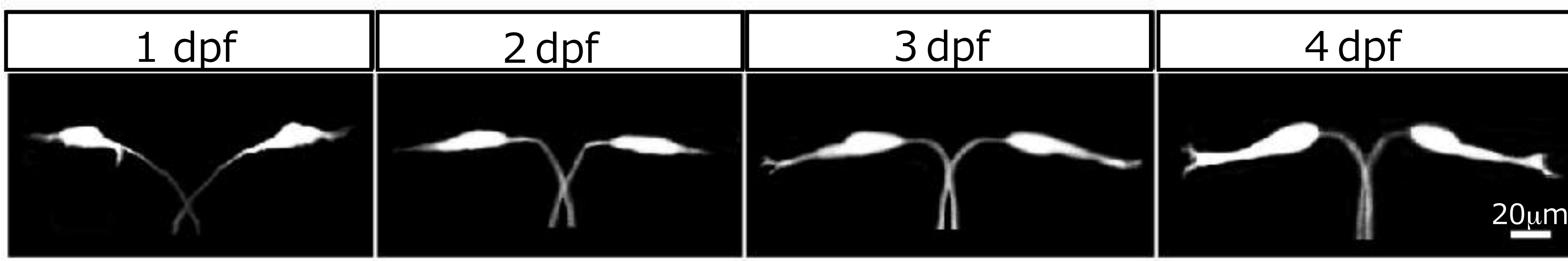
Nakayama and Oda
J Neuroscience 2004

Zebrafish expressing GFP in Mauthner cells

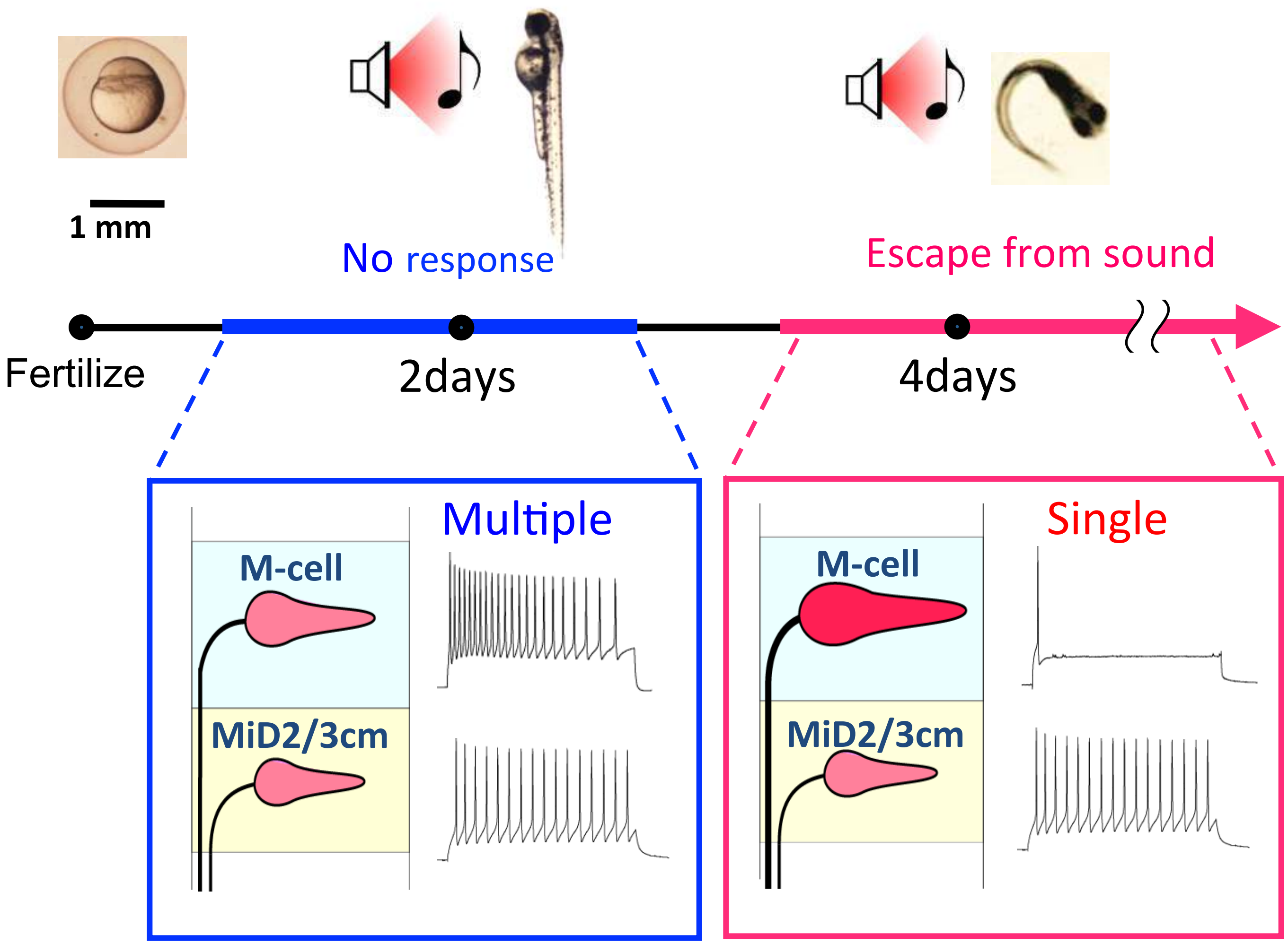
5 dpf *Tol056*



Mauthner cells



M-cell acquires single-spiking property during early development




Takaki Watanabe


Takashi Shimazaki

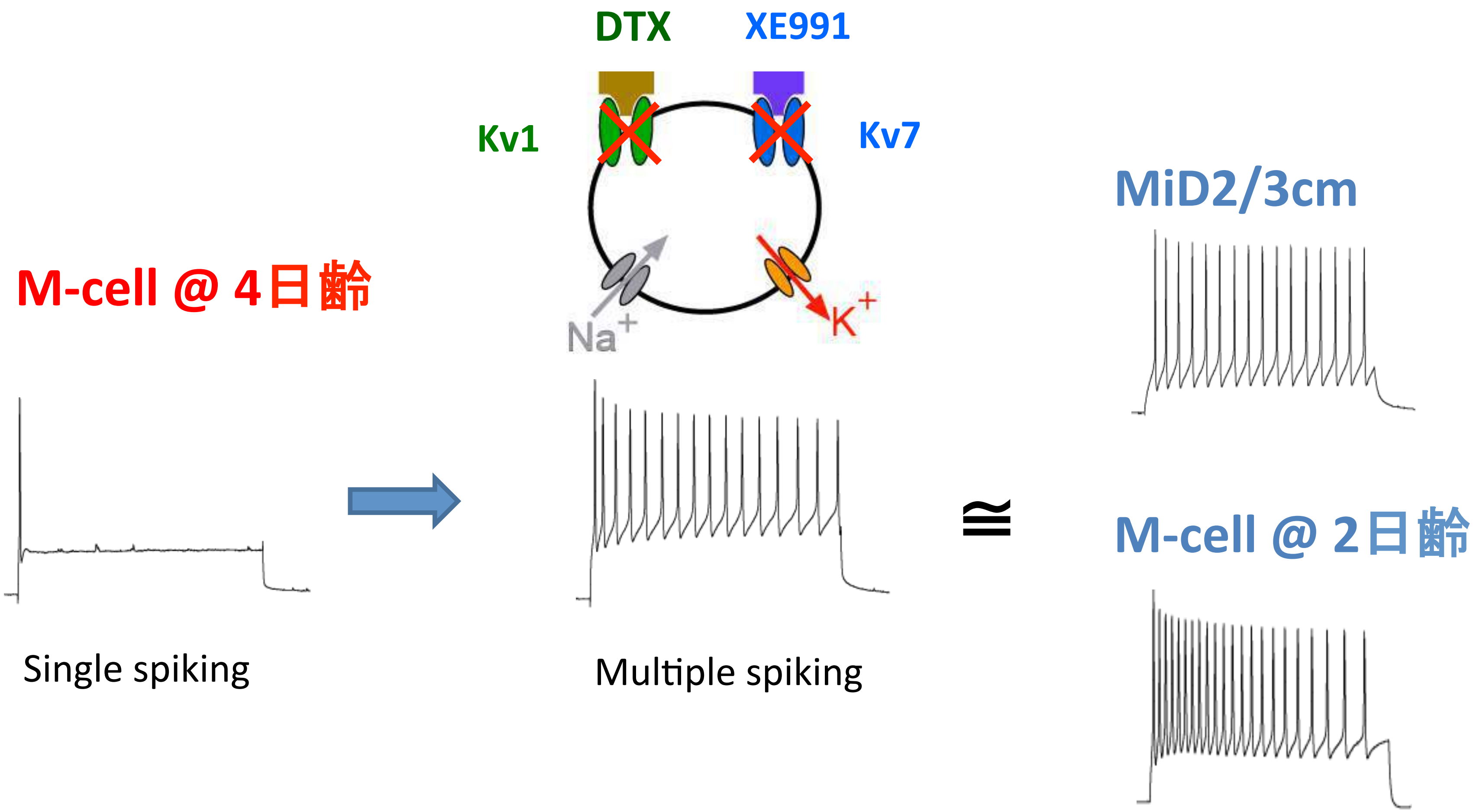

Takako Suzuki


Aoba Mishiro

Watanabe et al, ***J. Neurophysiol.*** 2014

2つの低閾値型カリウムチャネルがM細胞の単発発火に必要

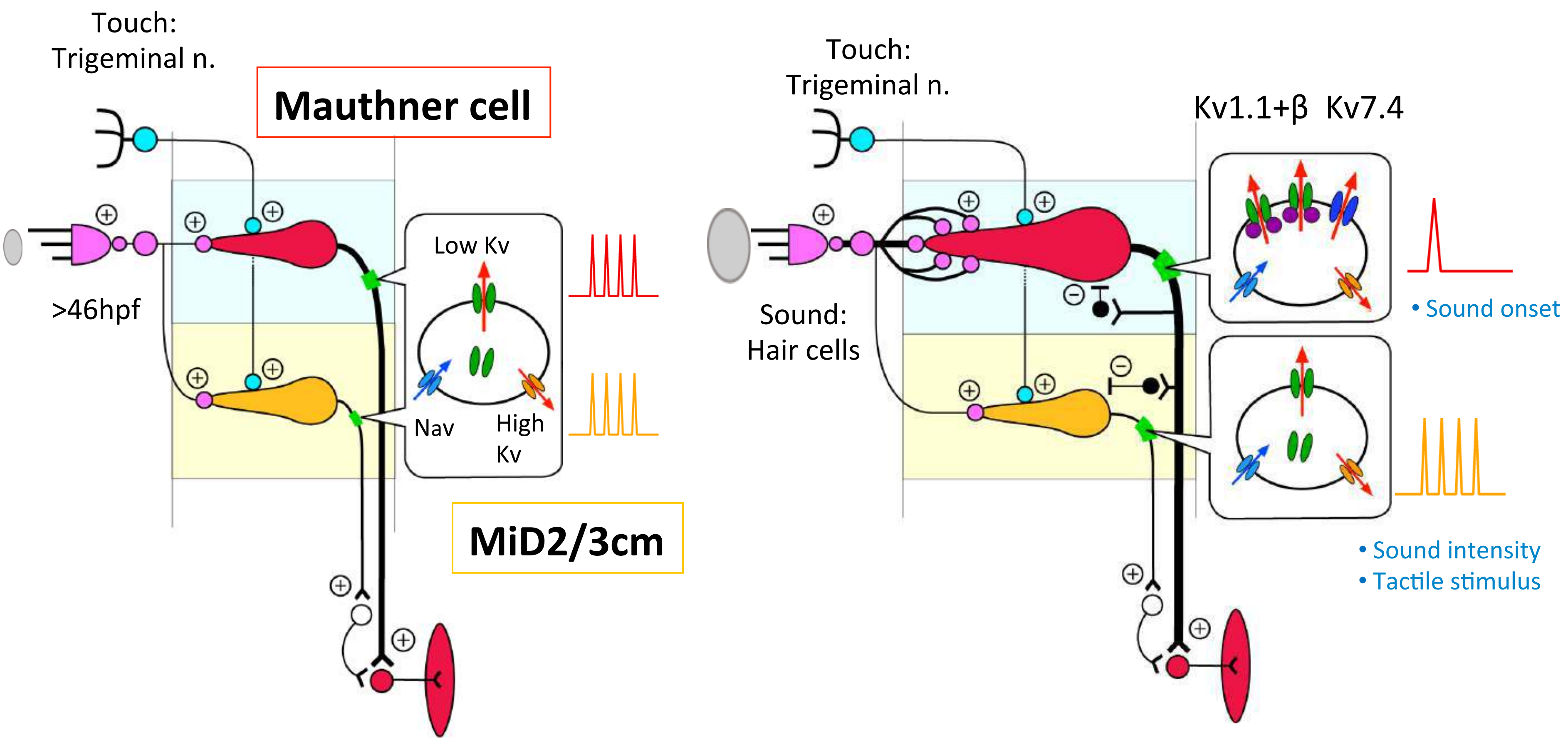
Low threshold K^+channels are required for single-spiking of Mauthner cell



Cellular and network development for auditory response

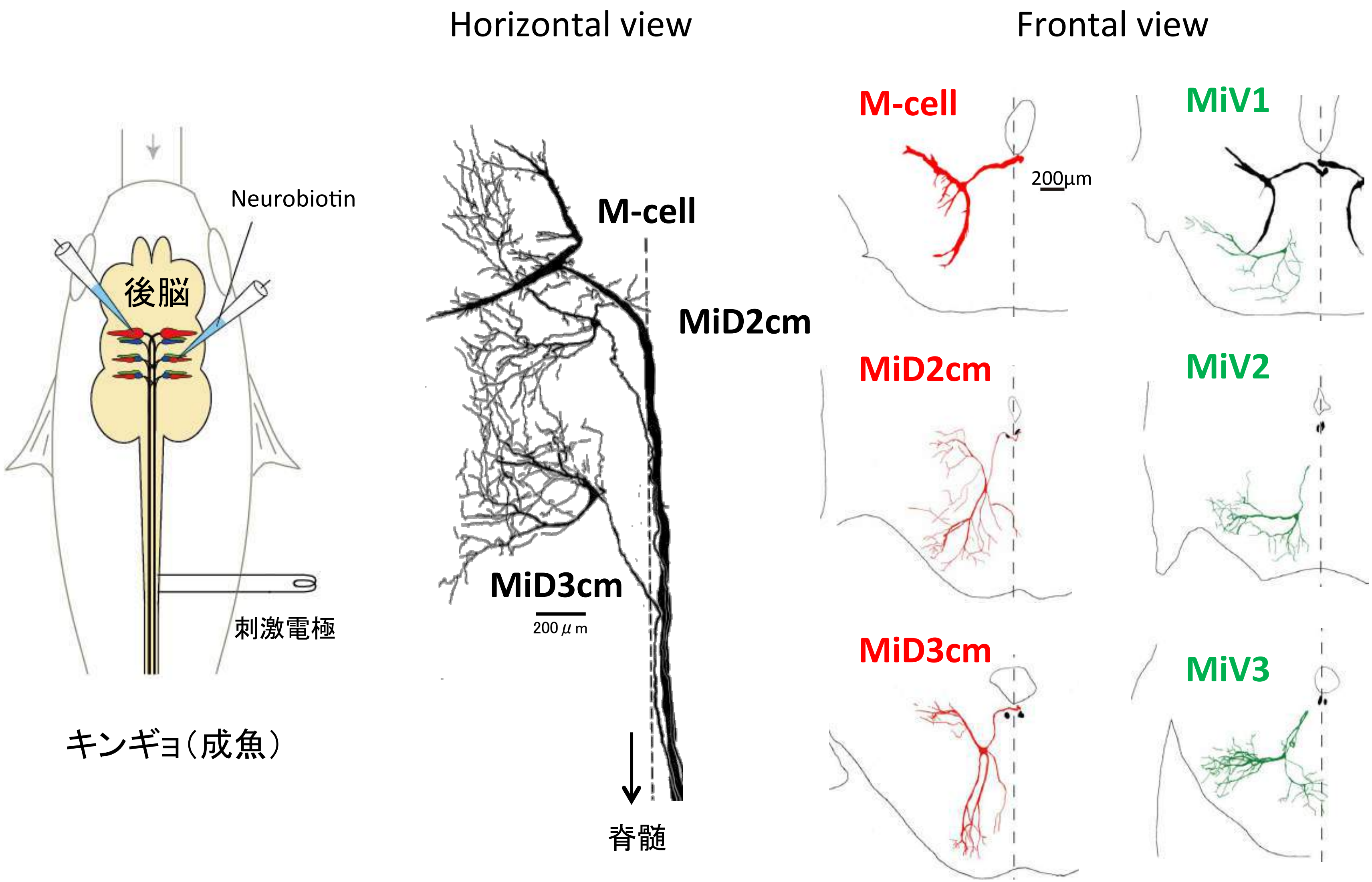
2 dpf: escape from touch

5 dpf: escape from sound & touch



J. Neuroscience (2008, 2009, 2012, 2014), ***Scientific Reports*** (2013), ***J. Neurophysiology*** (2014)

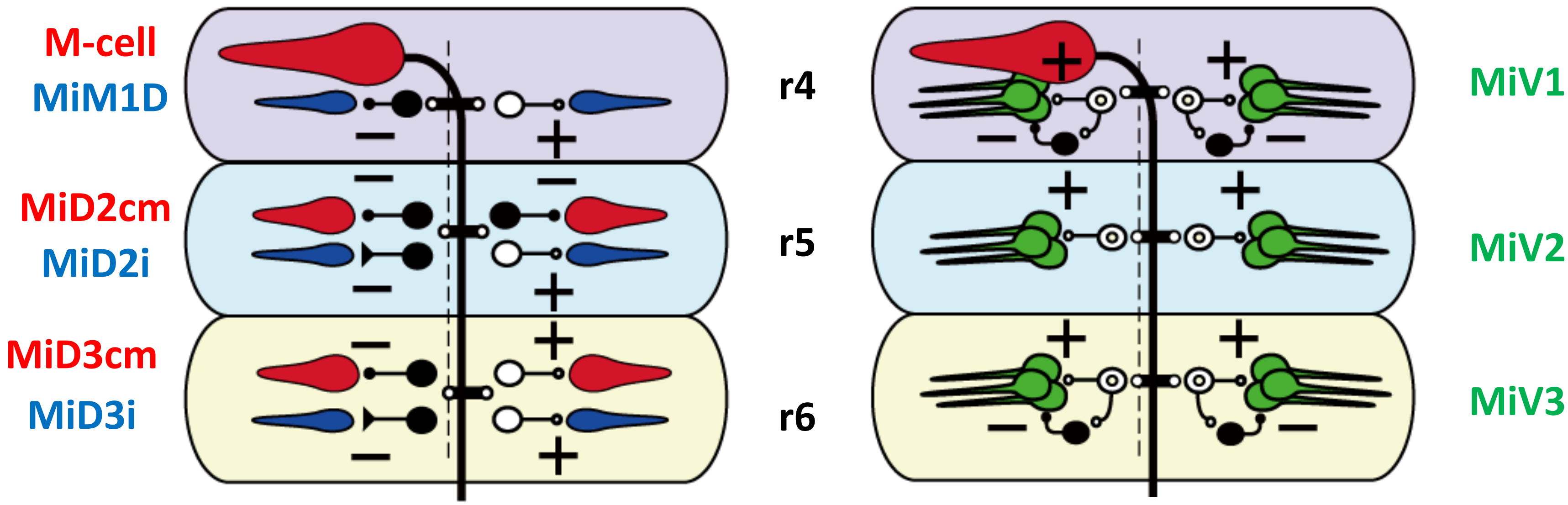
複数のニューロンから同時記録をして結合を調べる
Paired intracellular recordings from hindbrain reticulospinal neurons



M細胞から分節間相同ニューロンへの回路結合：機能的モチーフ
Functional motifs composed of segmentally homologous neurons

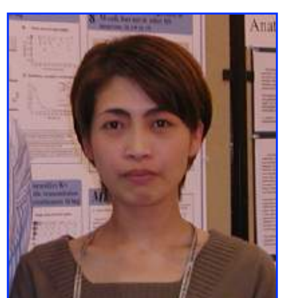
背側ニューロン群へ 　　**腹側ニューロン群へ**

左右非対称 　　左右対称



J. Neuroscience 2014

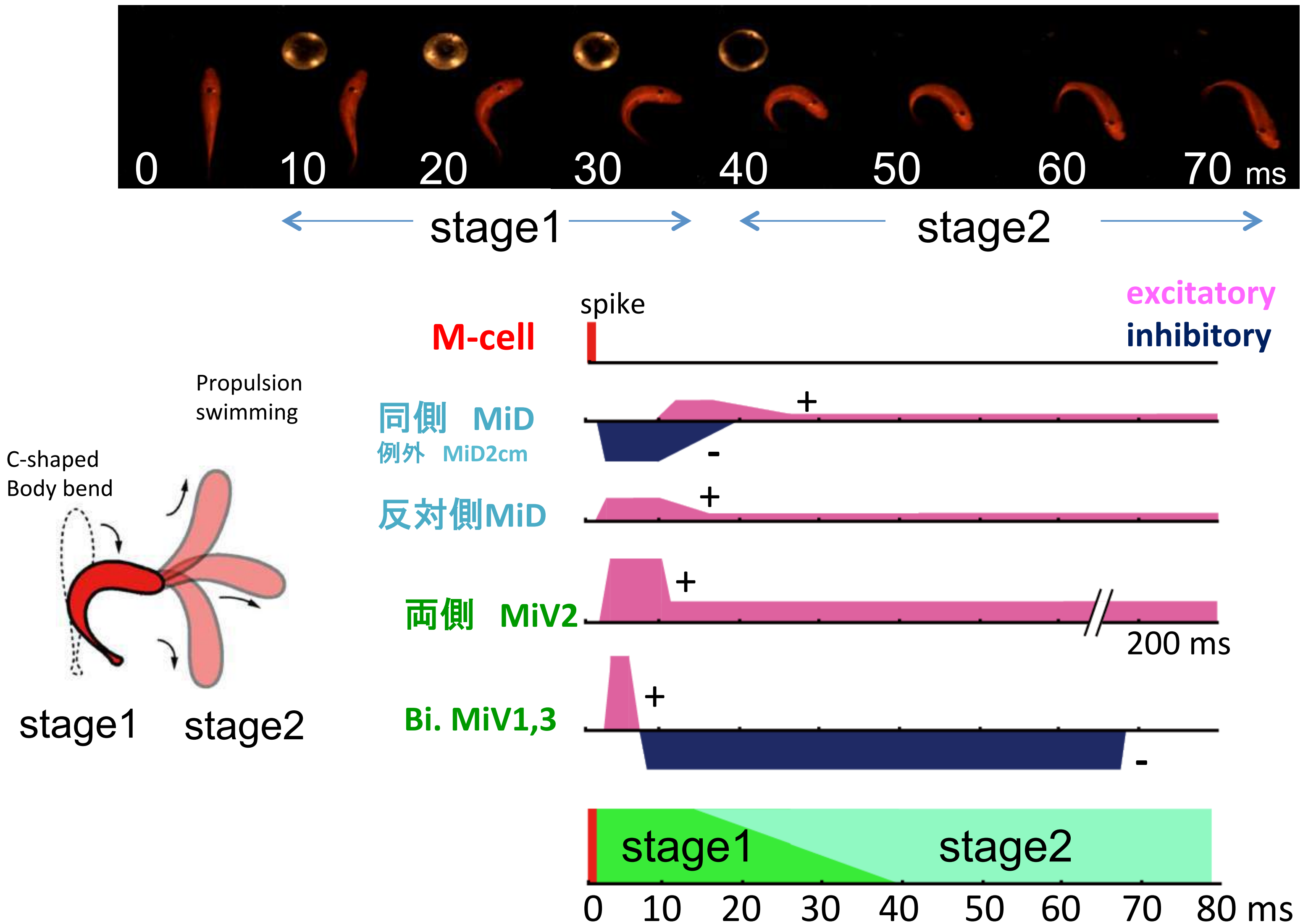

Haruko Matsui


Hisako Nakayama


Takashi Fujii


Daisuke Neki

逃避運動を制御するM細胞からRSニューロンへの入力
Synaptic inputs to RSNs from M-cell during C-start



研究遍歴

1. 歩行の小脳制御機構

2. シナプス可塑性

（1）シナプス新生

（2）抑制性シナプスの長期増強

（3）学習を担うシナプス可塑性

3. 運動中のニューロン活動：多重回路

4. 発達：新しい脳機能の獲得

（1）運動の発達

（2）感覚の獲得

5. 脳の基本構造に基づいた神経回路

6. 左右性行動の神経基盤

鱗食シクリッドの左右性行動

Lateralized Behavior in a Lake Tanganyika Scale-Eating Cichlid Fish

撮影者　太田和孝

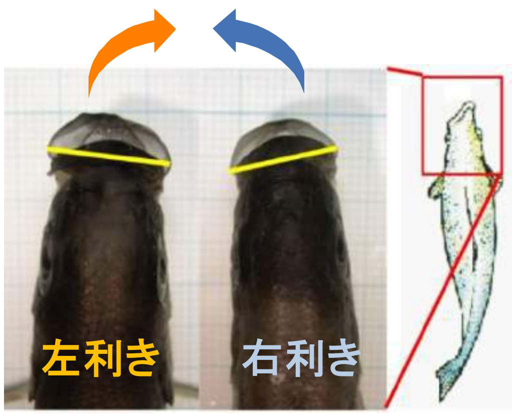
Yuichi Takeuchi

鱗食性シクリッド
Scale-eating Cichlid

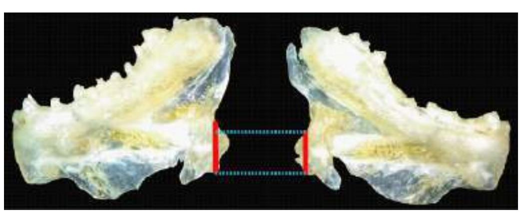
食べた鱗の左右差

	被食魚	
	左体側	右体側
右利き	0	76
左利き	139	0

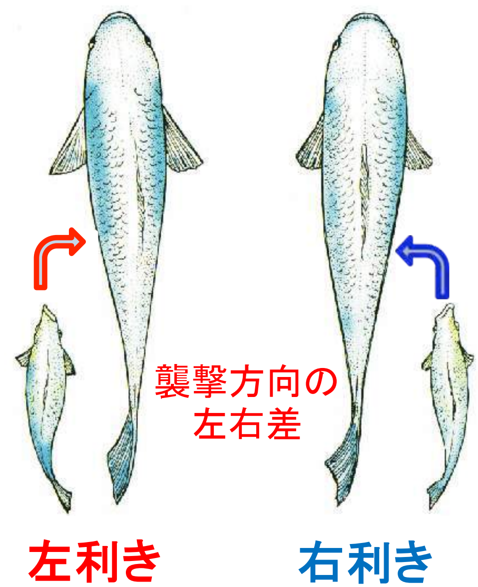
Hori *Science* 1993



開口の左右差



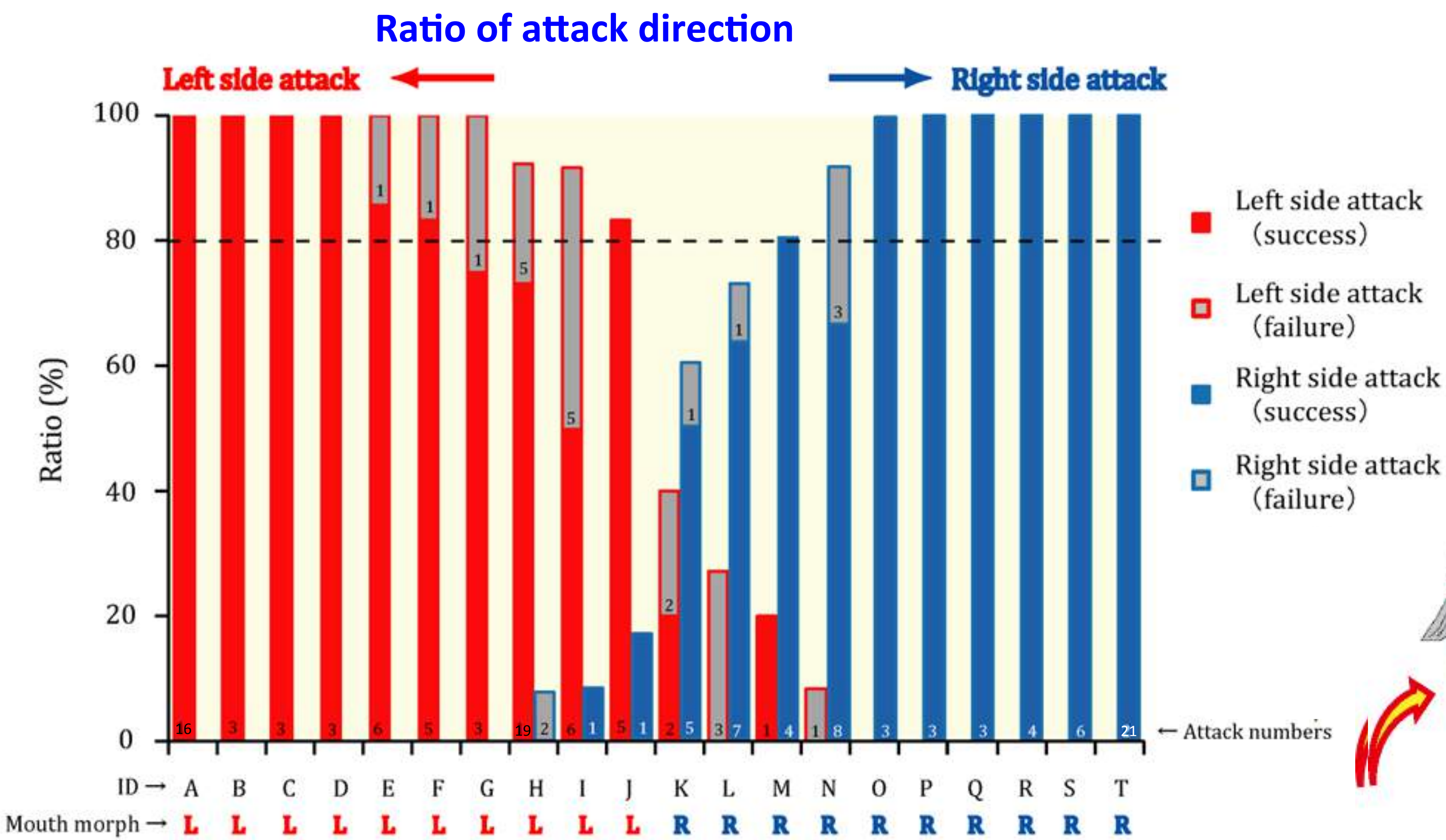
下顎骨の左右差

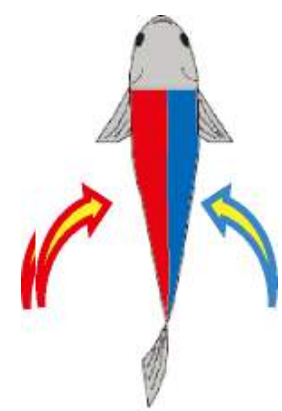


John Alcock,Animal behavior : an evolutionary approach,pp218
Sunderland,Mass.:sinauer Associeates ,2013

Predation behavior of *P. microlepis*

A clear bias toward striking on one side

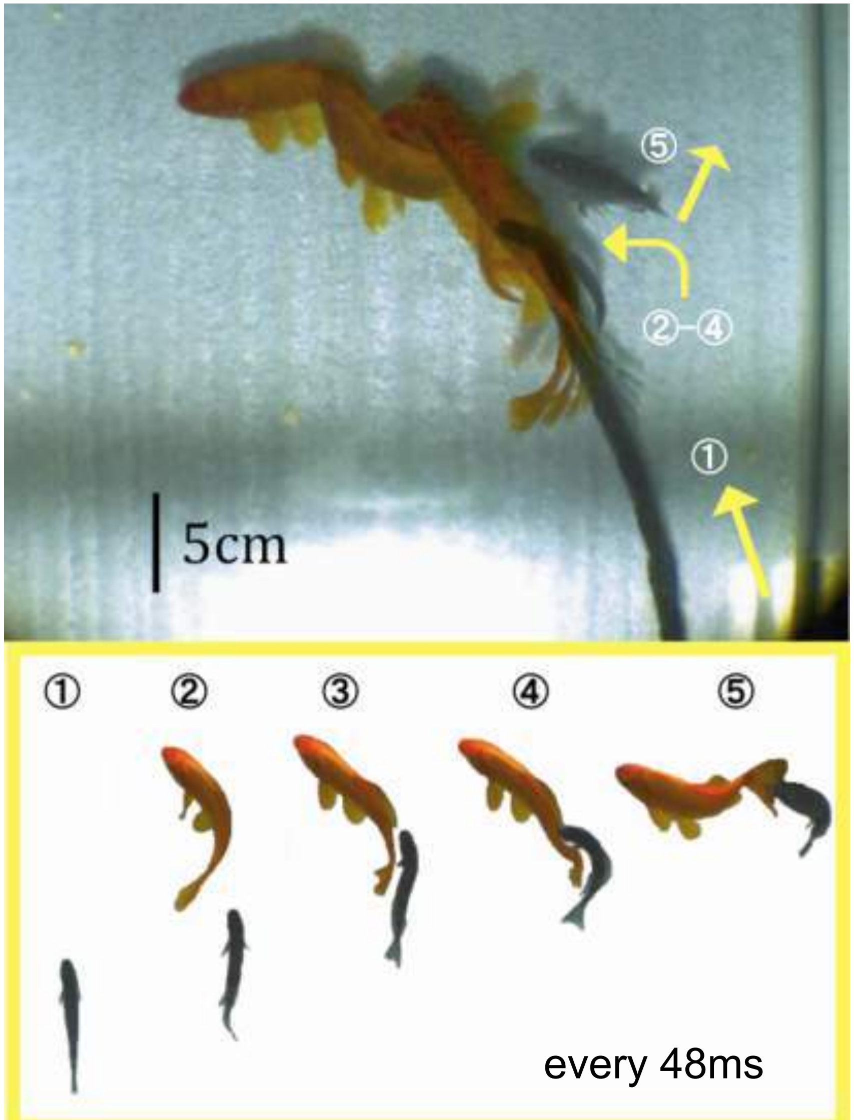




Strong preference for specific side:

Lefty mostly attacked from the left side, while righty from the right side

Sequence of predation behavior

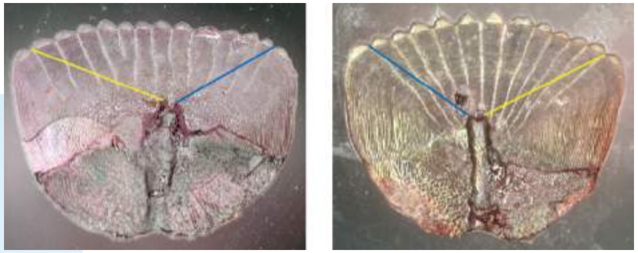


① Approaching dash
② Stealthy swimming
③ S-shaped posture
④ Fast body flexion (attack)
⑤ Twisting

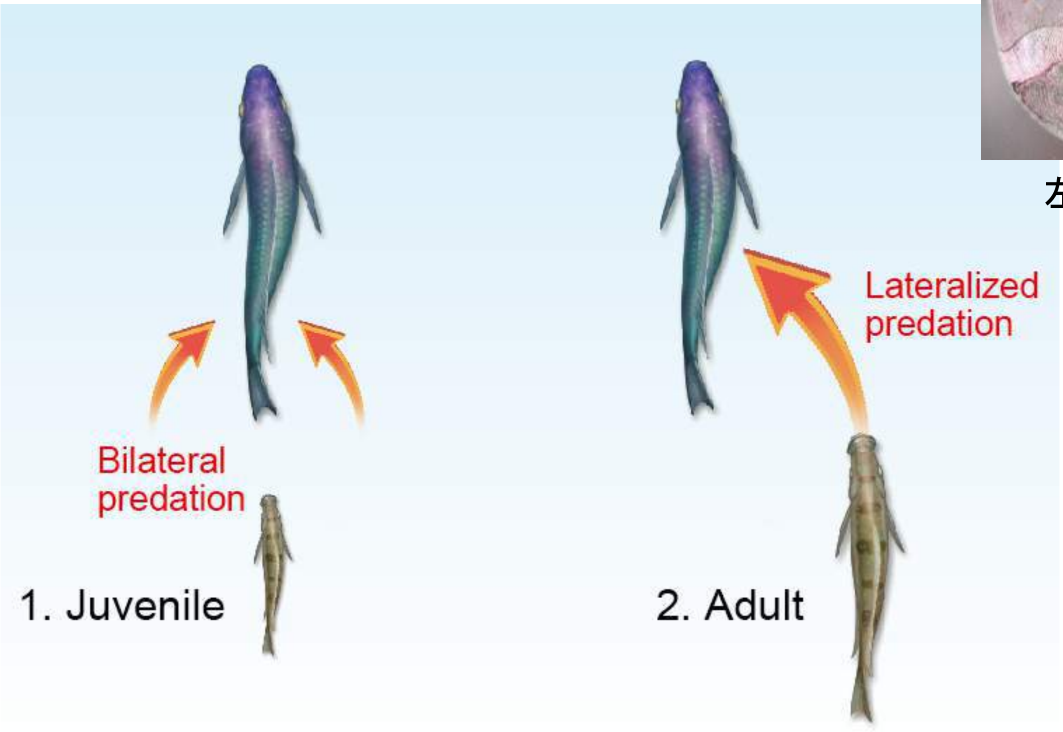
Takeuchi et al. ***PLoS ONE*** 2012

左右性行動の発達
Development of lateralized behavior

シクリッドの胃から採取した側線鱗



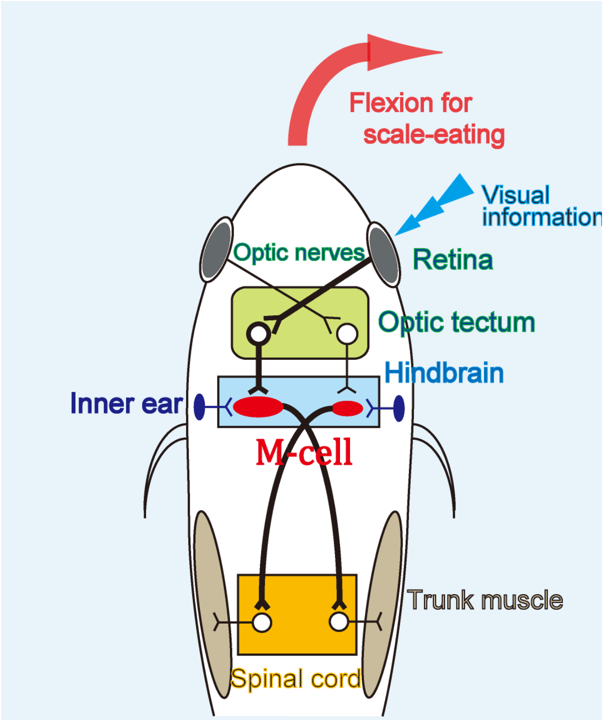
左体側由来　　右体側由来



Takeuchi et al.
PLoS ONE 2016

左右性行動の神経基盤・分子基盤

Yuichi Takeuchi



鱗食における屈曲制御回路（仮定）

*P. microlepis*の繁殖に成功（協力：アクアとと）

脳内発現遺伝子の左右差解析（遺伝研との共同研究）

Thank you for your attention

Ankri Nobel
Asakawa Kazuhide
Bando Takehiko
Bannai Hiroko
Charpier Stéphane
Changeux Jean-Pierre
Faber Donald
Fujii Takashi
Fujisawa Hajime
Fujito Yutaka
Higashi Shuji
Higashijima Shin-ichi
Hirata Hiromi
Hori Michio
Inoue Maya
Ito Minami
Izumi Yujichiro
Katsumaru Hironobu
Kawakami Koichi
Kawasaki Keisuke
Kawato Mitsuo
Kimura Yukiko
Kishida Hideyuki
Kohashi Tsunehiko
Korn Henri
Kuwa Kazuhiro
Matsui Haruko
Matsumoto Kunihiro
Matsukawa Kanji
Miki Mariko
Miles Richard
Mishiro Aoba
Miyasaka Shinji
Morita Masahiro
Murakami Fujio
Murata Takashi
Murayama Yoshinobu
Murayama Yusuke
Nakamura Makoto
Nakano Yuri
Nakata Natsuyo
Nakayama Hisako
Narushima Madoka
Neki Daisuke
Notsu Tatsuto
Nukazuka Akira
Ota Yukiko
Sakuragi Shigeo
Satou Chie
Suma Chieko
Shimazaki Takashi
Shimono Ken
Song Wen-Jie
Suzuki Takako
Takagi Shin
Takahashi Masashi
Takahashi Megumi
Takeuchi Yuichi
Tanaka Keiji
Tanimoto Masashi
Triller Antoine
Tsukahara Nakaakira
Tsukuda Eiichi
Udo Masao
Wanibuchi Fumikazu
Watanabe Takaki
Yamanaka Iori
Yamamoto Nobuhiko

All the members of Tsukahara lab, Murakami lab, Yamamoto lab, Oda lab and Nagoya Univ. Div. Biological Science

ありがとうございました