

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域：革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「脳神経回路の形成・動作原理の解明と制御技術の創出」
2. 研究開発課題名：神経細胞の個性がつくる神経回路とセルアセンブリ
3. 研究開発代表者：八木 健（大阪大学 大学院生命機能研究科）
4. 研究開発の成果

本研究では、クラスター型プロトカドヘリン(cPcdh)遺伝子群の個々のニューロンでのランダムな組み合わせ発現とタンパク質レベルでの細胞接着活性による神経回路形成メカニズムを明らかにすることにより、神経細胞の個性がつくる複雑な神経回路形成の分子メカニズムを明らかにすることを目標に研究を行っている。

27年度は、1) cPcdh 遺伝子発現による神経細胞の個性化メカニズムの解析、2) cPcdh 遺伝子発現による神経回路形成機構の解析、3) cPcdh のランダム発現制御に関わる CTCF や cPcdh 遺伝子を変換したマウスによる神経機能の解析を推進し、特に、4) 神経細胞の個性による神経ネットワークモデルによる並列分散的情報処理の解析において論文発表をおこなった。

cPcdh タンパク質は、個々の神経細胞でランダムな組み合わせ発現をし、ホモフィリックな結合をする。そこで、ランダムな組み合わせ発現をするネットワーク結合遺伝子による Gene Matched Network (GMN) モデルを構築して解析した。この GMN モデルは、学習することなくクラスター性(集団性)の高いスモールワールド・ネットワークとなること、GMN のレイヤー型モデルでは情報を失わずに伝達できることが明らかになった。また、ニューロン活動で表現されている情報を遺伝子コードとして変換することも可能であり(図)、抑制やフィードバックさせたレイヤー間の情報変換も可能であることが明らかとなった。

また、全 cPcdh 遺伝子欠損マウスの作製により、cPcdh 遺伝子群が脳幹網様体における機能的神経回路形成、皮質ニューロン間での双方向性結合に関与していることを明らかにした。更に、生体マウス脳での cPcdh タンパク質の発現観察、シナプス形成過程における同一 cPcdh タンパク質間の特異的細胞間相互作用の観察にも成功しており、機能的な神経回路形成過程における cPcdh 遺伝子群の役割が明らかになってきている。

主要な発表論文

- (1) Kitsukawa T, Yagi T. (2015) The transfer and transformation of collective network information in gene-matched networks. *Sci Reports* 5: e14984.
- (2) Yagi T. (2015) Role of the clustered protocadherins in promoting neuronal diversity and function. In: *Neural Surface Antigens* (ed. Pruszk J), 141-152, Academic Press.

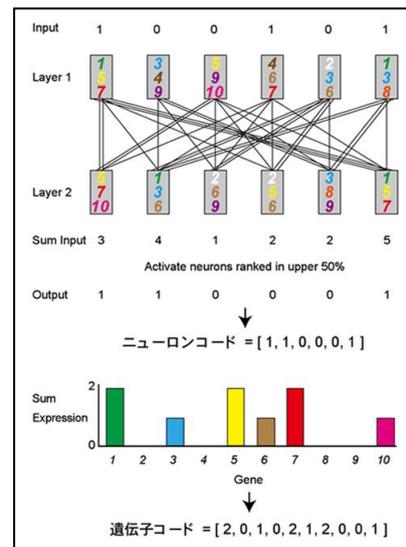


図 レイヤー型の GMN モデル。各ニューロンが 3 種の遺伝子をランダムに組み合わせ発現している。同じ遺伝子(番号)を持っているニューロンにネットワークをつくる。Input で活動した Layer1 のニューロンが、Layer2 のニューロンを活動させる。活動したニューロンの持っている遺伝子頻度が情報をもつ。