

大学院医系科学研究科 神経生理学

はじめに

神経細胞は、細い線維(軸索)を伸ばしてお互いに結合し、複雑な**神経回路**を形成しています。神経回路では、コンピューターなどの電気回路と同じように**電気信号**がやり取りされ、「運動」「認知」「情動」などあらゆる脳活動に関わる複雑な信号処理が行われています。

神経生理学教室では、

- ① 生きている神経細胞から電気活動を計測する実験
- ② 動物の行動や学習過程などの解析
- ③ 細胞の形態や機能分子の局在を調べる実験

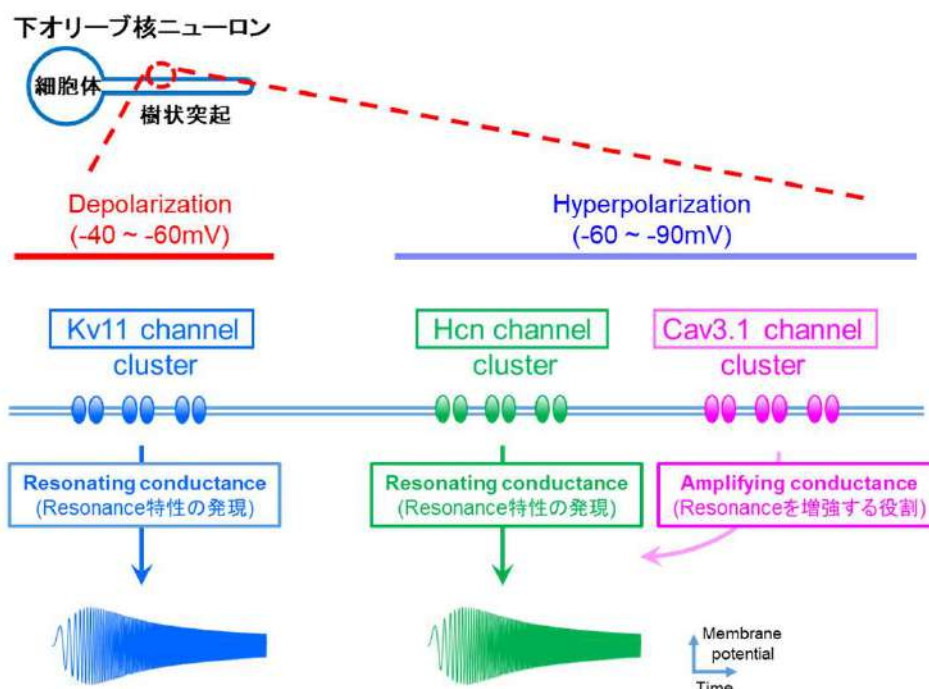
を通じて、脳の機能において神経回路や電気活動が果たす役割を明らかにする研究を行っています。

主な研究内容

神経細胞の周期的膜電位振動の解析

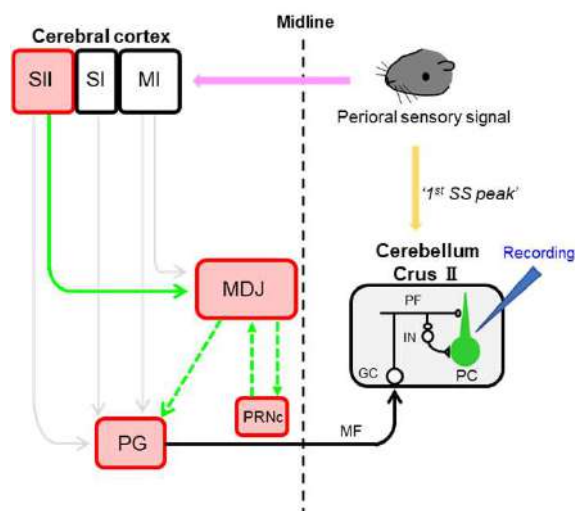
脳は、脳波のような短いものから概日リズムのような長いものまで様々なレベルで周期的なリズムを刻むことが知られています。私たちは延髄の下オリーブ核(inferior olive)を実験系として用いて、細胞が刻む3-10Hzレベルの周期的リズムの発生メカニズムの研究を行っています。

(Matsumoto-Makidono et al., Cell Rep. 2016、Matsuoka et al., J. Physiol., 2020)。



感覚信号伝達経路の解析

触覚や痛覚などの信号伝達経路には様々なものがあり、全てが解明されたとは言いがたい状況にあります。当研究室では、これまで明らかにされていない小脳への感覚信号伝達経路に関する解析を進めています。(Kubo et al., J. Physiol., 2018, Kubo et al., iScience, 2023)。



うつモデル動物の解析

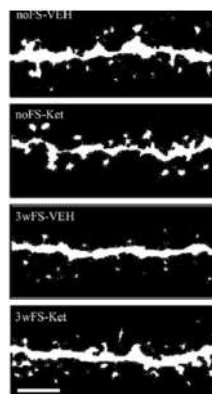
うつ病は遺伝的な要因が薄いとされており、その神経回路レベルでの発生機序の解析が進んできています。当研究室では、学習性無力や社会的敗北ストレスなどを与えたモデル動物の縫線核や手綱核を解析し、うつ誘導に関わる回路レベルでの理解を進めたいと考えています。近年私たちは、幼若期にストレスを受けたラットが呈するうつ様症状がケタミン投与により改善することを見出し、そこに関与するメカニズムを明らかにしました(Aikawa et al., Brain Res. 2020, Hashimoto et al., 2021)。

ストレス無し

ストレス無し-Ketamine

幼若期ストレス

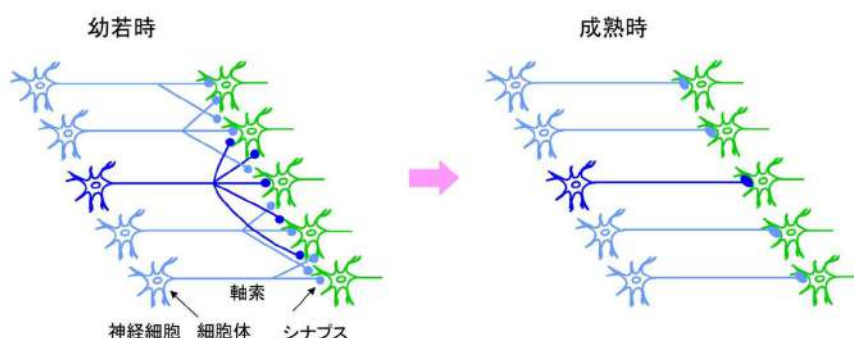
幼若期ストレス-Ketamine



棘突起の密度変化

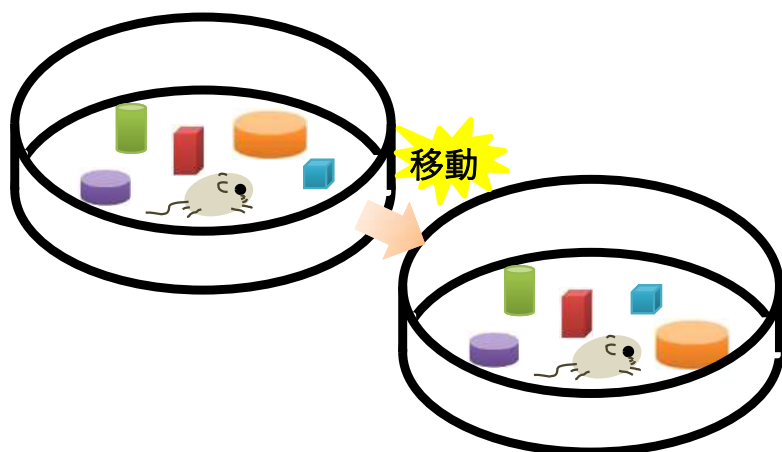
生後発達期シナプスの刈り込み

生まれたばかりの動物では、神経回路は大人にくらべて若干不正確かつ過剰に形成されており、機能的にも未成熟な状態にあります(下左図)。生後の発育の中で、これらの過剰な結合の中から、機能的に必要なものが強化され、不必要なものが除去されていくことにより、次第に機能的な神経回路が形成されていきます(シナプスの刈り込み)(下右図)。私たちは小脳の実験系を用いて、シナプス発達の詳細な機序や、関与する分子メカニズムなどの解析を進めています(Nakayama et al., Nat. Commun., 2018)。



認知柔軟性を担う神経回路に関する解析

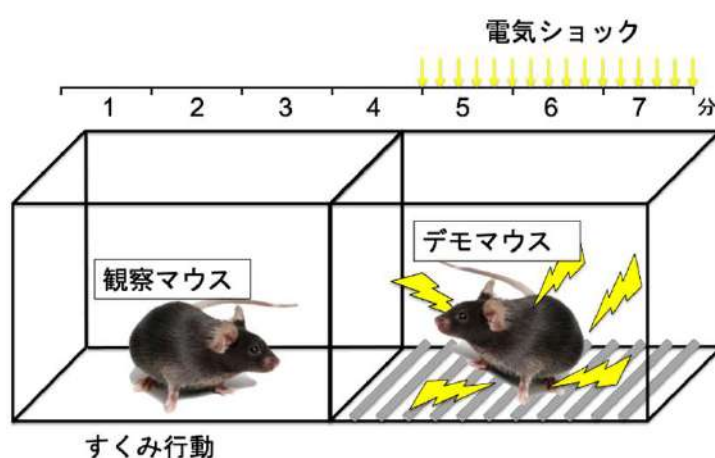
生物が生きていくためには、いちど身に着けた学習や記憶の内容を、自分を取り巻く環境や規則の変更に合わせて、常に変更していく必要があります。この能力のことを認知柔軟性といいます。本研究では、様々な記憶・学習の局面において、認知柔軟性を担う神経回路の動態について解明することを目標にしています。



物体探索課題

観察恐怖学習の解析

共感性とは「他者の感情を自己に置き換えて共有体験すること」であり、他者への理解を深め、円滑な対人関係の形成に重要な情動機能です。一方、負情動に対する過剰な共感の高まりによって、二次的な外傷性ストレスを誘発し得る場面もあります。本研究では観察恐怖学習（負の共感様行動）に関わる中枢神経系の神経回路ネットワークとその基盤となる神経細胞の活動について解明していきます。



観察恐怖学習

主な実験手法

・ 電気生理学的解析

生きている脳から薄い切片を切り出し、スライス上の神経細胞からパッチクランプ記録（ホールセル記録）を行い、電気活動をオンラインで計測します。各種薬剤による神経活動の変化やシナプス可塑性、シナプス結合の変化などを解析することができます。

また、麻酔下の動物から、単一神経細胞の活動を細胞外記録する実験も行っています。ヒゲや皮膚などの感覚刺激で誘発された神経活動や、自発的な神経活動など、より生体に近い神経活動の実態を解析することができます。



脳スライスを用いた計測を行うための実験装置

・ 動物の行動学的解析

マウスやラットの行動学的解析を通じて認知柔軟性や情動などの脳の機能を明らかにします。近年発達してきている「オプトジェネティクス」や「ウイルスによる機能分子の発現」などの最先端の実験手法を駆使し、脳機能に必要な脳部位や機能的因子の解析等を行います。



高架式十字迷路試験



分別課題試験



観察学習試験

・ 細胞の形態や機能分子の分布解析

特異的抗体を用いて機能分子の分布を詳細に解析できます。細胞の機能と形態が持つ関係性を明らかにしていきます。



共焦点レーザー顕微鏡（小脳プルキンエ細胞）

構成員（2023年12月現在）

教授	1名
准教授	1名
助教	2名
大学院生	2名

私たちと一緒に研究をしてみませんか？生理学的な研究のバックグラウンドの有無は問いません。生化学や分子生物学などの研究手法をお持ちの方も大歓迎です。興味がある方は、ぜひ一度下記までご連絡ください。

見学も随時受け付けています！

連絡先

基礎・社会医学棟5階 517号室

Email: hashik@hiroshima-u.ac.jp

ホームページ: <https://physiol2.hiroshima-u.ac.jp/>