

脳領域横断的な同期活動の変化が記憶を支える

大阪市立大学大学院医学研究科神経生理学教室
宮脇 寛行, 水関 健司

脳では記憶の情報は「同時に活動する比較的少数の神経細胞集団」であるアンサンブルの活動として表現されています。また、脳は機能的に異なる多数の領域で構成されていますが、ある1つの記憶を担うアンサンブルが様々な脳領域に存在することが知られています。これは1つの記憶に関わる情報が様々な脳領域で並列的に処理されていることを示唆していますが、それらの情報がどのように統合されるのかは不明でした。

この点を明らかにするため、本研究ではラットにおける音と嫌悪刺激の連合記憶をモデルとして用い、この課題に関与する扁桃体、大脳皮質前頭前野、海馬の3つの脳領域から同時に多数の神経細胞の活動を記録しました。その結果、記憶の獲得やその後の定着によって、異なる領域に存在す

るアンサンブルの活動が一過的な脳波の高周波数オシレーションを介して同期するようになることを発見しました。一方、記憶を担うアンサンブルそのものは記憶の獲得前から複数の脳領域に存在していました。

これらの結果は、脳領域横断的なネットワークが新たに形成されることで個々のアンサンブルのもつ情報が適切に統合されるようになり、それぞれのアンサンブルのもつ意味が変化することが記憶の形成に重要な役割を果たしていることを示唆しています。

Miyawaki H, Mizuseki K. De novo inter-regional coactivations of preconfigured local ensembles support memory. *Nature Communications* 13 : 1272, 2022.

[図は学会ホームページ <http://physiology.jp/>を参照]

小脳プルキンエ細胞の γ 型プロテインキナーゼCは、大容量性カルシウム依存性カリウムチャンネルを介して複雑スパイクの波形と協調運動を制御する

群馬大学大学院医学系研究科脳神経再生医学分野¹⁾、岐阜大学大学院医学系研究科高次神経形態学
分野²⁾

渡邊 将¹⁾²⁾、平井 宏和¹⁾

運動の中枢である小脳には、中枢神経系で最も多量のプロテインキナーゼCが存在し、その半分以上が γ 型プロテインキナーゼC (PKC γ)で、全

てプルキンエ細胞に発現しています。運動失調を示すPKC γ 欠損マウスの研究から、PKC γ が幼若期の登上線維-プルキンエ細胞シナプスの刈り込

みを制御することはわかっていたましたが、成熟後もプルキンエ細胞で大量に発現し続ける PKC γ の役割は不明でした。

そこで我々は、アデノ随伴ウイルスベクター (AAV) を用いて、運動失調を示す成熟後の PKC γ 欠損マウスのプルキンエ細胞に PKC γ を戻してみました。すると登上線維の刈り込み障害はそのまま、運動失調が有意に回復しました。次にプルキンエ細胞特異的 Cre 発現 AAV を、正常に発育した PKC γ -flox マウスに注入し、プルキンエ細胞から PKC γ を除いてみました。すると、登上線維-プルキンエ細胞シナプスは変化なしに、運動失調が出現しました。すなわち、成熟小脳において PKC γ が (登上線維シナプス刈り込みとは別の機構で) 協調運動を制御していることがわかりました。

そのメカニズムとして、成熟プルキンエ細胞で PKC γ が Ca²⁺ 依存性 K⁺ チャネルの BK チャネルを抑制すること、それを通じて、登上線維由来の入力で生じる複雑スパイクの波形、そしてその結果として協調運動を制御していることを突き止めました。

Masashi Watanabe, Nobutaka Takahashi, Nobutake Hosoi, Ayumu Konno, Hikaru Yamamoto, Hiroyuki Yasui, Mika Kawachi, Takuro Horii, Yasunori Matsuzaki, Izuho Hatada, Hirokazu Hirai. Protein kinase γ in cerebellar Purkinje cells regulates Ca²⁺-activated large-conductance K⁺ channels and motor coordination. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **119** (7) : e2113336119-e2113336119, 2022.

[図は学会ホームページ <http://physiology.jp/> を参照]

温められた心筋は安定性と不安定性を併せ持った収縮リズムを刻む

中部大学生命健康科学部生命医科学科
新谷 正嶺

ラットの心臓から単離してきた培養心筋細胞を 37~42°C の深部体温程度に温めると、心筋内部のサルコメア (筋節) が収縮と弛緩を繰り返す熱筋節振動 (HSOs : Hyperthermal Sarcomeric Oscillations) 状態になる。培養心筋細胞が、カルシウム誘発性カルシウム放出による約 1Hz の自発拍動を行っている場合、HSOs は、カオス的な不安定性と恒常的な安定性を併せ持った収縮リズムとなる。HSOs の振動振幅はカオス的に変動する一方で、振動周期は一定に保たれ (収縮リズム恒常性 : Contraction Rhythm Homeostasis), また、振動波形をカルシウム濃度変化に応じて変化させることが出来る。これは、心筋細胞内の隣接するサルコメア間の同期状態がカオス的に変化することで、サルコメア集団の平均張力が細胞内カルシウム濃度変化に比例するようになり、クロスブリッジを

形成するミオシン分子の総数が変化しても、ミオシン分子 1 個にかかる力が一定に保たれるようになるからと考えられる。この HSOs の性質は、収縮期に全身に血液を送り出した心臓が、その後の拡張期初期に速やかに心室拡張を行うために重要な性質と考えられている。

Seine A. Shintani. Hyperthermal sarcomeric oscillations generated in warmed cardiomyocytes control amplitudes with chaotic properties while keeping cycles constant. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **611** : 8-13, 2022.

[図は学会ホームページ <http://physiology.jp/>を参照]

リズムに合わせて運動するための小脳の神経活動を解明

北海道大学医学研究院神経生理学教室

岡田 研一, 田中 真樹

私たちは音楽を聴きながら、リズムに乗って踊ったり手拍子をしたりすることができます。リズムに乗るためには音を聞いてから体を動かすのでは間に合わず、リズムを予測して運動する必要があります。こうした予測的な制御に小脳が関係する事はよく知られていますが、小脳の神経活動が具体的にどのようなものなのか、よくわかっていませんでした。

今回の研究では、周期的に現れる視覚刺激に合わせて目を動かすように訓練したサルを用いて、小脳の出力部である歯状核から単一ニューロン活動を記録しました。その結果、小脳歯状核ニューロンには、①次に行う運動のタイミングとよく関連した活動を示し、運動の制御に直接かかわって

いるもの、②運動そのものよりも周期的に現れる標的のタイミングに一致した活動を示し、標的の内部モデルを表象していると考えられるもの、③標的と運動の時間ずれ（エラー）とよく関連した活動を示し、同期運動の時間誤差を検出することに関与するもの、の3種類があることがわかりました。小脳はこれらの情報を大脳の異なる領域に送り、リズムに合わせた運動のタイミング調節を行なっていると考えられます。

Okada KI, Takeya R, Tanaka M. Neural signals regulating motor synchronization in the primate deep cerebellar nuclei. *Nature Communications* : **13**, <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30246-2>, 2022.

[図は学会ホームページ <http://physiology.jp/>を参照]

生きた臓器細胞や生物の構造と「動き」を電子顕微鏡でそのまま観察する技術を開発

中部大学生命健康科学部生命医科学科

新谷 正嶺

濡れた臓器などの液中試料の構造と「動き」をそのまま走査型電子顕微鏡で観察する技術を開発しました。電子顕微鏡は分解能が最大0.5nm程度と高いため、小さいスケールの観察に適しています。しかし、真空中にて観察を行うため、観察する試料は水分が蒸発しないように固定処理をする必要がありました。そのため、これまでの電子顕微鏡観察では基本的に固定試料の静止像計測しか

出来ないという難点がありました。本研究では、生きた細胞の微細構造と動きをそのまま観察できる新しい電子顕微鏡技術を開発しました。真空と大気圧の圧力差にも十分に耐えて破れず、電子線透過性と変形性に優れた薄膜（DET膜：Deformable and Electron Transmissive Film）を作製しました。このDET膜で濡れた臓器などの観察試料を覆い、サンプルホルダとで密閉空間を作ること

で、溶液に浸かった観察試料の微細な構造と「動き」の電子顕微鏡観察に成功しました。画像解析を組み合わせることで「動き」の計測も可能になります。

Seine A. Shintani, Seiji Yamaguchi, Hiroaki

Takadama. Real-Time Scanning Electron Microscopy of Unfixed Tissue in Solution using a Deformable and Electron-Transmissive Film. *Microscopy* : dfac030, 2022.

[図は学会ホームページ <http://physiology.jp/>を参照]

精子に必須の分子 VSP が電気信号を化学信号に変換するメカニズムを解明

大阪大学大学院医学系研究科統合生理学

水谷 夏希, 岡村 康司

生物は電気信号（細胞膜の膜電位変化）を巧みに利用することで、高度かつ複雑な行動を実現しています。これには細胞膜に存在する電位依存性イオンチャネルというタンパク質分子によって電気信号がナトリウムイオンやカリウムイオンなど特定のイオンの流れに変換されることが重要です。一方、精子では電位依存性ホスファターゼ (VSP) というタンパク質分子が電気信号を酵素のはたらき (化学信号：ホスホイノシチド PI(4,5)P₂ の脱リン酸化酵素反応) に変換しており、これが精子の運動制御に必須であることが報告されてきました。しかしながら、「どのように電気信号が化学信号に変換されるのか」という根本的な分子のメカニズムは明らかにされてきませんでした。

今回我々は、Anap [3-(6-acetylnaphthalen-2-ylamino)-2-aminopropanoic acid] という蛍光を発する人工アミノ酸を用いて、電位依存的な構造変

化を解析しました。これにより、電気信号を感知する部位（電位センサー）と Hydrophobic spine と呼ばれる酵素部位の信号変換に重要な場所とが直接相互作用することを発見し、この構造変化により電気信号が化学信号に変換されることを解明しました。さらに、VSP の立体構造を予測したところ、電位センサーと Hydrophobic spine が相互作用する位置関係にあることも明らかとなりました。

Natsuki Mizutani, Akira Kawanabe, Yuka Jinno, Hirotaka Narita, Tomoko Yonezawa, Atsushi Nakagawa, Yasushi Okamura. Interaction between S4 and the phosphatase domain mediates electrochemical coupling in voltage-sensing phosphatase (VSP). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **119** (26) : e2200364119, 2022.

[図は学会ホームページ <http://physiology.jp/>を参照]

生理学および関連諸分野における、会員各位の研究成果について、学会ホームページ「サイエンストピックス」の欄に判りやすい解説を紹介し、広く社会に発信しています。会員の皆様の奮ってのご投稿、ならびに、候補著者のご推薦をお願いいたします。「サイエンストピックス」への投稿は学会事務局にて随時受け付けております。