



宮崎 太輔

所属・職名 保健科学研究院・リハビリテーション科学分野・准教授
略 歴 平成10年 北海道大学 理学部卒業
平成12年 北海道大学大学院 理学研究科 修士課程修了
平成16年 北海道大学大学院 医学研究科 博士課程修了(医学博士)
平成16～30年 北海道大学医学研究科 解剖発生学教室 助手、助教
平成30年～現職

【小脳抑制性神経回路の発達形成機構と小脳機能調節機構の解明】

小脳はこれまで協調運動や運動学習を司る脳領域として研究が進められてきたが、近年社会行動や認知機能へ関与していることが明らかにされつつある。社会適応障害のひとつである統合失調症や自閉症では発達期大脳皮質における抑制性神経回路形成の重要性が指摘されているが、小脳の抑制性神経回路が個体の社会性の発現にどのように関わっているかは未だ不明な点が多い。

小脳皮質の主要ニューロンであるプルキンエ細胞は、苔状線維-平行線維系と登上線維による2種類の興奮性入力と、介在神経細胞による抑制性入力を受けている(図1)。我々はこれまで、免疫組織化学や電子顕微鏡法、神経標識法などの形態学的手法を用いて、平行線維と登上線維による競合的神経回路形成の分子基盤を明らかにし、両入力の均衡化が協調運動や運動学習などの小脳機能発現に重要であることを報告してきた。さらにその一連の研究の中で、興奮性入力と抑制性入力の競合を示唆する2つの所見を得ている。1つは発達期プルキンエ細胞体で見られる、登上線維から抑制性介在ニューロンへの興奮性→抑制性入力切り替えという他の脳領域ではみられないユニークな現象である(図2)。2つ目は、興奮性入力の薬理的遮断や、GABA受容体 $\alpha 1$ サブユニット分子欠損といった実験的な入力異常下では、抑制性入力の支配標的がプルキンエ細胞樹状突起から棘突起へと拡大するという現象である。以上の事実は、これまで明らかにされてきた興奮性入力間の競合だけでなく、興奮性vs抑制性入力間の競合と均衡化を経て小脳神経回路が形成されることを強く示唆している。

小脳抑制性神経回路の形態学的研究が困難とされてきた要因のひとつとして、抑制性介在ニューロンの多様性があり、未だ実態が明らかにされていないものも多い。我々はそののひとつ、ルガロ細胞の神経解剖学的特性を明らかにし、ルガロ細胞

が①プルキンエ細胞、分子層の抑制性介在ニューロンとともに小脳皮質抑制性フィードバック回路を形成してプルキンエ細胞の脱抑制に関わっていること(図3)、②プルキンエ細胞直下で樹状突起を伸

ばして小脳帯域構造に対応した入力を受けていることを報告した(図4)。帯域構造とは吻側から尾側に伸びる小脳特有の構造であり、特定の脳幹領域からの入力を受け、特定の小脳核領域へと出力する機能単位を構成している。これらの所見は、ルガロ細胞が帯域構造特異的な入力を統合し、一群のプルキンエ細胞の活動を制御することで小脳機能単位からの出力調節に密接に関わっていることを強く示唆している。

上記の現象に焦点を当て、正常回路発達と小脳機能発現の2つの視点から小脳抑制性回路の機能を明らかにしていきたいと考えている。

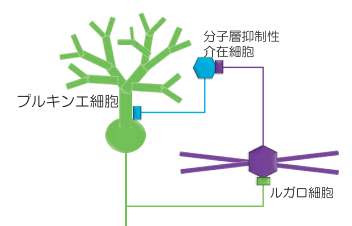


図3 小脳の抑制性フィードバック回路

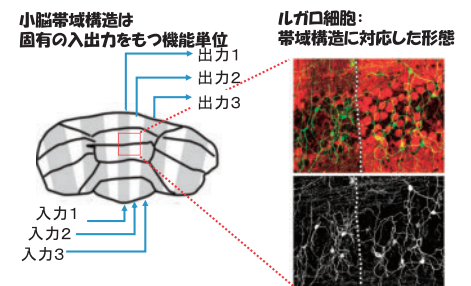


図4 ルガロ細胞は帯域構造特異的な入力を受ける

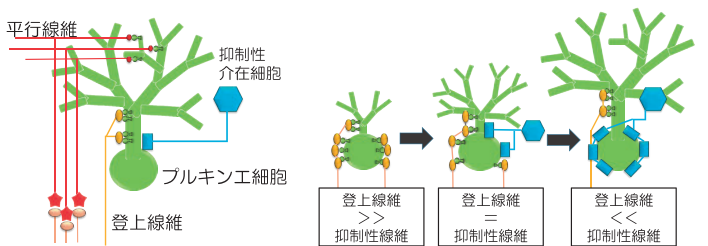


図1 小脳の神経回路

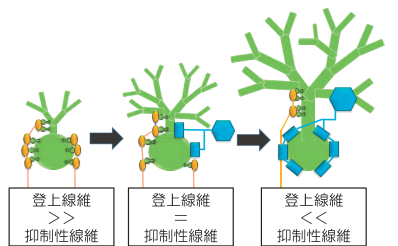


図2 発達期プルキンエ細胞体における興奮→抑制入力スイッチ

2019年～現在(2024年5月)の主な研究業績

- 1) Konno K, Yamasaki M, Miyazaki T, Watanabe M. Glyoxal fixation: An approach to solve immunohistochemical problem in neuroscience research. Sci Adv. 2023 Jul 14; 9(28): eadf7084.
- 2) Miyazaki T, Morimoto-Tomita M, Berthouex C, Konno K, Noam Y, Yamasaki T, Verhage M, Castillo PE, Watanabe M, Tomita S. Excitatory and inhibitory receptors utilize distinct post- and transsynaptic mechanisms in vivo. Elife. 2021 Oct 18; 10: e59613. doi: 10.7554/eLife.59613. PMID: 34658339
- 3) Miyazaki T, Yamasaki M, Tanaka KF, Watanabe M. Compartmentalized Input-Output Organization of Lugaro Cells in the Cerebellar Cortex. Neuroscience. 2021 May 10; 462: 89-105. doi: 10.1016/j.neuroscience.2020.05.026. Epub 2020 May 26. PMID: 32470477