

## 選ばれた接続を強く育てる脳の仕組みを解明

～小脳神経回路形成における mGluR1 シグナルの意外な二役～

### ポイント

- ・「勝者」のシナプスを強く育てる司令塔（シグナル）を解明。
- ・「敗者」を除去する分子（mGluR1）が、実は「勝者」の強化にも不可欠であることを発見。
- ・一つのシグナルが「除去」と「強化」を使い分ける、脳の効率的な形成原理を提唱。

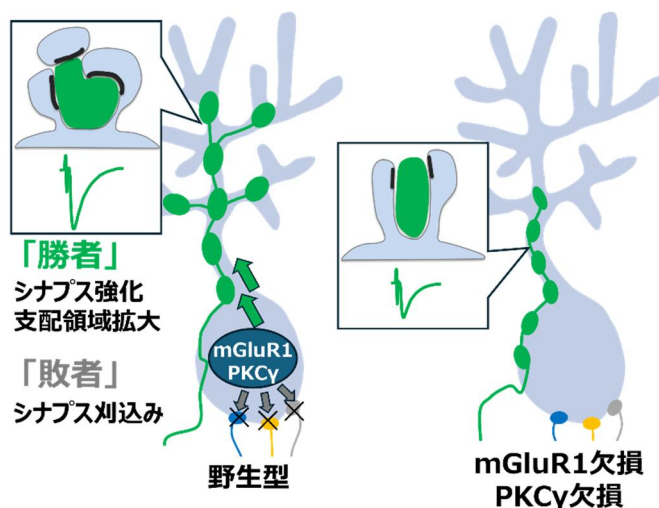
### 概要

北海道大学大学院医学研究院の山崎美和子准教授、帝京大学先端総合研究機構の狩野方伸特任教授（東京大学大学院医学系研究科 名誉教授）らを中心とする、北海道大学、帝京大学、東京大学、広島大学の研究グループは、運動学習や認知機能・社会性を担う小脳<sup>\*1</sup>の神経回路形成過程において、重要な神経接続を強化する仕組みを明らかにしました。

生まれた直後のマウスのプルキンエ細胞<sup>\*2</sup>は、5本以上の登上線維<sup>\*3</sup>とシナプス<sup>\*4</sup>を形成していますが、その後の1週間で1本の線維が選ばれて「勝者」となり、これ以外の線維（敗者）は最終的に除去されます。これまでの研究では、この「勝者」が強化され、樹状突起<sup>\*5</sup>の広い範囲へ支配を拡大する仕組みについてよく分かっていませんでした。

本研究では、マウスを用いた実験により、プルキンエ細胞に豊富に発現する1型代謝型グルタミン酸受容体（mGluR1）－プロテインキナーゼC $\gamma$ （PKC $\gamma$ ）に至る伝達経路が、「勝者」のシナプス機能と構造を強化し、樹状突起へと配線を広げるために必須であることを解明しました。これまでに、このシグナル伝達経路は、不要な神経結合（敗者）を除去するために必須であることが分かっていたましたが、本研究により、必要な結合を強く育て上げ、勝者と敗者の格差を増強する役割も併せ持つことが初めて明らかになりました。

なお、本研究成果は2026年1月23日（金）公開の *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 誌にオンライン掲載されました。



本研究で解明された mGluR1 シグナルの役割。本研究により、mGluR1-PKC $\gamma$  経路は、選ばれた「勝者」線維のシナプス構造・機能の強化と、それに続く樹状突起への支配領域の拡大に必須であることが明らかになった。これまでに知られていた「敗者」の除去（シナプス刈込み）に加え、選ばれた接続を強く育てるという「育成」の役割も併せ持つ。

## 【背景】

私たちの脳は、生まれた直後には未完成で、多くの神経細胞が過剰な接続を持っています。その後の発達過程で、必要な神経のつながりだけが選ばれて残され、不要な接続は消えていきます。この仕組みは「神経回路の精緻化」と呼ばれ、記憶や学習、運動の制御など、脳の高度な機能を支える基盤となります。生後間もない時期の小脳では、プルキンエ細胞に複数の登上線維が接続しますが、やがてその中から「勝者」となる1本の登上線維が選ばれ、他の線維（敗者）は次第に排除されます。

本研究グループをはじめとする先行研究により、選ばれた「勝者」の選抜そのものには神経活動は不要であるものの、その後の支配領域の拡大や回路の完成には神経活動（シナプス伝達）が不可欠であり、その過程でシナプス機能と構造も大きく発達することが明らかになっていました。しかし、「具体的にどのような分子シグナルが働いて、この活動依存的な『勝者』の強化スイッチを入れているのか？」という核心的なメカニズムは未解明のままでした。一方で、mGluR1 から PKC $\gamma$  に至る細胞内シグナル伝達経路は、これまで「敗者」を除去するためのスイッチとして知られていました。そこで本研究では、この経路が「勝者」の運命にも関与しているのではないかと考え、検証を行いました。

## 【研究手法】

本研究では、mGluR1 や PKC $\gamma$  を欠損させた全身性の遺伝子改変マウス、及びプルキンエ細胞特異的に mGluR1 機能を抑制したマウスを用いて、生後発達期の小脳神経回路を機能と形態の両面から詳細に解析しました。

機能解析としては、電気生理学的手法により、登上線維からプルキンエ細胞へのシナプス伝達の強さや、シナプス可塑性\*<sup>6</sup>（LTP：長期増強\*<sup>7</sup>）を測定しました。

また、形態解析では、以下の三つの点を調べました。

- ・支配領域：神経トレーサーで「勝者」登上線維を可視化し、樹状突起上の広い領域に進展しているかを調べました。
- ・微細構造：連続電子顕微鏡法\*<sup>8</sup>による3次元再構築で、シナプスの立体構造を可視化しました。
- ・分子発現：免疫組織化学法\*<sup>9</sup>により、シナプス伝達を担う AMPA 型グルタミン酸受容体\*<sup>10</sup>の発現量を調べました。

## 【研究成果】

**1. 「勝者」の強化と領域拡大の失敗** mGluR1 や PKC $\gamma$  が働かないマウスでは、「勝者」として選ばれた登上線維のシナプス伝達強度が、野生型マウスに比べて著しく弱いことが判明しました（図1）。また、電子顕微鏡観察ではシナプスの構造も小さく、AMPA 型グルタミン酸受容体の発現も低いことが分かりました。

そして、本来であればプルキンエ細胞の樹状突起へと進展するはずの「勝者」登上線維が、十分な支配領域を確保できていませんでした（図2）。これらの結果は、mGluR1 シグナルが「敗者の除去」だけでなく、「勝者の強化」にも必須であることを示しています。

**2. 強化メカニズム（LTP）の解明** さらに、発達期のマウスの小脳スライス標本を用いた実験から、「勝者」の登上線維シナプスでは、mGluR1 と PKC $\gamma$  に依存した「長期増強（LTP）」が生じていることを突き止めました。

**3. 「一分子二役」による効率的な回路形成** 以上の結果から、mGluR1-PKC $\gamma$  シグナルは、単なる「ハサミ（除去役）」ではなく、文脈に応じて「肥料（育成役）」としても機能する二面性を持つことが明らかになりました。脳は限られた種類の分子を巧みに使い分けることで、効率的に神経回路の最

適化を行っていると考えられます。

### **【今後への期待】**

本研究は、脳の発達過程において、不要なシナプスを除去するだけでなく、勝ち残ったシナプスを十分に強化することが、成熟した神経回路の形成に不可欠であることを示しました。mGluR1 シグナル伝達経路の機能不全により、よく知られた「不要なシナプスの残存」に加え、「必要なシナプスが神経活動依存的に強化されない」という新たな小脳失調の病態像が示唆されます。本成果は、小脳失調症や発達障害の病態理解を深め、治療標的や介入時期を考える上で重要な知見を提供することが期待されます。

### **【謝辞】**

本研究は JSPS 科研費 JP20H03410、JP22K06784、JP20H05628、JP21H02589、JP18H04012、JP20H05915、JP21H04785 の助成を受けたものです。

## 論文情報

論文名 mGluR1 signaling is necessary for strengthening winner climbing fiber inputs in the developing mouse cerebellum (mGluR1 シグナル伝達経路は「勝者」登上線維シナプスの強化に必須である)

著者名 山崎美和子<sup>1\*</sup>, 宮崎太輔<sup>2</sup>, 橋本浩一<sup>3</sup>, 武井則雄<sup>4</sup>, 饗場 篤<sup>5</sup>, 狩野方伸<sup>6,7,8\*</sup>, 渡辺雅彦<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>北海道大学大学院医学研究院解剖発生学教室、<sup>2</sup>北海道大学大学院保健科学研究院リハビリテーション科学分野、<sup>3</sup>広島大学大学院医系科学研究科神経生理学教室、<sup>4</sup>北海道大学大学院医学研究院附属動物実験施設、<sup>5</sup>東京大学大学院医学系研究科附属疾患生命工学センター、<sup>6</sup>東京大学大学院医学系研究科神経生理学分野、<sup>7</sup>東京大学国際高等研究所ニューロインテリジェンス国際研究機構 (WPI-IRCN)、<sup>8</sup>帝京大学先端総合研究機構、\*共同責任著者)

雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS) (米国科学アカデミー紀要) (総合科学誌)

D O I 10.1073/pnas.2425460123

公表日 2026 年 1 月 23 日 (金) (オンライン公開)

## お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究院 准教授 山崎美和子 (やまさきみわこ)

T E L 011-706-5030 F A X 011-706-5031

メール k-minobe@med.hokudai.ac.jp

帝京大学先端総合研究機構 特任教授 狩野方伸 (かのうまさのぶ)

T E L 03-3964-1211 (内線 55303)

メール kano.masanobu.zu@teikyo-u.ac.jp、mkano-tky@m.u-tokyo.ac.jp

## 配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

帝京大学本部広報課

T E L 03-3964-4162 メール kouhou@teikyo-u.ac.jp

東京大学大学院医学系研究科総務チーム

T E L 03-5841-3304 メール ishomu@m.u-tokyo.ac.jp

広島大学広報室 (〒739-8511 東広島市鏡山 1-3-2)

T E L 082-424-4383 F A X 082-424-6040 メール koho@office.hiroshima-u.ac.jp

## 【参考図】

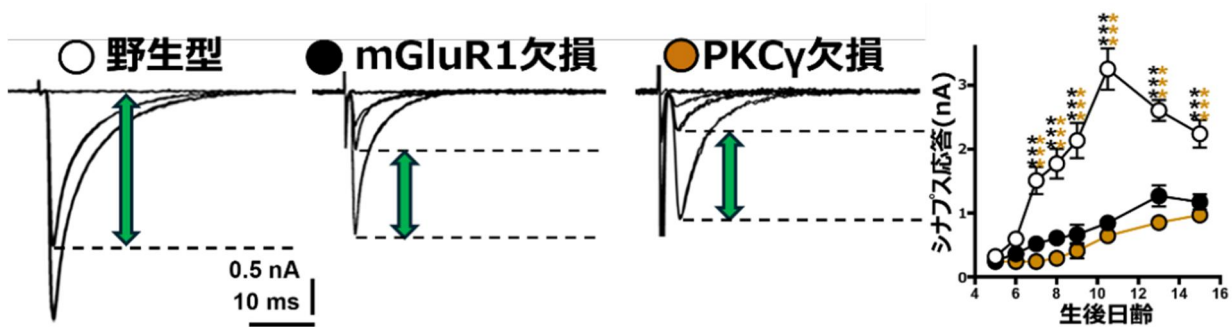


図 1. mGluR1—PKC $\gamma$  シグナルは「勝者」登上線維シナプスの機能的強化に必須である。

野生型マウスでは、生後発達に伴い「勝者」登上線維のシナプス応答が顕著に増大するが、mGluR1 または PKC $\gamma$  を欠損したマウスでは「勝者」の応答は十分に増大しない。代表的なシナプス応答波形（左）と定量解析（右）は、mGluR1—PKC $\gamma$  シグナルが「勝者」登上線維の機能的強化に必須であることを示している。

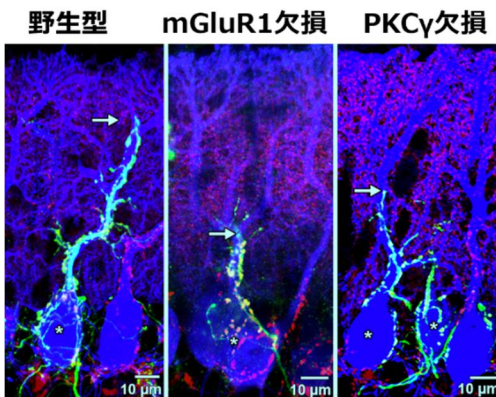


図 2. mGluR1—PKC $\gamma$  シグナルは「勝者」登上線維シナプスの支配領域の拡大に必須である。

神経標識により可視化した「勝者」登上線維（緑）を共焦点レーザー顕微鏡で観察した。生後 12 日の野生型マウスでは、発達に伴い「勝者」登上線維がプルキンエ細胞の樹状突起へと広く進展するのに対し、mGluR1 または PKC $\gamma$  欠損マウスでは、その進展と支配領域の拡大が著しく障害されている。この障害は成体になっても回復しなかった。

## 【用語解説】

- \*1 小脳 … 運動の正確さやタイミングを調整し、動きを滑らかに保つ働きを担う脳の部位。
- \*2 プルキンエ細胞 … 小脳皮質からの唯一の出力を行う神経細胞。全身の運動の制御やバランスの維持に重要な役割を担う。
- \*3 登上線維 … プルキンエ細胞に入力し、強力な信号を伝える。生後の発達期に 1 本が選ばれて残存し、他の線維は除去される。
- \*4 シナプス … 神経細胞同士が情報を伝えるために接している場所。電気信号や化学物質（神経伝達物質）を使って信号をやりとりする。
- \*5 樹状突起 … 神経細胞から伸びた枝状の構造で、他の神経細胞からの信号を受け取る働きを持つ。
- \*6 シナプス可塑性 … 神経細胞どうしのつながり（シナプス）の働きが、活動や経験に応じて変化する性質のこと。
- \*7 長期増強（LTP） … 神経細胞間のシナプス伝達効率が、刺激に応じて持続的に増強される現象。学習や記憶の細胞レベルでの基盤と考えられている。
- \*8 連続電子顕微鏡法 … 超高解像度の電子顕微鏡で多数の断面画像を取得し、立体的に細胞の構造を再構築できる技術のこと。
- \*9 免疫組織化学法 … 特定のたんぱく質を検出・可視化するための手法のこと。抗体と色素を使い、どの細胞や場所に分子が存在しているかを明らかにする。
- \*10 AMPA 型グルタミン酸受容体 … 神経の興奮を伝える主要な受容体の一つで、シナプスの信号伝達の強さに関わる。