方ま 伸ぶ

略 生 年 月 歴 生理学・ 神経科学 三月

三月

金沢大学医学部教授

令和 二九年一〇月 年 四四月月

同

五年

東京大学大学院医学系研究科博士課程修了 東京医科歯科大学医学部卒業

自治医科大学講師 自治医科大学助手 医学博士 (東京大学)

理化学研究所脳科学総合研究センターチームリーダー理化学研究所国際フロンティア研究システムチームリー ダー

**大阪大学大学院医学系研究科教授金沢大学大学院医学系研究科教授** 

東京大学高等研究所ニューロインテリジェンス国際研究機構 東京大学大学院医学系研究科教授(令和五年三月まで)

(WPI-IRCN)主任研究員

(令和五年三月まで)

東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター 帝京大学先端総合研究機構特任教授 (現在に至る) 長 (令和五年三月まで)

## 依存的常 医学博士狩野 機能 調 節 7方伸氏の「神経回路 0) が研究」 に対する授賞 の活 動

査要旨

本メカニズムを解明した。 野方伸氏は、 られており、 刈り込み」と呼ばれ、 達過程において、 生直後の動物の脳には未熟なシナプス結合が過剰に存在するが、発 生後発達期に神経活動によって改変される よって、 後発達期から一生涯にわたって動物の経験、すなわち神経活動に 原型は、 よって連絡して作る神経回路の働きに基づいている。神経回路は生 生後発達をモデルとして、 ヒトの精神活動を含む脳機能は、 無駄のない機能的な神経回路が完成する。これは「シナプス その働きが最適になるように調節されている。 胎生期に主として遺伝プログラムに基づいて作られるが、 小脳の登上線維からプルキンエ細胞へのシナプス結合 発達期の脳において普遍的にみられる現象である。狩 有用なものは強化固定化され、 神経回路の再編成・精緻化の主要過程と考え プルキンエ細胞には、 神経活動によるシナプス刈り込みの基 多くの神経細胞がシナプスに (再編成・精緻化)。 登上線維と平行線 不用なものは除去 神経回路の 出

平行線維からのシナプス入力は、プルキンエ細胞においてグルタミ ン酸受容体(代謝型グルタミン酸受容体一型)を活性化して、上記 上昇が、上記の四つの過程全てに必須であることを示した。一方、 存性カルシウムチャネル)を活性化し、これによるカルシウム濃度 は、プルキンエ細胞において、カルシウムチャネル(P/Q 型電位依 分子メカニズムの概要を解明した。登上線維からのシナプス入力 ス入力のみを強め、その他の登上線維シナプスを除去するか、その て、 行線維シナプスが必要であることを明らかにした。これと並行 後期除去)を経て細胞体から除去されるが、後期除去過程には、 れ以外の〝敗者の登上線維〟のシナプスは二つの過程 に沿って伸展してシナプスを形成する(樹状突起移行)。一方、 5 ナプス入力のみが強くなる (選択的強化)。続いて、生後九日頃 いるが、生後三日から七日頃までに、 の細胞体に五本以上の登上線維がほぼ同じ強さでシナプス結合して 完成することを解明した。出生直後のマウスでは、 登上線維シナプス刈り込みが以下に述べるような四つの過程を経て 維という二系統の興奮性のシナプス入力経路がある。まず同氏は、 一四つの過程のうち、 同氏は、神経活動が如何にして、 一本の、勝者の登上線維 後期除去過程に必須であることを明らかにし のみが、プルキンエ細胞の樹状突起 一本の登上線維からのシナプ 一本の登上線維に由来するシ プルキンエ細胞 (前期除去と

0

性化、 性伝達を担うことを同定した。これら一連の研究により、アミノ酸 という酵素によって作られる2-Arachidonoylglycerol(2-AG)が逆行 数の内因性カンナビノイドのうちで、Diacylglycerol lipase α (DGLα) を抑制する circuit breaker として働く可能性を示した。さらに、 があることを解明し、その生理的役割として、神経回路の過剰活動 後部神経細胞の細胞内カルシウム濃度上昇、Gq 共役型受容体の活 見した。内因性カンナビノイド産生のメカニズムとして、シナプス 質の放出を抑制するという、全く新しいシナプス伝達調節機構を発 胞外に放出され、シナプス後部から前部に「逆向き」に作用し、カ 野氏は、シナプス後部の神経細胞の活動が過剰になると、内因性カ め、その他の登上線維シナプスを除去するか、その概要を解明した。 やアミンなどの古典的神経伝達物質ではなく、 ンナビノイドの受容体(CB<sub>1</sub>受容体)の活性化を介して神経伝達物 ンナビノイド(脳内に存在するマリファナ類似物質)が作られて細 活動に依存して時々刻々調節されている (シナプス伝達修飾)。狩 経活動が如何にして一本の登上線維からのシナプス入力のみを強 た。さらに同氏は、これら二つの経路に関わる分子群を同定し、 ンナビノイドが逆行性シナプス伝達修飾を担うことを明らかにした。 方、出来上がった神経回路においても、シナプス伝達の強さは、 または、これらが同時に起こることによる相乗作用、の三つ 脂質である内因性カ 複 神

ういのでは、神経回路発達の基本原理の解明、新たなシナプス伝達 をかのとして、世界的に極めて高く評価されている。以上の理由から、
ういものとして、世界的に極めて高く評価されている。以上の理由から、
ういものとして、世界的に極めて高く評価されている。以上の理由から、
ういが明氏は、神経回路発達の基本原理の解明、新たなシナプス伝達
なる。

## 主要な著書・論文の目録 (\*Corresponding author)

## 原著論文

- Kano, M.\* and Kato, M.: Quisqualate receptors are specifically involved in cerebellar synaptic plasticity. *Nature* 325, 276–279, 1987.
- Kano, M., Rexhausen, U., Dreessen, J., and Konnerth, A.\*: Synaptic excitation

2

produces a long-lasting rebound potentiation of inhibitory synaptic signals in cerebellar Purkinje cells. *Nature* 356, 601–604, 1992.

10.

- 3. Aiba, A., Kano, M., Chen, C., Stanton, M.E., Fox, G.D., Herrup, K., Zwingman, T.A., and Tonegawa, S\*. Deficient cerebellar long-term depression and impaired motor learning in mGluR1 mutant mice. *Cell* 79, 377–388, 1994.
- Kano, M., Hashimoto, K., Chen, C., Abeliovich, A., Aiba, A., Kurihara, H., Watanabe, M., Inoue, Y., and Tonegawa, S.\*: Impaired synapse elimination during cerebellar development in PKCγ mutant mice. *Cell* 83, 1223–1231, 1995.
- <u>Kano, M.</u>, Kano, M.-S., Fukunaga, K., and Konnerth, A.\*: Ca<sup>2+</sup>-induced rebound potentiation of γ-aminobutyric acid-mediated currents requires activation of Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent kinase II. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93, 13351–13356, 1996.
- Kano, M., Hashimoto, K., Kurihara, H., Watanabe, M., Inoue, Y., Aiba, A., and Tonegawa, S.\*: Persistent multiple climbing fiber innervation of cerebellar Purkinje cells in mice lacking mGluR1. Neuron 18, 71–79, 1997.
- Kano, M.\*, Hashimoto, K., Watanabe, M., Kurihara, H., Offermanns, S., Jiang, H., Wu, Y., Jun, K., Shin, H.-S., Inoue, Y., Simon, M.I., and Wu, D.: Phospholipase Cβ4 is specifically involved in climbing fiber synapse elimination in the developing cerebellum. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95, 15724–15729, 1998.
- Ichise, T., <u>Kano, M.</u>, Hashimoto, K., Yanagihara, D., Nakao, K., Shigemoto, R., Katsuki, M., and Aiba, A.\*: mGluR1 in cerebellar Purkinje cells essential for long-term depression, synapse elimination, and motor coordination. *Science* 288, 1832–1835, 2000.
- Miyata, M., Finch, E.A., Khiroug, L., Hashimoto, K., Hayasaka, S., Oda, S., Inouye, M., Takagishi, Y., Augustine, G.J., and <u>Kano, M.\*</u>: Local calcium release in dendritic spines required for long-term synaptic depression. *Neuron* 28, 233–244, 2000.

- Ohno-Shosaku, T., Maejima, T., and <u>Kano, M.\*</u>: Endogenous cannabinoids mediate retrograde signals from depolarized postsynaptic neurons to presynaptic terminals. *Neuron* 29, 729–738, 2001.
- Maejima, T., Hashimoto, K., Yoshida, T., Aiba, A., and <u>Kano, M.\*</u>: Presynaptic inhibition caused by retrograde signal from metabotropic glutamate to cannabinoid receptors. *Neuron* 31, 463–475, 2001.
- Hashimoto, K. and <u>Kano, M.\*</u>: Functional differentiation of multiple climbing fiber inputs during synapse elimination in the developing cerebellum. *Neuron* 38, 785–796, 2003.
- Tabata, T., Araishi, K., Hashimoto, K., Hashimotodani, Y., van der Putten, H., Bettler, B., and <u>Kano, M.\*</u>. Ca<sup>2+</sup> activity at GABA<sub>B</sub> receptors constitutively promotes metabotropic glutamate signaling in the absence of GABA. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101, 16952–16957, 2004.
- Hashimotodani, Y., Ohno-Shosaku, T., Tsubokawa, H., Ogata, H., Emoto, K., Maejima, T., Araishi, K., Shin, H.-S., and <u>Kano, M.\*</u>: Phospholipase Cβ serves
- as a coincidence detector through its Ca<sup>2+</sup> dependency for triggering retrograde endocannabinoid signal. *Neuron* 45, 257–268, 2005.

  15. Hashimoto, K., Ichikawa, R., Kitamura, K., Watanabe, M., and Kano, M.\*:

  Translocation of a "winner" climbing fiber to the Purkinje cell dendrite and
- 16. Tanimura, A., Yamazaki, M., Hashimotodani, Y., Uchigashima, M., Kawata, S., Abe, M., Kita, Y., Hashimoto, K., Shimizu, T., Watanabe, M., Sakimura, K., and Kano, M.\*: The endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol produced by diacylglycerol lipase α mediates retrograde suppression of synaptic transmission. Neuron 65, 320–327, 2010.

Neuron 63, 106-118, 2009.

subsequent elimination of "losers" from the soma in developing cerebellum.

17. Hashimoto, K., Tsujita, M., Miyazaki, T., Kitamura, K., Yamazaki, M., Shin, H.-S., Watanabe, M., Sakimura, K., and Kano, M.\*: Postsynaptic P/Q-type

- Ca<sup>2+</sup> channel in Purkinje cell mediates synaptic competition and elimination in developing cerebellum. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 108, 9987–9992, 2011.
- Nakayama, H., Miyazaki, T., Kitamura, K., Hashimoto, K., Yanagawa, Y., Obata, K., Sakimura, K., Watanabe, M., and <u>Kano, M.\*</u>: GABAergic inhibition regulates developmental synapse elimination in the cerebellum. *Neuron* 74, 384–396, 2012.
- Mikuni, T., Uesaka, N., Okuno, H., Hirai, H., Deisseroth, K., Bito, H., and Kano, M.\*: Arc/Arg3.1 is a postsynaptic mediator of activity-dependent synapse elimination in the developing cerebellum. *Neuron* 78, 1024–1035, 2013.
- Kawamura, Y., Nakayama, H., Hashimoto, K., Sakimura, K., Kitamura, K., and <u>Kano, M.\*</u>: Spike timing-dependent selective strengthening of single climbing fiber inputs to Purkinje cells during cerebellar development. *Nat. Commun.* 4, 2732, 2013.
- Uesaka, N., Uchigashima, M., Mikuni, T., Nakazawa, T., Nakao, H., Hirai, H.,
  Aiba, A., Watanabe, M., and <u>Kano, M.\*</u>: Retrograde semaphorin signaling regulates synapse elimination in the developing mouse brain. *Science* 344, 10201023, 2014.
- Nakazawa, T.\*, Hashimoto, R.\*, Sakoori, K., Sugaya, Y., Tanimura, A., Hashimotodani, Y., Ohi, K., Yamamori, H., Yasuda, Y., Umeda-Yano, S., Kiyama, Y., Konno, K., Inoue, Takeshi, Yokoyama, K., Inoue, Takafumi, Numata, S., Ohnuma, T., Iwata, N., Ozaki, N., Hashimoto, H., Watanabe, M., Manabe, T., Yamamoto, T., Takeda, M., and Kano, M.\*: Emerging roles of ARHGAP33 in intracellular trafficking of TrkB and pathophysiology of neuropsychiatric disorders. *Nat. Commun.* 7, 10594, 2016.
- 23. Narushima, M., Uchigashima, M., Yagasaki, Y., Harada, T., Nagumo, Y., Uesa-ka, N., Hashimoto, K., Aiba, A., Watanabe, M., Miyata, M., and Kano, M.\*. The metabotropic glutamate receptor subtype 1 mediates experience-dependent maintenance of mature synaptic connectivity in the visual thalamus. *Neuron*

- 91, 1097–1109, 2016.
- Choo, M., Miyazaki, T., Yamazaki, M., Kawamura, M., Nakazawa, T., Zhang, J.,
  Tanimura, A., Uesaka, N., Watanabe, M., Sakimura, K., and <u>Kano, M.\*</u>: Retrograde BDNF to TrkB signaling promotes synapse elimination in the developing cerebellum. *Nat. Commun.* 8, 195, 2017.
- Uesaka, N., Abe, M., Konno, K., Yamazaki, M., Sakoori, K., Watanabe, T., Kao, T.-H., Mikuni, T., Watanabe, M., Sakimura, K., and <u>Kano, M.\*</u>: Retrograde signaling from programulin to Sort1 counteracts synapse elimination in the developing cerebellum. *Neuron* 97, 796–805, 2018.
- Nagahama, K., Sakoori, K., Watanabe, T., Kishi, Y., Kawaji, K., Koebis, M., Nakao, K., Gotoh, Y., Aiba A., Uesaka, N., and Kano, M.\*. Setdla insufficiency in mice attenuates excitatory synaptic function and recapitulates schizophrenia-related behavioral abnormalities. Cell Rep. 32, 108126, 2020.

26

Sacai, H., Sakoori, K., Konno, K., Nagahama, K., Suzuki, H., Watanabe, T., Watanabe, M., Uesaka, N., and <u>Kano, M.\*</u>: Autism spectrum disorder-like behavior caused by reduced excitatory synaptic transmission in pyramidal neurons of mouse prefrontal cortex. *Nat. Commun.* 11, 5140, 2020.

## 著書・終訪

- <u>Kano, M.\*</u>, Hashimoto, K., and Tabata, T., Type-1 metabotropic glutamate receptor in cerebellar Purkinje cells: a key molecule responsible for long-term depression, endocannabinoid signalling and synapse elimination. *Proc. Royal Soc. B* 363, 2173–2186, 2008.
- Kano, M.\*, Ohno-Shosaku, T., Hashimotodani, Y., Uchigashima, M., and Watanabe, M., Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiol. Rev.* 89, 309–380, 2009.
- <u>Kano, M.\*</u> and Hashimoto, K., Synapse elimination in the central nervous system. *Curr. Opin. Neurobiol.* 19, 154–161, 2009.

- Kano, M.\* and Watanabe, M., Chapter 5 Cerebellar Circuits. In: Rubenstein, J.
  L.R. and Rakic, P. (ed.) Comprehensive Developmental Neuroscience: Neural
  Circuit Development and Function in the Heathy and Diseased Brain, volume
  3, pp. 75–93. Amsterdam, Elsevier, 2013.
- Ohno-Shosaku, T. and <u>Kano, M.\*</u>, Endocannabinoid-mediated retrograde modulation of synaptic transmission. *Curr. Opin. Neurobiol.* 29, 1–8, 2014.
- Kano, M.\*, Control of synaptic function by endocannabinoid-mediated retrograde signaling. Proc. Jpn. Acad., Ser. B Phys. Biol. Sci. 90, 235–250, 2014.