

## 神経細胞は、いつどのように「集団」になるのか ー発達初期の神経系で、神経細胞の集団活動が生まれる過程を解明ー

### 1 ポイント

- 発達中の神経系で、神経細胞（ニューロン）がどのように協調し、「集団活動」を獲得するのかという根源的な問いについては、これまで十分に理解されていませんでした。
- 神経細胞の活動状態を示す膜電位を、発達初期において長時間記録できるイメージング技術を新たに確立し、透明な小型魚類ゼブラフィッシュの脊髄において、神経細胞が微弱で不規則な活動から、徐々に規則的な集団活動を生み出すこと、さらにその成熟が形態形成と並行して進むことを明らかにしました。
- 本成果により、神経回路ネットワークの構築機構の理解が大きく前進するとともに、その応用として、脳発達異常などの理解に向けた基盤的知見が得られることが期待されます。

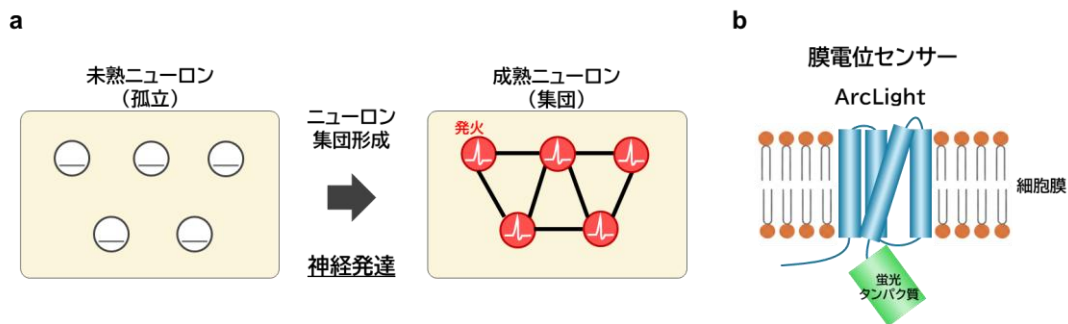


図1 ニューロンの集団形成と膜電位センサー

(a) 神経系の発達過程において、互いに孤立した未熟なニューロンから、成熟したニューロンによる協調的な集団活動が出現し、さまざまな行動を誘発する。(b) 本研究で用いた膜電位センサー ArcLight の模式図。膜電位変動に応じて蛍光強度が変わる。

### 2 概要

埼玉大学大学院理工学研究科の白石飛鳥大学院生（研究当時）、林彩音大学院生、津田佐知子准教授らの研究グループは、発生初期の細胞集団の活動状態（膜電位）を長時間記録する手法を確立し、発達中の神経細胞（ニューロン）が集団活動を生み出す過程を初めて明らかにしました。

神経系では、多数の神経細胞が協調的に活動することで、運動や感覚、認知などの多様な機能を発揮しています。この神経細胞の「集団活動」がどのように形成されるのかは、神経発達における重要な未解明課題です。

本研究グループは、体が透明で光技術に適するゼブラフィッシュ胚を用い、タンパク質型の膜電位センサー（Genetically encoded voltage indicator）（注1）による新たな膜電位イメージング法（注2）を確立しました。これにより、多数の神経細胞において、「同時に」「非侵襲に」「長時間」の「詳細な」膜電位記録を世界で初めて実現しました。その結果、脊髄の運動ニューロン集団（ヒトにおける胎動を担う、注3）において、個々の神経細胞が、微弱で互いに不規則な活動を示す段階を経て、徐々に規則的な集団活動を獲得していくこと、さらにその成熟が形態形成と並行して進むことが明らかになりました。

本研究成果は、国際学術誌「*eLife*」に2025年12月19日付で掲載されました。

## PRESS RELEASE

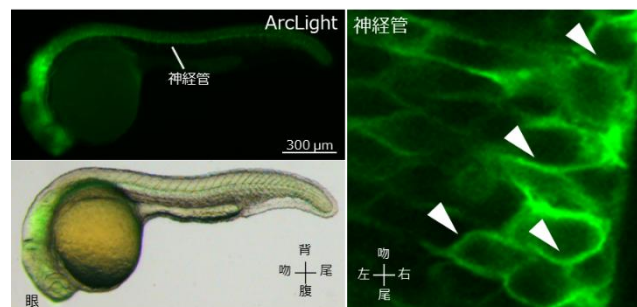
### 3 研究の背景

神経系の機能の多くは、個々の神経細胞が単独で働くのではなく、複数の神経細胞が協調して活動する「集団活動」によって支えられています。個々の神経細胞がどのように機能的ネットワークを形成していくのかは、神経発達研究における中心的な問いの一つです(図1)。

その理解には、発生の時間軸に沿って、複数の神経細胞の活動(膜電位の変動)が、いつ、どのように出現し、成熟していくのかを追跡する必要があります。しかし、発達初期の神経細胞集団において、膜電位を長時間・非侵襲的に安定して計測することは技術的に困難であり、神経細胞の活動の出現と集団としての成熟過程については、これまで十分な理解は得られていませんでした。

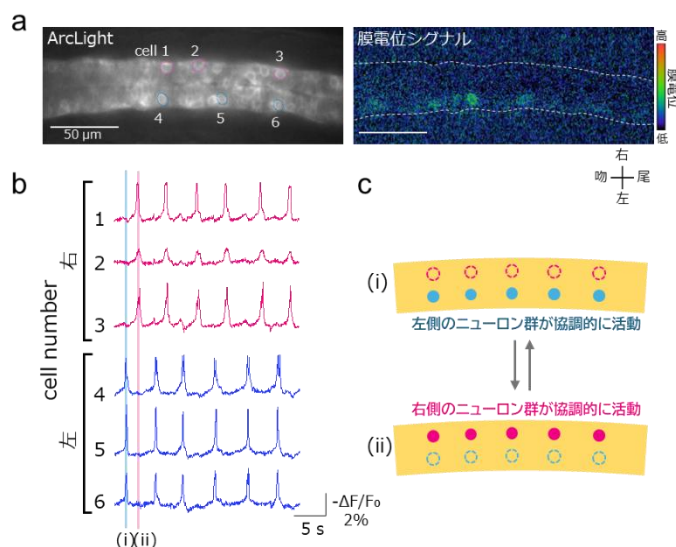
### 4 研究内容

本研究では、発達初期の細胞集団を長時間にわたり調べるため、非侵襲的に(組織を傷つけることなく)、多数の細胞を同時に調べられる光アプローチを用いました。なかでも、近年開発が進むタンパク質型の膜電位センサー(Genetically encoded voltage indicator)を用いた膜電位イメージングは、これまでの電気生理学的記録(注4)やカルシウムイメージング(注5)には難しかった、特定の細胞集団の微細な活動(電位状態)を直接捉えることができます。



**図2 膜電位センサーArcLight のゼブラフィッシュ胚における発現**

膜電位センサーArcLight を神経細胞に特異的に発現させたゼブラフィッシュ胚において、ArcLight が神経細胞に適切に発現している様子が確認された。



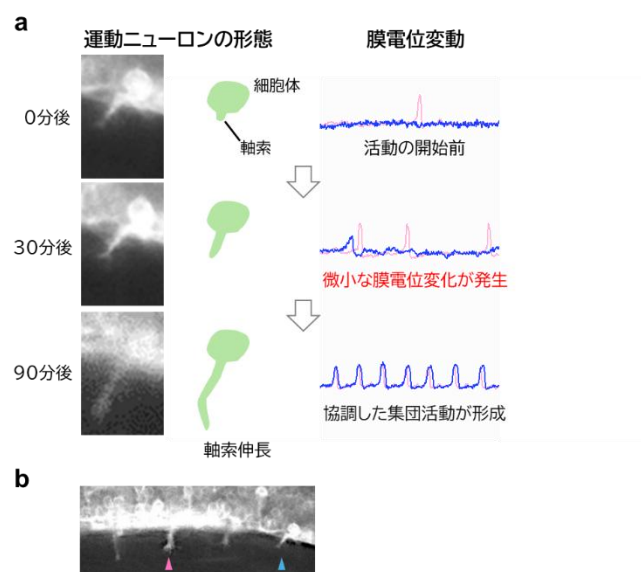
**図3 膜電位イメージングで捉えた神経細胞の集団活動**

発達初期の脊髄において、複数のニューロンが左右で協調して活動する様子が、膜電位光計測により捉えられた。

## PRESS RELEASE

そこで、膜電位センサーの一つである ArcLight を神経細胞に発現するゼブラフィッシュ系統を作出し、高速膜電位イメージングを実施しました(図2)。その結果、最も早期に神経活動が開始する脊髄において、神経細胞の電位変化を、1細胞、細胞集団、さらに細胞内区画(軸索・樹状突起など)のレベルで捉えることに成功しました。また、脱分極(活動の上昇)のみならず、過分極(活動の低下)や閾値下シグナル(発火前の状態)といった詳細な電位変化も可視化されました(図3)。

さらに、発生ステージの進行に沿って、この膜電位イメージングを長時間実施可能な記録手法を確立し、脊髄の運動ニューロン集団が、膜電位変動のない状態から、まず微弱で互いに不規則な膜電位変化を示したのち、徐々に協調的な集団活動を獲得することを明らかにしました。また、膜電位変動と同時に形態変化も調べたところ、集団活動の出現が軸索伸長といった形態形成と並行して進むことが分かりました(図4)。



**図4 発達期における神経細胞の集団活動の出現**

a. ArcLight で標識された運動ニューロンでは、形態形成の進行に伴い、不規則で微弱な膜電位変化が観察された後、協調的な集団活動が形成された。b. a に示した運動ニューロンの位置関係。

## 5 今後の展開

本研究で確立した長時間膜電位イメージング技術は、神経回路形成を「膜電位」という神経活動の直接的な指標から解析する基盤となります。これにより、神経回路の発達機構の理解が進むとともに、その応用として、発達障害や神経疾患などの理解や治療法の開発につながる基盤的情報が得られると期待されます。

## 6 論文情報

掲載誌	eLife
論文名	Voltage imaging reveals the emergence of population activity in the spinal cord
著者名	Asuka Shiraishi, Ayane Hayashi, Narumi Fukuda, Mari Hishinuma, Hiroaki Miyazawa, Sachiko Tsuda
DOI	10.7554/eLife.109641.1
URL	<a href="https://doi.org/10.7554/eLife.109641.1">https://doi.org/10.7554/eLife.109641.1</a>

## 7 研究支援

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科研費（JP19K06756, JP22H05645, JP24H01423）、科学技術振興機構（JST）ASTEP 事業（JPMJTM20C5）、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）官民による若手研究者発掘支援事業、旭硝子財団、加藤記念バイオサイエンス振興財団、成茂基金の支援を受けて実施されました。

## 8 用語解説

### 注1: Genetically encoded voltage indicator (GEVI) 膜電位センサー

遺伝子によってコードされるタンパク質型の膜電位センサーの総称。細胞に発現させることで、特定の細胞種における膜電位変動を選択的に記録することができる。近年、感度や応答速度が向上した改良型 GEVI の開発が進んでおり、世界的な注目を集めている。

### 注2: 膜電位イメージング

神経活動（膜電位）の変化を、明るさや波長の変化として光学的に検出する手法。微小電極を用いた電気生理学的記録に比べ、複数の細胞からの同時かつ時空間的な記録が可能、非侵襲である点などで優れており、今後、神経細胞活動の中心的な記録法となることが期待されている。

### 注3: 脊髄運動ニューロン

筋収縮などの運動制御に重要な神経細胞。発生過程の最初期に活動を開始する細胞集団の一つであり、その集団活動により、哺乳類における胎動に相当する胚の自発的な運動（コイリング運動）が誘発される。

### 注4: 電気生理学的記録

微小電極などを用いて、細胞や組織の電氣的性質を直接記録する手法。時間解像度が高く（ミリ秒単位）、正確な記録が可能である一方、特定の細胞種における複数細胞からの同時記録は困難であり、侵襲性が高いといった課題がある。

### 注5: カルシウムイメージング

細胞内のカルシウム濃度を、光学的に計測する手法。ニューロンが発火すると、細胞内のカルシウム濃度が一過的に上昇するため、この変化を利用して神経活動を記録することができる。明瞭な記録が可能である一方、時間解像度が低く（発火：ミリ秒、カルシウムイメージング：数百ミリ秒）、抑制性シグナルの検出は困難であるといった課題がある。