

ジャーナルクラブ

2026/2/2

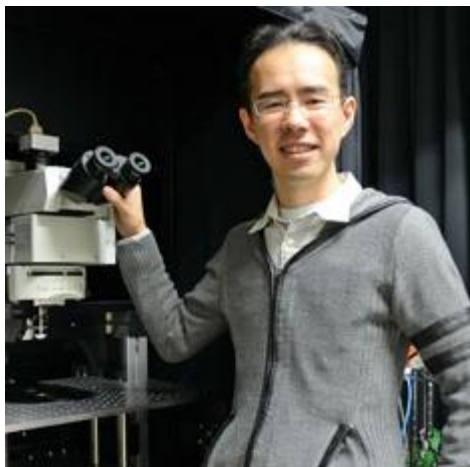
NEUROSCIENCE

# Dendritic compartment-specific spine formation in layer 5 neurons underlies cortical circuit maturation during adolescence

Ryo Egashira<sup>1†</sup>, Meng-Tsen Ke<sup>2†</sup>, Nao Nakagawa-Tamagawa<sup>3</sup>, Satoshi Fujimoto<sup>1</sup>,  
Shigenori Inagaki<sup>1</sup>, Tsuyoshi Takagi<sup>4</sup>, Tsuyoshi Miyakawa<sup>5</sup>, Yoshiaki Tagawa<sup>3</sup>, Takeshi Imai<sup>1,2\*</sup>

Egashira *et al.*, *Sci. Adv.* **12**, eadw8458 (2026) 14 January 2026

第5層ニューロンにおける樹状突起区画特異的スパイン形成は、思春期の皮質回路成熟の基礎となる



今井猛 教授、九州大学 疾患情報研究分野

神経回路発達を機能面と回路構造の両面から捉えるため、2光子カルシウムイメージングや、組織透明化技術などを取り入れ、嗅球や大脳皮質の発達過程の研究に取り組んできました。

# Index

---

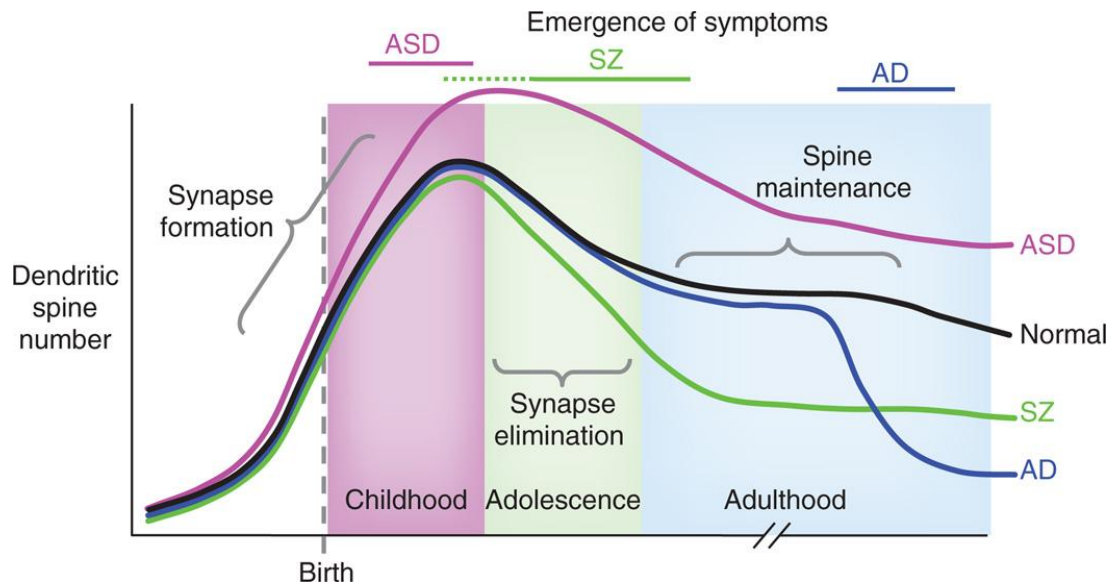
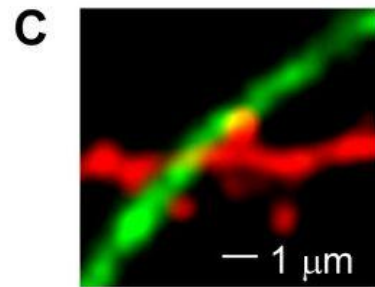
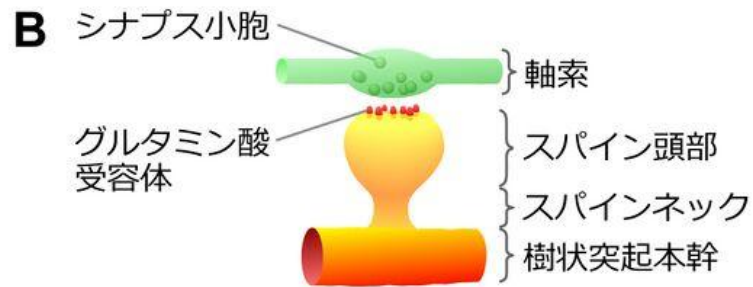
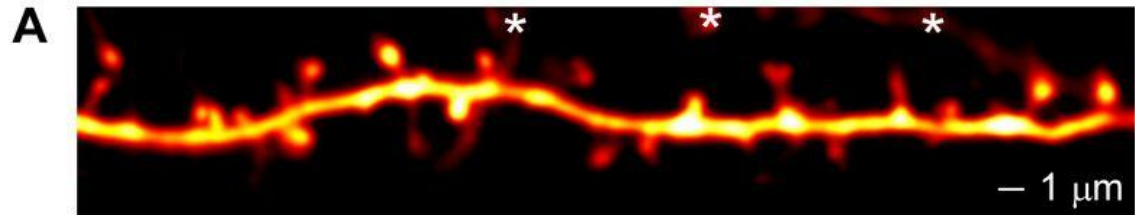
- **Introduction**

- Result

- 樹状突起スパインのホットスポット
- ホットスポットの形成要因
- 統合失調症
- ホットスポットの機能

- Discussion

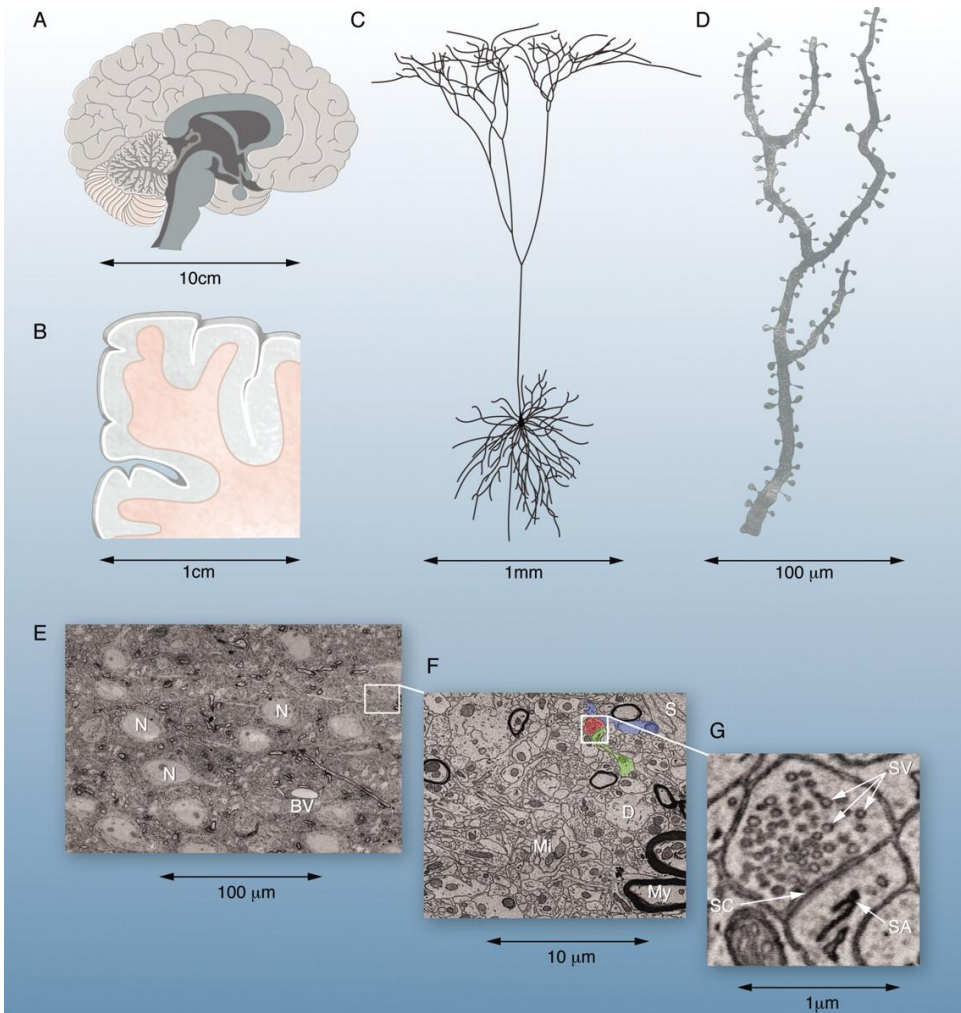
# Introduction



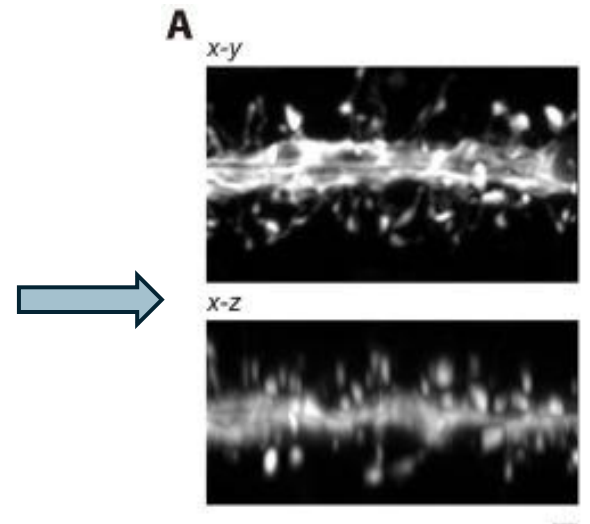
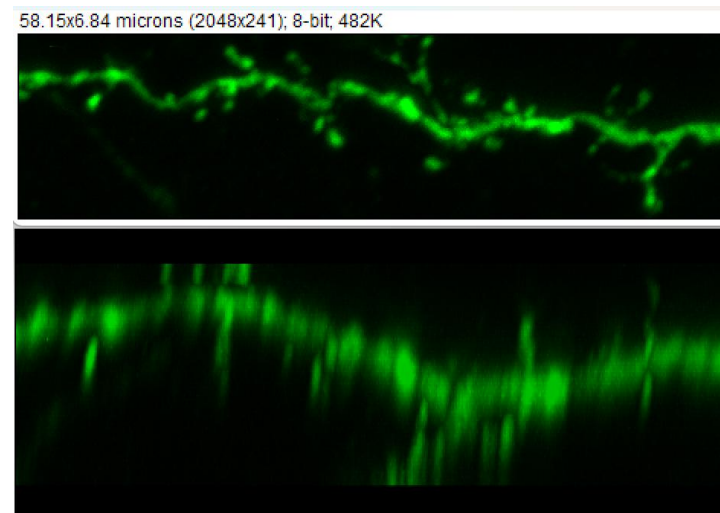
- 脳内のニューロンは約10000個のシナプスを通じて、他のニューロンからの入力を受け取る。
- 興奮性シナプスのほとんどは、樹状突起スパインと呼ばれる樹状突起から出る小さな突起で形成される。
- スパイン密度は小児期に増加し、思春期に減少して成熟した回路を形成する。
- スパイン密度の調節異常は様々な神経精神疾患と関わりがあり、過剰な「刈り込み」が統合失調症と関連しているという説もある。

# Introduction

- 異なる場所におけるシナプス入力、ニューロンに異なる影響を及ぼすため、スパインの位置を厳密に測定する必要がある。



- シナプスの位置を正確に測定する方法として、電子顕微鏡が用いられるが多くの手間がかかる。
- 従来の光学顕微鏡では特にZ方向の解像度が低くスパインを識別できない。
- 組織透明化試薬SeeDB2を開発・使用することでスパインの数とサイズを正確に測定することができた。



# Index

---

- Introduction

- **Result**

- ✓ 樹状突起スパインのホットスポット

- ホットスポットの形成要因

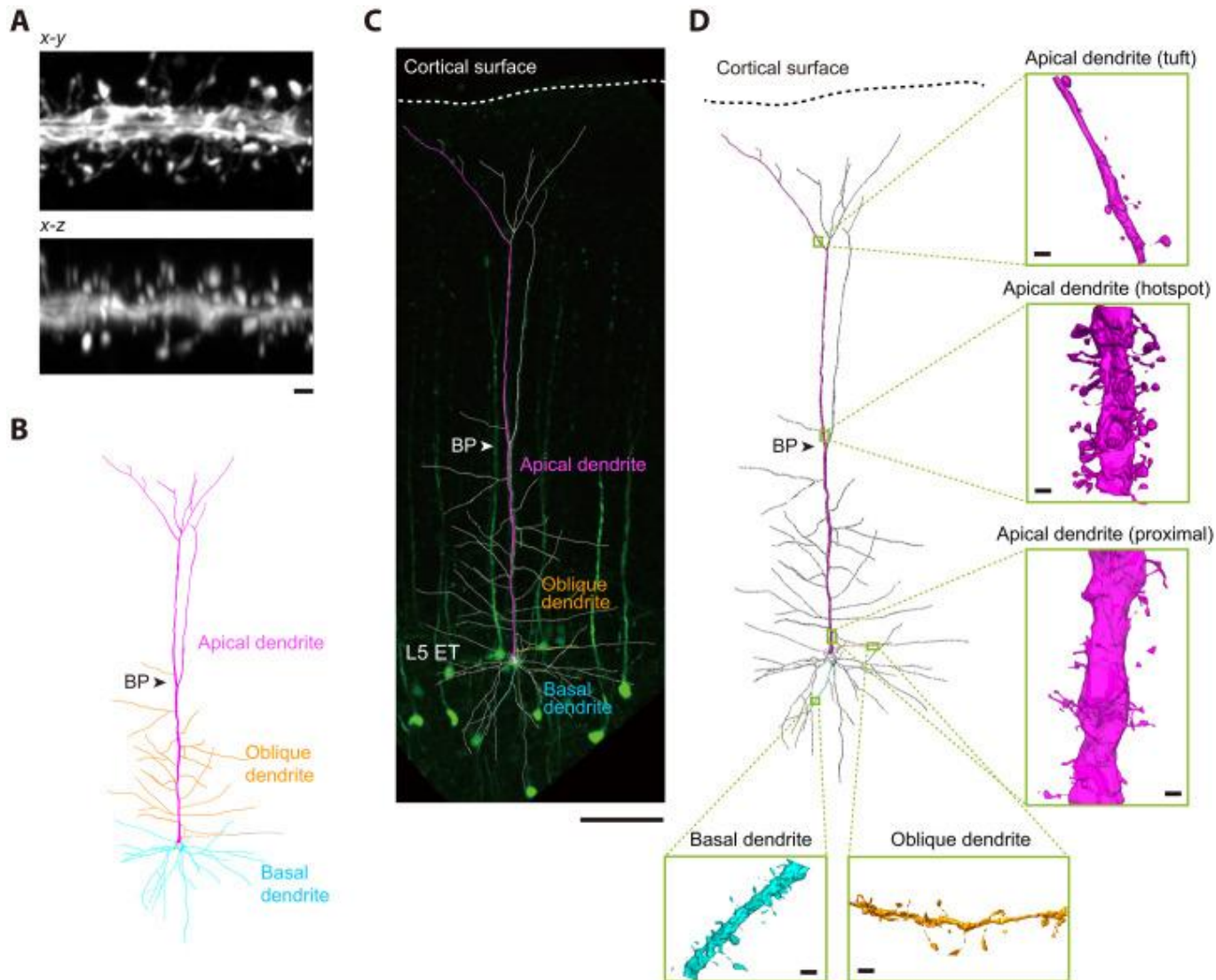
- 統合失調症

- ホットスポットの機能

- Discussion

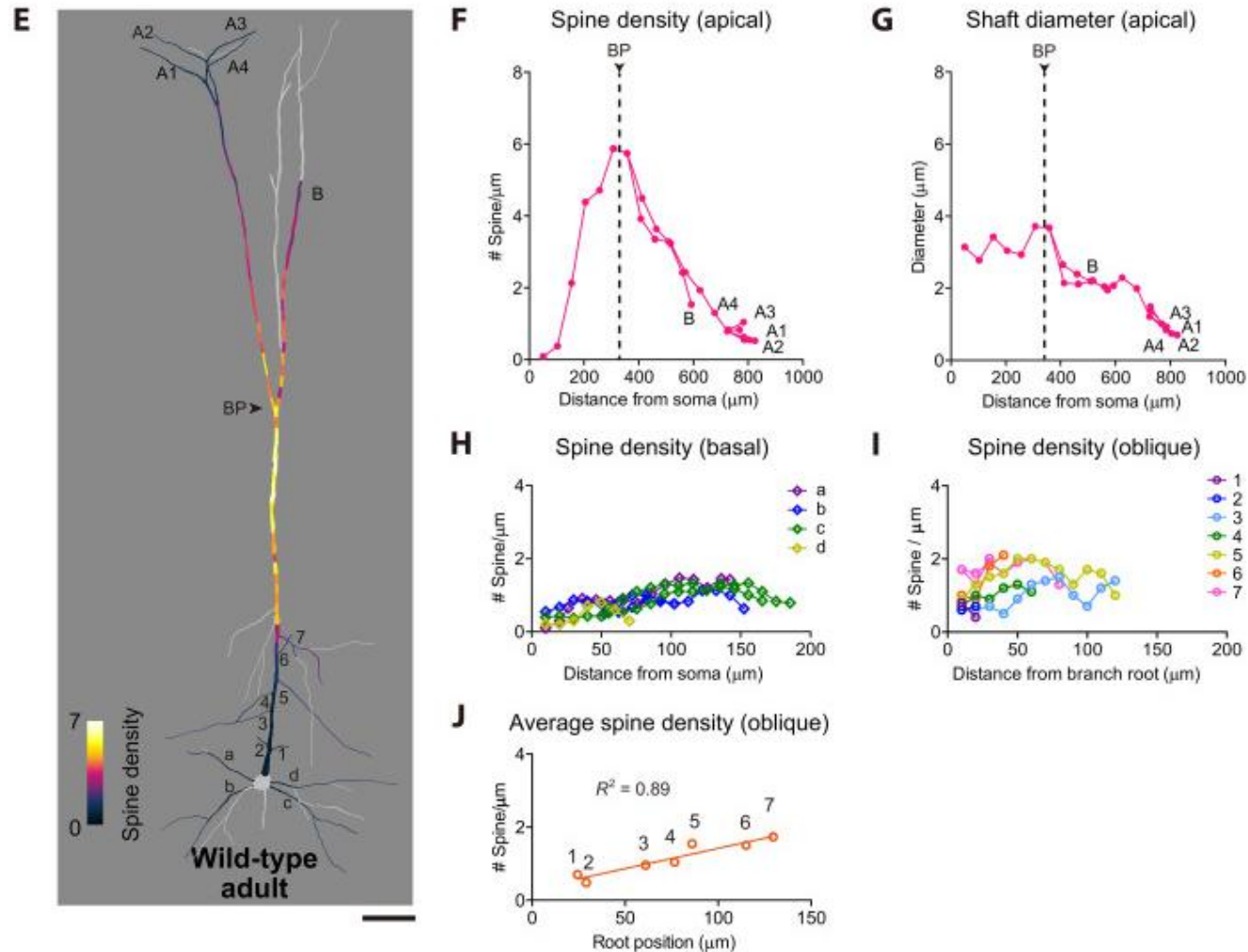


# 1. 第V層ニューロンの超解像イメージング



- S1（体性感覚野）の第V層、ET（終脳外投射）ニューロンに注目した。
  - Apical dendrite  
第I層に伸びる、トップダウン入力を伝える突起。
  - Basal dendrite  
第V層内に伸びる、ボトムアップ入力を担う突起。
  - Tuft  
Apical dendriteの末端で枝分かれした部分。
  - Oblique dendrite  
Apical dendriteの近位幹領域から水平に伸びる突起。
- 第V層ETニューロンは皮質遠心性出力のゲートキーパーとして働く。

# 1. Apical Dendriteでのスパインの偏在



- 第V層ETニューロンの各樹状突起についてスパイン密度を定量した。

Apical: 近位部・遠位部で密度が低く、中間部で高い

(最初の分岐点の位置に最高のスパイン密度の位置が関連していた)

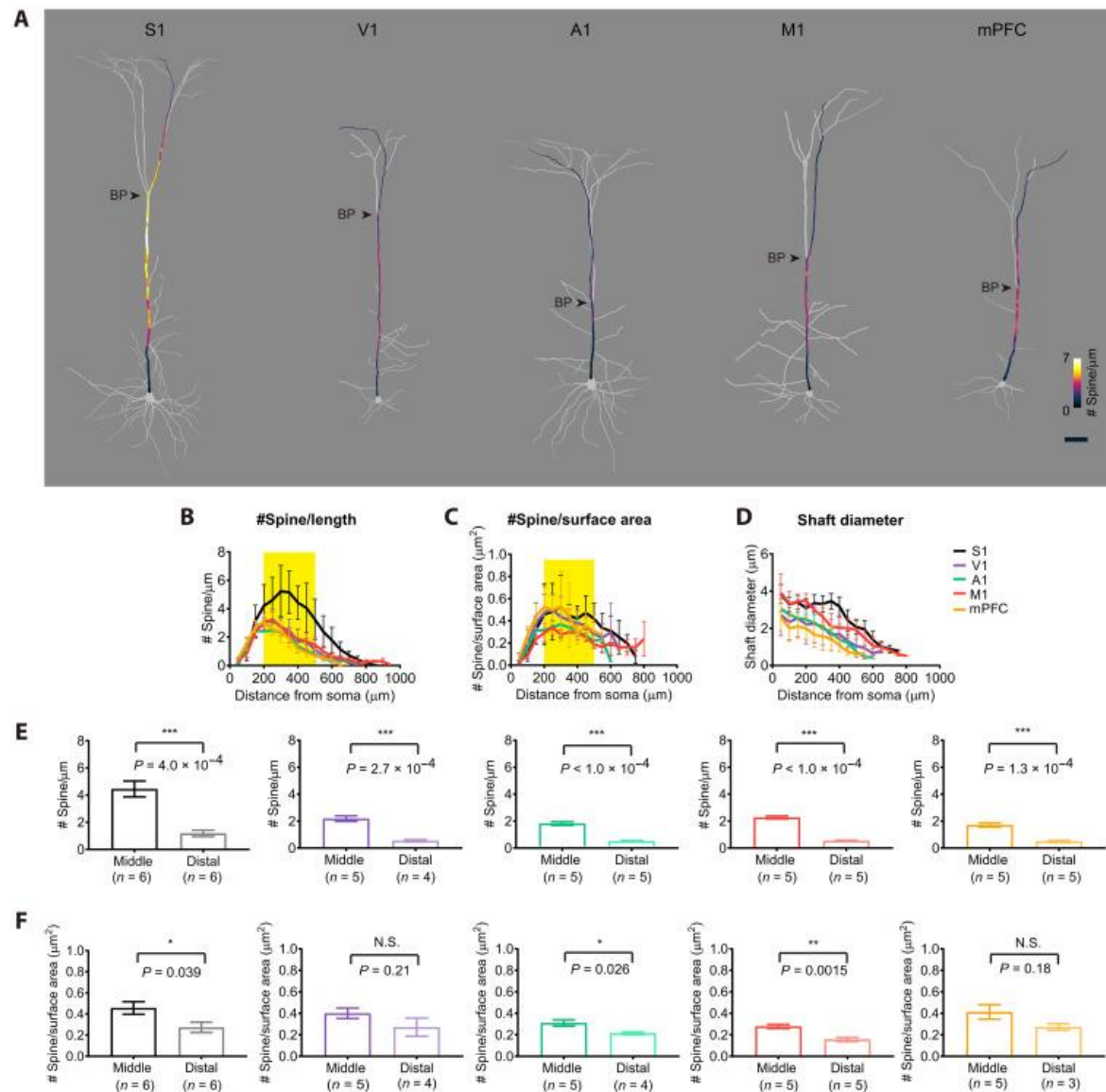
Basal: 近位部で少ないが偏りはわずか

Oblique: 樹状突起内では均一だが起始部が遠位であるほど密度が高い

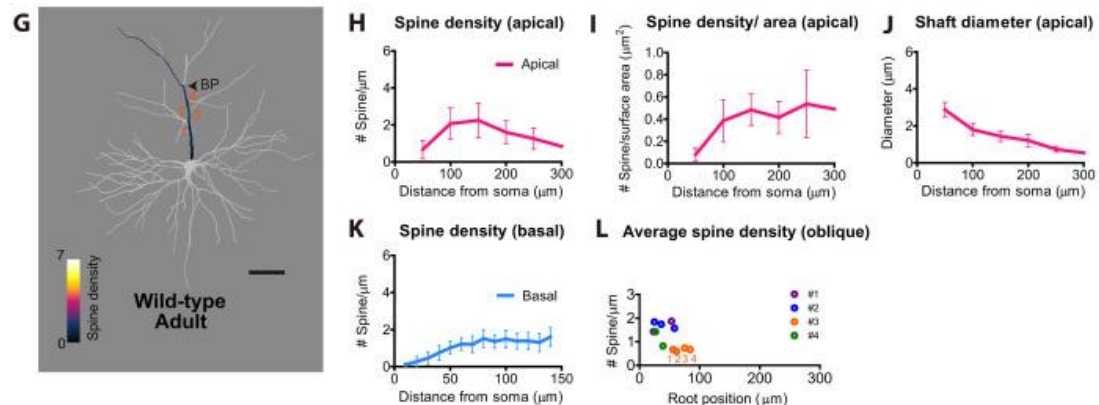
➤ Apical dendriteの最初の分岐点付近にスパインが集中して存在する。



## 2. 広い皮質領域でのスパインの集中

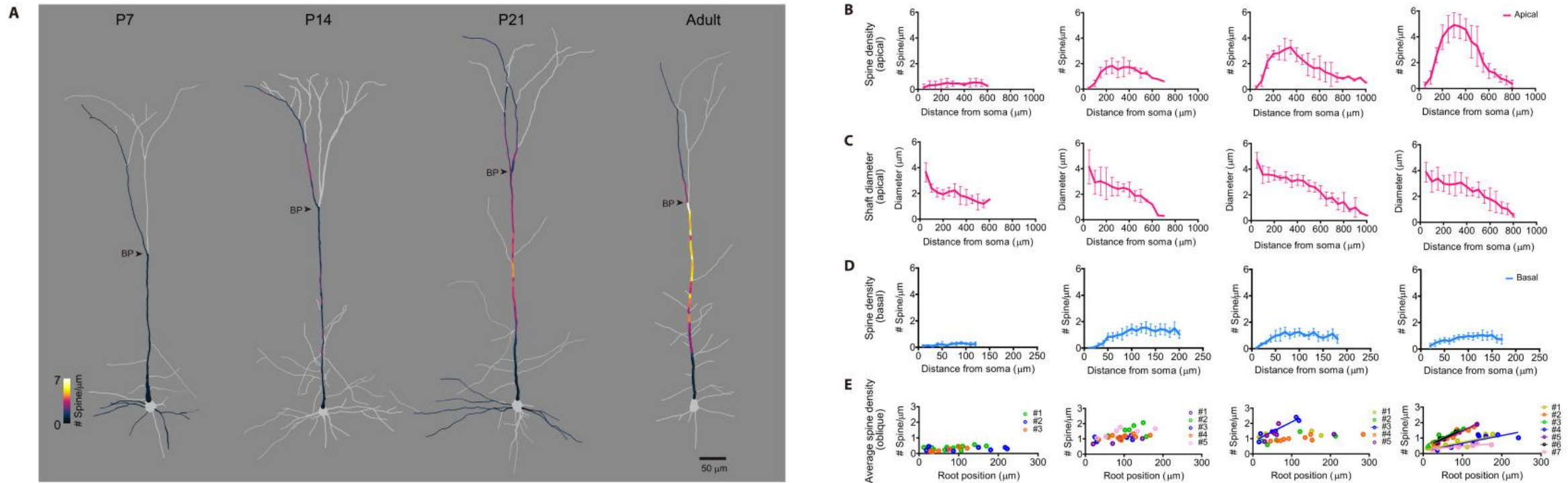


- 第V層ETニューロンのスパイン分布の領野差をS1、V1、A1、M1、mPFCで比較した。
- 樹状突起長、軸径、スパイン密度はS1で最も高い
- スパイン密度はすべての領域でApical dendriteの中間部分で高い
- 表面積あたりのスパイン密度も遠位部に比べて中間部分で高い



第II/III層ニューロンに大きなスパイン密度の偏りはみられなかった

### 3. スパイン密度の思春期における変化



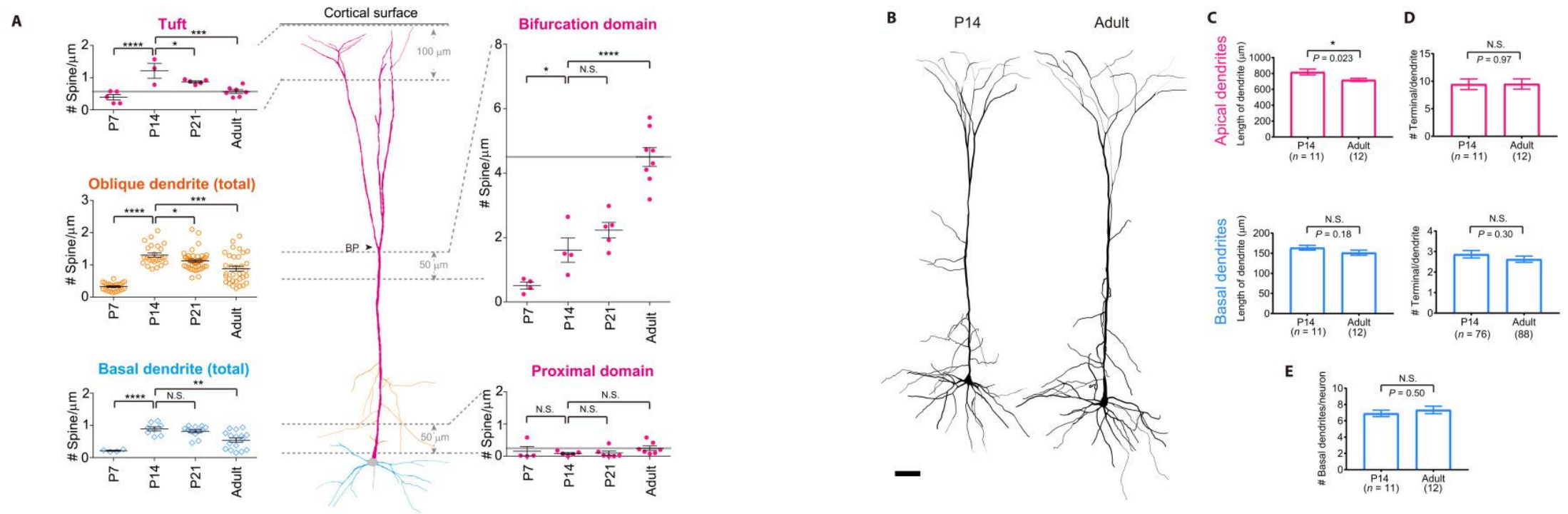
- 第V層ETニューロンにスパイン集中部位が形成される時期を発達段階を追って調べた。

Apical : P7ではスパイン密度は均一だが、P14以降（思春期に）中央部分のスパイン密度が高まり続けた

Basal : P14が最も高く、Adultでは減少した

Oblique : 起始部の位置に依存したスパイン密度の変化を示した

## 4. 区画特異的なスパイン密度の増加



- Apical dendriteを最近位部、分岐部、Tuftに区分けスパイン密度の変化を調べた。
  - 分岐部でのみ思春期にスパイン密度が増加したが、その他の区画ではP14以降低下を示した。
- 樹状突起の伸長や形態変化のスパイン密度への影響を調べた。
  - 全体的な樹状突起形態は変化しておらず、密度の低下はスパイン除去の増加によると考えられた。

# Index

---

- Introduction

- **Result**

- ✓ 樹状突起スパインのホットスポット

- ✓ **ホットスポットの形成要因**

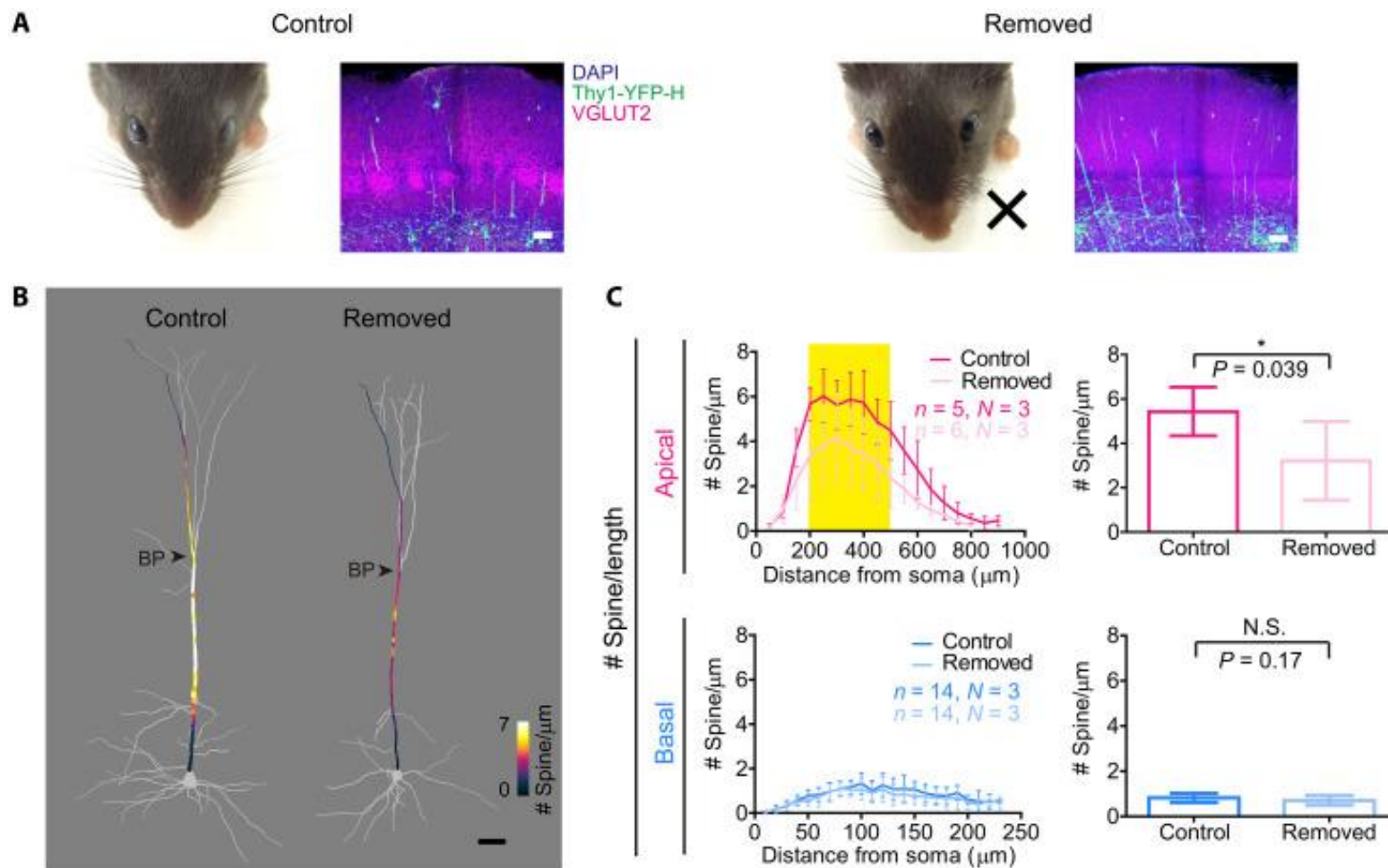
- 統合失調症

- ホットスポットの機能

- Discussion

# 5. ホットスポット形成と感覚経験

- ホットスポットの形成要因と予想される経験依存的な機序として、感覚経験を検証した。



ひげを抜くことで、感覚入力を遮断した

Apical : 中央部分のスパイン密度が低下した

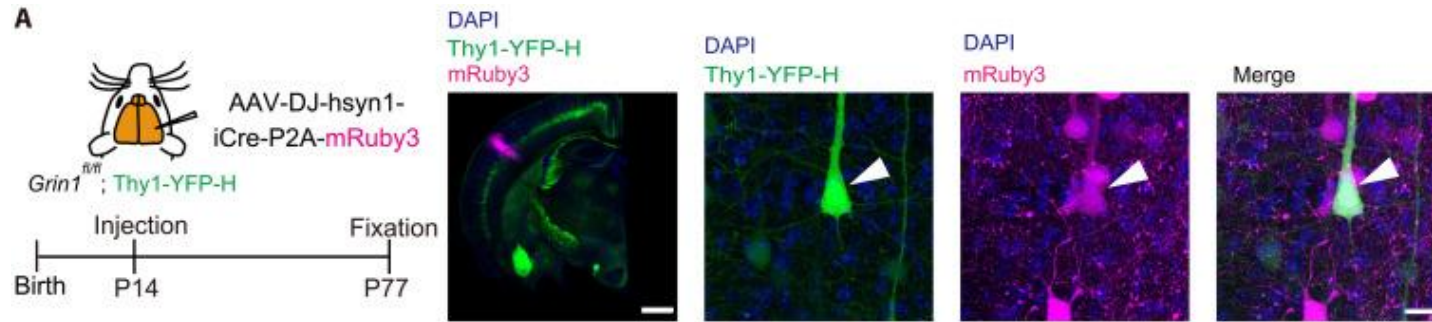
Basal : スパイン密度に変化はなかった

➤ 感覚遮断はホットスポットの形成を阻害する。

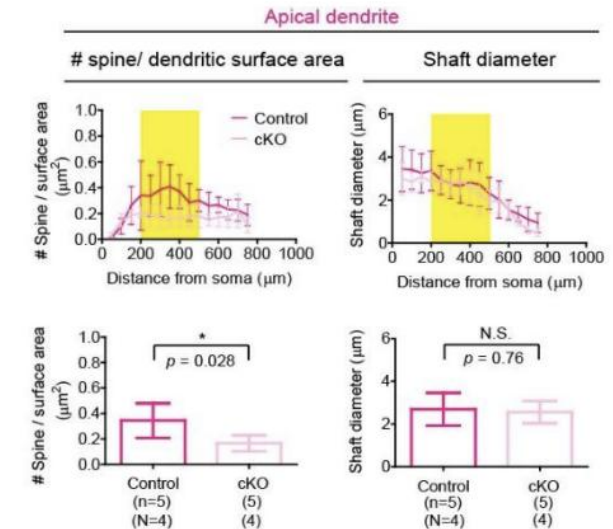
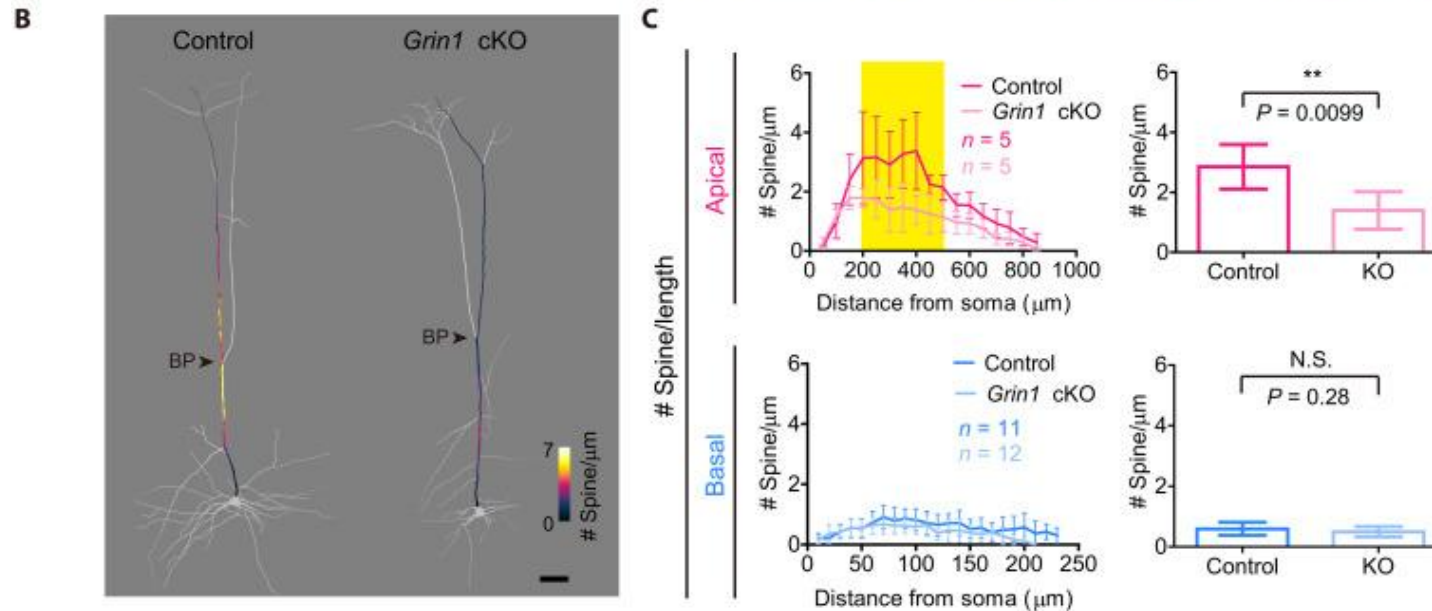


# 6. ホットスポット形成とNMDA受容体

- スパインへの入力の影響を調べるために、思春期（P14）のNMDA受容体をcKOするマウスを作成した。



*Grin1*: NMDARの必須サブユニットであるGluN1をコードする。



Apical: 中央部分のスパイン密度が低下した（樹状突起は正常）

Basal: スパイン密度に変化はなかった

➤ 思春期のNMDA受容体cKOはホットスポットの形成を阻害する。



# Index

---

- Introduction

- **Result**

- ✓ 樹状突起スパインのホットスポット

- ✓ ホットスポットの形成要因

- ✓ **統合失調症**

- ホットスポットの機能

- Discussion

# 統合失調症

- 症状

陽性症状（幻覚、妄想など）、陰性症状（意欲低下、感情鈍麻など）、認知機能障害（処理速度、記憶の低下など）が長期間持続する。



- 特徴

有病率は1%。**20歳前後（思春期）に発症**することが多い。

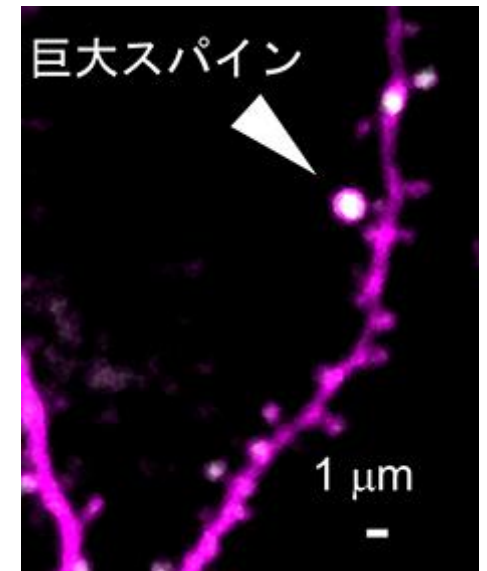
多くの遺伝的要因と環境要因が相互作用して発症すると考えられている。



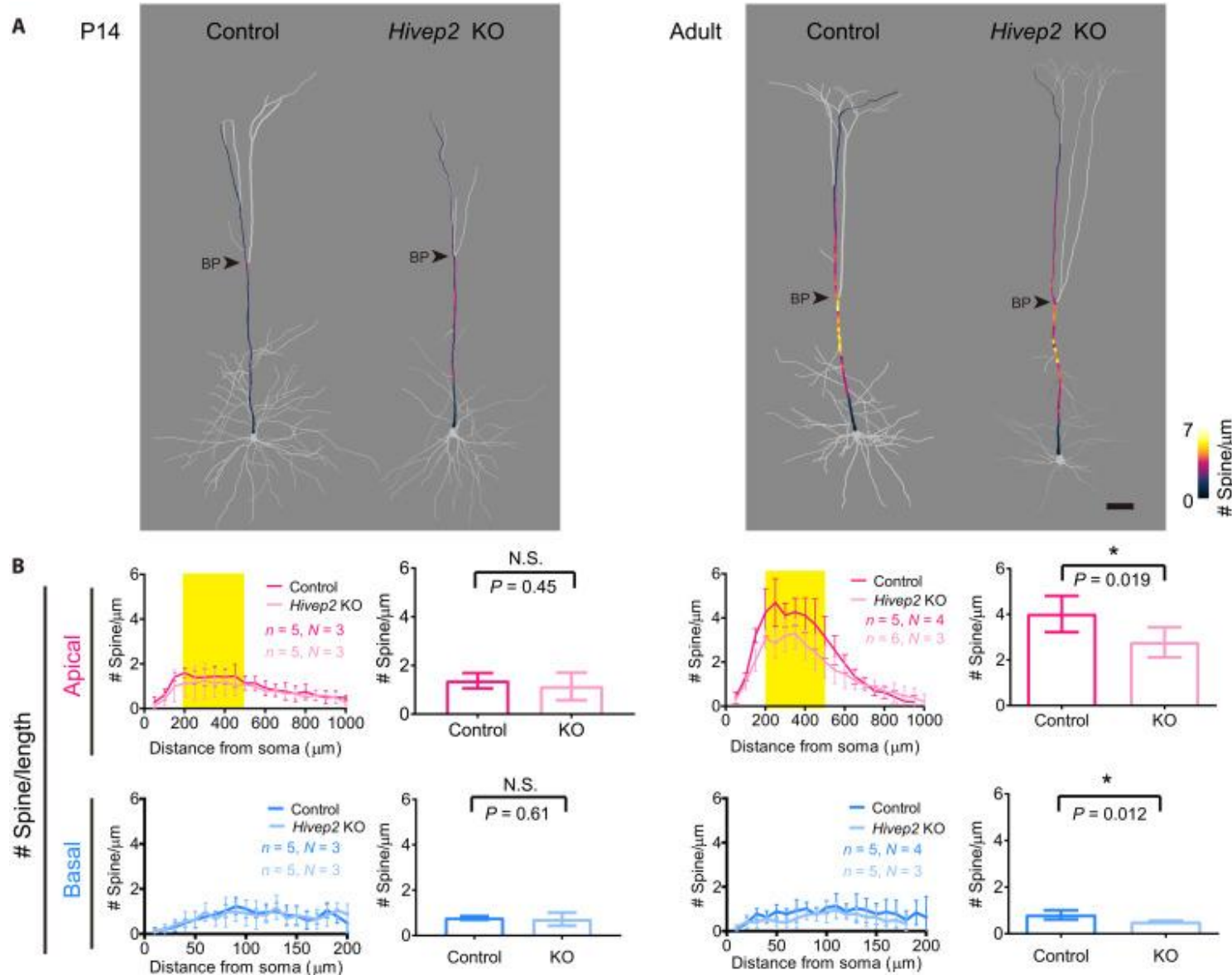
ドパミン仮説：中脳辺縁系のドパミン過剰により陽性症状が、中脳皮質系のドパミン不足により陰性症状や認知機能障害が引き起こされる。

グルタミン酸仮説：フェンサイクリジン（NMDA型グルタミン酸受容体の阻害）により、陽性症状と陰性症状の双方が惹起される。

シナプス：統合失調症患者で**シナプスの減少や巨大スパインの増加**が見られる。



# 7. *Hivep2* KOマウスのホットスポット



- *Hivep2* KOマウスのスパイン密度を測定した。

*Hivep2*: KOマウスは統合失調症様の行動異常（作業記憶の低下など）を示す。ヒトでは知的障害を含む精神神経障害に関連する。

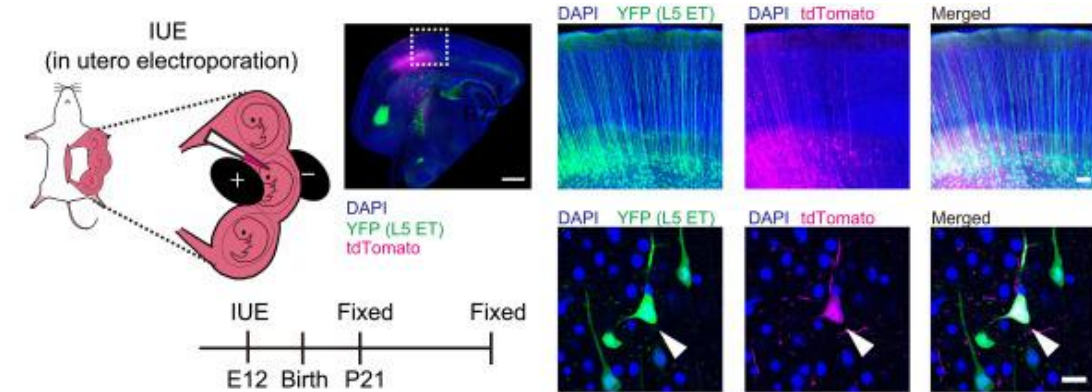
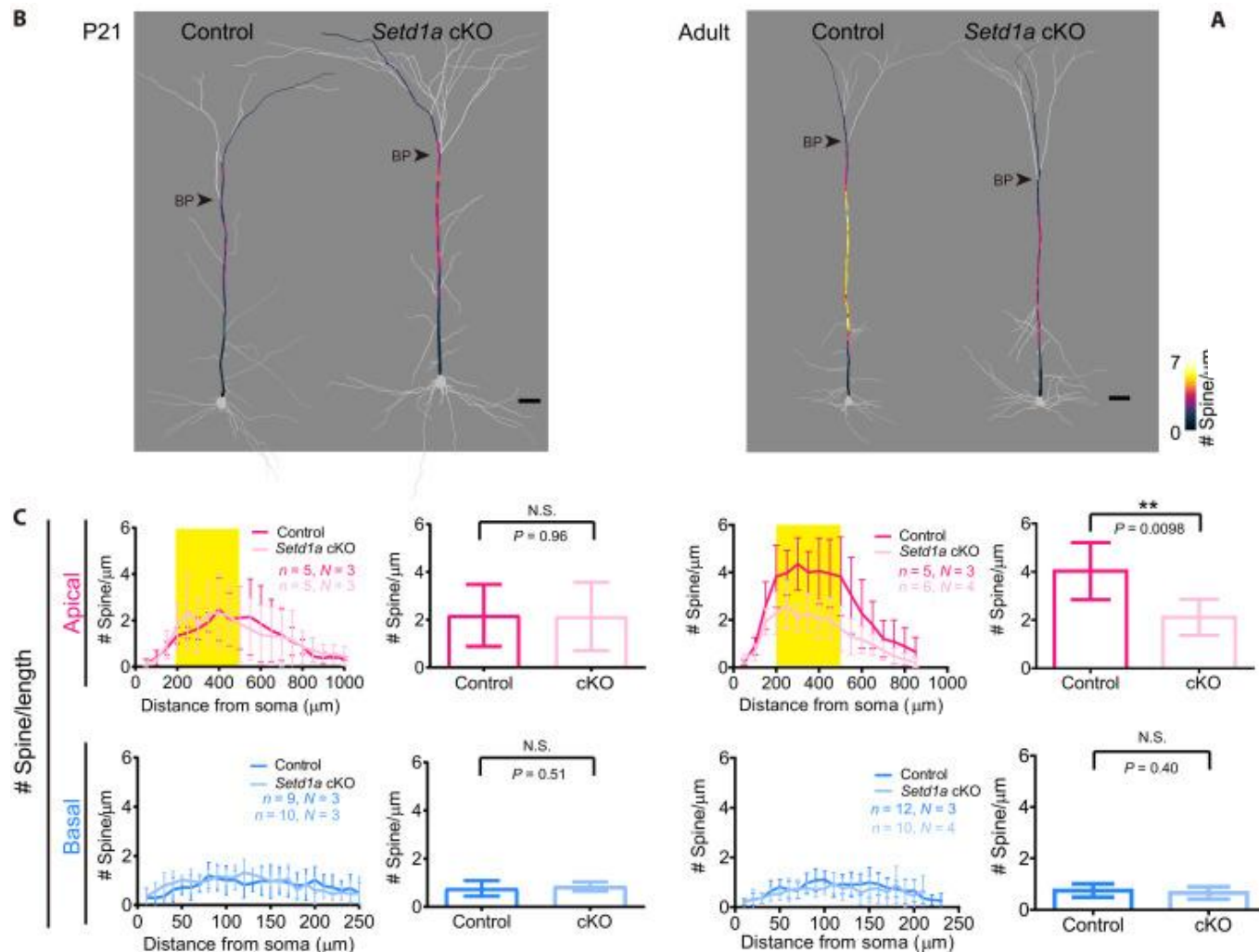
P14: スパイン密度に違いは見られなかった

Adult: Apicalの中央部分とBasalでスパイン密度の低下が見られた

➤ *Hivep2* KOマウスではホットスポットの形成が障害されている。

# 8. *Setd1a* KOニューロンのホットスポット

- Setd1a* KOニューロンのスパイン密度を測定した。



*Setd1a*：一部の統合失調症患者で遺伝子変異が見られる。変異マウスは統合失調症様の行動異常を示す。

P14：スパイン密度に違いは見られなかった

Adult：Apicalの中央部分でスパイン密度の低下が見られた

➤ *Setd1a* KOニューロンでもホットスポットの形成が障害されている。

# Index

---

- Introduction

- **Result**

- ✓ 樹状突起スパインのホットスポット

- ✓ ホットスポットの形成要因

- ✓ 統合失調症

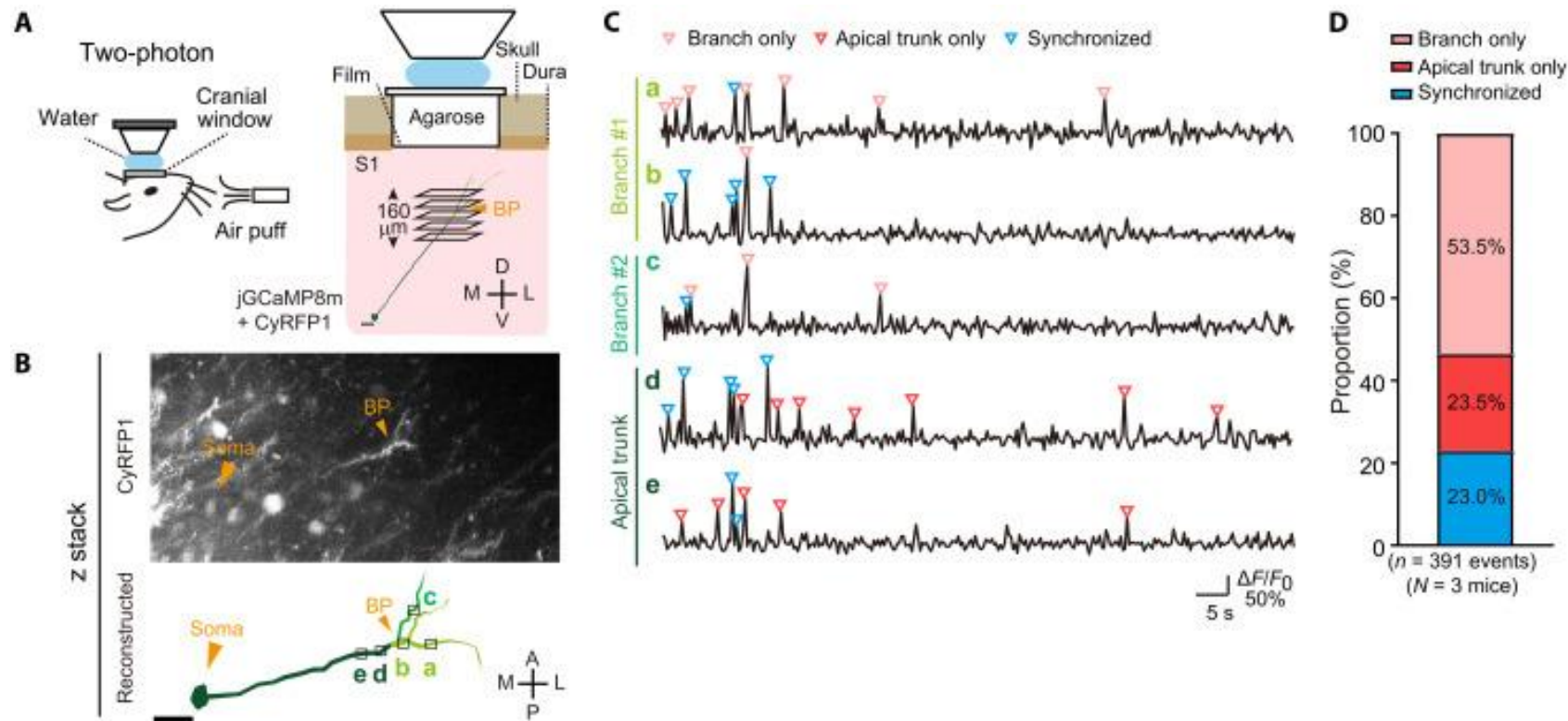
- ✓ **ホットスポットの機能**

- Discussion



# 9. ホットスポットの機能的役割

- ホットスポットの形成とニューロンの機能変化についてin vivo  $\text{Ca}^{2+}$ イメージングを行った。



グルタミン酸作動性シナプス入力はNMDAスパイクと呼ばれる局所的なスパイクを生成する。

apical amplification hypothesis :  
TuftとBasalへの入力が同時に起こることで、大きな樹状突起スパイクを生成するという仮説。

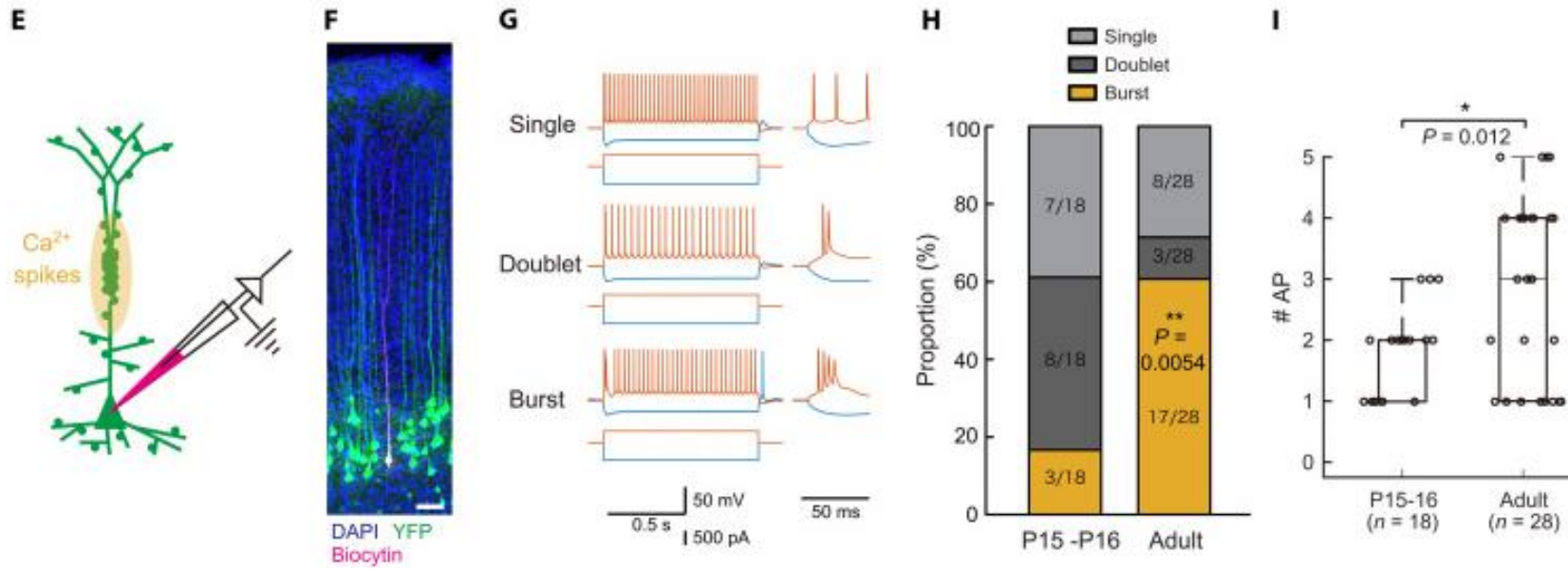
Tuftと幹部で同期するスパイクと非同期のスパイクが見られた

- 同期イベントはニューロン全体にわたる大きな樹状突起スパイクに関与している。
- Apical dendriteの幹で観察される非同期イベントはホットスポットにおける独立したシナプス入力を示唆している。

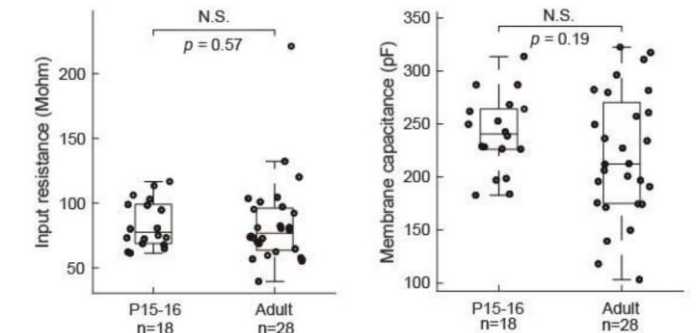


# 9. ホットスポットの機能的役割

- 樹状突起Ca<sup>2+</sup>スパイクが思春期を経て変化しているかを調べた。



脳スライスの第V層ETニューロンを用いて、細胞体に1秒間電流を注入した後のスパイクを計測した。



膜抵抗と膜容量は同一。

P15よりもAdultでバースト発火の頻度が高く、樹状突起Ca<sup>2+</sup>スパイクが効率的に生成された

- 思春期のホットスポットの形成はApical dendriteにおける樹状突起Ca<sup>2+</sup>スパイクの出現と連動している。

# Index

---

- Introduction

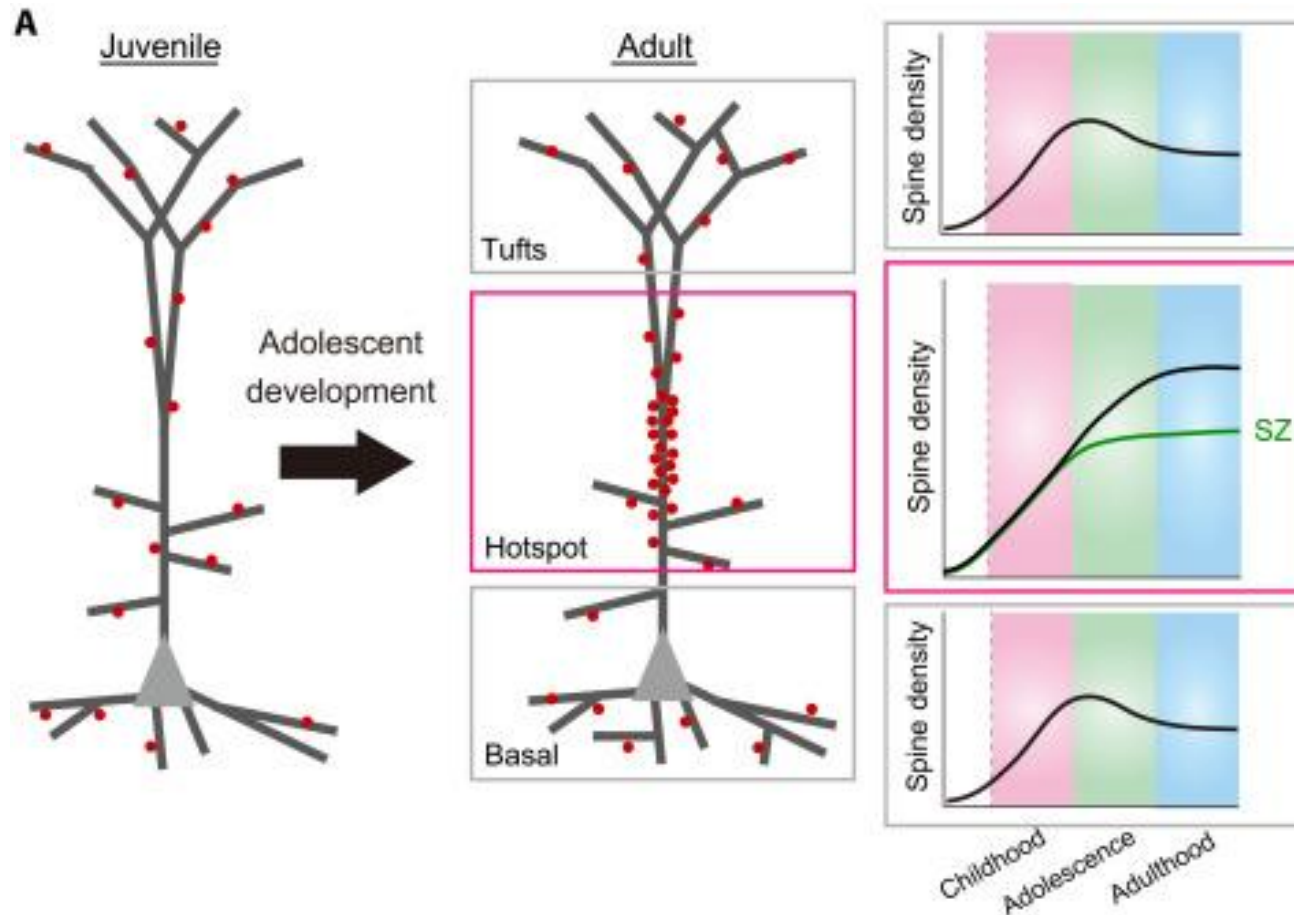
- Result

- ✓ 樹状突起スパインのホットスポット
- ✓ ホットスポットの形成要因
- ✓ 統合失調症
- ✓ ホットスポットの機能

- **Discussion**

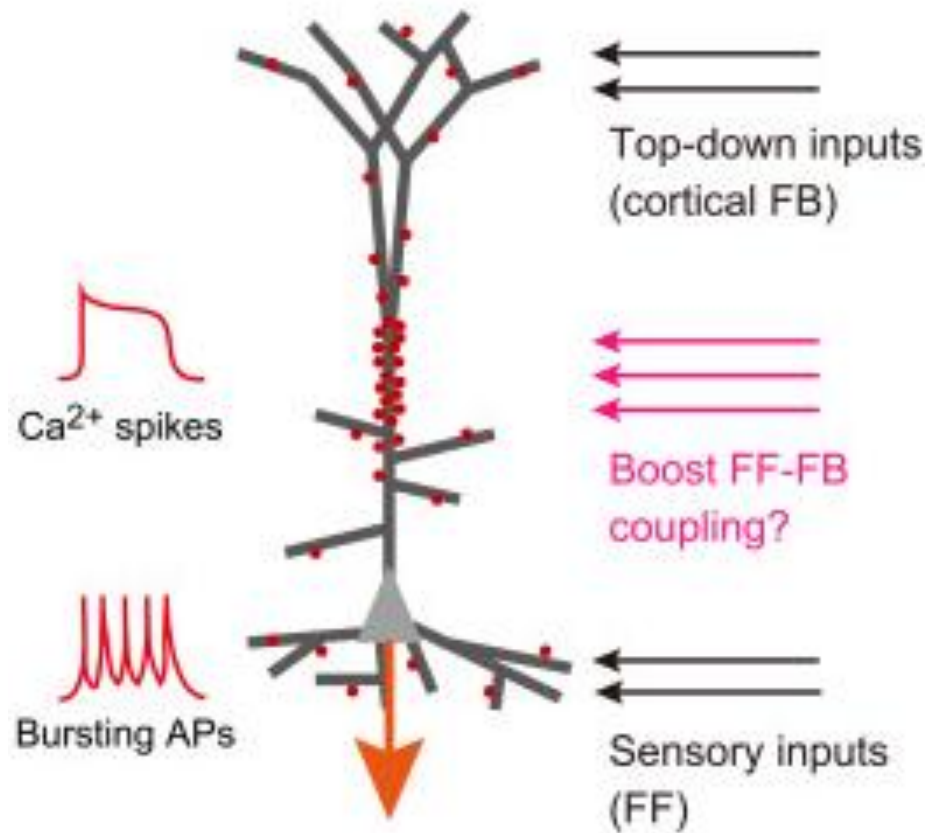
# Discussion

1. 超解像イメージングにより従来（特に太いApical dendriteで）見逃されていたスパインを電子顕微鏡と同等の精度で観察することができた。

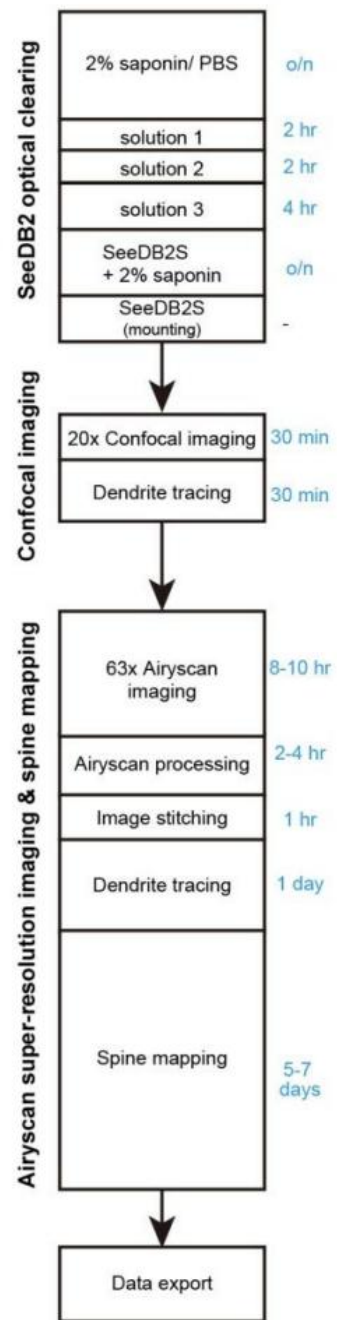
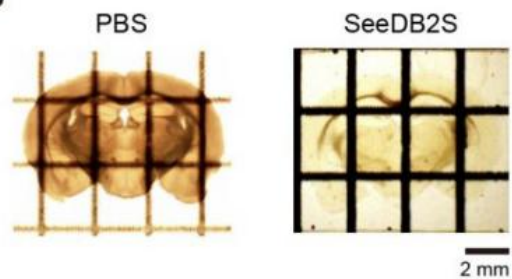
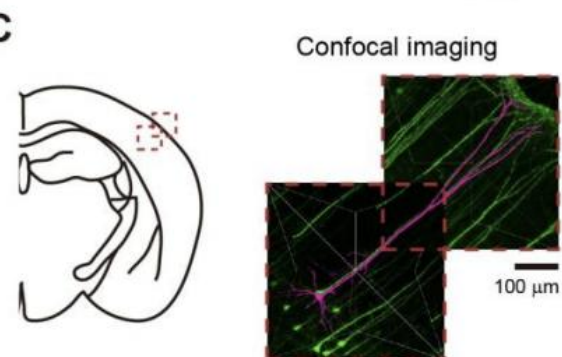


2. 従来考えられていた発達を通じたスパイン密度変化の仮説に反し、**ホットスポットでは思春期にスパインが増加し続けた。**
3. 統合失調症では過剰なスパイン刈り込みが背景にあると考えられているが、**一部の統合失調症の背景には「スパイン形成」の障害がある**と考えられる。

# Discussion



4. Apical dendriteの幹にはスパインがないと考えられていたが、実際にはスパインのホットスポットが存在していた。
5. ホットスポットはTuftへのフィードバック入力とBasal dendriteへのフィードフォワード入力を統合し、**樹状突起Ca<sup>2+</sup>スパイクを調整している**可能性がある。
6. 統合失調症の幻覚や認知障害といった症状は、樹状突起統合の調節不全に起因する可能性がある。

**A****B****C****D**