

Annual Review 神経 2025



編集

岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野教授 **下畑享良**

北海道大学大学院神経病態学分野神経内科学教室教授 **矢部一郎**

奈良県立医科大学脳神経内科学教授 **杉江和馬**

東北医科薬科大学医学部脳神経内科学教授 **中島一郎**

広島大学医系科学研究科脳神経外科教授 **堀江信貴**

中外医学社

序

本書「Annual Review 神経」は、1985年の創刊以来、40年にわたり各領域の第一線で活躍する専門家による精緻なレビューを通じて、神経学の進歩を的確に記録してまいりました。この長い歴史の中で、神経学の領域は飛躍的な発展を遂げ、基礎医学と臨床医学の双方において数々の革新がもたらされました。疾患の病態理解が深化し、新たな診断法や治療法の確立に至るなど、神経学は今や多領域にわたる学際的な学問へと進化を遂げています。本書は、そうした知見を整理し、専門家のみならず、次世代の研究者や臨床医にとっても指針となる一冊となることを目指しております。

本年度から、新たな編集委員会が発足いたしました。新体制のもとで、神経学の広範な領域を包括的に捉え、最新の知見をより体系的かつ網羅的に編纂することを目指しております。学問の進歩に即し、これまで以上に精選された内容を提供することで、読者の皆様にとってより価値ある書籍となるよう尽力いたしました。

本年度版では、例年にも増して多角的な視点から神経学の進展を網羅し、「Basic Neuroscience」「本年の動向」「Clinical Topics」の主要セクションに分けて、最新の知見を整理しています。まず「Basic Neuroscience」では、神経疾患の理解を深めるうえで不可欠な神経生理学、神経病理学、神経生化学、神経画像学について、近年の進歩を平易に解説し、基礎医学と臨床医学の架け橋となる知識を提供しています。次に「本年の動向」では相分離の制御、神経変性疾患に対する疾患修飾療法といった最前線の研究の動向を概観しています。また本年度の特徴として、生成AIと論文執筆、全ゲノム医療、医療DXといった、神経学に革新をもたらす可能性を秘めた技術についても詳述しています。「Clinical Topics」では、新規血栓溶解薬の開発、神経変性疾患や脳腫瘍に対する分子標的療法、パーキンソン病における新規バイオマーカー、新たな遺伝性運動失調症、多発性硬化症の脳萎縮、自己免疫性ノドパチー、認知症とてんかん、さらに機能性神経障害といった近年、注目される疾患群や、技術、治療についても詳述いたしました。

40年という節目を迎え、新たな編集体制のもとで、本書が読者の皆様にとって価値ある一冊となることを願っております。最後に、本書の執筆にご協力いただいた先生方、そして編集・出版に携わってくださった関係者の皆様に心より感謝申し上げます。

2025年2月

編集者一同

1 視覚神経ネットワークの形成過程と神経活動による寄与

東京大学大学院医学系研究科機能生物学専攻 助教 村上知成



KEYWORD

development of neural circuits, mouse visual system, thalamocortical projections, higher-order visual cortex, retinal spontaneous activity

ABSTRACT

多数の脳領域で構成される階層的な神経ネットワークは、動物種を超えた脳の基本的な構造である。発達期に脳は複雑な神経ネットワークをほとんど個体差なく形成することができ、そのメカニズムを理解することは神経科学の重要な課題である。長年にわたり、網膜から一次視覚野に至る視覚経路をモデルとして、領域間の結合を指示する分子機構や神経活動に依存的な発達メカニズムが解明されてきた。しかし、高次視覚野を含む視覚経路の形成については未解明の点が多い。最近の研究により、マウス視覚経路において視床核から高次視覚野への経路と、それを伝播する自発神経活動が、皮質視覚野の領野間結合形成に重要な役割を果たしていることが明らかになった。本稿では、マウス視覚神経ネットワークの形成過程と、そこに関わる網膜自発活動の寄与について要約する。さらにマウス研究から霊長類での視覚ネットワーク形成の理解へ繋がる可能性を議論する。



動向

ヒトの脳皮質は、外界からのさまざまな感覚入力进行处理する100以上の領域に分けられる¹⁾。その中でも視覚皮質は最も発達しており、30以上の領域をもつ²⁻⁴⁾。外部の視覚入力は網膜から視床の背側外側膝状体 (dorsal lateral geniculate nucleus: dLGN) を経て一次視覚野 (V1) に伝わり、V1はより高次の視覚野に情報伝播する。さらにV1は視覚経路における高次の視床核である視床枕にも投射し、視床枕は高次視覚野と双方向の接続をもつ。マウスの視覚系にも多数の高次視覚野と視床枕に対応する外側後部核 (lateral posterior nuclei: LPN) が存在し^{5,6)}、霊長類と同様な階層的な構造をもつことがわかっている (図1)⁷⁻¹⁰⁾。

霊長類と齧歯類に共通する視覚系のネットワーク構造は、発達中にどのように形成されるのか。視覚経路は、目で見た景色の中での物の位置関係 (例えば、デスクに座しているときに「正面にモニターがあり、手元にキーボードがあり、右側にマウスがある」といった配置) をそのまま維持しながら、視覚情報を処理する (レチノトピー構造) が、脳はこの構造を保った領野間結合を形成する必要がある。マウスの網膜からdLGNあるいは上

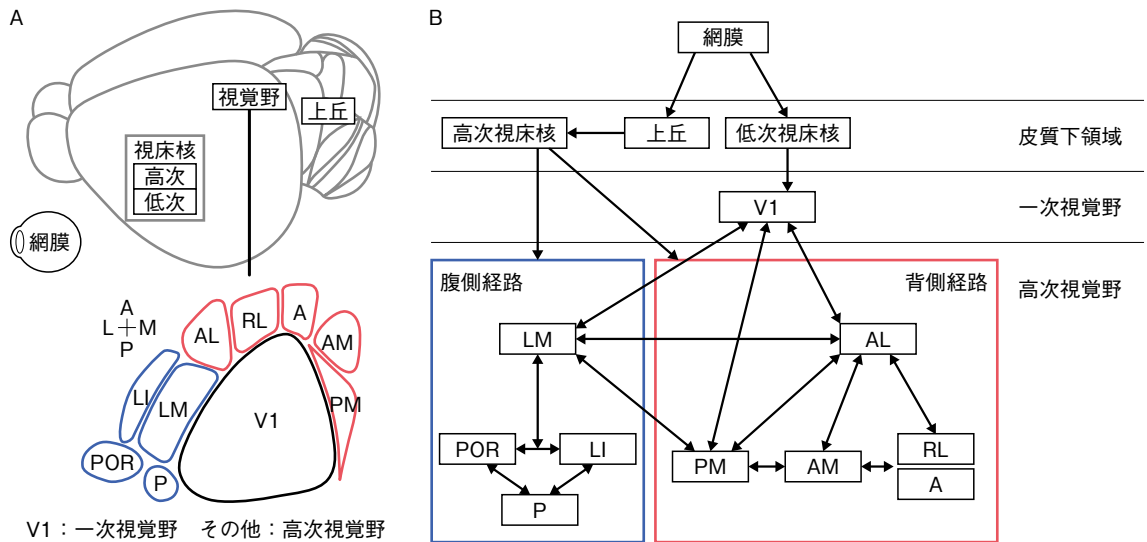


図1 ▶ マウス視覚経路の概要

- A: 視覚情報処理に関わる脳領域の大まかな位置と皮質視覚野の模式図。V1の周りに少なくとも9個の高次視覚野が存在する。青の領域が腹側経路に、赤の領域が背側経路に属する高次視覚野である。
- B: 視覚経路の模式図。視覚経路は階層的かつ腹側、背側経路の並列なネットワーク構造をもっている。高次視覚野は低次視床核とV1を介してだけでなく、上丘と高次視床核を経由して網膜からの情報を受け取っている。

丘への投射はその形成メカニズムを知るためのモデルとして長年研究されている^{11,12)}。網膜からの軸索投射はEph/ephrinなどの軸索誘導分子の制御を受け、出生前後にターゲットの領域に到達する。その後、網膜から発生する自発活動がこの投射を伝播し、活動依存的な作用によりレチノトピー構造を反映した正確な位置にシナプスが形成される。dLGNからV1への投射形成においても同様の現象が確認されており、網膜からV1まで低次経路におけるレチノトピー構造をもった領域間結合は、分子依存的な軸索ターゲッティングと活動依存的な軸索精緻化によって形成されることが明らかになっている。

しかし、視覚経路においては脳皮質の神経ネットワークが大部分を占めるにもかかわらず、その発達メカニズムはほとんど明らかになっていなかった。本稿では、まず近年明らかになったマウスにおける網膜から高次視覚野までの視覚経路の形成過程を要約する¹³⁾。特に視床-皮質経路が

皮質間結合よりも早期に形成されるという発見に焦点を当てながら、網膜の自発活動による形成メカニズムを論じる。最後に、これらの知見を霊長類の神経ネットワーク形成と比較し、関連性について議論する。

A 視床-皮質間と皮質-皮質間結合の形成

脳領域間の結合形成を調べるためには、領域間の結合がどのタイミングで形成されるかを追跡する必要がある。しかしながら、発達期の未熟な脳においてそれぞれの領域の正確な位置を特定することは困難であり、霊長類においても齧歯類においても技術的なボトルネックとなっていた。最近、発達期の脳皮質で観察される自発活動パターンを詳細に解析することで、未熟なマウス大脳皮質でのV1と多数の高次視覚野の位置を正確に同定できることが明らかになった(図2A,

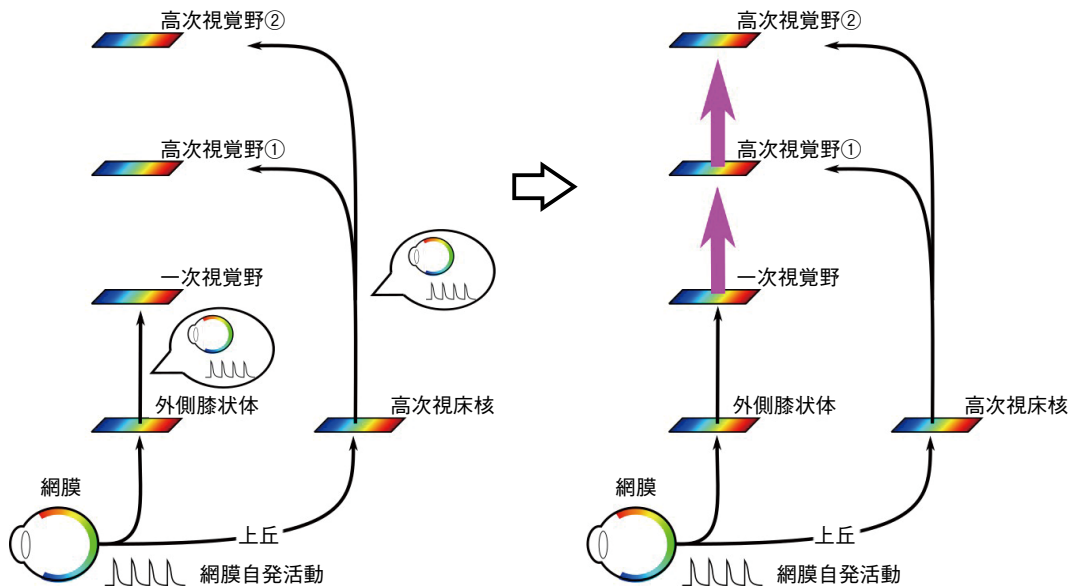


図3 ▶ マウス視覚神経ネットワークの形成過程

眼球の内側や各領野のカラーバーはレチノトピー構造を、眼球の右下の波形は網膜自発活動を示している。一次視覚野と高次視覚野がそれぞれ視床の外側膝状体と高次視床核から投射を受け、それぞれの経路を領野間結合の設計図となる網膜自発活動が伝播している（左）。各視覚領野が獲得したレチノトピー構造を基に、皮質間結合がほぼ同時期に形成される（右：マゼンタ矢印）。

を観察することで、それぞれの高次視覚野への投射がどのように形成されるか解剖学的に調べられた（図2D）。その結果、生後5日目においてはV1や高次視覚野の領野間結合はまだ観察されないが、すべての高次視覚野がLPNから投射を受けていた。さらにLPNへの投射元をトレースすることにより、網膜から視床核を経由して大脳皮質視覚野へ至る投射〔網膜→dLGN→V1、網膜→上丘→LPN→高次視覚野〕が並列な経路として形成されていた。V1と高次視覚野、あるいは高次視覚野同士の結合は、生後10日目までに形成されていた。また、物理的な脳部位の除去手術や薬理的な抑制実験によって、dLGN-V1とLPN-高次視覚野の並列経路は網膜からの自発活動を独立に大脳皮質まで伝播していることが明らかになった。すなわち、皮質間結合が形成されるよりも早くV1と高次視覚野がレチノトピー構造の情報を獲得できるために、大脳皮質の領野間結合はこのレチノ

トピー構造を基にして効率的に形成されることが示唆された（図3）。

視床-皮質投射の重要性は発達中の終脳から皮質領域への分化についても報告されている。視覚経路では、トランスジェニックマウスにおいて出生前の発達初期からdLGNが遺伝的に縮小されると、V1を示す神経マーカー遺伝子で標識された皮質領域が見られなくなる^{14,15}。同様に、体性感覚皮質では、通常は一次体性感覚皮質（S1）に投射する視床腹側後内側核（VPM）が遺伝的に除去されると、S1のバレル構造が失われる¹⁶。これらの発見は、視床皮質投射の早期形成が皮質感覚領域の分化に不可欠であることを示している。興味深いことに、LPNの遺伝的縮小は高次視覚野の領域サイズを減少させることが示されている¹⁵。このように、皮質間結合よりも早期に形成される視床-皮質投射は、発達期の終脳から皮質の領域への分化を誘導するという重要な役割をもっている。

B V1-高次視覚野間の結合形成における網膜自発活動の寄与

分子制御により標的領域に到達した軸索は、最終的な位置でシナプスを形成しなければならない(軸索の精緻化)。このプロセスにおいて、網膜で生成される自発的活動が重要な役割を果たす¹¹⁾。発達期の網膜における自発的活動は広範囲に広がる波のようなパターンをもち、このパターンを遺伝子改変によって乱すと、成体のV1のトポグラフィ構造が障害される¹⁷⁾。このように網膜自発活動はdLGNからV1への投射を精緻化し、レチノトピーに基づいた正確な位置でのシナプス形成に重要である。

発達期にLPNから高次視覚野への経路を伝播する網膜自発活動も、上記と同様に皮質間結合の形成に重要な役割を果たすのだろうか。上記の通り、生後数日において網膜で発生する自発的な活動はdLGNとLPNを経由してV1や高次視覚野に並行して伝播することで、高次視覚野はレチノトピー構造を皮質間接続の形成に先立って獲得する。そして出生時に両眼摘出を行って網膜活動を慢性的に除去すると、V1から高次視覚野への投射が拡散し、レチノトピー構造を保った皮質間結合が形成されなくなる(図4)^{13,18)}。さらに、両眼摘出マウスではV1から高次視覚野への投射軸索密度がコントロールマウスに比べて低くみえることから、軸索投射の数が減少した可能性もある。これらの結果は、網膜の自発的活動が正確なレチノトピー構造を反映した領野間結合を作るための軸索の精緻化に必須であり、さらに軸索投射のターゲティングに重要である可能性を示唆している。

網膜活動の慢性的な除去によって視床-皮質投射が崩れるのは、視床や皮質の活動異常による分子発現の変化が原因である可能性もある。網膜活動が慢性的に除去されると、視覚皮質における自

発的活動は局所的なスポット状のパターンからより広範囲にわたるパターンに置き換わる¹³⁾。そして皮質間接続が形成される前に、皮質での軸索誘導分子やその他の分子の発現パターンが変化することがわかっている^{16,19)}。さらに、網膜活動の慢性的な除去に伴う遺伝子発現パターンの変化は、LGNやLPNの視床核でも観察されている²⁰⁾。したがって、網膜活動の伝播が視床や皮質領域に及ばない場合、それらの領野で遺伝子発現パターンの適応的变化が起こり、それによって皮質の結合が損なわれることを示唆している。このように皮質間結合の形成には、網膜自発活動が軸索の精緻化だけでなく、軸索ターゲティングにも関与しているという可能性がある。

C マウス研究から示唆される霊長類の視覚ネットワーク形成メカニズム

サルやヒトの視覚経路発達に関する解剖学的研究は古く、死後脳における順行性・逆行性トレーシング法を用いて限られた領野ペアの投射形成を観察した^{21,22)}。マカクザルは165日の妊娠期間を経て出生し、V2からV4へのフィードフォワード投射やV2からV1へのフィードバック投射が観察された。これらの投射は妊娠段階とともにわずかに増加するが、大規模な軸索の精緻化は伴わず、このプロセスは出生時にほぼ完了している²¹⁾。

しかしながら、霊長類の視覚ネットワークの形成に焦点を当てた研究は限られている。霊長類の経路形成を調べるには胎児期の観察を必要とし、手術やトレーサー注入などの実験技法がマウスよりもはるかに困難であり、さらに遺伝学的手法がマウスほど多様ではないなどさまざまな理由がある。マウスで観察された視覚経路の形成機序は、マウスよりも複雑な構造をもつ霊長類の視覚系の発達を理解する手がかりを提供するだろうか。上記の通り、霊長類と齧歯類で視覚経路は共通の構

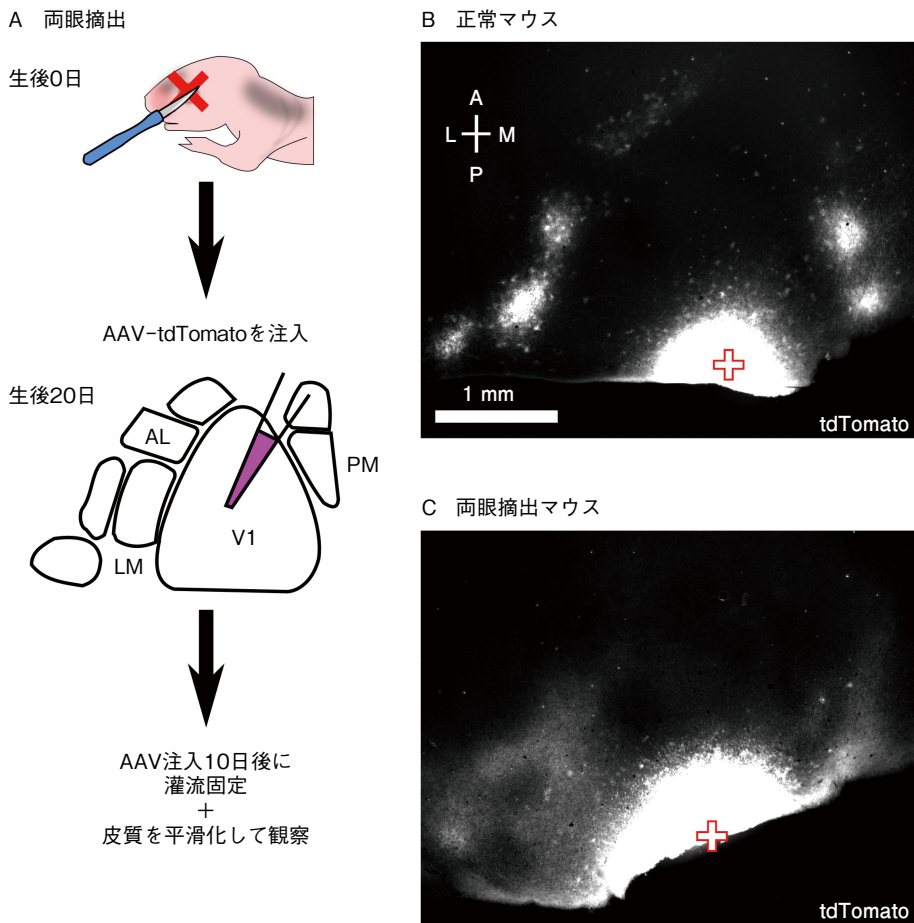


図4 ▶ 慢性的な網膜自発活動除去による皮質間結合の形成障害

- A: 産まれてすぐに両眼を摘出し、V1から高次視覚野への神経投射を観察した。
 B: 生後30日において正常マウスでは皮質間結合が形成されていた。
 C: 生後すぐに両眼摘出し、慢性的に網膜自発活動を除いたマウスではV1から高次視覚野への投射が減少し、空間的な限局性も失われた。このことは網膜自発活動が皮質間結合の形成に重要な働きをもつことを示している。

(Murakami T, et al. Nature. 2022; 608: 578-85¹³⁾より改変)

造をもち、各高次視覚野の対応についても近年報告されている²³⁾。マーモセット脳では視床枕がマウスのLPNに対応する領域であるが、網膜から視床枕を経由して中側頭皮質（MT野）への経路が存在する²⁴⁾。この経路は発達期において特に密度が高い投射であり、網膜からの自発活動をMT野までV1を経由せずに伝播している可能性がある。さらに、MT野は他の視覚領域よりも早くミエリン化し、視床-皮質投射の軸索を誘導する代表分

子である Eph/ephrin が初期発達段階でMT野に強く発現している²⁵⁾。これらの報告は、網膜-視床枕-MT経路がマウスで観察された網膜-LPN-高次視覚野の経路に対応する可能性を示唆している。

いまだ胎生期のマーモセットで他の高次視覚野も視床枕から投射を受けているかどうかは不明であり、さらに視覚野間の結合がどのように形成されるかほとんどわかっていない。しかしながら、成熟したマウスとサル（サル）の視覚経路が類似した構造

をもつだけでなく、その形成過程も対応している可能性がある。マウスで明らかになった視覚経路発達の知見を、霊長類の脳における神経経路の発達を検証するときの作業仮説として利用することで、長年研究が停滞している霊長類の脳神経ネットワーク発達に対する理解が進むことが期待される。

◆ おわりに

本稿では、マウス視覚系における神経ネットワークの発達について、形成過程と関連する網膜自発活動の寄与をまとめて議論した。特に最近のわれわれの研究から、視床核から高次視覚野への投射が皮質間結合よりも先に形成され、この経路を伝播する網膜自発活動が皮質間結合の形成に必須であることが明らかになった。このメカニズムが他の感覚モダリティや、霊長類などの視覚ネットワークの形成においても共通であるか、さらに分子制御の形成メカニズムはどのようになっているかなど、明らかになっていない点が多数残っている。視覚だけでなく脳全体での神経ネットワークの発達に関する研究は始まったばかりであり、これを完全に理解するためにはさらに多くの課題が解明される必要がある。

■ 文献

- 1) Van Essen D, Donahue C, Coalson T, et al. Cerebral cortical folding, parcellation, and connectivity in humans, nonhuman primates, and mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019; 116: 26173-80.
- 2) Zeki S, Shipp S. The functional logic of cortical connections. *Nature*. 1988; 335: 311-7.
- 3) Felleman D, Van Essen D. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex*. 1991; 1: 1-47.
- 4) Markov N, Vezoli J, Chameau P, et al. Anatomy of hierarchy: feedforward and feedback pathways in macaque visual cortex. *J Comp Neurol*. 2014; 522: 225-59.
- 5) Kaas JH, Lyon DC. Pulvinar contributions to the dorsal and ventral streams of visual processing in primates. *Brain Res Rev*. 2007; 55: 285-96.
- 6) Bennett C, Gale S, Garrett M, et al. Higher-order thalamic circuits channel parallel streams of visual information in mice. *Neuron*. 2019; 102: 477-92.e5.
- 7) D'Souza R, Wang Q, Ji W, et al. Hierarchical and nonhierarchical features of the mouse visual cortical network. *Nat Commun*. 2022; 13: 503.
- 8) Harris J, Mihalas S, Hirokawa K, et al. Hierarchical organization of cortical and thalamic connectivity. *Nature*. 2019; 575: 195-202.
- 9) Siegle J, Jia X, Durand S, et al. Survey of spiking in the mouse visual system reveals functional hierarchy. *Nature*. 2021; 592: 86-92.
- 10) Murakami T, Ohki K. Thalamocortical circuits for the formation of hierarchical pathways in the mammalian visual cortex. *Front Neural Circuits*. 2023; 17: 1155195.
- 11) Huberman A, Feller M, Chapman B. Mechanisms underlying development of visual maps and receptive fields. *Ann Rev Neurosci*. 2008; 31: 479-509.
- 12) Feldheim D, O'Leary D. Visual map development: bidirectional signaling, bifunctional guidance molecules, and competition. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2010; 2: a001768.
- 13) Murakami T, Matsui T, Uemura M, et al. Modular strategy for development of the hierarchical visual network in mice. *Nature*. 2022; 608: 578-85.
- 14) Chou S, Babot Z, Leingärtner A, et al. Geniculocortical input drives genetic distinctions between primary and higher-order visual areas. *Science*. 2013; 340: 1239-42.
- 15) Yue T, Lee M, Tan Y, et al. Thalamic control of neocortical area formation in mice. *J Neurosci*. 2013; 33: 8442-53.
- 16) Pouchelon G, Gambino F, Bellone C, et al. Modality-specific thalamocortical inputs instruct the identity of postsynaptic L4 neurons. *Nature*. 2014; 511: 471-4.
- 17) Cang J, Rentería R, Kaneko M, et al. Development of precise maps in visual cortex requires patterned spontaneous activity in the retina. *Neuron*. 2005; 48: 797-809.
- 18) Laing RJ, Lasiene J, Olavarria JF. Topography of striate-extrastriate connections in neonatally enucleated rats. *Bio Med Res Int*. 2013; 2013: 592426.
- 19) Dye C, Abbott C, Huffman K. Bilateral enucleation alters gene expression and intraneocortical connections in the mouse. *Neural Dev*. 2012; 7: 5.
- 20) Frangeul L, Pouchelon G, Telley L, et al. A cross-modal genetic framework for the development and plasticity of sensory pathways. *Nature*. 2016; 538: 96-8.
- 21) Barone P, Dehay C, Berland M, et al. Role of directed growth and target selection in the formation of cor-