

关，自主开发了以 Fast Neurite Tracer (FNT) 为代表的神经元追踪及分析软件，为研究模式动物各脑区的神经联接图谱建立了一套国际领先的研究方法和流程。“从最初的 7 人到数百名大学生志愿者，参与了软件的测试和分析流程建立。”

3 项技术突破、3 支科研团队合作，使得中国科学家有了挑战小鼠介观神经联接图谱的底气和勇气。

这次研究，科学家们共获得了 161 个小鼠的全脑成像数据，并从中成功重构出了 6357 个前额叶单神经元轴突形态。“之前数年，全世界一共重建了 3000 多个单神经元轴突分辨率的数据，我们这次重构了 6000 多个。”龚辉说，这是世界上最大的小鼠单细胞投射谱数据库。

## 为脑疾病研究提供“金标准”

研究团队首先选择了小鼠的前额叶皮层进行重构，因为它在决策、工作记忆、注意力等高级认知功能中扮演重要角色，其结构和功能的异常会导致多种脑疾病。前额叶的神经元投射范围很广，几乎覆盖大

部分脑区，包括皮层、纹状体、丘脑、中脑和后脑等。

以往，研究人员对小鼠皮层神经元的全脑投射进行了广泛研究，发现皮层投射神经元可以分为端脑内侧束神经元、锥体束神经元和皮层丘脑神经元。然而，近年研究表明，在这些传统的神经元类型中还存在着更复杂、功能分工更精细的神经元亚型。系统地绘制大脑单神经元水平的投射图谱，有助于发现新的神经元亚型和脑网络的联接规则，从而更系统全面地揭示大脑的工作原理。

严军表示，这 6000 多个单神经元基本覆盖了前额叶皮层的各项功能。其中，事关神经信号输出的长程投射神经元轴突有着有趣的“布线”规则。严军说，它们“布线”精巧而严谨，有的从主干分离后，就奔赴不同目标，有的则会连续接力，直到很远的地方。“有的轴突甚至会从前额叶皮层投射到脊髓的运动神经元，整整长达一米！”

“我们发现不同亚型神经元的轴突可以共享一个主干，但分支却去了不同地方。主干好比从北京到上海的高铁，而分支是上海的各项地铁。我们出差从北京到上海，都

要乘坐高铁；到了上海之后，就乘坐不同的地铁去不同地方办事了。”

前额叶皮层被认为是大脑功能的“司令部”，此次获得的高空间分辨率投射图谱让科研人员能发现前额叶皮层内部不同的亚区也有等级结构区分。“就像是司令部里也有司令、参谋和通信员。”严军说，“这使得我们能更深入地解析前额叶皮层内部的信息交流和处理。”

过去，人们只知道神经元大致有 3 种类型，这次研究，让科学家们首次发现，小鼠前额叶皮层中存在 64 类神经元投射亚型。中国科学家将这一数字从 3 跃升到 64，为探寻前额叶脑区到底是怎么工作的提供了重要线索。

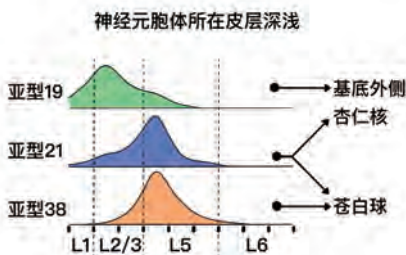
更重要的则是，这一研究对于脑疾病有着重大意义。

脑前额叶负责的成瘾、工作记忆等功能，让科学家们认识到在不同的疾病中可能有更细致的通路参与到调控之中。“以老年痴呆疾病研究为例，一个重要的发现是患老年痴呆疾病后，前额叶还有其他脑区神经元的形态会发生变化，尤其是树突的复杂性会减少。”龚辉说，这项工作为脑疾病研究提供了一个“金标准”的数据库，相当于提供

团队利用自主开发的聚类分析方法，定量刻画神经元轴突形态的相似性，首次发现小鼠前额叶皮层中存在 64 类神经元投射亚型。



团队绘制出 64 个神经元投射亚型在前额叶亚区和皮层深浅层的空间分布规律。



研究发现前额叶内部连接网络具有模块化的性质和等级结构。

