

令和 3 年 5 月 22 日現在

機関番号：63905

研究種目：基盤研究(C) (特設分野研究)

研究期間：2017～2020

課題番号：17KT0115

研究課題名(和文) 視覚・運動連関の獲得過程における機能的神経回路の創成原理の探索

研究課題名(英文) Exploration of principles for developing functional neuronal circuits by learning

研究代表者

木村 梨絵 (KIMURA, Rie)

生理学研究所・基盤神経科学研究領域・特任助教

研究者番号：60513455

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：学習によって、神経回路が揺らぎを含みながら、どのように変化していくのかを明らかにすることを旨とし、視覚弁別課題の学習前後でのラットの一次視覚野の神経活動を解析した。この結果、一部の細胞は、学習で特徴的な神経活動を示すようになった。また、単一細胞の神経活動、細胞集団の神経活動は、いずれも、学習前後で大きな試行間ばらつきを維持しているものの、学習後には精度高く情報を表現するようになることが明らかになった。学習によって、縦縞・横縞の発火頻度の違いが大きくなることによって、揺らぎながらも正確な情報表現を実現すると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって、学習の前後で、神経活動は大きな揺らぎを維持しているものの、学習後には、応答が大きくなることで、方位情報を分離して表現し、正確な情報表現を実現している可能性を提示することができた。単一試行での解析をすることで、学習前後での情報表現の違いを明らかにできたことの意義は大きいと考えられる。

研究成果の概要(英文)：To clarify how functional neuronal circuits develop with fluctuations during learning, we performed multiple single-unit recordings in rat primary visual cortex (V1) and analyzed visual responses before and after learning an orientation discrimination task. We found that some neurons showed characteristic neuronal activities after learning. At the single neuron level and at the population level, visual responses had large trial-to-trial variability before and after learning. However, after learning, neurons accurately represented orientation information. The difference of firing rates between vertical and horizontal orientations became large by learning. That might realize accurate information representation, although visual responses are fluctuated.

研究分野：神経生理学

キーワード：試行間ばらつき 神経生理 神経回路 学習 行動 マルチユニット記録 視覚野

1. 研究開始当初の背景

私は、これまでに、課題遂行中の個体動物において、大脳皮質・運動野の多細胞の神経活動を記録し、単一細胞の発火頻度と、二細胞間の同期的活動の、異なる次元での情報コーディングについて検討した(*Kimura et al. 2016, J. Physiol. (Lond.)*)。頭部を固定したラット個体動物に、前肢でレバーを押して、音のタイミング(外発性)、あるいは自らのタイミング(内発性)で、レバーを引き戻すと報酬の水滴を獲得できる運動課題を行わせた。この課題遂行中のラットの運動野深層の多数の神経細胞から一斉に電気生理学的にマルチユニット記録して、発火頻度と同期的活動を定量的に解析し、集団としての特徴を明らかにした。ここで、単一細胞の傍細胞(ジャクスタセルラー)記録を刺激に用いて、発火頻度を操作した場合でも、この刺激した細胞とペアをつくる細胞との間の同期的活動は集団として変化しなかったことから、同期的活動は、発火頻度と独立に機能する。発火頻度は、運動行動と相関して変化するのに対して、同期的活動は、運動遂行の有無では変化したものの、いざ、運動を遂行すると、個々の細胞ペアでは同期的活動を変化させるものもあるが、集団として同期的活動は変化せず、運動に関する情報(レバーを押す・引く、あるいは運動の開始が外発性・内発性)は主に発火頻度が担い、同期的活動はほとんど情報を持ってなかった。このように、異なる次元での情報コーディングである、発火頻度(一次元)と二細胞間の同期的活動(二次元)は、運動に対して別々の役割を担っていると考えられる。しかしながら、いずれにおいても、大きな試行間ばらつきが存在した。縦縞でレバーを押し、横縞でレバーを引くという、視覚刺激と運動を連関させる視覚弁別誘発性の運動課題を遂行するラットの一次視覚野(V1)や、生体脳から切り離された、培養海馬切片の歯状回の電気刺激に対する海馬 CA1 野の多シナプスを介した発火活動(*Kimura et al. 2011, J. Neurosci.*)においても大きな試行間ばらつきが観察された。

このような試行間ばらつきは、表面的に考えると、情報コーディングに対してマイナスの意味を持つと考えられる。生体が入力情報を受けて、何らかの行動出力をする際は、試行平均でなく、単一試行で、瞬時に正確に情報処理を行う必要があるからだ。したがって、試行間ばらつきは、“ノイズ”と表現されてきた。実際、運動学習に伴って、このノイズは減少し、運動野の神経細胞の活動と運動パターンが多対一から最終的に一対一の関係になるとの報告がある(*Peters et al., 2014*)。そして、最近、個々の細胞が多数集まって協調して情報表現する多次元での情報コーディングと試行間ばらつきについての報告がなされた(*Montijn et al. 2016*)。低次元では、試行間ばらつきがあって不安定な情報コーディングが、情報をコードしていない軸に試行間ばらつきを制限することで、高次元では安定になることが示された。しかしながら、多次元にわたる情報表現の試行間ばらつきが、学習とともにどのように変化するかについて明らかにされていない。

2. 研究の目的

生物学において、何かを“創成”すると言ったとき、揺らぎのない固い事象を創成することを考えがちであるが、多くの事象は、揺らぎを含んでいる。しかしながら、これまでの多くの研究では、揺らぎの

ある事象を平均することによって、揺らぎを除外して事象を捉えることが多かった。

本研究では、特に、学習によって、神経回路が揺らぎを含みながら、どのように変化していき、依然として揺らぎをもった状態で機能的神経回路が創成されるのかについて明らかにする。この神経回路は、個性を持った多くの細胞を含む細胞群の神経活動を多次元で評価し、細胞間の相互作用のみならず、脳領野間での相互作用も考慮する。

3 . 研究の方法

縦縞の視覚刺激が提示されるとレバーを押し、横縞の時はレバーを引くという視覚弁別誘発性の運動課題を、高コントラストの視覚刺激を用いてラットに学習させた後、視覚刺激のコントラストを下げ、弁別が困難な課題を実施した。この課題遂行中に一次視覚野深層にある多数の神経細胞から、多チャンネル電極を用いて発火活動を記録し、各電極チャンネルから記録されたスパイクの波形の特徴から単一細胞の活動に分離した。さらに、スパイクの幅を用いて、主に興奮性細胞と考えられている Wide-spiking (WS) 細胞、主に抑制性細胞と考えられている Narrow-spiking (NS) 細胞を抽出して解析を行った。また、神経細胞集団の総体としての活動を評価するために、一次視覚野、および高次脳領野の局所電場電位を解析した。

4 . 研究成果

学習後のラットの一次視覚野において、コントラストが高いときに神経活動が強くなる細胞のみならず、コントラストが低く、難易度が高いときに神経活動が強くなる細胞も観察された。このような低コントラスト優位な細胞は、学習前の受動的な視覚刺激提示や学習後の麻酔下では、ほとんど観察されなかった。また、低コントラスト優位な細胞は、高コントラスト優位な細胞に比べて、低コントラストの課題を正解したときに強く活動する傾向が観察された。さらに、単一細胞レベルでの方位情報の分離度を調べた結果、この低コントラスト優位な細胞は、特に低コントラストの時に、分離度が高かった。また、高コントラスト優位な細胞も、興奮性の WS 細胞については、学習後に、低コントラストの方位情報をよく分離して表現することがわかった。

さらに、学習後の課題遂行中の単一試行ごとの細胞集団の神経活動から縦縞と横縞のデコーディングを行い、神経活動が担う情報の大きさを解析した。低コントラスト優位な細胞を含めた状態でデコーディングを行った場合に、低コントラスト優位な細胞を含めない場合に比べて、低コントラストのデコーディング精度が高かった。そして、学習後の課題遂行中には、いずれのコントラストにおいても、学習前や麻酔下に比べて、デコーディング精度は高かった。

単一細胞レベルでの方位情報の表現の分離度は、学習によって高くなったが、このとき、試行間ばらつきは、学習前に比べると若干小さくはなったが、ほぼ同程度のばらつきであった。さらに、細

胞集団の神経活動においても、学習後にデコーディング精度は上昇したが、試行間ばらつきは、麻酔下に比べて2倍程度の高い値を示した。学習前に比べると、若干小さくなったものの、ほぼ同程度の値であり、学習後であっても依然として試行間ばらつきは大きかった。

以上から、単一細胞レベル、細胞集団レベル、いずれにおいても、学習前後で大きな試行間ばらつきを維持しているが、学習後には精度高く情報を表現するようになることが明らかになった。

次に、学習後には、大きな試行間ばらつきが存在しながらも、縦縞・横縞の情報を正確に保持できている原因を探索した。この結果、学習によって、縦縞・横縞の発火頻度の違いが大きくなることが影響していると考えられた。特に、学習後に出現するようになる低コントラスト優位な細胞は、自発的な活動、視覚応答、いずれにおいても、発火頻度が高かった。さらに、学習後には、視覚誘発電位 (VEP) が大きくなることが確認された。学習によって、興奮性が高まり、情報をより分離して表現するようになることによって、揺らぎながらも正確な情報表現を実現すると考えられた。

さらに、脳領野間の相互作用について検討した。縞刺激提示中の神経活動、特に、高次の脳領野と一次視覚野の間の協調的神経活動を解析したところ、学習後には協調的神経活動が増大し、難易度の高い低コントラストの刺激を提示した場合は双方向の因果が観察され、双方向に影響するような協調的神経活動が観察された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 木村梨絵、吉村由美子
2. 発表標題 方位弁別学習後のラット一次視覚野に見られる低コントラスト優位な神経活動
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 / 第98回日本生理学会大会 合同大会（WEB開催）（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kimura R, Yoshimura Y
2. 発表標題 Activity of low contrast-preferring neurons in rat primary visual cortex during an orientation discrimination task.
3. 学会等名 UK-Japan Neuroscience Symposium 2020（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kimura R, Yoshimura Y
2. 発表標題 Low-contrast preference of activity in rat primary visual cortex during an orientation discrimination task.
3. 学会等名 The Eighth International Neural Microcircuit Conference -Synaptic Specificity to Circuit Dynamics-（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kimura R, Yoshimura Y
2. 発表標題 Involvement of low contrast-preferring neurons in an orientation discrimination task in rat primary visual cortex.
3. 学会等名 The 9th Okazaki-Tuebingen-Beijing Joint Symposium（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Rie Kimura, Yumiko Yoshimura
2. 発表標題 The mechanism for generating low contrast-preferring neurons during orientation discrimination in rat primary visual cortex.
3. 学会等名 NEURO2019 (第42回 日本神経科学大会、第62回日本神経化学会大会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Rie Kimura, Yumiko Yoshimura
2. 発表標題 Involvement of V1 neurons preferring low-contrast stimuli in difficult orientation discrimination.
3. 学会等名 FAOPS2019 (the 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Rie Kimura, Yumiko Yoshimura
2. 発表標題 Involvement of neurons preferring low-contrast visual stimuli in an orientation discrimination task in rat primary visual cortex.
3. 学会等名 Japan-UK Neuroscience Symposium 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Rie Kimura, Yumiko Yoshimura
2. 発表標題 Low-contrast preferred spiking activity in rat primary visual cortex during an orientation discrimination task.
3. 学会等名 第8回 生理学研究所・名古屋大学医学系研究科合同シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木村梨絵、吉村由美子
2. 発表標題 方位弁別課題遂行時のラット一次視覚野における低コントラスト優位な神経活動
3. 学会等名 視覚科学フォーラム2018 第22回研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Rie Kimura, Yumiko Yoshimura
2. 発表標題 Involvement of neurons preferring low-contrast visual stimuli in an orientation discrimination task in rat primary visual cortex.
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Rie Kimura, Yumiko Yoshimura
2. 発表標題 Learning changes dependence of neuronal responses on the contrast of visual stimuli in rat primary visual cortex.
3. 学会等名 Joint symposium of 10th Optogenetics Research Conference and Second International Symposium on Brain Information Dynamics 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木村梨絵
2. 発表標題 低コントラストの視覚弁別に関わるラット一次視覚野の神経活動
3. 学会等名 第7回 新潟脳研-霊長研-生理研合同シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Rie Kimura, Yumiko Yoshimura
2. 発表標題 Novel dependence of neural responses on the contrast of visual stimuli used for an orientation discrimination task in rat primary visual cortex.
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------