

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K16573

研究課題名(和文) 大脳皮質視覚野の細胞集団における注意の視覚表現への影響

研究課題名(英文) Context dependent modulation of visual feature representation in neuronal population of mouse visual cortex

研究代表者

吉田 盛史 (Yoshida, Takashi)

東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・助教

研究者番号：30723259

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では神経細胞集団による感覚情報の表現および、その状況依存的な修飾の解明を目的とした。特に、マウスの大脳皮質視覚野を対象として、集団神経活動での自然画像の表現や視覚弁別課題中の視覚応答を調べた。成果として、マウス一次視覚野においては、個々の細胞が表現する情報が多様であることで、少数の細胞により自然画像の表現が可能になっていることを明らかにした。また、予備実験の結果からマウス視覚野の視覚応答は弁別課題中に修飾を受けることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The aims of this study are to examine how neuronal population represents visual information in the mouse visual cortex and how the neuronal representation is affected by behavioral context such as visual discrimination task. We recorded visual responses to natural images from mouse primary visual cortex and revealed that diverse visual response properties of individual neurons enable representation of natural image with small number of neurons. We also trained mice on a discrimination task of moving-grating direction and compared visual responses during the task with those outside the task. Preliminary results suggest that visual responses were modulated during the task.

研究分野：神経科学

キーワード：デコーディング 視覚 イメージング

1. 研究開始当初の背景

外界からの感覚情報は脳内の多数の神経細胞集団によって表現されている。大脳皮質一次視覚野 (V1) の細胞は特定の傾きを持つ線分に選択的に応答するなど、個々の細胞の応答特性は詳細に調べられているが、細胞集団にどのように表現されているのかに関しては、いまだ不明な点が多い。特に、V1 の細胞集団には、自然画像はごく少数の細胞に表現されることが知られている (スパースコーディング)。このような表現は、個々の細胞の応答特性に加え、細胞間での応答特性が多様であることが想定される。しかし、実際に細胞集団の応答特性が自然画像を表現できるほど十分に多様かどうか、少数の細胞集団にどの程度の情報が表現されているのかに関しては明らかにされていない。

また、脳の情報処理は動物が置かれた状況に応じて、変化することが知られている。このような状況依存的な活動修飾は単一細胞での知見が多いが、細胞集団レベルでの情報表現がどのような修飾を受けるのかについても解明されていない点が多い。

2. 研究の目的

本研究ではマウス一次視覚野 (V1) での集団活動での情報表現の解明及びその状況依存的な修飾機構の解明を目的とした。

(1) マウスV1細胞集団における自然画像表現の解明。

V1では自然画像は少数の細胞に表現されるスパースコーディングが知られているが、その基盤となる情報表現様式や、少数の細胞に表現されている情報をデコーディング手法により評価することを目的とした。

(2) マウスV1での色表現の解明。

マウスV1での情報表現の解明の一環としてV1の色表現を調べた。マウスは二色覚動物で紫外域 (UV) と緑色を処理することができるが、V1での色の情報処理は十分調べられていない。特に、網膜ではUV、緑の色受容細胞の分布に偏りがあるが、その分布がV1の色応答の分布に影響するのかに関しては一致した結果が得られていなかった。過去の報告は、単一細胞記録やV1の一部からの二光子イメージングが用いており、V1の領野全体の応答をくまなく調べるといって決定的な報告ではなかった。そこで、広域一光子イメージング法を用いてV1全体での色応答の分布を調べた。

(3) マウス高次視覚野 (脳梁膨大後部皮質) 細胞の方位選択性の解明。状況依存的な情報処理の修飾機構の一つに高次視覚野から低次視覚野へのトップダウン信号の関与が知られている。マウス脳梁膨大後部皮質 (retrosplenial cortex: RS) はV1へ投射しており、V1の活動を修飾することが知ら

れていたが、基本的な視覚応答特性である方位選択性は調べられていなかったため、RS細胞の方位選択性を調べた。

(4) 視覚弁別課題中のマウスV1の集団活動の解明 (継続中)。状況依存的なV1集団活動の修飾を明らかにするために、弁別課題中のV1集団活動を記録し、課題外での活動との比較を行った。

3. 研究の方法

(1) マウスV1細胞集団における自然画像表現の解明では、動物は野生型マウスを使用した。神経活動は二光子カルシウムイメージングにより記録した。カルシウム感受性色素としてOregon green BAPTA1-AM (OGB1) をV1に注入して細胞をラベルし、その輝度変化を二光子顕微鏡で撮影した。実験はイソフルレン麻酔下の動物で行った。刺激画像としてはグレースケール自然画像をフラッシュで提示した。

解析では、まず、どのくらいの細胞が自然画像への応答するのかを調べた。次に、各細胞の視覚応答がどのような自然画像の特徴により引き起こされるのか調べる目的で応答予測モデル (エンコーディングモデル) を作成した。エンコーディングモデルでは、方位、位相、サイズが異なる2次元ガボール関数型のフィルタセットを用意して、自然画像をフィルタに通すことにより得られた特徴の線形和により視覚応答を表現した。また、細胞集団に含まれる情報を評価するために細胞の集団活動から刺激に用いた自然画像の再構成 (デコーディング) モデルを作成した (図1左)。デコーディングモデルではエンコーディングモデルで用いた各特徴量を複数細胞活動の線形和で表現し、self-invertingの性質を利用し、各特徴に対応するガボールフィルタの重ね合わせとして刺激画像を表現した。

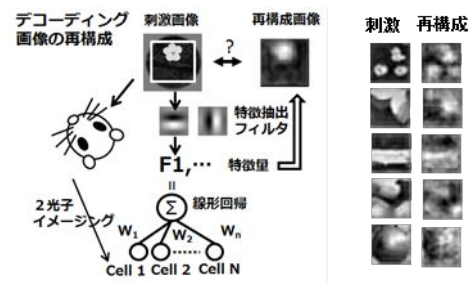


図1. 画像再構成モデル及び再構成画像

(2) マウスV1での色表現の解明では、V1領野全体の活動を観察する目的で、広域一光子カルシウムイメージングを使用した。この手法は細胞レベルの分解能はないが、数ミリの広い範囲からの撮像が可能であり、V1領野全体の活動を観察するのに適している。広域イメージングにおいては、マウスは大脳皮質の興奮性細胞にカルシウム感受性タン

パク質 ( GCaMP3 ) を発現したマウス ( Emx-1-Cre x Ai38 ( GCaMP3 )) を使用した。また、細胞レベルの活動の観察には野生型マウスに OGB1 を注入して、二光子イメージングを行った。視覚刺激としては UV、緑色の LED のフラッシュを使用した。イメージングはイソフルレン麻酔下で行った。

( 3 ) マウス RS 細胞の方位選択性の解明では、細胞レベルの活動を記録する目的で、RS に OGB1 を注入して、二光子カルシウムイメージングにより観察した。視覚刺激としては特定の方向に動く縞模様を使用した。イメージングはイソフルレン麻酔下で行った。

( 4 ) 視覚弁別課題中のマウス V 1 の集団活動の解明では、まずマウスに異なる方向に動く二種類の縞模様の弁別課題を訓練した。訓練後のマウスで広域一光子カルシウムイメージングや二光子カルシウムイメージングを行った。マウスは大脳皮質興奮性細胞に GCaMP6s を発現したマウス ( Emx1-cre x Ai96(GCaMP6s) ) を使用した。こちらに関してはまだ継続中であり、以下に示す結果は予備的なものである。

#### 4. 研究成果

( 1 ) マウス V 1 細胞集団における自然画像表現の解明

まず、マウス V 1 の 2/3 層、4 層の細胞の自然画像への応答を調べたところ、各刺激画像に対して平均数%の細胞のみが活動し、既存の報告の通り自然画像は少数の細胞に表現されていた。次に各細胞が表現する自然画像の特徴を調べるためにエンコーディングモデルを作成した。その結果、各細胞の視覚応答は 2 次元ガボールフィルタで得られた特徴量の線形回帰で表現できた。また、エンコーディングモデルにより使用される特徴は少数であり、細胞間では重複が少なく、細胞集団に表現されているガボール特徴は多様であることがわかった。この多様性がスパースコーディングの基盤となると考えられる。続いて、細胞活動に表現されている情報が、自然画像を表現するうえで十分なかを調べる目的でデコーディングモデルを作成して、刺激画像を神経活動から再構成した。マウス V 1 の活動から自然画像をある程度 ( 平均相関係数 : 0.3-0.4 ) 再構成できた ( 図 1 右 ) 。また、各画像に対して応答している少数の細胞のみを使用した場合でも、画像再構成が可能であることから、少数の細胞の活動に自然画像を表現するためある程度十分な情報が表現されていることがわかった。以上の結果から、各細胞に表現される画像特徴は、細胞間でオーバーラップが少なく多様であることにより、少数の細胞活動で自然画像を表現することができていると考えられる。

( 2 ) マウス V 1 での色表現の解明

V 1 領野全体の色刺激への応答を観察したところ、V 1 内において、レチノトピーに依存して、UV、緑色の応答に偏りがあった。視野の上方に対応する部位は UV に、視野の下方に対応する部位は緑色に対する応答が大きかった。この偏りは網膜での色受容細胞の分布と一致するものであった。二光子イメージングにより細胞レベルの活動を観察したところ、個々の細胞は UV、緑色刺激の両方に応答するが、集団としてみるとレチノトピーに依存して、応答の大きさに差が見られた。これらの結果から、マウス V 1 の色表現は網膜での色受容細胞の分布を反映していることを示唆された。また、哺乳類では二色色覚動物が一般的であるので、今回の結果は二色色覚動物での V 1 の色情報処理を考えるうえで重要な知見となると考えられる。

( 3 ) マウス RS 細胞の方位選択性の解明  
マウス RS 細胞の方位・方向選択性を調べるために、動く縞刺激への応答を調べた。その結果、RS 細胞は方位・方向選択性を示すことがわかった。V 1 細胞と比べ、縞刺激に対して応答する細胞の割合は少ないが、方向選択性が強い傾向を示した。この結果は RS が視覚情報処理の一端を担うことを示唆する。また、RS は動物の位置情報の処理や頭部の向きに関する情報処理への関与が報告されている。今回得られた方位・方向選択性がこれらの機能にどのように関与するのかを明らかにすることは今後の課題である。

( 4 ) 視覚弁別課題中のマウス V 1 の集団活動の解明

この研究は継続中であり以下に示す結果は予備的なものである。マウスに縞方向弁別課題を訓練した。訓練後に課題遂行中のマウスで V 1 及び高次視覚野を含む視覚野全体の活動を広域イメージング法により記録した。その結果、報酬とは無関係な刺激に比べ報酬に関連付けられた刺激への視覚応答が V 1 及び一部の領野で大きかった。また、弁別課題をさせない状況で、課題中に用いた刺激に対する応答を記録すると、課題中に比べ大きな応答が観察された。二光子イメージングにより細胞の活動を調べると、課題中に活動する細胞は少なかった。このことから、課題中では多くの細胞の活動が抑制されている可能性が示唆された。今後はこの弁別課題に依存した視覚応答変化のメカニズムの解明を目指す。また、刺激として自然画像を用い、研究 ( 1 ) で確立した解析手法を取り入れることにより、状況依存的な応答変化の集団活動での視覚表現への影響の解明を目指す。

#### 5. 主な発表論文等

[ 雑誌論文 ] ( 計 4 件 )

( 1 ) Wide-field Ca(2+) imaging reveals visually evoked activity in the retrosplenial area.

Murakami T, Yoshida T, Matsui T, Ohki K.  
Frontiers in Molecular Neuroscience. 2015  
Jun 8;8:20. doi: 10.3389/fnmol.2015.00020.  
査読あり

(2) Neuronal activity is not required for  
the initial formation and maturation of  
visual selectivity.

Hagihara KM, Murakami T, Yoshida T, Tagawa  
Y, Ohki K.  
Nature Neuroscience. 2015.12:1780-8. doi:  
10.1038/nn.4155, 査読あり

(3) Mixed functional microarchitectures  
for orientation selectivity in the mouse  
primary visual cortex.

Kondo S, Yoshida T, Ohki K.  
Nature Communications. 2016 Oct  
21;7:13210. doi: 10.1038/ncomms13210 査読  
あり

(4) Color Representation Is Retino-  
topically Biased but Locally Intermingled  
in Mouse V1.

Aihara S, Yoshida T, Hashimoto T, Ohki K.  
Frontiers in Neural Circuits. 2017 Mar  
29;11:22. doi: 10.3389/fncir.2017.00022.  
査読あり

〔学会発表〕(計2件)

(1) マウス一次視覚野の集団活動からのガ  
ボールフィルタによる視覚刺激画像の復元  
吉田盛史, 大木研一 日本神経科学学会  
2015年、神戸

(2) Visual image reconstruction from  
neuronal activities in the mouse primary  
visual cortex

吉田盛史, 大木研一 北米神経科学学会  
2015年、シカゴ、USA

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

吉田 盛史 (YOSHIDA, Takashi)  
東京大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号: 30723259

### (2) 研究協力者

大木 研一 (OHKI, Kenichi)  
東京大学・大学院医学系研究科・教授

松井 鉄平 (MATSUI, Teppei)  
東京大学・大学院医学系研究科・助教

村上 知成 (MURAKAMI, Tomonari)  
東京大学・大学院医学系研究科・博士研究員

藍原 周平 (AIHARA, Shuhei)  
九州大学・大学院医学研究院・大学院生

橋本 昂之 (HASHIMOTO, Takayuki)  
東京大学・大学院医学系研究科・大学院生