

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年5月31日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K13276

研究課題名(和文)細胞集団での視覚特徴表現の学習依存的変化の解析

研究課題名(英文) Experience-dependent change of visual feature representation in 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) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではマウスの大脳皮質一次視覚野における視覚情報表現及び学習による情報表現の変化の解明を目的とした。自然画像に含まれる情報は少数の細胞の活動から取り出すことができることを明らかにした。また、同じ画像を繰り返し提示した時に、神経活動はある程度のばらつきを示したのに対して、そこから得られる画像パターンは比較的ばらつきが少なく、再現性良く表現されていた。これらの結果から、マウスの一次視覚野では不安定な神経活動にも関わらず、少数の細胞で安定して情報を表現していることを明らかにした。また、マウスが視覚弁別課題を行う際の神経活動の変化の解明も目指した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大脳皮質での情報表現の特徴の一つとして、少数の細胞により情報が表現されるスパースコーディングという考えが提唱されている。理論的な観点からスパースコーディングの利点が提唱されているが、実際の脳内の神経活動はばらつきが大きく、少数の細胞にどのような情報がどの程度安定して表現されているかを実験的に調べた研究はほとんどなかった。本研究の意義としては、生体脳において自然画像のパターンが少数の神経細胞に表現されていること、また、神経活動は比較的不安定であるにもかかわらず、情報が安定して表現されていることを明らかにした点にある。この成果は新規の画像処理や情報処理技術の開発への応用の可能性が期待される。

研究成果の概要(英文)：Main purpose of this study is to understand what types of information is represented by sparsely active cortical neurons and whether information is reliably represented despite variability of neuronal responses. We have revealed that a complex pattern of a single natural image is mainly represented by a small number of strongly active neurons and that image representation is reliable regardless of variability of neuronal responses, which is achieved by some neurons that show similar representation patterns but are active on different trials. These results suggest an optimal decoding strategy in which downstream areas can reliably extract image information by collecting responses of strongly active neurons. We have also examined how image representation is modified by learning.

研究分野：神経科学

キーワード：デコーディング 大脳皮質 視覚野 マウス 2光子イメージング 画像再構成 集団活動

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

大脳皮質での情報表現の特徴の一つに、情報が少数の細胞により処理されるというスパースコーディングが挙げられる (Olshausen and Field, 2004)。視覚野においても、単一の自然画像刺激に対して少数の細胞のみが活動することが知られている。しかしながら、生体の脳内において少数の細胞の活動にどの程度の視覚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、大脳皮質の情報表現は経験や学習に依存して変化することが知られている。特に行動課題の学習などを通して繰り返し特定の感覚特徴に触れることにより、その弁別能が向上するなど、情報処理や知覚が変化することを知覚学習と呼ぶ。知覚学習は様々な動物種で確認されており、大脳皮質感覚野に備わる重要な特性である。

マウス V1 では、他の動物と同様に、視覚弁別課題などの学習後に視覚応答が変化する (Makino and Komiyama, 2015, Poort et al., 2015)。しかし、これまでの研究では、単一細胞での変化が主であり、細胞集団での情報表現の変化を見た研究は数少ない (Poort et al., 2015)。また、知覚学習は基本的に学習時に用いた刺激の特徴に特異的に生じる。しかしその評価は限られた刺激セットでのみで行われ、様々な視覚特徴の中での変化の特異性など、網羅的な解析はあまりなされていない。

2. 研究の目的

本研究では、マウスの一次視覚野 (V1) を対象として、視覚情報がどのように表現されているのか、また、その表現が学習前後でどのように変化するかを調べることを目的とした。視覚情報表現の解析には、画像再構成というデコーディング手法を用いて細胞集団での視覚特徴表現の解明を目指した。特に、自然画像の視覚情報は、スパースコーディングとして知られるように、単一の刺激に対しては少数の細胞のみが活動するが、これら少数細胞の活動にどのような視覚情報が含まれているのかを調べた。また、学習による視覚表現の変化の解明を目的とした。

3. 研究の方法

研究対象としてはマウスを使用した。単一細胞レベルの神経活動の記録は二光子顕微鏡を用いて、領野レベルの活動は広域一光子顕微鏡を用いてカルシウムイメージングにより行った。カルシウムイメージングのために、野生型マウスでは対象とする脳領野にカルシウム指示薬の OGB1 を注入、もしくはアデノ随伴ウイルスにより GCaMP6 (Chen et al., 2013) を導入した。また、一部の実験では GCaMP6 を発現したトランスジェニックマウスを使用した。視覚刺激としては、動く縞刺激や自然画像 (静止画) を使用した。

学習に依存した視覚表現の変化を調べる目的で、マウスに縞弁別課題を行わせた。弁別課題は、ある方向の縞が出たときにマウスがリックポートをなめると報酬がもらえる、という課題とした。

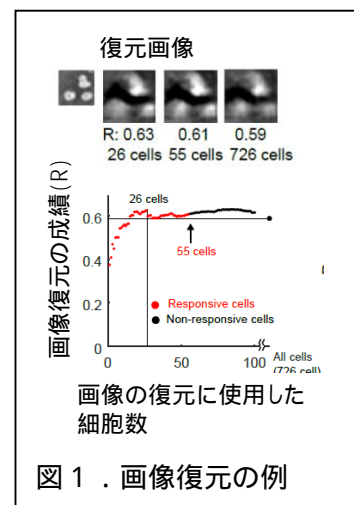
4. 研究成果

(1) 麻酔下マウスの一次視覚野 (V1) における自然画像の表現

麻酔下のマウスにおいて、V1 における自然画像表現を調べた。自然画像に対する神経活動の解析では、V1 細胞集団活動に表現される情報を評価するために、デコーディング手法の一つである画像再構成法を用いた。この方法は複数の細胞の神経活動データから提示されている画像がどの程度予測できるのかを調べることにより、集団活動に表現されている情報を評価する手法である。

本研究の開始時点で、一次視覚野の集団活動から画像の再構成が可能であることを明らかにしていたが、本研究においては、単一自然画像は少数の細胞の活動から再構成できることを明らかにした (図 1)。この表現は、個々の細胞が表現する情報が多様であることで可能となっていた。

次に、少数の細胞活動による画像表現が、刺激の繰り返し提示に対して再現性良く表現されているのかを調べた。大脳皮質の細胞は同一刺激の繰り返し提示に対して、ある程度のばらつきを持つ応答を示すことが知られている。本研究においても、自然画像への応答にはある程度ばらつきが観察された。それに対して、そこから再構成される自然画像は試行間で比較的再現性よく表現されていた。これは、一部の似たような情報を表現する細胞が異なる試行で活動することにより各々が持つ情報が部分的に補われることにより達成されていた。このことから、自然画像は少数の細胞により表現されているが、神経細胞の活動のばらつきに対してある程度頑強に表現されていることが示唆された。



(2) 覚醒マウスにおける自然画像の表現

次に、上記の画像表現の一般性を調べるために覚醒下のマウス V1 での自然画像の表現を調べた。マウス視覚野の活動は動物の歩行状態（静止あるいは走行）の影響を受けることが知られているので(Niell and Stryker, 2010)、実験ではマウスを円盤状のトレッドミルに乗せ、神経活動の計測と同時に、歩行状態を記録した。覚醒下のマウスにおいても単一の自然画像の情報は少数の細胞の活動から復元できることを明らかにした。また、興奮性細胞と抑制性細胞の視覚応答を比較したところ、画像の情報は主に興奮性細胞に表現されていた。歩行状態による影響を調べたところ、走行中には視覚応答の大きさは上昇したが、細胞集団での応答パターンは大きくは変化しなかった。その結果、静止時と走行時で表現されている画像パターンの情報は大きくは変わらなかった。これらの結果は、画像表現は歩行状態に依存せず、動物の状態に対してある程度頑強に表現されていることが示唆された。

(3) 視覚弁別課題学習後の視覚表現

経験依存的な視覚情報表現の変化を調べるために、マウスに視覚弁別課題を行わせた。以下の結果は予備的な解析結果であることに注意されたい。まず、複数の視覚領野での神経活動を調べる目的で、広域カルシウムイメージングを行った。学習後のマウスでは、課題において報酬と関連付けられた刺激への応答は、報酬と関連付けられていない刺激に対する応答に比べ、大きな応答を示した。この傾向は V1 および複数の高次視覚野において観察された。また、この傾向は課題外で受動的に刺激を提示した場合においても観察された。このことから、課題学習により視覚表現が変化すること、その変化は今回の実験条件においては比較的状况に依存しないことが示唆された

続いて、細胞レベルの視覚応答を調べるために、二光子カルシウムイメージングを行った。上記の広域カルシウムイメージングの結果から予想されるように、課題において報酬と関連付けられた刺激に対して応答した細胞の割合は、報酬と関連付けられていない刺激に対して応答した細胞の割合に比べ、大きかった（図 2）。また、報酬と関連した刺激への応答のタイミングを調べると、刺激が提示された直後に応答する細胞に加え、遅れて報酬が提示される付近で活動する細胞が観察された。これらの細胞は、これまでに報告されている報酬に関連した情報を持つ細胞と考えられる（Poort et al., 2015）。興味深いことに、この活動のタイミングの違いは、一部の細胞では課題外で刺激を受動的に提示した際にも観察された。このことから、これまでに報酬に関連する活動を示す細胞の少なくとも一部は、行動課題とは関係ない状況において視覚刺激により活動が引き起こされることを示唆する。現在、学習前後での応答の変化や、課題学習が上述した自然画像表現へ与える影響に関して、データの取得・解析途中である。

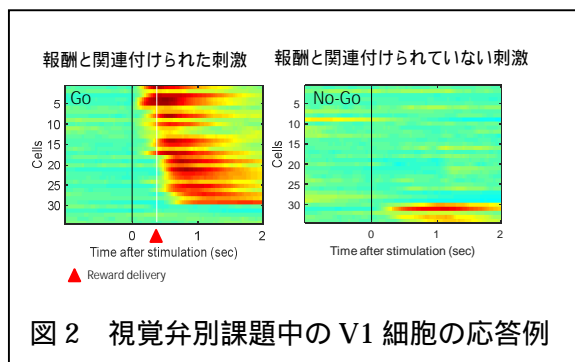


図 2 視覚弁別課題中の V1 細胞の応答例

(4) 深層ネットワークによる V1 細胞のモデル化

本研究で取得された自然画像に関するデータを基に、共同研究として深層ネットワークによる V1 神経活動のモデル化を行った。V1 細胞はその視覚応答において線形モデルによりモデル化可能な応答特性に加え、非線形な性質を示すことが知られている。そこで、非線形特徴量の抽出に優れた深層ネットワークにより、V1 細胞の自然画像への応答をモデル化した。その結果、一部の V1 細胞が示す、視覚応答の場所普遍性という特徴を深層ネットワークモデルによりモデル化することができた。この結果は、神経活動の非線形な性質を調べるうえで、深層ネットワークモデルの有用性を示すものである。

(5) マウス一次体性感覚野における興奮性及び抑制性細胞の応答特性

視覚野以外の領野においての、興奮性・抑制細胞の感覚情報処理での役割を解明する目的で、マウス一次体性感覚野での興奮性及び抑制性細胞の皮膚感覚への応答を調べた。特に、視覚野をはじめとする多くの脳領域では、抑制性細胞は刺激選択性が広い応答特性を示すことが知られている(Sohya et al., 2007)。しかしながら、体性感覚野においては、遺伝子マーカーで区別された抑制性細胞がどのような応答選択性を示すのか、また周囲の興奮性細胞の活動との関係はあまり調べられていなかったため、その解明を目的とした。抑制性細胞は興奮性細胞にくらべ、やや広い刺激選択性を示した。また、抑制性細胞は、似た刺激選択性を示す興奮性細胞と同期して活動する傾向にあった。この結果は興奮性細胞と抑制性細胞間の機能的ネットワークを示唆するものである。

(1)及び(2)の成果に関しては論文としてまとめ、プレプリントとして公表した（発表論文 ）。また、(4) (5)に関しては論文として発表した（発表論文 及び ）。

引用文献

Olshausen and Field, Sparse coding of sensory inputs. *Curr Opin Neurobiol.* 2004 Aug;14(4):481-7.

Makino and Komiyama. Learning enhances the relative impact of top-down processing in the visual cortex. *Nat Neurosci.* 2015 Aug;18(8):1116-22.

Poort et al., Learning Enhances Sensory and Multiple Non-sensory Representations in Primary Visual Cortex. *Neuron.* 2015 Jun 17;86(6):1478-90.

Chen et al., Ultrasensitive fluorescent proteins for imaging neuronal activity. *Nature.* 2013 July 499, 295-300

Niell and Stryker, Modulation of visual responses by behavioral state in mouse visual cortex. *Neuron.* 2010 Feb 25;65(4):472-9.

Sohya et al., GABAergic neurons are less selective to stimulus orientation than excitatory neurons in layer II/III of visual cortex, as revealed by in vivo functional Ca²⁺ imaging in transgenic mice. *J Neurosci.* 2007 Feb 21;27(8):2145-9.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

Ukita J, Yoshida T, Ohki K. Characterisation of nonlinear receptive fields of visual neurons by convolutional neural network. *Sci Rep.* 2019. 査読有
doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40535-4>

Hayashi A, Yoshida T, Ohki K. Cell Type Specific Representation of Vibro-tactile Stimuli in the Mouse Primary Somatosensory Cortex. *Front Neural Circuits.* 2018. 査読有
doi: 10.3389/fncir.2018.00109

Yoshida T, Ohki K. Robust representation of natural images by sparse and variable population of active neurons in visual cortex. *bioRxiv*, 査読無
doi: <https://doi.org/10.1101/300863>

〔学会発表〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

6 . 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：大木 研一

ローマ字氏名：OHKI, Kenichi

研究協力者氏名：浮田 純平

ローマ字氏名：UKITA, Jumpei

研究協力者氏名：林 亜矢子

ローマ字氏名：HAYASHI, Ayako

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。