

令和 2 年 6 月 1 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K14942

研究課題名（和文）領野間情報伝達を担う投射先選択的な神経細胞間の同期発火

研究課題名（英文）Synchronous firing between target-selective neurons responsible for inter-cortical communication

研究代表者

石川 理子 (Ishikawa, Ayako)

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・特任助教

研究者番号：60547991

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：生後発達期の脳は周囲の環境からの感覚入力パターンに応じて大きく脳内ネットワークを柔軟に変化させる。本研究成果は、大脳皮質一次視覚野には、異なる柔軟性を持つ神経ネットワークが存在することを示した。大脳皮質において、浅層と深層の神経細胞間の同期発火の形成に必要な視覚環境が異なった。浅層(2-4層)では、類似した視覚反応性をもつ神経細胞間で同期的な神経活動が生じ、この同期発火は視覚環境に依存し形成された。一方、深層(5/6層)では、同期発火の視覚選択性は弱く、その形成は生後発達期における視覚環境に対する依存度が2/3層より低かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、領野内の神経回路網が、生後発達期の視覚経験に応じて領野間の情報伝達を担う神経回路網へと変容することを示した。領野内の局所的な神経回路網と大域的な領野間ネットワークの関係について着目した本研究成果は、複雑な脳全体の神経ネットワークを明らかにする手掛かりになると考えられる。

研究成果の概要（英文）：During postnatal development, neural circuit in the cerebral cortex flexibly changes in response to sensory input patterns from the surrounding environment. We have shown that two neural circuits with different flexibility were embedding in the primary visual cortex. The visual environment required for the formation of synchronous firing was different depending on the layer. In the upper layers (layers 2-4), synchronous firing occurred between neurons with similar visual selectivity, and this synchronous firing was formed in a visual environment-dependent manner. In contrast, in the lower layers (5/6 layers), synchronous firing occurred neuron with distinct visual selectivity and its formation was less dependent on the visual environment during postnatal development than in the upper layers.

研究分野：神経科学

キーワード：視覚野 神経回路 同期発火 可塑性 発達

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

視覚情報は、網膜で受容され外側膝状体を經由し大脳皮質一次視覚野に到達する。一次視覚野に到達した視覚情報は、その後、一次視覚野内における神経回路網および複数の領野間をつなぐ神経回路網により階層的かつ分散的に処理される。

一次視覚野では、神経細胞それぞれがランダムに結合するのではなく、規則性をもつ微小神経回路網を形成する。2-4層において、シナプス結合をもつ神経細胞同士が他の神経細胞からのシナプス入力を共有する (Yoshimura et al., 2005)。さらにシナプス結合のある細胞同士は類似した視覚反応性を持つことが報告されている (Ko et al., 2011)。したがって、この微小神経回路網は類似した視覚反応性をもつ神経細胞により構築されると考えられる。微小神経回路網を構築する細胞群は、互いに密な結合があり共通入力を受けるため、同期発火しやすいと考えられる。大脳皮質では、一つのプレシナプス細胞がシナプスを介してポストシナプス細胞に及ぼす影響が非常に小さいため、複数の神経細胞の同期発火が情報伝達を担う機能的基盤として提案されており、これらの結果は、類似した視覚反応性をもつ神経細胞群により構築された微小神経回路網が、視覚刺激に応じた同期発火を生み出し、情報伝達を担う神経回路基盤となることが強く示唆される。しかし、この微小神経回路網の有無と同期発火の関係については明らかになっていない。

これまでに我々は、この微小神経回路網が開眼時には存在せず、開眼後の視覚経験に依存して形成されることを見出している (Ishikaawa et al., 2014)。この結果は、領野内の神経回路網が、生後発達期の視覚経験に応じて情報伝達を担う神経回路網へと変容することを示唆する。本研究課題では、発達期の視覚環境を操作することにより、一次視覚野内の神経回路網を変化させラットを用い、一次視覚野における微小神経回路網の形成にともない同期発火が発達し、領野間の機能的な情報伝達が促進するかを検証した。

2. 研究の目的

本研究課題は、大脳皮質における同期発火が生後視覚経験に依存した発達過程を明らかにすることを目的とした。ラット一次視覚野と二次視覚野の投射先である二次視覚野を解析対象とし、二次視覚野の神経細胞に投射する一次視覚野神経細胞群が微小神経回路網を形成し同期発火することで、二次視覚野の神経活動が促進するかについて検証した。領野内の局所的な神経ネットワークとより大域的な領野間ネットワークの関係について着目した本研究は、複雑な脳全体の神経ネットワークを明らかにする手掛かりになると考えられる。

3. 研究の方法

本研究課題では、微小神経回路欠損したラット群を作成し、視覚野における視覚刺激に対する神経活動の同期性と微小神経回路網の有無の関係を検討した。麻酔したラットの大脳皮質一次視覚野および二次視覚野より、多チャンネル電極を用い複数細胞から神経活動を同時に記録し、視覚刺激に対する反応性と活動同期性を解析した。また微小神経回路網が投射先を共有する神経細胞群で構築されるかを検証するために、逆行性トレーサーを用い個々の神経細胞の投射先を同定したうえで切片標本を用いた神経回路解析を行った。

(1) 微小神経回路網欠損モデルラットの作成

生後発達期の視覚経験を操作することにより微小神経回路網欠損ラットを作成した。具体的には、開眼直後の幼若ラット群(生後 14-15 日齢)、開眼直前(生後 13 日齢)に両眼を縫合したラット群さらに暗室で飼育したラット群(生後 24-28 日齢)を微小神経回路網欠損ラットとして用いた。微小神経回路網を欠損ラット群と正常に飼育したコントロール群(生後 24-28 日齢)を比較することにより、微小神経回路網の機能的役割を検討した。

(2) 神経細胞の活動同期性の解析

複数の神経細胞から視覚刺激に対する神経活動を同時に記録するために、麻酔動物からシリコンプローブ電極を用いたマルチユニット記録を行った。複数のシャンクをもつ多チャンネル電極を用い、V1 を含む複数の視覚関連領域から複数細胞の神経活動を同時記録した。

一次視覚野の活動同期性

16 チャンネルが垂直に並んでいるシリコンプローブ電極により大脳皮質 2-6 層の神経細胞活動を記憶した。電流源密度推定法によりそれぞれのチャンネルの記録層を同定し 2-4 層と 5/6 層の神経細胞の活動同期性を相互相関法により算出した。

一次視覚野-二次視覚野間の活動同期性

4 つのチャンネルが 500 μm 間隔に 4 シャンク並んだ 4x4 チャンネルのシリコンプローブ電極を用い、一次視覚野と二次視覚野の領域をまたいで記録した。視野上に空間的に限局した刺激を呈示し、電極ごとに反応強度をマップすることで、脳表上に視野地図を再構築した。一次視覚野と二次視覚野間では、視野地図に折り返し構造が観察されることを利用し、一次視覚野-二次視覚野のボーダーを可視化し、記録細胞の領野を同定したうえで、神経細胞の視覚反応性の活動同期性を算出した。

(3) 投射先選択的なシナプス結合の解析

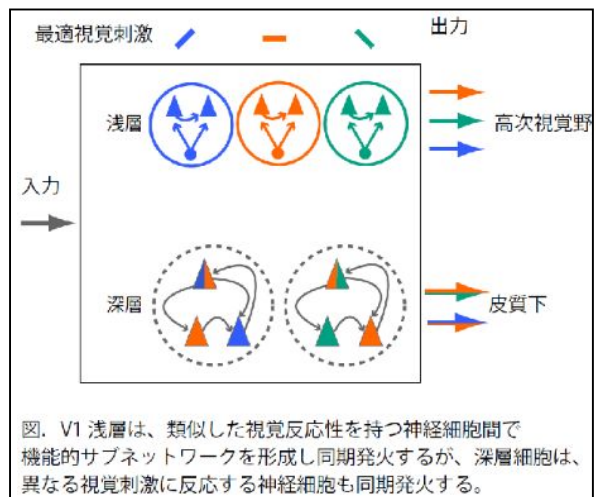
逆行性トレーサーを対側の視覚野に注入することで、対側投射型の神経細胞を可視化したマウスより切片標本を作製した。ダブルホールセル記録により、シナプス結合の有無を解析した。また、ケージドグルタミン酸を用いた光照射法によりシナプス入力との共有の有無を検討した。

4. 研究成果

(1) 一次視覚野の活動同期性の生後発達

麻酔ラットの一次視覚野全層の神経細胞から、シリコンプローブ電極を用い視覚刺激に対する視覚反応性を記録した。浅層(2-4層)では、類似した方位選択性・空間周波数選択性をもつ神経細胞間で同期的な神経活動が生じ、この同期発火は視覚環境に依存し形成された。一方、深層(5/6層)では、類似した空間周波数選択性をもつ神経細胞間で同期発火が生じ、方位選択性の類似度には依存しなかった。この空間周波数選択性の類似度に依存した同期発火の形成は2/3層と比較すると、生後発達期における視覚環境に対する依存度は低かった。この研究成果より、浅層と深層において同期発火の形成に必要な視覚環境が異なることが明らかになった。V1の2/3層は高次視覚野に、5/6層は皮質下領域に投射することから、皮質の領野間の神経ネットワークは感覚入力パターンの変化に応じて柔軟に発達し(右図、実線)、皮質-皮質下の経路は、感覚入力パターン依らず自律的に形成される事が示唆される(右図、点線)。生後発達期の脳は周囲の環境からの感覚入力パターンに応じて大きく脳内ネットワークを柔軟に変化させることが知られているが、本研究成果は、大脳皮質一次視覚野には、異なる柔軟性を持つ神経ネットワークが存在することを示している。動物が、多様な環境の中で生存に必要な情報を選択的に利用し行動へ反映させる上で、このようなネットワークが協調的に働くことにより、効率的な感覚情報処理を可能にしていると考えられる。

微小神経回路網が欠損している両眼瞼縫合ラット群では、視覚反応強度が低下しないにも関わらず同期発火の程度が低下すること、さらに空間周波数選択性の多様性が低下することを示した。この結果は、微小神経回路網が、相互に干渉しない空間周波数選択的チャンネルとして機能し、同期発火の形成の神経回路基盤となることを強く示唆する。



(2) 一次視覚野と二次視覚野間の神経活動同期性

一次視覚野における浅層の同期活動が減少した微小神経回路網欠損モデルにおいて、二次視覚野の神経活動が顕著に減弱した(論文準備中)。この結果は、一次視覚野における微小神経回路網は、領野間の情報伝達を担う可能性を強く示唆する。Kimらによって同側の投射先を共有する神経細胞間でシナプス結合確率が高い事が報告された(Kim et al., 2018)。さらに、対側投射神経細胞同士とのシナプス結合確率が高い事、さらに二光子励起顕微鏡を用いたカルシウムイメージングにより、対側に投射する神経細胞間においてカルシウム信号が相関することを示した(Hagihara and Ishikawa et al., 2019)。これらの結果は、投射先を共有する神経細胞群が微小神経回路網を構築し、それらが同期して活動することを示す。したがって、微小神経回路網は、異なる領野間の情報伝達の基盤であると考えられる。微小神経回路網が存在しない開眼直後のラットにおいて、二次視覚野の視覚反応性が弱いと考えられたが、予想に反して、二次視覚野における視覚反応性は開眼直後から強く観察された。この結果は、開眼直後に二次視覚野へ強い興奮性入力を送る領域が、一次視覚野以外にも存在する可能性を示唆する。現在、大脳皮質の高次視覚野が一次視覚野に加えどのような視覚関連領域から入力を受けるか、その投射の生後発達過程及び視覚経験依存性について検討する予定である。

(3) 一次視覚野対側投射型神経細胞群の構築する神経回路網

一次視覚野において、対側投射型の神経細胞間においてシナプス結合確率が高かった。すでに、同側の視覚野に投射する神経細胞間において、投射先を共有する細胞間でシナプス結合が高い事が報告されている(Kim et al., 2018)。対側投射型の神経細胞においても同様の傾向が観察されたことから、投射先を共有する神経細胞間でシナプス結合が形成されることは、一次視覚野神経回路網を構築する普遍的な原則であると考えられる。今後は、この投射先を共有する神経細胞間のシナプス結合と生後の視覚経験に依存したシナプス結合の形成過程の相互作用を検討することを予定している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

| | |
|--|--------------------|
| 1. 著者名 Ou Fu, Yuu Iwai, Masataka Narukawa, Ayako W Ishikawa, Kentaro K Ishii, Ken Murata, Yumiko Yoshimura, Kazushige Touhara, Takumi Misaka, Yasuhiko Minokoshi, Ken-Ichiro Nakajima | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Hypothalamic Neuronal Circuits Regulating Hunger-Induced Taste Modification | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Nature Communications | 6. 最初と最後の頁 4560 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-019-12478-x | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Ishikawa Ayako Wendy, Komatsu Yukio, Yoshimura Yumiko | 4. 巻 38 |
| 2. 論文標題 Experience-Dependent Development of Feature-Selective Synchronization in the Primary Visual Cortex | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience | 6. 最初と最後の頁 7852-7869 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0027-18.2018 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Coutinho EA, Okamoto S, Ishikawa AW, Yokota S, Wada N, Hirabayashi T, Saito K, Sato T, Takagi K, Wang CC, Kobayashi K, Ogawa Y, Shioda S, Yoshimura Y, Minokoshi Y. | 4. 巻 66 |
| 2. 論文標題 Activation of SF1 Neurons in the Ventromedial Hypothalamus by DREADD Technology Increases Insulin Sensitivity in Peripheral Tissues. | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Diabetes. | 6. 最初と最後の頁 2372-2386 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.2337/db16-1344. Epub 2017 Jul 3. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

大脳皮質視覚野の神経細胞の同期的活動が発達するメカニズムを解明
https://www.nips.ac.jp/release/2018/08/post_371.html

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 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|