

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：63905

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02547

研究課題名(和文) 大脳皮質視覚系の機能局在に必要な領野間神経結合の経験依存的発達

研究課題名(英文) Experience-dependent development of intercortical neuronal connections in the visual cortex

研究代表者

吉村 由美子 (Yoshimura, Yumiko)

生理学研究所・基盤神経科学研究領域・教授

研究者番号：10291907

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：一次視覚野が視覚情報を伝達するには、複数の細胞が同期して活動することが重要である。我々はラット一次視覚野ニューロンの同期発火の発達を電気生理学的に調べた。正常な視覚体験を経て成熟したラット一次視覚野の浅層(2-4層)では、類似した方位・空間周波数選択性を持つ神経細胞ペアが高い割合で同期発火した。この同期発火の形成には生後の視覚体験が必要であった。一方、深層(5/6層)細胞ペアの同期発火は空間周波数選択性の類似度に依存したが、方位選択性には依存しなかった。また、深層の同期発火の発達は視覚体験に依存しなかった。従って、一次視覚野ニューロンの同期発火の発達メカニズムは層によって異なると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳機能の発現に必要な神経回路は、胎生期から生後間もない時期に遺伝的プログラムにより大まかに形成され、その後、経験や学習に依存して柔軟に再構築される。このプロセスを経て、生まれ育った環境に適した機能が獲得される。本研究は、大脳皮質の多細胞の活動同期性を特徴づけ、その発達機構を明らかにしたもので、その成果により生後の経験に依存した脳機能発達メカニズムの理解に貢献できると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Early visual experience is essential for the maturation of visual cortical functions. The extraction of visual features based on response selectivity of individual neurons, a fundamental process in the cortex, is basically established by eye opening, suggesting that visual experience is required for the development of neural functions other than feature extraction. We show that synchronized firing, important for visual information processing, is selectively established between adjacent neurons sharing similar visual preferences in layers 2-4 after pattern vision. In contrast, synchronization weakly depending on response similarity developed in layer 5-6 neurons almost independently of visual experience. These results suggest that upper layer synchronization conveys information necessary for form perception to the higher-order cortex, whereas lower layer synchronization conveys information necessary for visually-guided innate behavior to the subcortical areas.

研究分野：神経生理学

キーワード：大脳皮質視覚野 興奮性細胞 活動同期性 空間周波数選択性 方位選択性 抑制性細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脳機能の発現に必要な神経回路は、胎生期から生後間もない時期に遺伝的プログラムにより大まかに形成され、その後、経験や学習に依存して柔軟に再構築される。このプロセスを経て、生まれ育った環境に適した機能が獲得される。大脳皮質一次視覚野は、経験に依存して機能が可塑的に調整されやすいことから、この領域を対象に、発達や可塑性メカニズムの研究が精力的に行われている。一次視覚野ニューロンの視覚反応選択性のほとんどは生後発達期の視覚体験開始前にすでに形成されている。一方、生後の視覚経験を欠損すると、視野に提示された物体の知覚能力が著しく障害されることが報告されている。従って、一次視覚野の細胞レベルの視覚反応と個体レベルの知覚の発達の間乖離がある。一次視覚野の視覚反応が知覚に結びつかない一因として、発達期に視覚経験を欠くと、一次視覚野で抽出された視覚情報を高次視覚野に伝えることができない可能性が考えられる。そこで本研究計画では一次視覚野から二次視覚野への情報伝達に着目した解析を行い、経験依存的な知覚機能の向上を担う神経基盤を明らかにすることを旨とする。

2. 研究の目的

大脳皮質一次視覚野および二次視覚野ニューロンの視覚反応性の発達過程とその経験依存性を、同期的神経活動と空間周波数選択性に着目して調べる。ニューロン間の視覚反応の同期性の解析は、時間分解能が優れた電気生理学的手法を用いて行う(研究1)。またこの研究過程で、個々の一次視覚野ニューロンの空間周波数選択性が視覚体験に依存して発達することが示唆されたので、新たにその発達について2光子励起Ca²⁺イメージング法により細胞タイプを踏まえて検証することにした(研究2)。これら2つの解析により、経験依存的な知覚機能の向上を担う神経基盤を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 研究1: 視覚反応同期性の経験依存的発達

正常な視覚環境で飼育した開眼直後のラット(13-15日齢)および生後24-28日齢のコントロールラット、生後直後から暗室飼育したラット、両眼の眼瞼縫合により形態視を遮蔽したラットを用いた。麻酔したラットに様々な方向・空間周波数からなる縞刺激を提示し、これらの視覚刺激により誘発される神経活動を16チャンネルのシリコンプローブ電極により一次視覚野あるいは二次視覚野のニューロンから記録した。一次視覚野においては同時記録したニューロンペアの視覚反応類似性を視覚反応の相関係数により評価した。またこれらのニューロンペアから記録したスパイク活動に相互相関法を適用し、ニューロンペアにみられる同期発火を定量的に解析した。

(2) 研究2: 空間周波数選択性の経験依存的発達

正常な視覚体験を経た生後3週齢から成熟期に至るまでのマウスおよび様々なタイミングで両眼の眼瞼を縫合し、形態視を遮断して飼育したマウスを用いた。その一次視覚野を対象にフラビン蛍光によるマクロイメージングを行ない、最も強い蛍光変化を示す最適空間周波数を調べた。また、空間周波数の発達を細胞レベルで明らかにするために、2光子Ca²⁺イメージングを適用して、個々のニューロンの視覚反応を記録した。このCa²⁺イメージングには抑制性細胞サブタイプの一つであるパルブアルブミン陽性抑制性ニューロンが赤色蛍光蛋白で標識されたトランスジェニックマウスを用い、興奮性ニューロンとパルブアルブミン陽性抑制性ニューロンそれぞれの空間周波数選択性を調べた。

4. 研究成果

(1) 研究1: 視覚反応同期性の経験依存的発達

一次視覚野ニューロン間の同期的な視覚反応形成の発達過程を調べるために、開眼直後と生後24-28日齢のラットの視覚反応を解析した。開眼直後の一次視覚野浅層(2-4層)の細胞ペアにおいて同期的な活動を示すペアは少数であった。視覚体験を経たコントロールラットでは同期的活動を示すペアが増加した。特に、類似した視覚反応性をもつ神経細胞ペアでは、視覚反応性の類似度が低いペアに比べて、高い割合で同期発火を示した。この視覚特徴選択的な同期発火の発達は、開眼前からの暗室飼育や形態視遮断により阻害された。深層内(5-6層)の細胞ペアにおいても、開眼直後には同期発火があまりみられず、発達に伴い同期発火性は上昇した。しかしながら、その視覚特徴選択性は浅層に比べて弱かった。浅層細胞とは対照的に、深層細胞の同期発火性の発達は視覚体験遮断によって阻害されず、暗室飼育や形態視が遮断されたラットにおいてもコントロールと同様に視覚特徴に選択的な同期発火が観察された。以上の結果は、一次視覚野における同期発火形成の視覚体験依存性は、浅層と深層において大きく異なることを示す。浅層細胞の方位選択性および同期発火の視覚特徴選択性は深層細胞に比べて高いことから、浅層細胞集団の同期的発火は詳細な視覚刺激特徴を高次視覚野に伝えるのに有効であり、一方、深層の細胞は比較的粗い視覚刺激特徴を皮質下領域に伝えるのに重要であることが示唆される(図1)。次に、麻酔下のラット二次視覚野ニューロンから多点シリコンプローブにより視覚反応を記録したところ、両眼瞼縫合した二次視覚野ニューロンの視覚反応強度は、正常ラット群と比較して著しく低下していた。この視覚反応の低下は、発達期の視覚入力遮断により一次視覚野の同期的視覚反応の発達に障害をきたし、二次視覚野に視覚情報を効率的に伝達できなくなったことを示唆している。従って、視覚経験遮断による同期的な視覚反応の障害により二次視覚野に視覚情報が伝わらず、行動レベルの知覚能力が低下すると考えられる。

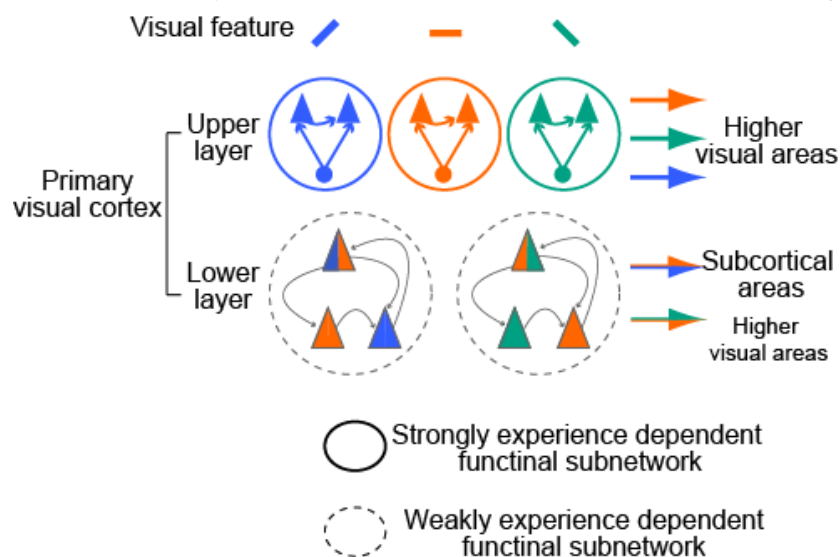


図1、一次視覚野の同期的神経活動を示す細胞群の模式図。類似した反応選択性を示す浅層細胞群は同期的活動により高次視覚野へ視覚情報を効率よく伝達する。この機能成熟には生後の視覚体験が必要である。

(2) 研究2: 空間周波数選択性の経験依存的発達

様々な発達段階にあるマウス一次視覚野を対象にフラビンによる内因性イメージングを行った。一次視覚野を活動させる最適空間周波数を調べたところ、生後3週齢から4週齢にかけて最適空間周波数が上昇し、その後は変化が見られなかった。生後4週齢から6週齢の間に視覚遮蔽すると、最適空間周波数が低下した。一方、7週齢以降の視覚遮断は最適空間周波数に影響しなかった。これらの結果、生後4週から6週齢が空間周波数選択性発達

の感受性期であることを示唆する。次に2光子励起 Ca^{2+} イメージングにより個々の一次視覚野細胞の視覚反応を調べた。生後3週齢では多くの興奮性ニューロンが低空間周波数に強く反応し、5週齢では高い空間周波数を最適刺激とするニューロンの割合が増加した。この発達に伴う変化は両眼遮蔽により形態視を遮断すると阻害された。パルプアルブミン陽性抑制性細胞も興奮性細胞と同様の結果を示した。したがって、興奮性細胞と抑制性細胞の最適空間周波数はどちらも経験依存的に調整されると考えられ、両細胞の空間周波数選択性の発達は協調的に進行すると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Fu, O., Iwai, Y., Narukawa, M., Ishikawa, A.W., Ishii, K.K., Murata, K., Yoshimura, Y., Touhara, K., Misaka, T., Minokoshi, Y. & Nakajima, K.I.	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 Hypothalamic neuronal circuits regulating hunger-induced taste modification.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat Commun.	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 AW, Komatsu Y, Yoshimura Y	4. 巻 38(36)
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 J Neurosci.	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) 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 Osanai Y, Shimizu T, Mori T, Hatanaka N, Kimori Y, Kobayashi K, Koyama S, Yoshimura Y, Nambu A, Ikenaka K	4. 巻 66(11)
2. 論文標題 Length of myelin internodes of individual oligodendrocytes is controlled by microenvironment influenced by normal and input-deprived axonal activities in sensory deprived mouse models.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Glia.	6. 最初と最後の頁 2514-2525
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/glia.23502.	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 Murabe N, Mori T, Fukuda S, Isoo N, Ohno T, Mizukami H, Ozawa K, Yoshimura Y, Sakurai M.	4. 巻 8:8(1)
2. 論文標題 Higher primate-like direct corticomotoneuronal connections are transiently formed in a juvenile subprimate mammal.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 16536
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-34961-z.	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 Kozuka, T., Omori, Y., Watanabe, S., Tarusawa, E., Yamamoto, H., Chaya, T., Furuhashi, M., Morita, M., Sato, T., Hirose, S., Ohkawa, Y., Yoshimura, Y., Hikida, T. & Furukawa, T.	4. 巻 5;9(1)
2. 論文標題 miR-124 dosage regulates prefrontal cortex function by dopaminergic modulation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 3445
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-38910-2.	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 -

[学会発表] 計5件(うち招待講演 1件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 木村梨絵, 吉村由美子
2. 発表標題 方位弁別時に機能する低コントラスト優位な一次視覚野細胞の生成メカニズム.
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本真理子, 岩里琢治, 吉村由美子
2. 発表標題 マウス一次視覚野におけるFast spiking抑制性細胞 - 錐体細胞間結合の発達.
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tarusawa E. Sanbo M, Hirabayashi T, Yagi Y, Yoshimura Y
2. 発表標題 Establishment of clustered protocadherin-regulated high reciprocal connectivity between clonal cortical neurons requires sensory experience in mouse barrel cortex.
3. 学会等名 Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshimura Y
2. 発表標題 The roles of visual experience in the maturation of secondary visual cortex.
3. 学会等名 The 95th Annual Meeting of the Physiological Society Meeting (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tarusawa E, Sanbo M, Hirabayashi M, Yagi T, Yoshimura Y
2. 発表標題 Clustered protocadherins-regulated high reciprocal connectivity between clonal cortical neurons are selectively modified by short sensory deprivation in mouse barrel cortex.
3. 学会等名 Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2018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
---------	---------