

平成 21 年 5 月 29 日現在

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007～2008

課題番号：19300141

研究課題名（和文）成熟視覚野における方位選択性可塑性の回復に関する研究

研究課題名（英文）Research on the restoration of orientation plasticity in the adult visual cortex

研究代表者

田中 繁 (TANAKA SHIGERU)

独立行政法人 理化学研究所 視覚神経回路モデル研究チーム チームリーダー

研究者番号：70281706

研究成果の概要：

本研究提案は、モノアミン系伝達物質が、弱視に対する薬理的治療の可能性について検討することを目的とする。幼若期から、方位制限および形状視制限メガネ（パターンが見えないメガネ）を装着して飼育した成熟ネコにおいて、カテコールアミンが眼優位可塑性を回復し、セロトニンが臨界期に形成された反応選択性を回復する効果があることを確認した。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
19年度	5,800,000	1,740,000	7,540,000
20年度	2,400,000	720,000	3,120,000
年度			
年度			
年度			
総計	8,200,000	2,460,000	10,660,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学、神経・筋肉生理学

キーワード：(1)大脳皮質視覚野 (2)方位マップ (3)方位選択性 (4)モノアミン (5)可塑性
(6)感受性期 (7)方位制限メガネ (8)内因性信号光計測

1. 研究開始当初の背景

眼優位可塑性については、ノルアドレナリンの合成前駆体である L-threo-DOPS の経口投与によって、成熟ネコ視覚野に回復させることが可能であるという報告があったが、方位選択性に関しては、モノアミン系またはコリン系伝達物質が可塑性を回復させることが可能か否かは、研究されたことがなかった。また、方位選択性の可塑性については、非経験方位に対する反応が消失するだけであるという selection hypothesis が提唱されており、最適方位が経験方位にシフトするという instruction hypothesis には疑問が指摘されていた。そこで、我々は、従来の方位制限視体験の操作法を改善し、慢性的に装着可能なゴーグルを開発し、ネコの姿勢に関わらず常に単一方位を視体験させることを可能にした。また、方位制限だけでなく、眼瞼縫合をせずに長期間にわたって形状視を奪取するゴーグルも開発した。このようなゴーグルを用いて、方位選択性および眼優位性に対する可塑性を研究する基礎技術を確立し、幼若ネコおよび成熟ネコの視覚野において、内因性光計測法によって、視体験操作による方位および眼優位カラムのパターン（方位マップ、眼優位マップ）の変化を計測できるようになった。

2. 研究の目的

本研究は、モノアミン系またはコリン系伝達物質が、成熟ネコ視覚野に、方位選択性可塑性を回復させる可能性を方位制限ゴーグルを用いて調べることを主な目的とする。また、単眼または両眼に視体験自体を奪取するゴーグルを用いて、方位選択性および眼優位性の変化を調べる。

3. 研究の方法

(1) まず、方位選択性可塑性の臨界期を同定するために、異なる日齢のネコに2週間だけ方位制限ゴーグルを装着して飼育し、単一方位視体験に対する感受性のプロファイルを求める。(2) 次に、薬理的処理を施さずに、成熟ネコ視覚野の方位選択性が、方位制限視体験によって変化し得るかを光計測法を用いて確認する。

(2) ノルアドレナリン、ドーパミン、セロトニン、アセチルコリンが成熟ネコ視覚野の方位選択性可塑性に及ぼす影響を調べるために、L-threo-DOPS（ノルアドレナリン合成前駆体）、L-Dopa（ドーパミン合成前駆体）、fluvoxamine（セロトニントランスポーター阻害薬）、donepezil（アセチルコリン分解酵素阻害薬）、methylphenidate（モノアミントランスポーター阻害薬）を経口投与しながら方位制限視体験を施し、光計測を行う。また、同様な薬理的処理を施した成熟ネコを視体験ゴーグルを装着して飼育し、視覚野の方位選択性および眼優位性の変化を光計測する。

4. 研究成果

(1) 経験方位を表現する領域が、視覚野において拡大することを指標として、臨界期のプロファイルを描いたところ、方位選択性可塑性の臨界期は、生後10日齢から60日齢であることが明らかになった(図1参照)。(2) 薬理的処理を施していない成熟ネコに、垂直方位のみを視体験させる方位制限ゴーグルを装着し、通常飼育環境下で16週間育て、この間の方位マップの変化を内因性光計測法を用いて調べた。その結果、水平方位に反応する領域が増えた。これは、生後3~4週のネコに垂直方位を視体験させる方位制限ゴーグルを装着した場合には、垂直方位に反応する領域が劇的に増加するという従来のデ

ータとは異なる結果である。すなわち、方位制限視体験の効果は幼若ネコと成熟ネコとは逆向きに働くことを示している。この経験方位の過少表現は、方位選択性の可塑性というよりも、むしろ頻繁に経験した方位に対する反応の adaptation によるものであると考えられる。この傾向は、図1の臨界期のプロファイルにおいて、60日齢以降に見られる過少表現（経験方位の規格化された領域サイズが1よりも小さい）と整合する。

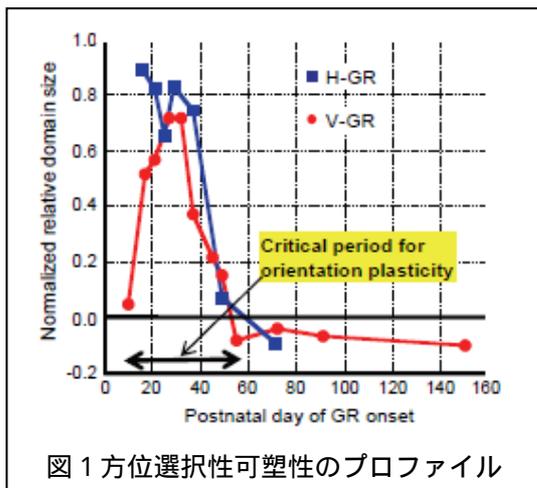


図1 方位選択性可塑性のプロファイル

(3) 幼若期から右眼の形状視奪取をして飼育された成熟ネコは、左眼に対する反応が優位になる（図2において、左上の眼優位マップが全体的に暗くなっていることによって確認できる）。そこで、今度は左眼を形状視奪しながら35日間、L-threo-DOPSを投与しながら飼育すると、眼優位マップは全体的に明るくなった（図2右上）。これは、眼優位性の可塑性が回復したことを意味する。また、同様の回復効果がL-threo-DOPSほど顕著ではないが、L-Dopaにもあることが、新たに発見された（図2下）。すなわち、ノルアドレナリンとドーパミンには眼優位可塑性を臨界期後の視覚野に再誘導する効果が認められた。このことから、片眼弱視の治療に、L-threo-DOPSおよびL-Dopaは効果的であることが示唆された。

(3) fluvoxamine または methylphenidate を

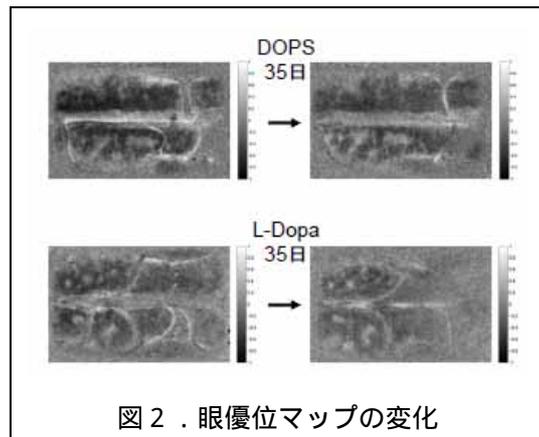


図2 . 眼優位マップの変化

投与したネコ視覚野の眼優位性は、遮蔽眼を交代しても、開眼への全体的なシフトは見られなかった。また、最初に形状視を奪取した眼への縞刺激では、fluvoxamine または methylphenidate を投与しても、方位マップの回復は見られなかった。しかしながら、最初の正常眼は、fluvoxamine または methylphenidate を投与している間、形状視を奪取されていたにも関わらず、方位選択性の向上が見られた（図3参照）。図3上図の方位マップは、色が最適方位を、明るさが方位選択性を表す。右図の方が全体的に明るくなっていることから方位選択性の向上が認められる。このことは、fluvoxamine と

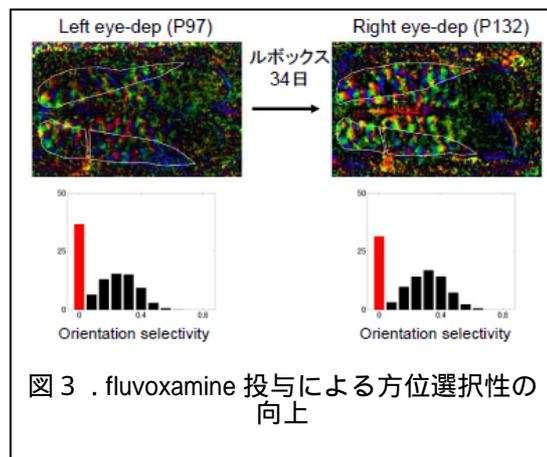


図3 . fluvoxamine 投与による方位選択性の向上

methylphenidate を投与した成熟ネコ視覚野においては、臨界期に確立された構造的な

マップを強化しようとする傾向があり、臨
 界期の異常視体験に対する影響を消去する
 性質があることがわかった。fluvoxamine と
 methylphenidate に共通する作用としては、
 セロトニンの再取り込みを阻害する効果がある
 ことから、セロトニンは異常視体験によ
 って誘導された神経回路の機能的変化を本
 来の機能的構造に戻そうとする効果がある
 ものと考えられる。従って、臨界期において
 正常な視覚野回路が形成されている場合に
 は、その後の異常視体験によって機能的に回
 路が変化しても、セロトニンは本来の回路に
 回復させる効果があることを示唆する。すな
 わち、臨界期後に経線弱視に罹った場合には、
 SSRI は回復を促すことが期待される。

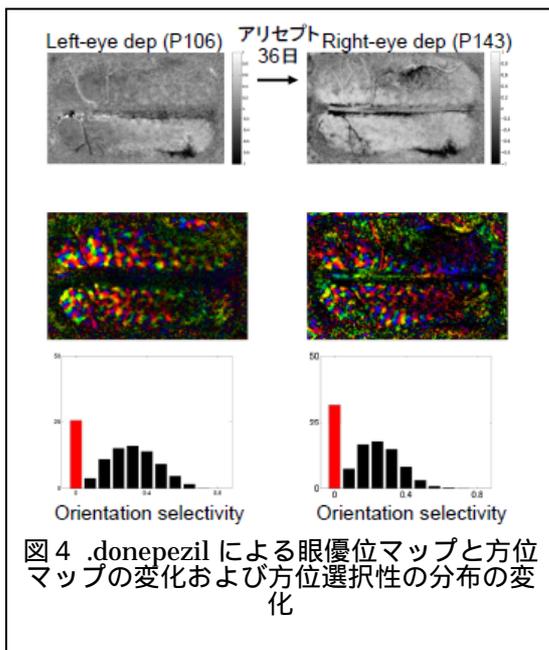


図4 donepezil による眼優位マップと方位
 マップの変化および方位選択性の分布の変
 化

(4) donepezil を投与した場合に見られる眼
 優位マップは、開眼を交代させても、最初の
 形状視を奪取した眼へのシフトが増強する
 顕著な傾向が見られた。また、方位選択性は
 減弱する傾向が見られた。このことは、アセ
 チルコリンは、一旦シフトした眼優位性をよ
 りシフトさせると同時に、方位選択性を弱め
 る性質があると考えられるが、例数が少ない

ので確定的なことを述べるためには、さらな
 る実験が必要であると考ええる。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に
 は下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

Tanaka S, Tani, T, Ribot J, O Hashi K,
Imamura K. A postnatal critical period for
 orientation plasticity in the cat visual
 cortex. PLoS ONE 4 e5380 (2009). 査読有り

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

田中 繁 (TANAKA SHIGERU)

独立行政法人理化学研究所 視覚神経回路
 モデル研究チーム チームリーダー

研究者番号 : 70281706

(2) 研究分担者

谷 利樹 (TANI TOSHIKI)

独立行政法人理化学研究所 視覚神経回路
 モデル研究チーム 研究員

研究者番号 : 60392031

中釜 勇人 (HAYATO NAKAGAMA)

独立行政法人理化学研究所 視覚神経回路
 モデル研究チーム 研究員

研究者番号 : 70332319