

令和 4 年 6 月 27 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K06944

研究課題名(和文) 視床網様核の新規振動活動が感覚刺激時の神経応答ゆらぎに及ぼす因果的役割の解明

研究課題名(英文) Causal role of novel oscillatory activity in the thalamic reticular nucleus in fluctuating neural responses to sensory stimulation.

研究代表者

高田 則雄 (TAKATA, Norio)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師

研究者番号：50415212

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)：脳神経細胞の活動応答は、同一の感覚刺激に対しても試行毎にゆらぐ。このゆらぎは情報処理の効率を低下させる「ノイズ」と想定されている。本研究では、マウスのヒゲ刺激に対して大脳皮質神経細胞が示す応答振幅のゆらぎが「ノイズ」ではなく、申請者が発見した視床網様核(TRN)の新規集団振動活動によって能動的に生み出されている可能性を検証した。申請者は「光ファイバー蛍光測定装置」を開発し、Ca²⁺感受性蛍光蛋白質がTRNに発現する遺伝子改変マウスへ適用した。その結果、TRNの低周波数振動活動は大脳皮質の特定部位の揺らぎ活動と相関していることを見つけた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳情報処理の効率を低下させると言われる神経活動応答のゆらぎを、実は脳がTRNを介して積極的に作り出しているとの仮説検証に取り組んだ。得られた結果は仮説を支持するものであり、ゆらぎを能動的に活用する新しい情報処理機構を示唆して脳理論研究への波及効果を期待できる。

研究成果の概要(英文)：The responses of neuronal activity fluctuate from trial to trial, even for the same sensory stimulus. This fluctuation is assumed to be "noise" that reduces the efficiency of information processing. In this study, we investigated the possibility that the fluctuations in the response amplitude in cortical neurons to whisker stimulation in mice are not "noise" but actually are actively modulated by the novel collective oscillatory activity of the thalamic reticular nucleus (TRN), which we discovered. We developed a "fiber-optic fluorescence measurement system" and applied it to genetically modified mice in which Ca²⁺-sensitive fluorescent protein was expressed in the TRN. We found that TRN oscillates at low frequencies correlated with fluctuating activity in specific cortical regions.

研究分野：神経生理学

キーワード：視床網様核 光ファイバー測光装置 カルシウム ヒゲ刺激 マウス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脳神経活動の応答は同一の感覚刺激に対してもゆらぐ (London et al. Nature 2010)。このゆらぎは情報処理の効率を劣化させる「ノイズ」とされ、ゆらぎの克服方法は理論的脳研究の課題である (Cohen & Kohn, Nature Neuroscience 2011)。しかし神経応答のゆらぎは本当に「ノイズ」なのだろうか？ゆらぎを脳が積極的に作り出している可能性は無いだろうか？この問いに答えるには、ゆらぎが生じる生理学的な仕組みを理解する必要がある。

視床網様核 (thalamic reticular nucleus; TRN) は視床と大脳皮質との間に位置する神経核である (図1)。視床皮質路と皮質視床路のほぼ全てが TRN を貫通し、TRN へ側枝シナプスを形成する。TRN は GABA 作動性神経細胞で構成されており、視床へのみ投射する。このような解剖学的特徴に基づいて、TRN は、視床のどの活動を大脳皮質へ伝えるのか決定する「門番」だと言われる (Crick, PNAS, 1984)。

TRN は視床を介して大脳皮質の様々な振動活動を制御する (Lewis et al. eLife 2015)。しかし TRN 活動と、大脳皮質での活動応答のゆらぎとの関連が検討されたことは無い。この原因は TRN 活動の計測方法にあったと申請者は考える。視床を覆う薄い層状構造である TRN の活動計測には電極を用いた単一神経細胞の活動記録が一般的である (Halassa et al. Cell 2014)。しかし TRN では隣接する神経細胞同士でも異なる発火活動を示す。このため脳波 (EEG) のような集合活動が TRN に存在するとは予想されていなかった。

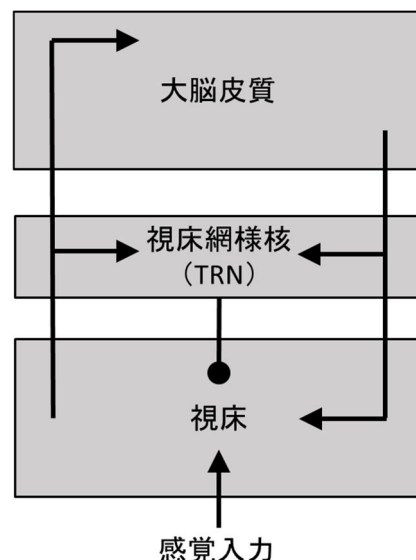


図1.大脳皮質-視床ループ
興奮性線維 (→) と抑制性線維 (●)

2. 研究の目的

そこで本研究の目的は、TRN への主要な入力であるヒゲ刺激に対する大脳皮質体性感覚野における神経活動応答の計測と、TRN 集合活動の観察および操作とを融合することで、神経応答のゆらぎを生み出す TRN の役割を発見することである。

脳情報処理の効率を低下させると言われる神経活動応答のゆらぎを、実は脳が TRN を介して積極的に作り出しているとの独創的な仮説を初めて検証する。仮説通りだった場合は TRN の解剖学的な「門番」概念を生理学的機能へ拡張可能となる。また、ゆらぎを能動的に活用する新しい情報処理機構を示唆して脳理論研究への波及効果も期待できる。もし仮説通りでなかった場合は「門番」としての TRN の概念に再考を迫る結果となる。技術的には、個々の神経細胞活動ではなく、TRN の集合活動を捉える点に新規性がある。

3. 研究の方法

本研究では、ヒゲ刺激に対する大脳皮質神経細胞の応答振幅のゆらぎを、TRN の振動活動が規定しているか検証する。下記の技術 a) ~ d) を組み合わせ、以下の課題 1~4 に取り組む。

- a) マウスのヒゲ刺激。頭蓋固定した覚醒マウスのヒゲへ圧縮空気を与える。
- b) 多点電気生理計測。大脳皮質の体性感覚野 (ヒゲに対応するパレル野) または TRN へ多点電極 (シリコンプローブ) を刺入して電気生理学的活動を記録する。
- c) TRN の集団活動の計測。申請者が開発した「光ファイバー蛍光測定装置」で TRN の集合 Ca^{2+} 活動を測定する。TRN に Ca^{2+} 感受性蛍光蛋白質を発現させた Tg マウスを用いる。
- d) TRN 活動の人為的操作。光遺伝学を用いる。TRN を活性化あるいは抑制するための光感受性蛋白質を発現させた Tg マウスを用いる。

- 初年度は a) ~ c) を融合して課題 1 と 2 に取り組む。TRN 活動を観察し、ヒゲ刺激時の大脳皮質応答振幅との「相関関係」を検証する。
- 次年度は a)、b)、d) を融合して課題 3 と 4 に取り組む。TRN 活動を操作して、ヒゲ刺激時の大脳皮質応答振幅との「因果関係」を実証する。
- 最終年度 (3 年目) は計測を続行すると共に、研究成果を論文にまとめる。

次図 (図2) は計測の概念図である (a: ヒゲ刺激、b: 大脳皮質または TRN へ刺入する多点電極、c: 光ファイバー [TRN 活動の計測または操作に利用]、d: TRN [三日月の形状で示した])。

4. 研究成果

まず TRN の Ca²⁺活動を計測するための遺伝子改変マウスを作成した(図3)。Ca²⁺センサータンパク質が TRN に特異的に発現していることを検証した。次にシリコンプロブを用いて TRN 神経細胞の発火活動の計測に成功した(図4)。TRN 活動を人為的に操作するために光遺伝学的操作を行った。TRN 特異的に光駆動型陽イオンチャネルタンパク質 ChR2 を発現させた遺伝子改変マウスと、光駆動型 Na⁺ポンプ KR2 や H⁺ポンプ ArchT を発現させた遺伝子改変マウスを作成した。その上で光照射によって TRN 活動の人為的抑制(図5)と活性化(図6)に成功した。

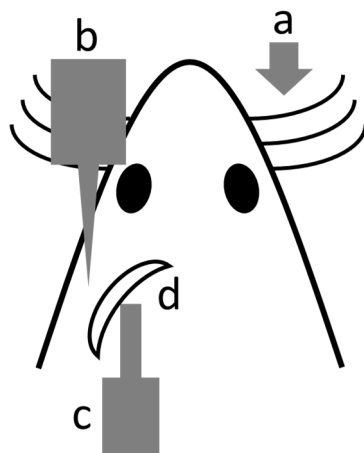


図2. 計測の概念図
マウス頭部の鳥瞰図

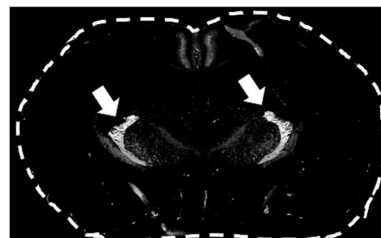


図3. PV/YC マウス脳冠状断の YFP 蛍光像 左右の TRN (くの字; ⇨) に YC 蛋白質を発現させた。未発表データ

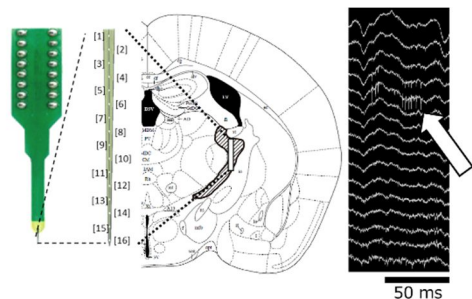


図4. TRN 神経細胞の発火活動
左図: シリコンプロブには電極が直線上に16点並ぶ。
右図: TRN に特徴的な burst 発火(⇨)を捉えた。未発表データ

これらの準備の元、大脳皮質の脳波活動を計測したところ、ArchT タンパク質を発現させただけで TRN 細胞特性が変化すること、この変化によって大脳皮質にてんかん様活動と無意識様状態が出現することを発見した (Abdelaal et al., 2022 Brain Commun)。またマウス fMRI 撮像と TRN 活動計測とを同時に行うことで、TRN の新規振動活動が脳の特定位の活動と有意な相関関係を示すことを見つけた。

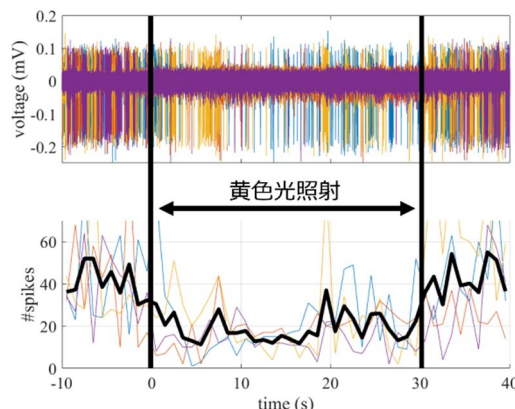


図5. PV/KR2 マウスの TRN 活動を光抑制できた 上図: TRN 神経細胞の発火活動(電気生理計測、図4) 下図: TRN への光照射によって、TRN 神経細胞の発火数(spikes)を低下させることに成功した。未発表データ

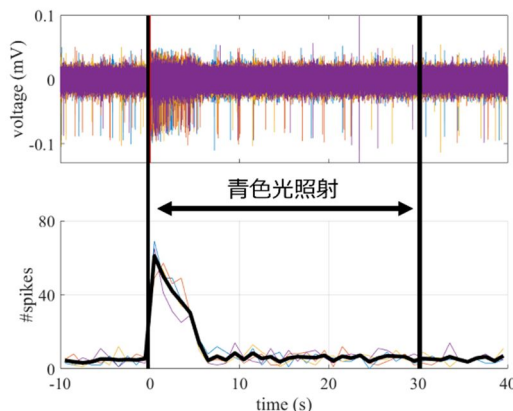


図6. PV/ChR2 マウスの TRN 活動を光活性化できた 上図: TRN 神経細胞の発火活動、下図: TRN への光照射によって、TRN 発火数を増大させることに成功した。未発表データ

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 高田 則雄、三村 將	4. 巻 74
2. 論文標題 特集 脳科学リテラシーを高めるために 査読対応における科学的推論の論理性	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BRAIN and NERVE	6. 最初と最後の頁 335 ~ 340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1416202040	査読の有無 無
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 高田則雄、稲森俊之介	4. 巻 -
2. 論文標題 視床網様核のコア/シェル構造と多様な入出力線維	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annual Review 神経 2022	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Hazra Debabrata, Yoshinaga Satoshi, Yoshida Keitaro, Takata Norio, Tanaka Kenji F, Kubo Ken-ichiro, Nakajima Kazunori	4. 巻 -
2. 論文標題 Rhythmic activation of excitatory neurons in the mouse frontal cortex improves the prefrontal cortex-mediated cognitive function	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cercor/bhac011	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 Abdelaal Manal S., Midorikawa Mitsuharu, Suzuki Toru, Kobayashi Kenta, Takata Norio, Miyata Mariko, Mimura Masaru, Tanaka Kenji F.	4. 巻 4
2. 論文標題 Dysfunction of parvalbumin-expressing cells in the thalamic reticular nucleus induces cortical spike-and-wave discharges and an unconscious state	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/braincomms/fcac010	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 Takata Norio, Sato Nobuhiko, Komaki Yuji, Okano Hideyuki, Tanaka Kenji F.	4. 巻 11
2. 論文標題 Flexible annotation atlas of the mouse brain: combining and dividing brain structures of the Allen Brain Atlas while maintaining anatomical hierarchy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-85807-0	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 Yoshida Keitaro, Drew Michael R., Kono Anna, Mimura Masaru, Takata Norio, Tanaka Kenji F.	4. 巻 46
2. 論文標題 Chronic social defeat stress impairs goal-directed behavior through dysregulation of ventral hippocampal activity in male mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology	6. 最初と最後の頁 1606 ~ 1616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41386-021-00990-y	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 Kawamura Atsuki, Abe Yoshifumi, Seki Fumiko, Katayama Yuta, Nishiyama Masaaki, Takata Norio, Tanaka Kenji F., Okano Hideyuki, Nakayama Keiichi I.	4. 巻 13
2. 論文標題 Chd8 mutation in oligodendrocytes alters microstructure and functional connectivity in the mouse brain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-020-00699-x	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 Abe Yoshifumi, Takata Norio, Sakai Yuki, Hamada Hiro Taiyo, Hiraoka Yuichi, Aida Tomomi, Tanaka Kohichi, Bihan Denis Le, Doya Kenji, Tanaka Kenji F	4. 巻 223
2. 論文標題 Diffusion functional MRI reveals global brain network functional abnormalities driven by targeted local activity in a neuropsychiatric disease mouse model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 NeuroImage	6. 最初と最後の頁 117318 ~ 117318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroimage.2020.117318	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 高田 則雄	4. 巻 72
2. 論文標題 増大特集 脳の発振現象-基礎から臨床へ 視床を介した脳のグローバルな回路	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BRAIN and NERVE	6. 最初と最後の頁 1195 ~ 1205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1416201672	査読の有無 無
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 Natsubori Akiyo, Tsunematsu Tomomi, Karashima Akihiro, Imamura Hiromi, Kabe Naoya, Trevisiol Andrea, Hirrlinger Johannes, Kodama Tohru, Sanagi Tomomi, Masamoto Kazuto, Takata Norio, Nave Klaus-Armin, Matsui Ko, Tanaka Kenji F., Honda Makoto	4. 巻 3
2. 論文標題 Intracellular ATP levels in mouse cortical excitatory neurons varies with sleep?wake states	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-01215-6	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 高田則雄	4. 巻 37
2. 論文標題 動物のDefault mode network	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 185-188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 高田則雄	4. 巻 -
2. 論文標題 マイネルト基底核	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 脳科学辞典	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14931/bsd.3497	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 高田則雄	4. 巻 37
2. 論文標題 グリア活動を反映するBOLD-fMRI信号	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 196 ~ 201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Takata Norio	4. 巻 156
2. 論文標題 Thalamic reticular nucleus in the thalamocortical loop	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 32 ~ 40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2019.12.004	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 Grandjean Joanes, ..., Takata Norio, ..., Gozzi Alessandro	4. 巻 205
2. 論文標題 Common functional networks in the mouse brain revealed by multi-centre resting-state fMRI analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 NeuroImage	6. 最初と最後の頁 116278 ~ 116278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroimage.2019.116278	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 該当する

1. 著者名 Takata Norio, Sato Nobuhiko, Komaki Yuji, Okano Hideyuki, Tanaka Kenji F.	4. 巻 -
2. 論文標題 Flexible annotation atlas of the mouse brain: combining and dividing brain structures of the Allen Brain Atlas while maintaining anatomical hierarchy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2020.02.17.953547	査読の有無 無
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7件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Norio Takata
2. 発表標題 A novel oscillatory activity of the thalamic reticular nucleus and its relation to resting state networks of the brain
3. 学会等名 ISMRM 28th annual meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鹿野悠、田中謙二、高田則雄
2. 発表標題 GRABセンサーを用いたオペラント条件付け中の腹外側線条体ドーパミン濃度変化の解析
3. 学会等名 第44回日本神経科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高田則雄、小牧裕司、三村将、岡野栄之、田中謙二
2. 発表標題 全脳と微小神経核の活動同時可視化による脳領域間機能的結合性の解析
3. 学会等名 第49回可視化情報シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Norio Takata, Nobuhiko Sato, Yuji Komaki, Hideyuki Okano, Kenji F. Tanaka
2. 発表標題 Flexible annotation atlas of the mouse brain using the Allen Brain Atlas
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Norio Takata
2. 発表標題 Causal evidence of BOLD-fMRI signal generation by astrocytes without neuronal activation
3. 学会等名 The 2nd FRIS-TFC Joint Symposium (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Norio Takata
2. 発表標題 A novel oscillatory activity of the thalamic reticular nucleus specifies resting state networks in the brain
3. 学会等名 Neuro2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Norio Takata
2. 発表標題 A novel oscillatory activity of the thalamic reticular nucleus and its relation to whole-brain activity
3. 学会等名 第26回日本時間生物学会 (招待講演)
4. 発表年 2019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
---------	---------