

令和 2 年 6 月 2 日現在

機関番号：12601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2019

課題番号：18H06084・19K21207

研究課題名(和文) マウス・マーモセット視覚野での動きの視覚情報が統合される情報処理メカニズム解明

研究課題名(英文) Motion integration in the dorsal visual pathway of the mouse and marmoset visual cortex

研究代表者

村上 知成 (Murakami, Tomonari)

東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・助教

研究者番号：50827087

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：物体の“動き”に関する視覚情報は大脳皮質の背側に位置する多数の視覚領野からなる階層的な神経経路によって処理される。低次視覚野の細胞は単純な動きの情報(線分の動く方向)を処理し、背側経路に属する高次領野の細胞は複数の線分の動きを統合し、大局的な運動パターンを処理する。しかし、複数の高次領野の細胞がそれぞれどのような情報を処理しているかはまだ分かっていない。本研究ではマウス・マーモセット視覚野と広域・二光子Ca²⁺イメージングを組み合わせ、異なる2つの背側視覚野の細胞が物体の動き情報に対して異なる反応性を示すことを解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

視覚情報は霊長類において外界を認識するための感覚入力の大部分を占める。視覚情報に含まれる運動情報がどう処理されるかはまだ詳細は分かっていない。特に視覚野は脳の感覚領野の中で最も領野数が多く、その領野間で形成される階層的なネットワークによって視覚情報は処理されるため、いまだ各領野でどのような情報を処理し、次の領野に送っているか十分に調べられていない。本研究では視覚の運動情報を処理する背側経路に位置する領野において動き情報が蓄積され、その蓄積度合によって刺激終了後に逆向きの動きを検知する神経活動が見られた。これは我々が見ている物体の次の動きを予測する機能の神経メカニズムを示していると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Visual information about the "movement" of an object is processed by a hierarchical neural pathway consisting of a large number of visual areas located behind the cerebral cortex. The cells in the lower visual cortex process simple movement information (movement direction of line segments), and the cells in higher territories that belong to the dorsal pathway integrate multiple line segment movements to create a global movement pattern. However, it is not yet known what kind of information is processed by cells in multiple higher fields. In this study, we clarified that cells of two different dorsal visual cortex respond differently to object motion information by combining mouse/marmoset visual cortex and wide-field/two-photon Ca²⁺ imaging.

研究分野：神経科学

キーワード：マウス マーモセット 背側視覚野 運動パターン情報処理

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

外界から入力した視覚情報は、物体輪郭の傾きや動く方向、局所的な光のコントラスト、色など様々な要素に分解されて処理される。霊長類の低次視覚領野 (V1、V2) においては、特定の傾きを持つ線に対して選択的に反応する細胞 (方位選択性) や左右どちらかの眼からの入力を選択的に処理する細胞 (眼優位性) などが存在し、似た機能特性を持つ細胞群は塊り、脳表から垂直方向に皮質を貫くコラム構造を形成している (Hubel & Wiesel, 1968)。左右一対の眼球優位コラムと 1 周期分の方位選択性コラムによって構成される区画はハイパーコラムと呼ばれ、これは V1 における視覚情報分析の最小単位と考えられている (Livingstone & Hubel, 1984; Obermayer & Blasdel, 1993)。

V1、V2 で処理された視覚情報は複数の高次視覚野に並列に送られ、物体の動きに関する要素は背側経路で、物体の形に関する要素は腹側経路で処理される (Ungerleider & Mishkin, 1982)。背側経路に属する視覚領野の中で、最もよく調べられている領野の一つが middle temporal area (MT 野 / V5) である (Born & Bradley, 2005)。電気生理学的手法と動く縞模様刺激を用いた実験から、この領野に存在する細胞は特定の方向に選択的に反応する方向選択性を持ち、これらがコラム構造を形成していることが報告されている (Albright et al., 1984)。さらに縞模様刺激を組み合わせた格子状刺激を用いた実験から、この領野には局所的な運動要素にのみ反応する細胞 (component-selective cell) と、それらを統合し大局的な運動パターンを処理する細胞 (pattern-selective cell) が存在することが明らかとなっている (Movshon et al., 1985)。しかし、MT 野の異なる機能特性を持つ細胞群がどのような空間的配置を持つのか、V1 のハイパーコラム様の最小単位構造を形成しているのかまだわかっていない。また、低次領野ではなく、MT 野が有する機能特性 (pattern-selective cell) がどのような視覚情報を受け取り獲得されているかも不明である。また、MT 野は次に MST 野に情報を送る。ある特定の刺激に対して各領野がどのような情報処理を行っているかまだわかっていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、マーモセット視覚野の背側経路に位置する領野において、視覚情報がどのように処理されているかを明らかにすることである。また、マウスにおいてマーモセットの MT 野と相同と考えられているマウス RL 野における視覚情報処理機能を MT 野と比較することで、種を超えて背側経路における視覚情報処理の原理の一端を解明することを目的とする。具体的には、MT 野における機能構造の有無と、マーモセット MT 野とマウス RL 野の pattern-selective cell へ入力する視覚情報を検証すること、①MT 野と MST 野での視覚応答特性の比較である。

3. 研究の方法

二光子イメージングを用いて多数の細胞の視覚応答や多数のシナプス入力を同時に観察する。単一細胞へのシナプス入力のイメージング (樹状突起スパインイメージング、Wilson et al., 2016) やウイルスを用いた逆行性トレーシング (Tervo et al., 2016) はフェレット等で行われている。これらの技術をマーモセットで導入し、各 pattern-selective cell への入力を観察する。MT 野と MST 野の比較においては一定方向に動くランダムに配置された点刺激を用いた。

4. 研究成果

まずマウス・マーモセット脳アトラスを基準とし、マウス RL 野とマーモセット MT 野にカルシウム感受性タンパク (GCaMP6s) をコードするアデノ随伴ウイルス (AAV) を注入し、GCaMP6s を神経細胞に発現させた。次に、複数の視覚領野を含む広範囲に神経活動を観察することができる広域 Ca²⁺イメージングを行い、retinotopic mapping 法 (Murakami et al., 2017) を用いて MT 野・RL 野の詳細な位置を同定した。これらの領野で視覚刺激と二光子イメージングを用いて pattern selective cell を同定することに成功した。

次にマーモセット MT 野の pattern selective cell にどのような入力が入っているか網羅的に検証するために、まず MT 野で縞模様・格子状刺激以外の運動情報を含む視覚刺激への応答特性を調べ、同時にマウスで GCaMP6s を少数の神経細胞に発現させる条件検討を行った。についてはマーモセット MT 野においては縞模様刺激だけでなく、一定方向に動くランダムに配置された点刺激においても各細胞が選択的に反応することが観察された。については GCaMP6s の遺伝子をコードするアデノ随伴ウイルスをマウスの脳に注入するが、その濃度をコントロールすることにより少数の神経細胞にのみ GCaMP6s を発現させ、その神経細胞から伸びる樹状突起の活動を観察することが可能となった。今後はマーモセットにおいてもこの実験系が応用できるようにしていく。

MT 野と MST 野の一定方向に動くランダムに配置された点刺激に対する応答特性を観察したところ、MT 野は特定の方向に選択的に反応する方向選択性細胞が見られたが、MST 野ではさらに複雑な反応特性を示す細胞が観察された。MST 野の神経細胞は刺激が提示されている間徐々に活動が上がっていき、刺激が止まると刺激中に反応していた細胞群とは異なる細胞群が反応を示した。この刺激後に反応を示す細胞は逆向きの刺激が提示される際には刺激提示中に反応を示し、方向選択性も持っていることが分かった。刺激後に見られる応答の大きさは刺激が提示される時間の長さに比例しており、徐々に蓄積された視覚情報がこの刺激後の応答を引き起こして

いると考えられる。また、この結果は今見ている視覚情報が予測され、その予測と異なる状況になった時にそのエラーを伝える機能が MST 野に存在することを示唆している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

| | |
|--|------------------------|
| 1. 著者名 Matsui Teppei, Murakami Tomonari, Ohki Kenichi | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Mouse optical imaging for understanding resting-state functional connectivity in human fMRI | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Communicative & Integrative Biology | 6. 最初と最後の頁 e1528821 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/19420889.2018.1528821 | 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 Nishiyama Megumi, Matsui Teppei, Murakami Tomonari, Hagihara Kenta M., Ohki Kenichi | 4. 巻 26 |
| 2. 論文標題 Cell-Type-Specific Thalamic Cortical Inputs Constrain Direction Map Formation in Visual Cortex | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Cell Reports | 6. 最初と最後の頁 1082 ~ 1088.e3 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.celrep.2019.01.008 | 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10件（うち招待講演 2件/うち国際学会 2件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 Tomonari Murakami, Teppei Matsui, Kenichi Ohki |
| 2. 発表標題 Independent development of low- and high-order visual networks |
| 3. 学会等名 federation of european neuroscience societies (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Tomonari Murakami, Teppei Matsui, Kenichi Ohki |
| 2. 発表標題 Independent development of lower- and higher-order visual networks |
| 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 Teppei Matsui, Takayuki Hashimoto, Masato Uemura, Tomonari Murakami, Kohei Kikuta, Toshiki Kato, Kenichi Ohki |
| 2. 発表標題 Structured spontaneous activity in the marmoset visual cortex studied with in vivo calcium imaging |
| 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 Chiaki Kasahara, Tomonari Murakami, Kenichi Ohki |
| 2. 発表標題 Top-down modulation from the frontal cortex enhances the visual response of higher visual areas. |
| 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 Toshiki Kato, Masato Uemura, Tomonari Murakami, Kenichi Ohki |
| 2. 発表標題 Higher visual areas receive functionally specific inputs from the primary visual area soon after eye opening |
| 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 Toshiki Nomura, Tomonari Murakami, Kumiko Saitou, Kenichi Ohki, Teruyuki Tanaka |
| 2. 発表標題 In vivo wide-field Ca ²⁺ imaging of the cortical spontaneous activity in the Cdk15 knockout mice |
| 3. 学会等名 CDKL5 Workshop in Asia |
| 4. 発表年 2019年 |

| | |
|---------|--|
| 1. 発表者名 | Tepei Matsui, Takayuki Hashimoto, Masato Uemura, Tomonari Murakami, Kohei Kikuta, Toshiki Kato, Kenichi Ohki |
| 2. 発表標題 | Spatiotemporal structure of spontaneous activity in the primate visual cortex |
| 3. 学会等名 | 神経ダイナミクスミニワークショップ (招待講演) |
| 4. 発表年 | 2019年 |

| | |
|---------|--|
| 1. 発表者名 | Toshiki Nomura, Tomonari Murakami, Kumiko Saitou, Kenichi Ohki, Teruyuki Tanaka |
| 2. 発表標題 | In vivo wide-field Ca ²⁺ imaging of the cortical spontaneous activity in the Cdk15 knock-out mice |
| 3. 学会等名 | CDKL5 Forum in Boston (国際学会) |
| 4. 発表年 | 2019年 |

| | |
|---------|---|
| 1. 発表者名 | 橋本昂之、松井鉄平、上村允人、村上知成、菊田浩平、加藤利樹、大木研一 |
| 2. 発表標題 | Functional calcium imaging in marmoset cortical area MT/MST |
| 3. 学会等名 | 第9回 日本マーモセット研究会大会 |
| 4. 発表年 | 2019年 |

| | |
|---------|--|
| 1. 発表者名 | Tepei Matsui, Takayuki Hashimoto, Masato Uemura, Tomonari Murakami, Kohei Kikuta, Toshiki Kato, Kenichi Ohki |
| 2. 発表標題 | Development and Application of Multi-Scale Ca ²⁺ Imaging in the Primate Visual Cortical Network |
| 3. 学会等名 | The 8th RIEC International Symposium on Brain Functions and Brain Computer (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 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|