

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月 30日現在

機関番号：14401
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2009～2011
 課題番号：21500369
 研究課題名（和文）視床外側膝状体に対する上行性・下行性・反回性入力による神経回路機能の統合的解明
 研究課題名（英文）Functions of ascending, descending and recurrent inputs to the lateral geniculate nucleus of thalamus.
 研究代表者
 佐藤 宏道（SATO HIROMICHI）
 大阪大学・大学院医学系研究科・教授
 研究者番号：50154092

研究成果の概要（和文）：視床外側膝状体（LGN）に対する上行性、下行性、反回性入力がどのように相互作用することにより、外側膝状体の受容野特性が形成されているのかを、麻酔・非動化したネコを用いて定量的に検討した。その結果、網膜神経節細胞(RGC)や LGN の受容野は楕円形であり、さらにその周囲に刺激方位や空間周波数にチューニングした受容野外抑制野（周辺抑制野）が広がっていた。これらは初期視覚系のステージ間でフィードフォワード的な神経結合の収束及び発散によって受容野構造と受容野特性が形成されると共に皮質視覚野および視床網様核からのフィードバック結合により、より合目的な反応特性が構築されていることを示唆する。

研究成果の概要（英文）：To clarify the mechanisms underlying the receptive field (RF) properties of the lateral geniculate nucleus (LGN), we examined the RF properties of retinal ganglion cells (RGCs), neurons in the LGN and visual cortex, and functional interactions among them in the anesthetized and paralyzed cats. The classical receptive field (CRF) of RGC and LGN neurons are elliptical in shape with suppressive extra-classical RE surround (ECRF), which produce tuning properties to the stimulus orientation and spatial frequency. These results suggest that, in the early visual system, the feedforward mechanism makes the basic tuning properties, and the feedback mechanisms enhance the tuning properties via non-linear operation of ECRF.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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：視覚、外側膝状体、網膜神経節細胞、一次視覚野

1. 研究開始当初の背景

我々の研究室では、これまでネコで in

vivo の視覚生理実験を行い、一次視覚野ニュー

ーロンの特徴抽出性（方位選択性、空間周波数選択性など）、受容野周囲に呈示した刺激によりニューロン活動が抑制性の修飾を受ける現象である“刺激文脈依存的反応修飾”の実態と形成メカニズムについて解析してきた。これらの現象は Hubel と Wiesel による 1950-60 年代の研究以来、視床-皮質間投射における情報変換と、皮質内側興奮、皮質内抑制、水平軸索投射など皮質内神経回路の機能を強く反映したものとされ、視床と大脳皮質によって構成される神経回路の働きを説明するためのモデルとして扱われている。

しかし、我々はこの問題について様々な角度から検討するうちに、一次視覚野に与えられる視床からの入力に皮質内の修飾を受ける以前に上記の性質、すなわち方位選択性や刺激文脈依存的な反応修飾特性を備えていることを明らかにした (Ozeki et al. 2004 ; Naito et al. 2007)。このことはこれまでの視覚系に関する理解の変更を促すものである。

視覚情報の視床中継核である外側膝状体は視神経から網膜情報を得て、中継細胞が大脳皮質一次視覚野に出力するが、出力線維の反回性側枝は抑制性ニューロンからなる視床網様核 *thalamic reticular nucleus* に入力し、外側膝状体の中継ニューロンに対して抑制性制御（反回抑制）をかける。また一次視覚野 6 層からは外側膝状体および視床網様核に対して密なフィードバック投射がある。このことは視床感覚中継核が、その活動状態や、大脳皮質における情報処理のデマンド、覚醒水準などに応じてダイナミックなコントロールを受けていることを示唆している。すなわち、視床は単に感覚情報を中継する場ではなく、行動上の必要に応じて出力強度の調節（ゲインコントロール）や情報特性の修飾を行う場であり、これにより大脳皮質

における情報処理は最適化されると考えられる。外側膝状体を中心とする構造はこの合目的な神経回路がどのように形成されているのかを明らかにする上で極めて重要な研究課題と考えられた。

2. 研究の目的

本研究では *in vivo* の視覚生理実験により外側膝状体に対する上行性・下行性・反回性入力からなる神経回路の各構成要素間の機能連関を調べる。これによりこれまで十分な評価がなされていなかった視床感覚中継核を中心とした神経回路の構造、機能、視覚情報処理に果たしている役割を統合的に明らかにすることが本研究の目的である。

具体的研究計画の概要としては、麻酔非動化したネコの外側膝状体、視床網様核、一次視覚野を対象とした視覚生理実験を行う。視覚生理実験では a. 外側膝状体と一次視覚野、b. 外側膝状体と視床網様核でニューロン活動の同時記録を行い、活動相関を示すニューロンについて受容野特性とその時間ダイナミクスを詳細に比較検討し、神経結合の機能を明らかにする。

3. 研究の方法

麻酔・非動化したネコの網膜神経節細胞、外側膝状体、視床網様核、一次視覚野を対象とした視覚生理実験を行う。この視覚生理実験では a. 網膜神経節細胞と外側膝状体、b. 外側膝状体と一次視覚野、c. 外側膝状体と視床網様核でニューロン活動の同時記録を行い、活動相関を示すニューロンについて受容野特性とその時間ダイナミクスを詳細に比較検討し、神経結合の機能を明らかにする。

a. 網膜と外側膝状体、b. 外側膝状体と一次視覚野、c. 外側膝状体と視床網様核に微小電極を刺入し、ニューロン活動の同時記録を行う。受容野のマッピングはサイン波状に輝度

変化するグレーティング刺激、2次元ホワイトノイズ刺激を用いた逆相関法により行う。同時記録したニューロンのスパイク発火について活動相互相関解析を行い、機能的結合関係を調べる。興奮性または抑制性の機能的結合が確認されたニューロンペアについて、受容野の位置と形、ON受容野とOFF受容野の位置関係、刺激方位・空間周波数・刺激サイズに対するチューニングを調べる。網膜神経節細胞-外側膝状体-一次視覚野、また外側膝状体-視床網様核-一次視覚野の結合関係と受容野特性の関係を定量的に解析することにより、外側膝状体を中心にみた初期視覚系の神経回路の機能構築の実態を明らかにする。

さらに外側膝状体における抑制性神経結合の機能を明らかにするために、多連管微小電極を用いて、抑制性神経伝達物質 GABA の受容体拮抗薬のイオン泳動投与とニューロンの視覚応答の各種チューニング特性の変化を観察する。

4. 研究成果

本研究では以下の点について主要な成果が得られた。

(1) 網膜神経節細胞-外側膝状体ニューロン-一次視覚野ニューロン間の結合

麻酔・非動化したネコの網膜、外側膝状体、一次視覚野においてニューロン活動を記録し、グレーティング刺激やノイズ刺激を用いた逆相関法による受容野および反応の計測を行った。その結果、外側膝状体 (LGN) や網膜神経節細胞 (RGC) においても刺激方位や空間周波数にチューニングした受容野周囲抑制があることを見出した。RGC や LGN の受容野は真円ではなく楕円形であり、さらにその周囲に受容野外抑制野 (周辺抑制野) が広がっていた。このような受容野構造のために RGC でも LGN でもニューロン応答に方位バイアスが観察され、受容野の長軸の傾きがそのニューロンにとっての適当方位となっていた。ネコの受容野のアスペクト比は RGC 1.43、LGN 1.62、V1 単純型細胞 (4層) 1.2-5.5 (Alonso et al. 2001)、V1 単純型細胞 (全体平均) 1.7-12

(Jones & Palmer 1987) と次第に大きくなり、方位選択性が次第に強まっていくことと対応するが、加えて非線形な受容野周囲抑制の貢献もあると考えられる。これらは初期視覚系のステージ間でフィードフォワード的な神経結合の収束及び発散によって受容野構造と受容野特性が形成されていくメカニズムについて定量的なデータとなる。さらに、皮質内結合、高次領野からのフィードバック結合によって、より合目的な反応特性が構築されていると考えられる。

(2) 外側膝状体-視床網様核の神経結合様式と受容野特性の関係

麻酔・非動化したネコの LGN および視床網様核 (PGN) よりニューロン活動の同時記録を行い、スパイク発火の相互相関解析を行った。受容野が重なり合う 12 のニューロンペアにおいて機能的結合関係が観察された。これらのニューロンペアについて、刺激方位・空間周波数・時間周波数に対するチューニングを定量比較した。その結果、LGN から PGN に対して 1 方向性の興奮性結合がある場合にはペア間で受容野特性は類似していた。しかし、PGN ニューロンから LGN ニューロンに対して抑制性結合がある場合には、両者の受容野特性は異なっていた。この結果は PGN から LGN への抑制性投射が、LGN ニューロンの視覚応答特性を先鋭化する機能をもつことを示唆する。

(3) 外側膝状体ニューロンの視覚応答特性に対する GABA 抑制の効果

麻酔・非動化したネコの外側膝状体 (LGN) より単一ニューロン活動を記録し、正弦波状に輝度変化するグレーティングの円形パッチを刺激として受容野内外に呈示した。グレーティングパッチのサイズ、コントラスト、グレーティング方位、空間周波数、時間周波数は可変とし、刺激はドリフト呈示または静止呈示した。一部の実験では多連管微小電極を用いて、記録ニューロンに対し、抑制性伝達物質 GABA の受容体拮抗薬であるビククリンをイオン泳動投与することにより、LGN 内抑制を遮断したときの効果を観察した。

LGN ニューロンの受容野刺激に対する応答は、受容野周囲に呈示したグレーティング刺激により抑制性の修飾を受けた。この短潜時の周囲抑制は受容野周囲の狭い範囲 (2 度程度) を刺激することにより最大効果を生じた。LGN 内抑制をビククリンの局所投与により遮断すると周囲抑制は弱まりフィードフォワードメカニズムに加えて、視床内抑制が貢献

していることが明らかになった。

また、刺激方位選択性はこれまで大脳皮質において形成されると考えられてきたが、LGN ニューロンにおいて最適空間周波数より高い空間周波数をもち受容野より大きなグレイティングで刺激すると90%以上のサンプルで有意な方位チューニングが出現することを見出した。この方位選択性はV1内で形成される性質とされてきたコントラスト非依存性も示す。LGN内のGABA抑制をブロックする実験を行ったところ、高コントラスト刺激に対する反応の方位チューニングが有意に弱まった。これらの結果は、LGNのレベルで、フィードフォワード入力と受容野周囲抑制に関連したGABA抑制の寄与を受けてコントラスト非依存的な方位チューニングが形成されており、これがV1において更に強化されていくことを示唆する。

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5件)

① Soma, S., Shimegi, S., Osaki, H. and Sato, H. (2012) Cholinergic modulation of response gain in the primary visual cortex of the macaque. *J. Neurophysiol.* 107: 283-291. doi:10.1152/jn.00330.2011

② Osaki, H., Naito, T., Sadakane, O., Okamoto, M and Sato, H. (2011) Surround suppression by high spatial frequency stimulus in the cat primary visual cortex: A possible basis for scale-invariant processing of image-frequency. *Eur. J. Neurosci.* 33:923 - 932, DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07572.x

③ Naito, T., Sato, H. and Osaka, N. (2010) Direction anisotropy of human motion perception depends on stimulus speed. *Vision Res.* 50(18):1862-1866.

④ Ishikawa, A., Shimegi, S., Kida, H. and Sato, H. (2010) Temporal properties of spatial frequency tuning of

surround suppression in the primary visual cortex and the lateral geniculate nucleus of the cat. *Eur. J. Neurosci.* 31:2086-2100.

⑤ Okamoto, M., Naito, T., Sadakane, O., Osaki, H. and Sato, H. (2009) Surround suppression sharpens orientation tuning on the cat primary visual cortex. *Eur. J. Neurosci.*, 29: 1035-1046.

[学会発表] (計43件)

国際学会発表 (11件)

① Suematsu, N., Naito, T. and Sato, H. (2011) Spatial-frequency and stimulus size dependent response modulation sharpens orientation tuning generated by elliptical receptive field in the cat lateral geniculate nucleus. (poster) Society for Neuroscience, Washington DC. Nov. 13, 2011.

② Sato, H., Naito, T., Osaki, H., Suematsu, N., Sadakane, O., Okamoto, M. and Shimegi, S. (2011) Properties and mechanisms of orientation tuning of the cat lateral geniculate nucleus. IBRO International Congress of Neuroscience, July 17, 2011, poster, Florence, Italy.

③ Osaki, H., Naito, T., Soma, S. and Sato, H. (2011) A comparison of receptive field properties between functionally connected neurons in the lateral geniculate nucleus and the perigeniculate nucleus of the cat. IBRO International Congress of Neuroscience, July 15, 2011, poster, Florence, Italy.

④ Soma, S., Shimegi, S., Osaki, H., Kimura, A, Naito, T., Hara, S.-I. and Sato, H. (2010) Response gain control

by acetylcholine of the macaque monkey primary visual cortex. Society for Neuroscience 2010, San Diego, Nov.16, 2010.

⑤ Kimura, A., Shimegi, S., Hara, S.-I., Okamoto, M., and Sato, H. (2010) Role of GABA_A and GABA_B receptors on the spatial frequency tuning of relay cells in the dorsal lateral geniculate nucleus of the cat. Society for Neuroscience 2010, Nov. 14, 2010 San Diego.

(他 6 件)

国内学会発表 (32 件)

① 相馬祥吾、七五三木聡、佐藤宏道 (2012) ラット一次視覚野におけるコリン作動性ゲイン調節. Gain control by acetylcholine of the rat primary visual cortex. 第 89 回日本生理学会大会、ポスター、松本、

② 七五三木聡、木村晃大、原真一郎、相馬祥吾、佐藤宏道 (2012) 初期視覚系における広域視野情報の統合機序 (How is wide-field information integrated in the early visual system?)、第 89 回日本生理学会大会、国際交流委員会/KOJACH シンポジウム (Korea-Japan-China Joint Symposium) 「初期視覚系ニューロンの受容野特性のダイナミクス (Recent advances in physiological functions and mechanisms of early visual system)」、松本、2012. 3. 30

③ 内藤智之、佐藤宏道 (2012) ネコ初期視覚系における受容野周囲抑制と方位選択性、平成 23 年度京都大学霊長類研究所共同利用研究会「行動特性を支配するゲノム基盤と脳機能の解明」、京都大学霊長類研究所、2012. 3. 3

④ 木村晃大、七五三木聡、原真一郎、

岡本正博、佐藤宏道 (2011) ネコ外側膝状体中継細胞における空間周波数選択性の形成に及ぼす興奮性メカニズムと GABA 抑制の役割、第 34 回日本神経科学大会、ポスター、パシフィコ横浜、横浜、2011. 9. 15

⑤ 末松尚史、内藤智之、佐藤宏道 (2011) ネコ外側膝状体における方位選択性を形成する楕円形線形受容野と非線形応答修飾、第 34 回日本神経科学大会、ポスター、パシフィコ横浜、横浜、2011. 9. 17

(他 27 件)

[図書] (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 宏道 (SATO HIROMICHI)
大阪大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：50154092

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：