

様 式 C - 1 9、F - 1 9 - 1、Z - 1 9 （共通）

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 6 年 6 月 2 1 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15613

研究課題名（和文）神経修飾物質による行動文脈依存的な視知覚修飾の局所回路から全脳レベルでの機序解明

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanisms of behavioral context-dependent modulation of visual perception by neuromodulators.

研究代表者

佐藤 彰典（Sato, Akinori）

名古屋大学・創薬科学研究科・研究員

研究者番号：20881204

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究は、神経修飾物質が神経活動および視知覚に与える影響とその神経機序を明らかにすることを目的とした。神経修飾物質のひとつであるアセチルコリンの蛍光センサータンパク質と大脳皮質全域をイメージングできる広域イメージング法を用いて、視覚刺激検出課題中のマウスの大脳皮質からアセチルコリン動態のイメージングを行った。その結果、皮質領域ごとに異なる蛍光強度変化が観察された。またその蛍光強度変化が学習に伴って変化していくことが確認された。さらに広域顕微鏡を改良し多色イメージングシステムを構築し、アセチルコリン動態と神経活動の同時記録を行うことに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、血液脳関門透過性アデノ随伴ウイルスベクターと広域顕微鏡による多色イメージングシステムを用いることで、アセチルコリン動態と神経活動の同時記録を行うことに成功した。課題遂行中の大脳皮質広域におけるアセチルコリン動態と神経活動の同時記録は報告がなく、これはアセチルコリンをはじめとする神経修飾物質の視知覚調節機序の解明における重要な成果であると考えられる。神経修飾物質は、その過剰放出や枯渇といった異常が神経・精神疾患に関与していることが知られていることから、これらの神経機序の解明および治療法の確立につながる重要な知見であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to investigate the relationship between neuromodulation and visual perception, focusing on the brain-wide effects of neuromodulators. I recorded acetylcholine dynamics throughout the brain of mice performing a visual stimulus detection task using wide-field imaging of a genetically encoded fluorescent sensor of acetylcholine, iAChSnFR. The results showed that the changes in fluorescence intensity were different in each cortical region. The fluorescence intensity changes with the learning of the task. In addition, I improved the wide-field microscope to construct a multi-color imaging system and succeeded in simultaneously recording acetylcholine dynamics and neural activities using sRGECO.

研究分野：神経生理学

キーワード：神経修飾物質 視覚 広域イメージング ウイルスベクター

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

ヒトをはじめ、動物の脳内の情報処理は、周囲の環境や心理状態に加え、運動や集中、睡眠といった行動文脈によって動的に変化する。例えば、集中時には外界の必要な情報だけを処理し、不要な情報は処理しない。このように、状況に応じた最適な情報処理が行われる。この動的な変化は、セロトニンやアセチルコリンといった神経修飾物質と呼ばれる特定のニューロン群から脳全体に放出される物質によって行われ、視知覚にも影響を及ぼす。視知覚とは、外界からの光刺激をもとに外界がどう見えるかという視覚イメージが脳内で形成されることである。光刺激が網膜で受容され電気信号に変換された後、その情報は外側膝状体(LGN)→一次視覚野(V1野)→高次領野へと送られる。視覚情報処理には、この高次領野へのフィードフォワード信号だけでなく、経験や予測に基づく高次領野からのフィードバック信号も重要であり、これらが処理・統合されることで最終的な視知覚が形成される。

視知覚に対する神経修飾物質の修飾作用については、内因性のセロトニンやアセチルコリンが視覚刺激検出能を向上させることが明らかとなっている(Soma et al., 2013; Sato et al., 2020)。また、セロトニン神経はV1野の入力層であるIV層への投射が強いことから、セロトニンは視知覚のフィードフォワード信号に対する修飾作用に関与していると考えられる。一方、他の神経修飾物質であるドーパミンについては、V1野への投射は弱いものの、前頭前皮質(PFC)への投射は非常に強く、注意によるフィードバック信号の修飾作用に関与している。このように、神経修飾物質ごとに修飾を担う視覚情報処理過程が異なることが示されている。しかしながら、これまでの研究では、個々の神経修飾物質についてV1野をはじめとする一部の領野における修飾作用しか調べられておらず、その修飾作用と実際の視知覚との関係についてもほとんど明らかになっていない。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、神経修飾物質が神経活動および視知覚に与える影響とその神経機序について、行動レベルから、領野・回路・神経細胞レベルにわたって統合的に明らかにすることである。

## 3. 研究の方法

本研究では、マウスの視知覚を評価するため、頭部固定下での視覚刺激検出課題を用いた。大脳皮質全域でのアセチルコリン動態を計測するために、アセチルコリンの緑色蛍光センサータンパク質 iAChSnFR を、血液脳関門透過性のアデノ随伴ウイルスベクターを用いてマウスの大脳皮質全域に発現させた。視覚刺激検出課題中のマウスから、広域顕微鏡を用いて大脳皮質のアセチルコリン動態の計測を行った。さらに、広域顕微鏡を改良し多色イメージングシステムを構築することで、赤色カルシウム感受性タンパク質 sRGECO を用いてアセチルコリン動態と神経活動の同時計測を行った。

## 4. 研究成果

本研究では、マウスを対象とした視覚刺激検出課題を構築し、マウスの視知覚の評価に用いた。(図1)実験には8週令以上C57BL6/jマウスを用い、課題訓練開始1週間以上前に頭部固定用金属チャンパーを設置した。視覚刺激検出課題では、まずマウスが手元のハンドルに1秒間触れたら、マウスの眼前に設置された左右のディスプレイのいずれかに視覚刺激を1.5秒間呈示した。視覚刺激には Drifting grating 刺激(方位:水平, 方向:下, 空間周波数:0.05 cycle/degree, 時間周波数:2 Hz, サイズ:全画面)を用いた。視覚刺激消失後、1秒間のWait time 後、左右2本のポートのうち刺激と同じ側のポートをなめると報酬として水を与えた。これにより、マウスが左右どちらに視覚刺激が出ていたと判断したか、視知覚を評価した。課題装置はMATLABによって作製したプログラムによって制御した。アセチルコリン動態のイメージングを行うために、血液脳関門透過性によって脳全体に感染が可能なアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクター、AAV-CAP.B10-NSE-iAChSnFR を眼窩静脈叢から Injection することで、全脳の神経細胞にアセチルコリンセンサーiAChSnFR を発現させた(図2)。iAChSnFR を発現させたマウスに対して、アセチルコリン分解酵素阻害薬であるドネペ



図1: 課題装置(左)と広域イメージング装置(中央)、および広域イメージングした頭蓋越しのiAChSnFRの蛍光(右)

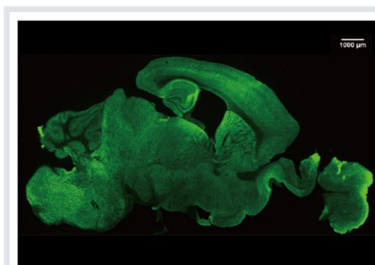


図2: 血液脳関門透過型 AAV ベクターを用いて全脳に発現させた iAChSnFR。

ジルを投与すると、蛍光強度の上昇が見られた。続いて、アセチルコリンセンサーを発現させたマウスに視覚刺激検出課題を行わせた。広域顕微鏡を用いて課題中の大脳皮質からアセチルコリン動態のイメージングを行った。その結果、皮質領域ごとに異なる蛍光強度変化が観察され、またその蛍光強度変化が学習に伴って変化していくことが確認された。

続いて、広域顕微鏡を改良し、緑色に加えて赤色蛍光を同時に記録できる多色イメージングシステムの構築を行った。アセチルコリン動体と同時に神経活動記録を行うために、赤色カルシウム感受性蛍光タンパク質 sRGECO を AAV-CAP.B10-NSE-sRGECO を同様に Injection することで全脳に発現させた。これにより、多色イメージングシステムを用いてアセチルコリン動態と神経活動の同時記録を行うことに成功した。課題遂行中の大脳皮質広域におけるアセチルコリン動態と神経活動の同時記録は報告がなく、これはアセチルコリンをはじめとする神経修飾物質の視知覚調節機序の解明における重要な成果であると考ええる。

5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1．発表者名 佐藤彰典、竹内遼介、伊藤慶、山口真広、小坂田文隆
2．発表標題 覚意思決定におけるマウス全皮質のアセチルコリンの動態
3．学会等名 NEUR02022
4．発表年 2022年

1．発表者名 佐藤彰典、竹内遼介、伊藤慶、山口真広、小坂田文隆
2．発表標題 視覚刺激検出課題遂行中および学習過程におけるマウスの全皮質のアセチルコリン動態
3．学会等名 第100回日本生理学会大会
4．発表年 2023年

1．発表者名 佐藤彰典、竹内遼介、伊藤慶、山口真広、小坂田文隆
2．発表標題 視覚刺激検出課題遂行中マウスの全皮質におけるアセチルコリンの動態
3．学会等名 第99回日本生理学会大会
4．発表年 2022年

1．発表者名 佐藤彰典、竹内遼介、伊藤慶、山口真広、小坂田文隆
2．発表標題 The relationship between brain-wide acetylcholine dynamics and behavior in the mouse visual detection task.
3．学会等名 第101回日本生理学会大会
4．発表年 2024年

1．発表者名 佐藤彰典、竹内遼介、伊藤慶、山口真広、小坂田文隆
2．発表標題 マウス前皮質の視覚意思決定におけるアセチルコリン動態
3．学会等名 量子制御生命研究会
4．発表年 2023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
---------	---------