

平成30年6月21日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2013～2017

課題番号：25221001

研究課題名(和文) 大脳皮質の領野間相互作用を担う神経回路の細胞・シナプスレベルでの機能解明

研究課題名(英文) Cellular- and synapse-level interaction across multiple cortical areas

研究代表者

大木 研一 (Ohki, Kenichi)

東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・教授

研究者番号：50332622

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 101,300,000円

研究成果の概要(和文)：大脳皮質における情報処理は、多数の領野の相互作用により行われている。このような領野間相互作用の全体像と、それを担う神経回路をシナプスレベルで解明するため、(1)広域イメージング法を開発し、マウス全脳の機能マッピングを行い、高次視覚野の機能分担を明らかにした。さらに、(2)全脳の神経活動と血流変化を同時に計測する方法を開発し、fMRIで臨床研究にも応用されている安静時の機能的結合が、確固たる神経基盤を持つことを明らかにした。(3)最後に、シナプスレベルで領野間を伝える情報を可視化する方法を開発し、視床から一次視覚野へ、一次視覚野から高次視覚野へ、どのような情報が伝わっているのかを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Information processing in the brain is achieved via interactions between many areas. To understand the overall picture of interactions between multiple areas and further elucidate the neural circuits underlying such interactions at synapse level, we achieved the following three goals. (1) We developed a method of wide-field calcium imaging and functional mapping of the entire mouse cortex. We elucidated the functional differentiation of nine higher visual areas. (2) We developed a method to simultaneously monitor the neural activity and hemodynamic signal from the entire mouse cortex. We revealed that functional connectivity of hemodynamic signals, which is often used in psychiatric studies in human fMRI, is indeed derived from functional connectivity in neural activity. (3) We developed a method to visualize information transmitted between areas at synapse level. We revealed what information is transmitted from thalamus to primary visual cortex (V1), and V1 to higher visual areas.

研究分野：神経科学

キーワード：大脳皮質 視覚野 高次視覚野 領野間相互作用 2光子イメージング カルシウムイメージング 軸索イメージング シナプス

1. 研究開始当初の背景

大脳皮質における情報処理は、各領野における局所回路において行われているとともに、複数の領野間の相互作用においても行われている。視覚情報処理においては、一次視覚野から高次視覚野へのボトムアップの相互作用と、高次視覚野から一次視覚野へのトップダウンの相互作用が存在し、これらの双方向性の相互作用を介して情報処理が進められている。このような領野間の相互作用は巨視的な相互作用として研究されてきたが、それを担う神経回路の細胞・シナプスレベルでの機能は研究されていない。

2. 研究の目的

本応募課題では、複数の領野への並列的な情報の分配、複雑な反応選択性の形成、注意による細胞の反応修飾について、他の領野から入力する軸索と、局所の細胞体の活動を、2光子イメージングにより同時に調べ、それらの間の相互作用を明らかにし、領野間相互作用のメカニズムの解明を目指す。本応募課題は、領野間の相互作用を担う神経回路の機能を初めて細胞・シナプスレベルで解明しようとするもので、領野間の相互作用による情報処理について格段に理解が進むと期待される。

3. 研究の方法

(1) 軸索の2光子カルシウムイメージングによる領野間の情報伝達の解明

2光子カルシウムイメージングを用いて、一次視覚野(V1)からそれぞれの高次視覚野に投射する軸索のイメージングを行うことにより、V1から各高次視覚野にどのような情報が伝えられているのかを解明する方法を開発した。この方法を用いて、V1から高次視覚野に情報が伝えられるときに、同じ情報が伝えられているのか、それとも高次視覚野ごとに異なる情報が伝えられているのかを検証した。具体的には、高次視覚野のうち、低空間周波数に反応し方位選択性も低い神経細胞が多いAL野と、高空間周波数に反応し方位選択性も高い細胞が多いLM野の2つの領野に着目し、V1からそれぞれの領野にどのような情報が送られているかを調べた。カルシウム感受性タンパク質GCaMPをV1の細胞に発現させ、AL野、LM野に投射している軸索末端の活動を*in vivo* 2光子カルシウムイメージングで調べた(研究成果(1))。

また、同様の方法を外側膝状態からV1への投射について用い、マウスの外側膝状態からV1の4層へは方位選択的な情報はほとんど伝えられないことを示した(研究成果(2))。

(2) 広域カルシウムイメージングによるマウス全脳機能マッピング法の開発と、高次視覚野の機能マッピング

マウスにおける全脳機能マッピングは重要な課題となってきたが、脳が小さいため、fMRIを適用することは困難だった。全脳の興奮性細胞にカルシウム感受性タンパク質

を発現している遺伝子改変マウスと、広域蛍光顕微鏡を用いて、マウスの全脳をマクロレベルで全て同時に機能マッピングする技術を開発し、高次視覚野の外にも視覚刺激に反応する領域があることを見出した(研究成果(3))。この技術を用いて高次視覚野を全て同時に機能マッピングし、マウス高次視覚野間の機能的な差異を見出した(研究成果(4))。さらに、この技術を用いて、マウスの高次視覚野に運動残効に対応して特異的に活動する領野があることを見出した(研究成果(5))。

(3) 広域カルシウムイメージングによる領野間相互作用の解明

マウスの全脳をマクロレベルで機能マッピングする方法を用いて、全脳の領野間相互作用をマクロレベルで調べる方法を開発した。これを用いて、fMRI等で観察される血流変化による領野間相互作用が、神経活動の領野間相互作用と良く対応していることを示した(研究成果(6))。さらに、この方法を用いて、領野間相互作用の時間的変化についても、血流変化によるものと、神経細活動によるものが良く対応していることを示した(研究成果(7))。

(4) 領野間相互作用の発達と、神経結合の発達の関係の解明

マウスの全脳をマクロレベルで機能マッピングする方法を用いて、領野間相互作用(同期活動)が発達してくる様子を観察することができるが、領野間同期活動の発達が先か、領野間をつなぐ神経結合の発達が先か調べたところ、予想外に領野間同期活動の発達が先であることがわかった。領野間同期活動が先に現れるのは、視床からの共通入力による。さらに、この共通入力による領野間同期活動によって、領野間神経結合の発達が誘導されることが明らかになった(研究成果(8))。また、このような自発活動は、神経細胞の機能成熟の一部にも影響を及ぼすことが明らかになった(研究成果(9))。

(5) 領野間相互作用・細胞間相互作用を調べる新技術の開発

高次視覚野の細胞の複雑な反応選択性の形成メカニズムを解明するため、スパインイメージングを行い、個々のスパインに、どのような視覚情報が入力しているかを調べ、それらがどのように組み合わされて複雑な反応選択性が形成されるかを調べる方法を開発した。このとき、活動電位の逆伝播によるカルシウム上昇が、シナプス由来のカルシウム応答をマスクしてしまうという問題があるが、これを光遺伝学により抑制する方法を開発し、スパインレベルの方位選択性を観察することに成功した(研究成果(10))。

また、前帯状皮質から高次視覚野へのトップダウン入力の効果を因果的に明らかにするため、マウスの皮質上の任意の領野を光刺激しながら、全脳をマクロレベルで機能マッピングする技術を開発し、前帯状皮質(AC)の光刺激により、高次視覚野の活動が亢進することを見出した(研究成果(11))。

4. 研究成果

(1)神経細胞の軸索の2光子カルシウムイメージングの系を立ち上げ、軸索の活動の方位選択性を計測することに成功した。これを用いて、V1から複数の高次視覚野への並列的な情報分配のメカニズムについて、V1からの出力の段階で、既に情報が分配されていることを示した(論文10、Matsui and Ohki, 2013)。

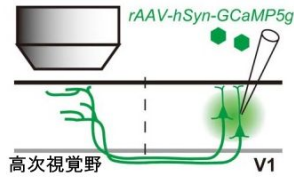


図 V1 から高次視覚野に投射する軸索の2光子カルシウムイメージング
V1の神経細胞にGCaMPを発現するウイルスを感染させ、その軸索の活動を高次視覚野で観察

一次視覚野(V1)の情報は、複数の高次視覚野に並列に伝えられ処理される。この時、全ての高次視覚野で同じ情報が処理されているの

ではなく、異なる情報が処理されている。霊長類の高次視覚野では、背側経路と腹側経路の存在が知られており、異なる情報が処理されている。最近、げっ歯類の高次視覚野にも背側経路と腹側経路が存在することが報告され、背側経路の領野は低い空間周波数と高速度に反応し、腹側経路の領野は高い空間周波数と低速度に反応することが示された。一方、V1は両方の特性の視覚刺激に反応し、個々の細胞を見ると背側・腹側それぞれの特性に反応する細胞が、出力層である2/3層に混在している。それでは、背側経路と腹側経路への情報の分配はどこでどのようになされているのだろうか？以下の2つの可能性(およびその組み合わせ)が考えられる。

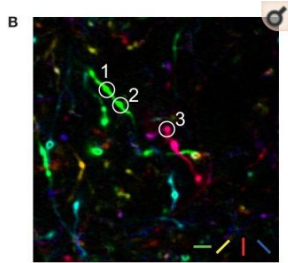


図 V1 から高次視覚野に投射する軸索の方位選択性異なる軸索が異なる方位の情報をV1から高次視覚野に伝える

V1からの出力の段階で、既に情報が分配されている。即ち、背側経路には、V1の細胞のうち背側経路の特性的なもののみが投射する。この場合、V1から高次視覚野へ投射する軸索の反応特性が、背側・腹側経路のどちらに投射するかにより既に分離していて、標的領野の反応特性と一致すると予想される。

V1からの出力は選択的ではなく、その出力が高次視覚野の細胞とシナプスレベルで相互作用するとき、高次領野内の回路により必要な情報だけが選択される。この場合V1から高次視覚野へ投射する軸索の反応特性は、投射先によらずV1の反応特性に一致し、標的領野の反応特性と一致しないと予想される。

この仮説のどちら(もしくはその組み合わせ)が正しいかを、V1から高次視覚野へ投射する軸索の反応特性と、高次視覚野の細胞の反応特性を比較することにより検証した。その結果、マウスのV1は、AL野とLM野に異なる視覚情報を送っていることが明らかになった。AL野に投射している軸索は、低空間周波数に選択的で方位選択性も低く、LM野に投射している軸索は高空間周波数に選択的で方位選択性も高かった。これらの結果は、大脳皮質の階層的ネットワークにおいて「低次領野から高次領野へは、その高次領野の特性に合わせて選択的に情報が送られる」という情報処理の原理があることを示唆する。

(2) (1)で開発した軸索の2光子カルシウムイメージングを用いて、マウスの外側膝状体からV1の4層へは方位選択的な情報はほとんど伝えられないことを示した(論文6、Kondo and Ohki, 2016)。

ネコやサルなどの高等哺乳類では、方位選択性を持つ神経細胞は、網膜や外側膝状体にはほとんど存在せず、一次視覚野の神経細胞の方位選択性は一次視覚野の神経回路で作られると考えられているが、マウスでは外側膝状体の神経細胞の一部は方位選択性を持つことが報告され、これが一次視覚野の方位選択性にどのような影響を及ぼしているのかが問題となってきた。マウスの外側膝状体からV1の4層への入力方位選択性を持つかどうか調べるため、外側膝状体の神経細胞にGCaMP6sを導入し、その神経細胞の軸索の活動を、V1の4層で観察した。その結果、4層に入力している軸索は、あまり方位選択性を持たないことがわかった。従って、マウスのV1の4層の神経細胞の方位選択性は、ネコと同様、大脳皮質内の回路によって形成されていることが示唆された。

(3)マウスの全脳をマクロレベルで全て同時に機能マッピングする技術を開発して、高次視覚野の外にも視覚刺激に反応する領域があることを見出した(論文8、Murakami et al., 2015)。

マウスにおける全脳機能マッピングは重要な課題となってきたが、脳が小さいため、fMRIを適用することは困難だった。この研究では、全脳の興奮性細胞にカルシウム感受性タンパク質を発現している遺伝子改変マウスと、広域蛍光顕微鏡を用いて、大脳半球全体を含む広範囲で機能マッピングを行い、視覚刺激に対して応答を示す領野を調べた。その結果、視覚刺激に対して、一次・高次視覚野だけではなく、脳梁膨大後部皮質(RS)と前帯状皮質(AC)が視覚応答を示すことを見出した。これらの領野は、高空間周波数・低時間周波数の縞模様強く反応した。さらに、二光子カルシウムイメージングを用いて、RSの神経細胞は方位選択性を持っていることを見出した。これらの結果から、RSの神経細胞は視覚情報の中でも、物の形のような空間的

に細かい情報を表現していて、その情報を空間ナビゲーションに役立てているのではないかと考えられる。

(4) (3)の技術を用いて高次視覚野を全て同時に機能マッピングし、マウスの高次視覚野も腹側経路と背側経路に分類されることを明らかにした(論文 2, Murakami et al., 2017)。

霊長類の視覚野において、物の“形”と“動き”に関する視覚情報は、異なる視覚皮質経路によって処理される。マウスでも、高次視覚野間の機能差を示した報告はあるが、同一個体内で、9つの高次視覚野から同時に計測を行い、系統的に機能差を調べる研究は無かった。この研究では、(3)の技術を用いて、高次視覚野を全て同時に機能マッピングし、高次視覚野間の機能的な差異を調べた。その結果、マウスの高次視覚野も腹側経路と背側経路に分類されることが明らかになった。側頭葉の側に位置する4つの高次視覚領野(腹側経路)は、どの領野も高空間周波数・低時間周波数の刺激に強く反応し“形”に関する視覚情報を表現していた。一方、頭頂葉に位置する5つの高次視覚野(背側経路)は多様な空間周波数・時間周波数特性を持っていることが明らかになった。近年、霊長類でも、背側経路には複数のサブ経路が含まれていることが明らかにされており、マウスにおいても同様に背側経路には複数のサブ経路があるものと思われる。背側経路のうち頭頂葉の内側部に位置する高次視覚野は、高空間周波数・低時間周波数の刺激に強く反応し、背側にありながら“形”の情報を表現していることを見出した。この情報はRS野に伝えられ空間ナビゲーションに役立っていると考えられる。

(5)マウスの高次視覚野に運動残効に対応して特異的に活動する領野があることを見出した(Hashimoto et al., in preparation)。

運動残効(motion after effect)を引き起こす optic flow の視覚刺激を用いて、マウスの高次視覚野に運動残効に対応して特異的に活動する領野があるかどうかを検証した。(3)の技術を用いて、V1と9つの高次視覚野の全ての活動を同時に測定したところ、9つの高次視覚野の中で1つの領野だけが、運動残効の発生するタイミングに一致して活動を増大させることが観察された。このことは2光子カルシウムイメージングでも確認され、運動残効に関連して特異的に活動する領野があることが示唆された。

(6)マウスの全脳をマクロレベルで機能マッピングする方法を用いて、全脳の領野間相互作用をマクロレベルで調べ、血流変化による領野間相互作用が神経活動による相互作用と対応していることを示した。さらに、安静時の自発活動は、脳全体に波及する波として発生していて、領野間相互作用のパターンは、自発活動の波の位相に埋め込まれていることを明らかにした。(論文 5, Matsui et al., 2016)。

安静時におけるマウスの脳活動の詳細な時空間

構造、更にそれが脳血流に変換される様子を観察することに成功した。行動していない状態の動物

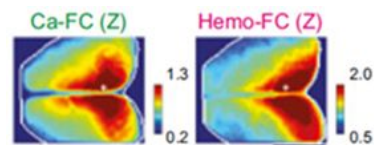


図 血流変化による領野間相互作用は神経活動による相互作用と良く対応 左:神経活動による領野間相互作用、右:血流による相互作用(全脳)

で自発的に起きる安静時脳活動は、機能的磁気共鳴画像法(fMRI)により脳血流信号でも観察できるため近年活発に研究され、脳疾患診断などへの応用が期待されている。これまで、安静時における神経活動の詳細や、それがどのように脳血流信号に変換されているのかは不明だった。この研究では、神経活動を可視化した遺伝子改変マウスで神経活動と脳血流信号を同時計測するシステムを開発し、安静時脳活動の詳細な時空間パターンと、それが脳血流へ反映される過程を解明した。これにより、血流変化による領野間相互作用がカルシウムシグナルによる相互作用と対応していることが示された。さらに、安静時の自発活動は、脳全体に波及する波として発生していること、その波の各時点でのパターンが領野間相互作用のパターンと類似していることが見出され、領野間相互作用のパターンは、自発活動の波に埋め込まれていることが明らかになった。この知見は、安静時脳活動を利用した脳のネットワーク構造の解明や脳疾患診断の技術開発へ繋がることを期待される。

(7) (6)の方法を用いて、領野間相互作用の時間的变化(dynamic FC)が、血流変化から求めたものと、神経細胞の活動から求めたもので対応して時間的に変化することを示した(論文 1, Matsui et al., 2018)。

fMRI で観察されている領野間相互作用の時間的变化(dynamic FC)について、神経活動の相互作用が時間的に変化しているのを見ているのか、それとも相互作用を計算する時間窓が短いことによる統計的バラツキを見ているだけなのかについて論争があったが、神経細胞の活動と血流変化を同時計測することにより、血流変化のdynamic FCが、神経細胞活動のdynamic FCとよく時間的に対応していることを示し、血流のdynamic FCが、神経細胞の相互作用の時間的变化を反映していることを明らかにした。今後のfMRIでのdynamic FCを用いた研究に確固たる基礎を与えた。

(8) (6)の技術を用いて、発達期のマウスの自発活動を計測し、開眼前の早い時期には、高次視覚野のレチノトピーが対応する場所に同期した強い自発活動があることを見つけた。この自発活動をKirで止めた(9)参照)ところ、高次視覚野間の神経投射が減少することが見いだされ、この自発活動は高次視覚野間の神経結合形成に重要であることが示唆された(Murakami et al., in preparation)。

自発活動のパターンが幼若期からどのように成熟してくるのかを観察した。開眼前に、非常に活発な自発活動が観察されたが、これらの自発活動は脳全体に伝播するものではなく、数十から数百ミクロン程度、伝播しては消失するようなパターンが全脳で観察された。視覚関連領野について解析を行ったところ、高次視覚野間、または V1 と高次視覚野の間で、レチノピーの対応する場所に強い相関がみられた。この相関は高次視覚野間で生後の早い時期(生後5日)に現れ、V1 と高次視覚野の相関は遅れて発達することが観察された。この同期活動がどの神経回路に由来しているのかを調べるため、高次領野間の結合を調べたが、この時期にはまだ直接結合がほとんど見られなかった。したがって、複数の高次視覚野に共通入力が入り、それによって同期活動が発生している可能性が示唆されたが、そのような共通入力を送る領野を検索したところ、視床の後外側核(LPN)から、この時期既に入力を受けていることが明らかになった。

この LPN からの共通入力による、高次視覚野間の同期した自発活動は、遅れて発達してくる高次視覚野間の直接の神経結合の発達に役だっているのではないかと考え、自発活動を Kir2.1 の発現により止めた(9参照)ところ、高次視覚野間の神経投射が減少することが見いだされた。したがって、LPN からの共通入力による、高次視覚野間の同期した自発活動は、高次視覚野間の神経結合形成に重要であることが示唆された

(9)発達期のマウス的大脑皮質の自発活動が、方位選択性の再編成に必須であることを示した(論文 7, Hagihara et al., 2015)

発達期のマウス的大脑皮質の自発活動が、神経細胞の機能発達に影響を与えているかを調べるために、内向き整流カリウムチャンネル(Kir2.1)を子宮内電気穿孔法にて遺伝子導入して、神経活動を抑制した。これにより、生後初期の自発的神経活動が著しく抑制され、視覚応答がほぼ完全に抑制された。そこで、Tet-Off を用いて、誕生直前から生後 2 カ月目まで、遺伝子導入された細胞の活動を抑制し、その後ドキシサイクリンを投与して Kir の発現を停止させてから、2 光子カルシウムイメージングでそれらの細胞の方位選択性を調べた。神経活動が大きく抑制されていたのにも関わらず、細胞の方位選択性は正常に形成されていた。以上、Kir の発現により、自発的神経活動と視覚応答を大きく抑制しても、方位選択性が正常に形成されたことになり、方位選択性の形成は神経活動に依存しないと示唆された。

方位選択性・方向選択性の形成は神経活動に依存しないことが示されたが、その後に最適方位・最適方向の向きが神経活動に依存して変化しうる可能性がある。開眼後に方位選択性のバイアスが均等化する過程があることが知られているが、この過程が Kir の発現により影響を受けるかどうか検証した。Kir が発現して自発的神経活動が大きく抑制された動物では、大人でも顕著なバ

イアスが観察され、バイアスの均等化の過程は自発活動に依存的であることが示された。

(10)高次視覚野の細胞の複雑な反応選択性の形成メカニズムを解明するためのスパインイメージング法の開発 (Kondo et al., in preparation)

低濃度の AAV-cre と、高濃度の AAV-flex-GCaMP6s を感染させることにより、少数の神経細胞に高濃度で GCaMP6s を発現させ、個々のスパインの 2 光子カルシウムイメージングを行うことに成功した。視覚刺激に対する個々のスパインのカルシウム応答を

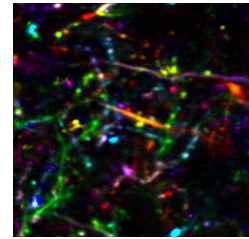


図 スパインイメージング マウス視覚野のニューロンの樹状突起とスパインの方位選択性マップ。1 辺：100μm

見ることにより、個々のスパインに、どのような視覚情報が入力しているかを調べることができ、それがどのように組み合わせられて複雑な反応選択性が形成されるか解明できると考えられる。しかしながら、問題点としては、ニューロンに活動電位が発生すると、脱分極が樹状突起へ逆伝播し、電位依存性 Ca チャンネルを開口させ、シナプス由来のカルシウム応答よりも大きなカルシウム上昇を惹起して、シナプス応答をマスクしてしまう問題がある。これを解決するため、スパインイメージングをしているニューロンの活動電位を光遺伝学を用いて抑制する系を開発した。視覚野の細胞に、AAV を用いて SwiChR++-YFP と jRCaMP1a を発現させた。SwiChR++ (Berndt et al., 2016)は、光のパルス照射後、数秒間塩素イオンを通過させるチャンネルであり、光刺激により数秒間神経活動を抑制することができる。皮質表面にレーザーを照射し、2/3 層で両方の分子を発現している細胞の視覚応答を jRCaMP1a を用いて計測した。その結果、明瞭な活動抑制が細胞体で観察され、逆伝播に伴う樹状突起での Ca 流入もほぼ完全に抑制され、逆伝播によってマスクされていた個々のスパインの方位選択性を観察することに成功した。

(11)マウス的大脑皮質上の任意の領野を光刺激しながら、全脳をマクロレベルで機能マッピングする技術を開発し、前帯状皮質(AC)の光刺激により、高次視覚野の活動が亢進することを見出した(Murakami et al., in preparation)。

前帯状皮質から高次視覚野へのトップダウン入力の効果を因果的に明らかにするため、C1V1 を前帯状皮質近傍に発現させ、高次視覚野近傍に GCaMP を発現させた。広域カルシウムイメージングの系に、任意の場所を光刺激できる装置を装着し、前帯状皮質(AC)の光刺激により、高次視覚野の活動が亢進することを示した。この方法により、トップダウン入力など、様々な長距離結合効果を因果的に検証することが可能になった。

(12) 深層学習の一つである畳込ネットワーク(CNN)に細胞の刺激-反応関係を学習させ、CNNの挙動を解析することにより、高次視覚野の複雑かつ非線形な反応選択性を解明する方法を開発した(Ukita et al., submitted)。

(13) 活動した細胞を細胞レベルで標識する方法を開発し、方位選択的に標識できることを示した(論文11, Kawashima et al., 2013)。

東京大学の尾藤晴彦教授と共同研究を行い、活動した細胞を細胞レベルで標識する方法を開発した。この方法を用いて、特定の方位の縞刺激を見せたときに細胞集団を標識し、標識された細胞集団が見せた縞刺激に選択的に反応することを、2光子カルシウムイメージングを用いて検証した。さらに、外側膝状体で同側の眼に反応する細胞集団をこの方法で標識し Cre-loxP組換えを起こさせることにより、これらの細胞の軸索を一次視覚野で観察することに成功した。

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 11 件)

1. Matsui T, Murakami T, Ohki K. Neuronal Origin of the Temporal Dynamics of Spontaneous BOLD Activity Correlation. **Cereb Cortex**. 2018 Mar 7. doi: 10.1093/cercor/bhy045. 査読有
2. Murakami T, Matsui T, Ohki K. Functional Segregation and Development of Mouse Higher Visual Areas. **J Neurosci**. 2017 37:9424-9437. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0731-17.2017. 査読有
3. Aihara S, Yoshida T, Hashimoto T, Ohki K. Color Representation Is Retinotopically Biased but Locally Intermingled in Mouse V1. **Front Neural Circuits**. 2017 11:22. doi: 10.3389/fncir.2017.00022. 査読有
4. Kondo S, Yoshida T, Ohki K. Mixed functional microarchitectures for orientation selectivity in the mouse primary visual cortex. **Nat Commun**. 2016 Oct 21;7:13210. doi: 10.1038/ncomms13210. 査読有
5. Matsui T, Murakami T, Ohki K. Transient neuronal coactivations embedded in globally propagating waves underlie resting-state functional connectivity. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 2016 113:6556-61. doi: 10.1073/pnas.1521299113. 査読有
6. Kondo S, Ohki K. Laminar differences in the orientation selectivity of geniculate afferents in mouse primary visual cortex. **Nat Neurosci**. 2016 19:316-9. doi: 10.1038/nn.4215. 査読有
7. Hagihara KM, Murakami T, Yoshida T, Tagawa Y, Ohki K. Neuronal activity is not required for the initial formation and maturation of visual selectivity. **Nat Neurosci**. 2015 18:1780-8. doi:

10.1038/nn.4155. 査読有

8. Murakami T, Yoshida T, Matsui T, Ohki K. Wide-field Ca(2+) imaging reveals visually evoked activity in the retrosplenial area. **Front Mol Neurosci**. 2015;20. doi: 10.3389/fnmol.2015.00020. 査読有
9. Ohki K, Reid RC. In vivo two-photon calcium imaging in the visual system. **Cold Spring Harb Protoc**. 2014 Apr 1;2014(4):402-16. doi: 10.1101/pdb.prot081455. 査読無
10. Matsui T, Ohki K. Target dependence of orientation and direction selectivity of corticocortical projection neurons in the mouse V1. **Front Neural Circuits**. 2013 7:143. doi: 10.3389/fncir.2013.00143. 査読有
11. Kawashima T, Kitamura K, Suzuki K, Nonaka M, Kamijo S, Takemoto-Kimura S, Kano M, Okuno H, Ohki K, Bito H. Functional labeling of neurons and their projections using the synthetic activity-dependent promoter E-SARE. **Nat Methods**. 2013 10:889-95. doi: 10.1038/nmeth.2559. 査読有

(学会発表)(計 62 件)

研究成果一覧参照。

(図書)(計 1 件)

1. 大木 研一 ニューロンの活動を見る **細胞工学** 32:927 (2013)。

(産業財産権)

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

(その他)

1. 読売新聞 視覚機能発達 仕組みを解明 2015.11.03.
2. 財経新聞 マウスが物体の輪郭を認識する際の脳の働きを明らかに 2015.12.27. <https://www.zaikei.co.jp/article/20151227/285516.html>
3. 読売新聞 大脳認知機構の研究 2016.3.25.
4. 日経バイオテク 脳の神経活動の空間パターンは脳血流のパターンに写し取られる 2016.5.18. <https://bio.nikkeibp.co.jp/atcl/release/16/05/18/01799/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大木 研一(OHKI, Kenichi)

東京大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号: 50332622

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者

根東 覚(KONDO, Satoru)

東京大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号: 20301757

奥野 浩行(Okuno, Hiroyuki)

京都大学・大学院医学研究科・特定準教授

研究者番号: 80272417