

令和元年6月25日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H04266

研究課題名(和文) アクティブタッチの脳内機構を統合的に解析する

研究課題名(英文) Comprehensive analysis of brain mechanisms for active touch

研究代表者

古田 貴寛 (Furuta, Takahiro)

大阪大学・歯学研究科・講師

研究者番号：60314184

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：げっ歯類のヒゲシステムを題材とし、アクティブタッチを実現する神経回路について、そのメカニズムを、統合的な観点から解析する。本研究では「感覚受容のための運動制御」、「末梢受容器による触覚入力神経の神経符号化」、「運動制御系から感覚処理系への介入」の三つのサブテーマを設けて研究を行った。テーマ1では皮質からの下行性投射と上丘から脳幹のヒゲ運動回路への投射において、回路構造と活動特製の関係について明らかにした。テーマ2では末梢の一次求心性線維の活動特性と構造的特徴の関係について明らかにした。テーマ3では皮質から視床への投射が視床中継ニューロンの活動モードと感覚ゲインに影響を与えていることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

一つのシステムの中に感覚受容と運動制御の要素を同梱しているヒゲシステムを利用し、形態学的解析を軸としながら生理学的解析などの方法とも有機的に組み合わせてメカニズムの本質に迫る結果が得られた点は意義深い。形態学的データについては、これまで他の研究の基盤となるべき知見が不足していた状況であったが、本研究では中枢から末梢にかけて信頼性の高い形態学的構築のデータを提供した点で重要である。

研究成果の概要(英文)：To investigate mechanisms of active touch, we need to integrate multiple research approaches which cover broad fields including motor control and sensory processing. This project exploits rodent vibrissal system which is the very excellent tactile apparatus. Because rats actively move their vibrissae and touch objects by the vibrissae, this system is a good model for active touch system. Here, we performed three subprojects.

<Subproject 1>: We revealed correlations between structures and activities of motor control circuits in the cortex and superior colliculus. <Subproject 2>: We revealed coding and transduction properties of identified primary tactile afferents. <Subproject 3>: We revealed the influence of the corticothalamic pathways on the firing mode and sensory gain of thalamic neurons.

研究分野：システム神経科学、神経解剖学

キーワード：シゲシステム 運動制御 感覚情報処理 アクティブタッチ 回路構造

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アクティブタッチとは能動的に手や指等を動かし、対象物に触ることにより、触覚情報を受容し、対象物の精細な様態を認識することであり、我々の日常生活でとても一般的に体験するものである。アクティブタッチを実現するシステムは、運動制御と感覚処理が巧妙に組み合わさっていることが特徴であり、以下の三つのポイントが重要である。

項目1、効率よく合理的に感覚を受容するための運動パターンと運動制御系

項目2、アクティブタッチによって末梢受容器に入力した触覚刺激を神経活動に符号化する様式

項目3、感覚受容器の運動情報を感覚情報処理と統合する仕組み

本研究課題ではこれらの問題意識に対して答えるため、ラットのヒゲシステムを題材として、神経科学的手法を用いて研究を行う。ラットのヒゲは人間男性のヒゲ(一般毛)とは構造が異なっており、その毛根部を包む毛包の中に複雑で精巧な機械受容器が配置されている。つまり、彼らのヒゲは高度に進化した触覚受容器であり、それを使うことによって個体を取り巻く空間の情報を手に入れることができる。

2. 研究の目的

げっ歯類のヒゲシステムを題材とし、アクティブタッチを実現する神経回路について、そのメカニズムを、統合的な観点から解析する。アクティブタッチのメカニズムとして重要な「末梢受容器による触覚入力」の神経符号化、「運動制御系から感覚処理系への介入」、「感覚受容のための運動制御」の三つの要点について、それぞれテーマを設けて研究を行う。

3. 研究の方法

本申請課題では、ラットヒゲシステムを題材とし、「ヒゲ運動の解析と運動皮質ニューロン活動および軸索投射パターン(テーマ1)」、「ヒゲ毛包内における機械受容器の反応特性と解剖学的構築(テーマ2)」、「視床ニューロンの周期的活動を修飾する下降性回路(テーマ3)」これらの三つのテーマを設け、それぞれ実施する。テーマ1では、覚醒ラットを用い、ヒゲ運動のリアルタイム解析とニューロン活動の記録を行うとともに、記録したニューロンの形態を解析する。テーマ2では、ヒゲ触覚を符号化する機械受容器の活動特性と形態学的特徴との関係性を明らかにし、そのメカニズムを説明するモデルを構築する。テーマ3では、視床ニューロンの周期的活動を調節する皮質6層ニューロンに対して入力するニューロン群を形態学的に同定し、それらのニューロンに操作を加えた時に視床ニューロンの周期的活動がどのように変化するかを調べる。

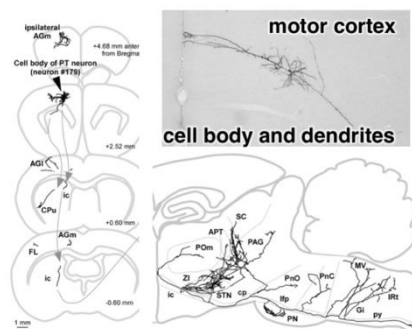
4. 研究成果

まず、運動制御に関する、セントラルパタンジェネレータの上流にある神経回路を調べる実験を行った。Shibata et al. (2018*)では、ヒゲ運動に関わる皮質運動野の軸索投射パターンと発火特性を単一ニューロンレベルで調べた。その結果、皮質下の多くの領域に軸索を送るPTニューロンはヒゲ運動が大きいときに発火頻度が上昇したのに対し、反対側まで軸索を伸ばすITニューロンは小さいヒゲ運動のときに好んで活動するということが明らかにした。この研究の結果では、皮質からの投射回路によって運動情報の符号化様式が異なることが示唆された。

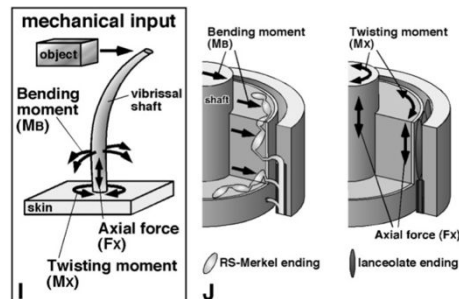
Kaneshige et al. (2018*)では、眼球運動の制御に重要な役割を持つ上丘が、ヒゲ運動にも大きな影響を与えており、それはヒゲ運動筋を駆動する運動ニューロンが存在する顔面神経核への直接投射が主たる役割を果たしていることを明らかにした。

ヒゲ感覚を大脳皮質に中継する視床(VPM)のニューロンが、皮質感覚野からの下行性投射にどのような影響を受けるか調べた実験(Hirai et al., 2018*)では、皮質-視床投射ニューロンが視床ニューロンの静止膜電位を調整することによって、感覚入力に対する視床ニューロンの反応特性モードをダイナミックに変化させていることがわかった。この皮質視床投射は、皮質の内的状態に応じて、上行性感覚情報処理の過程を修飾する機能として都合がよいことが考えられる。

現在投稿中の論文(Furuta et al., 査読中*)では、ヒゲの根元にある末梢受容器において、その解剖学的構築と個々の末梢神経の反応方向選択性との間にある関係性を明らかにした。



単一ニューロンに対するプラスミド導入標識 (Shibata et al., 2018より)



Furuta et al., 査読中より

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 22 件)

1. Gutierrez-Mecinas M, Bell AM, Shepherd F, Polgár E, Watanabe M, Furuta T, Todd AJ. Expression of cholecystinin by neurons in mouse spinal dorsal horn.. *The Journal of comparative neurology*. 2019 年 2 月, . 10.1002/cne.24657 査読あり
2. Gutierrez-Mecinas M, Davis O, Polgár E, Shahzad M, Navarro-Batista K, Furuta T, Watanabe M, Hughes DI, Todd AJ. Expression of Calretinin Among Different Neurochemical Classes of Interneuron in the Superficial Dorsal Horn of the Mouse Spinal Cord.. *Neuroscience*. 2019 年 2 月, 398 171-181. 10.1016/j.neuroscience.2018.12.009 査読あり
3. Kaneshige M, Shibata K, Matsubayashi J, Mitani A, Furuta T. A Descending Circuit Derived From the Superior Colliculus Modulates Vibrissal Movements. *Front. Neural Circuits*. 2018 年 11 月, 12 100. 10.3389/fncir.2018.00100 査読あり
4. Shibata KI, Tanaka T, Hioki H, Furuta T. Projection Patterns of Corticofugal Neurons Associated with Vibrissa Movement.. *eNeuro*. 2018 年 9 月, 5. 10.1523/ENEURO.0190-18.2018 査読あり
5. Tsutsumi Y, Tachibana Y, Sato F, Furuta T, Ohara H, Tomita A, Fujita M, Moritani M, Yoshida A. Cortical and Subcortical Projections from Granular Insular Cortex Receiving Orofacial Proprioception.. *Neuroscience*. 2018 年 9 月, 388 317-329. 10.1016/j.neuroscience.2018.07.047 査読あり
6. Ikenoue E, Akhter F, Tsutsumi Y, Sato F, Ohara H, Uchino K, Furuta T, Tachibana Y, Yoshida A. Transcortical descending pathways through granular insular cortex conveying orofacial proprioception.. *Brain research*. 2018 年 5 月, 1687 11-19. 10.1016/j.brainres.2018.02.033 査読あり
7. Hirai D, Nakamura KC, Shibata KI, Tanaka T, Hioki H, Kaneko T, Furuta T. Shaping somatosensory responses in awake rats: cortical modulation of thalamic neurons.. *Brain structure & function*. 2018 年 3 月, 223 851-872. 10.1007/s00429-017-1522-z 査読あり
8. Kaji S, Maki T, Kinoshita H, Uemura N, Ayaki T, Kawamoto Y, Furuta T, Urushitani M, Hasegawa M, Kinoshita Y, Ono Y, Mao X, Quach TH, Iwai K, Dawson VL, Dawson TM, Takahashi R. Pathological Endogenous α -Synuclein Accumulation in Oligodendrocyte Precursor Cells Potentially Induces Inclusions in Multiple System Atrophy.. *Stem cell reports*. 2018 年 2 月, 10 356-365. 10.1016/j.stemcr.2017.12.001 査読あり
9. Kuramoto E, Iwai H, Yamanaka A, Ohno S, Seki H, Tanaka YR, Furuta T, Hioki H, Goto T. Dorsal and ventral parts of thalamic nucleus submedius project to different areas of rat orbitofrontal cortex: A single neuron-tracing study using virus vectors.. *The Journal of comparative neurology*. 2017 年 12 月, 525 3821-3839. 10.1002/cne.24306 査読あり
10. Boyle KA, Gutierrez-Mecinas M, Polgár E, Mooney N, O'Connor E, Furuta T, Watanabe M, Todd AJ. A quantitative study of neurochemically defined populations of inhibitory interneurons in the superficial dorsal horn of the mouse spinal cord.. *Neuroscience*. 2017 年 11 月, 363 120-133. 10.1016/j.neuroscience.2017.08.044 査読あり
11. Gutierrez-Mecinas M, Bell AM, Marin A, Taylor R, Boyle KA, Furuta T, Watanabe M, Polgár E, Todd AJ. Preprotachykinin A is expressed by a distinct population of excitatory neurons in the mouse superficial spinal dorsal horn including cells that respond to noxious and pruritic stimuli.. *Pain*. 2017 年 3 月, 158 440-456. 10.1097/j.pain.0000000000000778 査読あり
12. Sohn J, Takahashi M, Okamoto S, Ishida Y, Furuta T, Hioki H. A Single Vector Platform for High-Level Gene Transduction of Central Neurons: Adeno-Associated Virus Vector Equipped with the Tet-Off System.. *PloS one*. 2017 年, 12 e0169611. 10.1371/journal.pone.0169611 査読あり
13. Kuramoto E, Pan S, Furuta T, Tanaka YR, Iwai H, Yamanaka A, Ohno S, Kaneko T, Goto T, Hioki H. Individual Mediodorsal Thalamic Neurons Project to Multiple Areas of the Rat Prefrontal Cortex: A Single Neuron-Tracing Study Using Virus Vectors.. *The Journal of comparative neurology*. 2016 年 6 月, 525 166-185. 10.1002/cne.24054 査読あり
14. Mochizuki Y, Onaga T, Shimazaki H, Shimokawa T, Tsubo Y, Kimura R, Saiki A, Sakai Y, Isomura Y, Fujisawa S, Shibata K, Hirai D, Furuta T, Kaneko T, Takahashi S, Nakazono T, Ishino S, Sakurai Y, Kitsukawa T, Lee JW, Lee H, Jung MW, Babul C, Maldonado PE, Takahashi K, Arce-McShane FI, Ross CF, Sessle BJ, Hatsopoulos NG, Brochier T, Riehle A, Chorley P, Grün S, Nishijo H, Ichihara-Takeda S, Funahashi S, Shima K, Mushiake H, Yamane Y, Tamura H, Fujita I, Inaba N, Kawano K, Kurkin S, Fukushima K, Kurata K, Taira M, Tsutsui K, Ogawa T, Komatsu H, Koida K, Toyama K, Richmond BJ, Shinomoto S. Similarity in Neuronal Firing Regimes across Mammalian Species.. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2016 年 5 月, 36 5736-

5747. 10.1523/JNEUROSCI.0230-16.2016 査読あり
15. Deschênes M, Takatoh J, Kurnikova A, Moore JD, Demers M, Elbaz M, Furuta T, Wang F, Kleinfeld D. Inhibition, Not Excitation, Drives Rhythmic Whisking.. *Neuron*. 2016 年 4 月, 90 374-387. 10.1016/j.neuron.2016.03.007 査読あり
 16. Gutierrez-Mecinas M, Furuta T, Watanabe M, Todd AJ. A quantitative study of neurochemically defined excitatory interneuron populations in laminae I-III of the mouse spinal cord.. *Molecular pain*. 2016 年, 12. 10.1177/1744806916629065 査読あり
 17. Porrero C, Rodríguez-Moreno J, Quetglas JI, Smerdou C, Furuta T, Clascá F. A Simple and Efficient In Vivo Non-viral RNA Transfection Method for Labeling the Whole Axonal Tree of Individual Adult Long-Range Projection Neurons.. *Frontiers in neuroanatomy*. 2016 年, 10 27. 10.3389/fnana.2016.00027 査読あり
 18. Kuramoto E, Ohno S, Furuta T, Unzai T, Tanaka YR, Hioki H, Kaneko T. Ventral Medial Nucleus Neurons Send Thalamocortical Afferents More Widely and More Preferentially to Layer 1 than Neurons of the Ventral Anterior-Ventral Lateral Nuclear Complex in the Rat.. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*. 2013 年 8 月, 25 221-235. 10.1093/cercor/bht216 査読あり
 19. Fujiyama F, Nakano T, Matsuda W, Furuta T, Udagawa J, Kaneko T. A single-neuron tracing study of arkypallidal and prototypic neurons in healthy rats.. *Brain structure & function*. 2015 年 12 月, . 10.1007/s00429-015-1152-2 査読あり
 20. Nakamura H, Hioki H, Furuta T, Kaneko T. Different cortical projections from three subdivisions of the rat lateral posterior thalamic nucleus: a single-neuron tracing study with viral vectors.. *The European journal of neuroscience*. 2015 年 5 月, 41 1294-1310. 10.1111/ejn.12882 査読あり
 21. Matthews DW, Deschênes M, Furuta T, Moore JD, Wang F, Karten HJ, Kleinfeld D. Feedback in the brainstem: an excitatory disynaptic pathway for control of whisking.. *The Journal of comparative neurology*. 2015 年 4 月, 523 921-942. 10.1002/cne.23724 査読あり
 22. Tonomura S, Ebara S, Bagdasarian K, Uta D, Ahissar E, Meir I, Lampl I, Kuroda D, Furuta T, Furue H, Kumamoto K. Structure-function correlations of rat trigeminal primary neurons: Emphasis on club-like endings, a vibrissal mechanoreceptor.. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and biological sciences*. 2015 年, 91 560-576. 10.2183/pjab.91.560 査読あり

〔学会発表〕(計 13 件)

1. Projection patterns of corticofugal neurons associated with vibrissa movement. ポスター, Takahiro Furuta, Ken-ichi Shibata, Takuma Tanaka, Hiroyuki Hioki, 第 123 回日本解剖学会全国学術集会, 日本医科大学, 2019/3/28, 国内
4. Cortico-cortical projection to the primary somatosensory cortex working for trigeminal sensory processing. ポスター, Takahiro Furuta, Ken-ichi Shibata, Aya Takenaka, Atsushi Yoshida, 第 124 回日本解剖学会全国学術集会, 朱鷺メッセ, 2019/3/27, 国内
3. Cortico-thalamic reciprocal circuit working for trigeminal sensory processing. シンポジウム口頭, Takahiro Furuta, 第 92 回日本薬理学会年会, 大阪国際会議場, 2019/3/16, 国内
2. Projection patterns of corticofugal neurons associated with vibrissa movement. ポスター, Takahiro Furuta, Ken-ichi Shibata, Atsushi Yoshida, 第 60 回歯科基礎医学会学術大会, 九州大学, 2018/9/5, 国内
5. 古田貴寛, 金子武嗣, 脊髄へ投射する大脳皮質運動野ニューロンの皮質内における軸索形態. 第 122 回日本解剖学会全国学術集会 2017 年 3 月 長崎大学坂本キャンパス
6. 兼重美希, 松林潤, 柴田憲一, 三谷章, 古田貴寛, 上丘からラットのヒゲ運動制御に影響を及ぼす投射先の検討. 第 122 回日本解剖学会全国学術集会 2017 年 3 月 長崎大学坂本キャンパス
7. 古田貴寛, Yang ET Anne, 榎原智美, 宮崎直幸, 村田和義, 平井大地, 柴田憲一, 金子武嗣, Hartmann JZ Mitra, Neural and mechanical contributions to primary afferent responses in the rat vibrissal system: a window into tactile encoding in the somatosensory periphery. 第 39 回日本神経科学大会 2016 年 7 月 パシフィコ横浜
8. 柴田憲一, 田中琢真, 金子武嗣, 古田貴寛, Correlation between the motor coding and axonal arborization of layer 5 neurons in rat motor cortex. 第 39 回日本神経科学大会 2016 年 7 月 パシフィコ横浜
9. サテライトシンポジウム講演, 柴田憲一, 田中琢真, 金子武嗣, 古田貴寛, 「運動皮質の投射回路構造と情報コーディング」第 121 回 日本解剖学会総会・全国学術集会, 2016 年 3 月 28 日-30 日, ビッグパレットふくしま
10. サテライトシンポジウム講演, 古田貴寛, 「新しくなった神経解剖懇話会」第 121 回 日本解

- 剖学会総会・全国学術集会，2016年3月28日-30日，ビッグパレットふくしま
11. D HIRAI, KI SHIBATA, KC NAKAMURA, T TANAKA, H HIOKI, T KANEKO, T FURUTA. Spatiotemporal dynamics of sensory processing in the rat whisker tactile system. Neuroscience 2015 Society for Neuroscience, 2015 October, Chicago
 12. 柴田憲一, 古田貴寛, 田中琢真, 平井大地, 金子武嗣 Architecture of whisker movement related neurons in rat primary motor cortex. 第38回日本神経科学大会 2015年7月 神戸国際会議場・神戸国際展示場
 13. 平井大地, 柴田憲一, 中村公一, 田中琢真, 日置寛之, 金子武嗣, 古田貴寛 Cortical control of intrathalamic recurrent activity in the somatosensory system of rodents. 第38回日本神経科学大会 2015年7月 神戸国際会議場・神戸国際展示場

〔図書〕(計 1件)

古田貴寛 . (2017年出版予定) 体性感覚 ガイトン生理学 (原著 13版) 石川義弘、岡村康司、尾仲達史、河野憲二 (監修), エルゼビア・ジャパン, 東京, (原著: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 13E. Hall J, Elsevier, Amsterdam, Netherlands)

〔その他〕

ホームページ等

Vibrissal mechanoreceptors.

Satomi Ebara, Takahiro Furuta, Kenzo Kumamoto

Scholarpedia 12(3) 32372 2017年

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：田中 琢真

ローマ字氏名：Takuma Tanaka

所属研究機関名：滋賀大学

部局名：データサイエンス研究科

職名：准教授

研究者番号 (8桁): 40526224

(2)研究協力者

研究協力者氏名：日置 寛之

ローマ字氏名：Hiroyuki Hioki

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、研究者個人に帰属されます。