

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 25 年 6 月 10 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22500573

研究課題名（和文）運動が視覚認知機能に及ぼす影響とその脳内メカニズムの解明

研究課題名（英文）Effect of exercise on visual cognitive function and its brain mechanism

研究代表者

七五三木 聡 (SHIMEGI SATOSHI)

大阪大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：20271033

研究成果の概要（和文）：

ヒトやげっ歯類などの研究から、運動が種々の認知機能を向上させることがわかってきた。しかし、その神経メカニズムは明らかになっていない。運動はさまざまな神経修飾因子の脳内濃度を変化させることが知られており、それらの神経修飾因子が認知に関わる情報処理機能を促進させている可能性がある。そこで、神経修飾因子の一つであるアセチルコリンが、視覚認知機能に必須な一次視覚野（V1 野）の視覚応答に及ぼす修飾効果をサルおよびラットを用いて神経薬理学的手法により検討した。結果は以下のように要約される。①アセチルコリンは、サルの V1 ニューロンの視覚応答を主に促進的に修飾する、②ラットでは促進と抑制がほぼ同程度に観察される、③各刺激コントラストに対する応答を元々の応答強度に比例して増加あるいは減少させる応答ゲインコントロールによって、刺激コントラスト-視覚応答曲線を変化させる、④促進性および抑制性の修飾効果のいずれもムスカリン性受容体が強く関わっていること、⑤ラット V1 では高次視覚領野へ情報を送る 2/3 層ニューロンで抑制が優位であり、皮質下領域へ情報を送る 5 層ニューロンでは促進が優位になる。このことから、アセチルコチンは並列階層的に行われる視覚情報処理の経路毎に異なる反応修飾効果をもたらしていることが予想される。大脳皮質のアセチルコリンは大脳基底核の下にある前脳基底部のマイネルト核のコリン作動性ニューロンを起源しており、それらのニューロンが大脳全域に分布していることから脳全体の活動調節などに関わることが考えられてきた。本研究は、アセチルコリンが各皮質領野において、これまで考えられてきた以上に細やかで特異性の高い神経活動調節を行うことを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

Physical exercise has been reported to improve several kinds of cognitive function in human and rodents, but the underlying neuronal mechanisms remain unknown. Since the levels of cortical neuromodulators are increased during exercise, it is possible that the effect of exercise on cognitive function is mediated via the neuromodulators. To examine the possibility, I tested the effect of acetylcholine (ACh) on the visual response of neurons in the early visual cortex (V1) of monkey and rat. The present results are summarized as follows: 1) in monkey V1, ACh dominantly facilitated the visual responses, 2) in rat V1, ACh caused response facilitation and suppression with approximately the same frequency, 3) ACh caused a response gain control, by which the amplitude of contrast-response function but not the shape was changed, 4) muscarinic ACh receptors were responsible for the ACh's effect, 5) ACh predominantly suppressed layers 2/3 neurons but facilitated layer

5 neurons, which projects to the higher order visual area and to subcortical areas, respectively. The present study suggests that ACh more distinctly and finely controls visual information processing than previously thought.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	400,000	120,000	520,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学 スポーツ科学

キーワード：感覚・知覚

1. 研究開始当初の背景

アセチルコリンが一次視覚野の視覚応答を修飾することはわかってきた。しかし、大脳皮質のアセチルコリンは大脳基底核の下にある前脳基底部のマイネルト核のコリン作動性ニューロンを起源しており、それらのニューロンが大脳全域に分布していることから脳全体の活動調節などに関わることが考えられてきた。

2. 研究の目的

運動効果のメディエーターとして期待される神経修飾因子（アドレナリン・アセチルコリン・ドーパミン）が初期視覚情報処理に及ぼす影響を、電気生理学的・神経薬理学的手法を用いて、視覚野における単一ニューロン活動の修飾効果として明らかにすることが本研究の目的である。

3. 研究の方法

サル及びラットを麻酔し、一次視覚野から細胞外単一神経活動記録を行う。記録電極に接着してある薬物管からアセチルコリン受容体のアゴニストおよびアンタゴニストを電気泳動法あるいは浸潤法により投与する。視覚刺激として正弦波状に輝度変化する縞刺激を用い、様々な刺激コントラストをテストすることで、刺激コントラスト-反応曲線を作成し、アセチルコリンの視覚応答ゲイン調節機構の特性を明らかにする。

4. 研究成果

運動は、さまざまな神経修飾因子の脳内濃度を変化させることが知られている。そこで、神経修飾因子の一つであるアセチルコリンが、サル視覚皮質（一次視覚野、V1野）の視覚応答に及ぼす修飾効果を神経薬理学的手法により検討した。サルを麻酔・不動化し、V1野から単一ニューロン活動記録を行った。サル眼前に設置したCRTディスプレイ上のニューロンの受容野位置に円形グレーティング刺激を提示し、視覚応答を記録した。基本的な受容野特性を決定後、神経活動記録用の電極に貼り付けてあるガラス管よりアセチルコリンを微小イオン泳動投与方法により記録細胞へ直接局所投与することで、視覚応答に対するアセチルコリンの修飾作用を調べた。その結果、アセチルコリンの主たる効果は、応答を増加させる促通効果であることがわかった。そこで、視覚刺激の入力強度に相当する刺激コントラストを変化させた時の視覚応答を「刺激コントラスト-視覚応答曲線」として関数化し、アセチルコリンがこの関数をどのように変化させるのかを検討した。その結果、促通効果が観察されたほとんどのニューロンにおいて、アセチルコリン

はその関数の形そのものを変えずに、各刺激コントラストに対する応答を増加させる応答ゲインコントロールと呼ばれる調節で促通効果を引き起こすことがわかった。

アセチルコリンによる反応促通作用の神経メカニズムを検討するために、受容体拮抗薬（アンタゴニスト）同時投与実験を行った。その結果、アセチルコリンの促通性修飾効果はムスカリン性受容体アンタゴニストによって強く拮抗されたが、完全に拮抗されるニューロンは少なく、残りの効果はニコチン性受容体アンタゴニストによって消失した。このように、促通性の応答ゲインコントロールには2種類の異なる受容体が関与していることが明らかになった。また、視床から入力を受ける4層では、その他の層に比べてニコチン性受容体の貢献度が高いこともわかった。これは、視床-皮質投射の神経終末にニコチン性受容体が強く発現していることを示した先行研究とよく一致している。一方、少数ながらも観察されるアセチルコリンの抑制性修飾効果を詳細に解析すると、その効果も刺激コントラスト-視覚応答曲線の応答ゲインを下げる応答ゲインコントロールであること、また、その効果はムスカリン性受容体のみによって媒介されていることが明らかになった。

視覚応答修飾効果は、記録したニューロンへの直接効果だけでなく、近傍の抑制性細胞への効果を反映した間接効果の両方が考えられる。そこで、神経活動記録中に得られたスパイク波形をもとに、興奮性(RS)ニューロンと抑制性(FS)ニューロンに分類しアセチルコリンの効果を検討したが、両タイプのニューロンともアセチルコチンの影響を受け、また、両タイプ間でその効果に違いは見いだせなかった。

生理的状態下においてアセチルコリンは、

大脳皮質の広い範囲に放出されるため、V1全域がその影響を受けることになる。そのため、アセチルコチンの視覚応答修飾効果の作用機序はネットワークレベルで考える必要がある。しかし、微小イオン泳動投与方法による局所的投与およびV1の面積が広いサルでは、この点を明らかにすることができない。そこでラットを用いて検討することにした。アセチルコリン投与方法として微小イオン泳動投与方法と浸潤法の2種類の方法を用いた。

浸潤法では、V1野の硬膜を剥離し、露出した脳表にアセチルコリン溶液を直接滴下することで、拡散によりアセチルコリンをV1野の広い範囲に浸潤させた。アセチルコリンの反応修飾効果は細胞ごとに異なり、促通性および抑制性の両方の効果が観察された。それらのアセチルコリン効果は、サルV1の結果と同様に、いずれも刺激のコントラストに比例しており、コントラスト-反応強度関数の形そのものを変えずに、各刺激コントラストに対する応答を増加あるいは減少させる応答ゲインコントロール調節であることがわかった。また、修飾効果の出現頻度に大脳皮質層構造との関連性がみられ、高次視覚野へ投射する浅層では抑制性効果が、一方、皮質下領域へ投射する深層では促通性効果が高頻度に観察された。このような層特異的な修飾効果のバイアスは、微小イオン泳動投与方法によるアセチルコリン投与時にはみられなかった。そのため、アセチルコチンが各皮質領野の広範囲に影響することで、並列階層的に行われる視覚情報処理の経路毎に異なる反応修飾効果をもたらしている可能性が示唆された。

大脳皮質のアセチルコリンは大脳基底核の下にある前脳基底部のマイネルト核のコリン作動性ニューロンを起源しており、それらのニューロンが大脳全域に分布している

ことから脳全体の活動調節などに関わることが考えられてきた。本研究は、アセチルコリンが各皮質領野において、これまで考えられてきた以上に細やかで特異性の高い神経活動調節を行うことを明らかにした。

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 4 件)

1 Soma S, Shimegi S, Suematsu N, Sato H (2013) Cholinergic modulation of response gain in the rat primary visual cortex. *Sci Rep* 3:1138. doi: 10.1038/srep01138

2 Kimura A, Shimegi S, Hara S, Okamoto M, Sato H (2013) Role of GABAergic inhibition in shaping the spatial frequency tuning of neurons and its contrast dependency in the dorsal lateral geniculate nucleus of cat. *Eur J Neuroscience* 37:1270-1283

3 Soma S, Shimegi S, Osaki H, and Sato H (2012) Cholinergic modulation of response gain in the primary visual cortex of the macaque. *J Neurophysiology* 107: 283-291

4 Ishikawa A, Shimegi S, Kida H, and Sato H (2010) Temporal property of spatial frequency tuning of surround suppression in the primary visual cortex of the cat. *Eur J Neuroscience* 31: 2086-2100

[学会発表] (計 7 件)

1 七五三木聡、木村晃大、原真一郎、相馬祥吾、佐藤宏道 「初期視覚系における広域視野情報の統合機序」、『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』2012 年 3 月 19-31 日、長野県松本文化会館

2 木村晃大、七五三木聡、原 真一郎、岡本 正博、佐藤 宏道 「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』、2011 年 9 月 14-17 日、パシフィコ横浜

3 Akihiro Kimura, Satoshi Shimegi, Shin-ichiro Hara, Masahiro Okamoto, and Hiromichi Sato 「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」, 『The Neuroscience 2010, The 40th annual meeting of society for neuroscience』, Oct 13-17, San Diego Convention Center, San Diego, CA, USA

4 Shogo Soma, Satoshi Shimegi, Hironobu Osaki, Akihiro Kimura, Tomoyuki Naito, Shin-ichiro Hara, and Hiromichi Sato 「Response gain control by acetylcholine of the macaque monkey primary visual cortex」, 『The Neuroscience 2010, The 40th annual meeting of society for neuroscience』, Oct 13-17, San Diego Convention Center, San Diego, CA, USA

5 Satoshi Shimegi, Akihiro Kimura, Shin-ichiro Hara, Masahiro Okamoto, Hiromichi Sato 「GABAergic and non-GABAergic mechanisms on the surround suppression in the cat lateral geniculate nucleus」, 『The Neuroscience 2010, The 40th annual meeting of society for neuroscience』, Oct 13-17, San Diego Convention Center, San Diego, CA, USA

6 七五三木聡、木村晃大、原真一郎、岡本正博、佐藤宏道 「ネコ外側膝状体ニューロンの受容野周囲抑制に果たす GABA 受容体サブタイプの役割」、『第 33 回日本神経科学大会(Neuro2010)』、2010 年 9 月 2-4 日、神戸コンベンションセンター

7 相馬祥吾、尾崎弘展、木村晃大、内藤智之、原真一郎、七五三木聡、佐藤宏道、「サル一次視覚野ニューロンの応答強度に対するコリン作動性修飾」、『第 87 回日本生理学会大会』、岩手、2010 年 5 月 19-21 日、盛岡市民文化ホール、いわて県民情報交流センター

6. 研究組織

(1) 研究代表者

七五三木 聡 (SHIMEGI SATOSHI)
大阪大学・医学系研究科・准教授
研究者番号：20271033

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：