

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 1 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500460

研究課題名(和文)初期視覚系の神経回路に関する定量的評価と受容野特性の形成メカニズム

研究課題名(英文)A quantitative analysis of the structure and the receptive field properties of the early visual system

研究代表者

佐藤 宏道(SATO, HIROMICHI)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：50154092

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文): 視覚系ニューロンの受容野刺激に対する反応は、受容野内外の刺激がもつ図形特徴の關係に依存して強度が変化する(刺激文脈依存的反応修飾)。これは脳が状況に依存して情報処理を最適化する現象であり、このメカニズムを解明することは脳の機能構築原理を理解する上で重要である。以下の点についてネコの初期視覚系(網膜-外側膝状体-一次視覚野)で実験的検討を行い、有意義な結果を得た。

1) 刺激文脈依存性は、網膜の段階から見られ、ステージが進むにつれて明瞭になった。2) 活動相関を示したニューロンからなる神経回路で、刺激文脈依存性は共通性が見られた。3) この性質はボトムアップ、トップダウン双方の制御を示唆した。

研究成果の概要(英文): The response magnitudes of neurons in the early visual system, i.e., retina-LGN-V1, is modulated according to the figural-properties of visual stimuli within and outside the receptive field (contextual modulation). To clarify the circuit mechanism of the contextual modulation, I conducted electrophysiological analysis using anesthetized cats. The results are summarized as follows; 1) The contextual modulation started from the retina and became stronger in the further stages. 2) In the neural circuit showing a functional connection, exhibiting the firing correlation, neurons in the different processing stages shared similar stimulus-tuning properties for the modulation. And, 3) The results so far suggested both bottom-up and top-down mechanisms.

研究分野：視覚神経科学

キーワード：初期視覚系 刺激文脈依存的反応修飾 網膜神経節細胞 外側膝状体 一次視覚野 古典的受容野 受容野周囲抑制 刺激特徴選択性

1. 研究開始当初の背景

高等哺乳類の視覚系では、形態視と運動・空間視の並列処理経路によって視覚環境の情報を処理しているが、この並列処理は網膜の段階において神経節細胞の機能的・形態的分化として始まっている。網膜-外側膝状体(LGN)→一次視覚野(V1)という初期視覚投射経路において、段階が進むにつれて受容野は大きくなり、またV1ニューロンの受容野は明瞭な刺激特徴選択性(形、方位選択性、空間周波数選択性、受容野周囲抑制、コントラスト感度等)を示すことがよく知られている。これまでの通説では、初期視覚系受容野の機能特性が作られるためには、大脳皮質内の神経回路の役割が特に重視されてきた(Sompolinski and Shapley, 1997)。

他方で、初期視覚系の機能分化として、ネコにおいてはX系とY系、霊長類では小細胞系と大細胞系が、それぞれ、形態視情報、運動・空間視情報の処理経路の元になっていると考えられている。従来は網膜神経節細胞とLGN中継細胞間の結合は発散比、収束比共に小さく、LGNは網膜からの信号を大脳皮質に単純に中継し、受容野特性においても網膜とLGNには差がないと考えられていた。しかし、近年、網膜-LGN間、LGN-V1間の結合にはかなりの多様性と系による差があることが報告され(Alonso et al., 2006)、また最近我々はネコのLGNにおいて、方位選択性や、空間周波数選択性、さらには受容野周囲の刺激配置に依存した合目的性を備えた反応修飾などV1で顕在化すると考えられていた反応特性がLGNの段階で既に生じていることを見出している(Naito et al., 2007; Ishikawa et al., 2010)。

これまで網膜神経節細胞やLGN細胞の応答特性に関する研究は多数あるが、網膜-LGN-V1の受容野構造および受容野特性の変化が、いかなる発散的・収束的神経結合によるのかを定量的に計測した研究はない。従って、初期視覚系の受容野構造と機能特性を作り出す神経回路の実態を、高精度の電気生理学的手法を用いて定量的に解明することが、脳の機能構築原理の理解に重要であると考え、本研究案に至った。

2. 研究の目的

本研究では、ネコを用いた視覚生理実験を行い、初期視覚系の各ステージ(網膜-外側膝状体→一次視覚野)間のニューロン活動を同時記録する。ニューロン活動の時系列の相互相関解析(cross-correlation)法による神経結合解析と、各種視覚刺激を用いた逆相関(reverse correlation)法による受容野解析を行い、神経結合と受容野の関係についての定量的データを得る。これにより初期視覚系の各ステージ間の神経回路の実態と受容野構造・特性の複雑化および多様化のメカニズムを総合的に解明することを目的とした。

3. 研究の方法

麻酔・非動化したネコを用いて視覚生理実験を行い、網膜神経節細胞と外側膝状体細胞間、外側膝状体細胞と一次視覚野細胞間の単一ニューロン活動を同時記録し、スパイク発火の相互相関解析(cross-correlation analysis)により機能的結合関係を確認する。機能的結合関係を有するニューロンペアについて2次元ホワイトノイズのランダム呈示によって誘発されるスパイク応答の逆相関(reverse correlation)を計算し、受容野構造を調べる。その上で、傾き、空間周波数、大きさ、コントラストなど様々のパラメータを可変とするサイン波状グレーティング刺激を用いた逆相関法により、受容野の時空間特性の関係を明らかにする。これにより網膜-外側膝状体→一次視覚野の投射経路における機能的神経結合様式を定量的に解明する。

更に、サイン波状に輝度変化するグレーティングパッチを刺激に用い、線の傾き(方位)、空間周波数、サイズ、コントラストを可変としてランダム呈示する逆相関法(subspace mapping法)(Nishimoto et al., 2005)により、ニューロンの各刺激パラメータに対するチューニングを調べ、RGC-LGN-V1間の対応関係を調べる。これによって推定される線形受容野応答と受容野内外の時空間ダイナミクスによって生じる非線形修飾の関係がステージを経る毎にどう変化していくのかを明らかにする。これにより、受容野の構造と性質がどのような原理で統合的・合目的に形成されていくのかを解明する。

以上により、初期視覚系の神経回路がいかなる結合関係を持って構造化されているのかを総合的かつ定量的に解明し、その成果を学会および論文において公表する。

申請者佐藤宏道は長年にわたり一次視覚野、外側膝状体における神経生理・薬理学研究に実績があり、その研究チームは逆相関法および相互相関解析法を用いた受容野特性の研究に習熟している。連携研究者の澤井元(大阪大学准教授)は網膜神経節細胞の生理実験において優れた実績があり、本申請に記載した、実験技術、解析法については十分な準備がなされている。

4. 研究成果

(1) 平成24年度

麻酔・非動化したネコを実験対象として、網膜神経節細胞と外側膝状体ニューロン、外側膝状体ニューロンと一次視覚野ニューロンの単一ニューロン活動の同時記録を行い、受容野が重なり合うニューロンペアで活動相互相関解析を行った。これにより機能的結合関係が確認されたニューロンペアについて、2次元ホワイトノイズ刺激による受容野の時空間構造の可視化、刺激方位・空間周波数・サイズを可変としたサブスペース刺激による受容野特性の解析を行った。当該年度には特に

網膜と外側膝状体間の機能的神経回路の解析を進め、以下の様な重要な結果を得た。

1) 網膜神経節細胞、外側膝状体細胞ともに受容野は楕円形の構造であり、中心窩方向に向いていた。2) 受容野が重なり合い、ONまたはOFFの反応サインが共通のニューロン間で同様の方位に選択性を示す例が多かった。3) 反応サインが逆のニューロンペアでは、空間的に離れた位置に受容野が見られた。4) 網膜神経節細胞の受容野の時間構造は外側膝状体細胞のそれと極めて強い相関を示したが、外側膝状体ニューロンの反応時間幅は網膜神経節細胞のそれよりも有意に長かった。

これらの結果は、外側膝状体細胞が示す刺激方位選択的な応答特性が、網膜神経節細胞由来の楕円形の受容野構造を反映したものであり、外側膝状体レベルでの入力収束によって、方位チューニングおよび空間周波数チューニングが先鋭化していることが示唆された。この成果は、従来の初期視覚系の受容野構造に関する理解を一新するものであり、極めて重要である。

(2) 平成 25 年度

麻酔・非動化したネコを実験動物として、網膜神経節細胞と外側膝状体間、外側膝状体と大脳皮質一次視覚野間でニューロン活動を電気生理学的に同時記録し、活動相関と視覚応答特性を比較検討した。視野上で受容野が重なり合うニューロングループについて反応スパイクの相互相関解析、2次元ホワイトノイズ刺激による受容野の時空間構造の可視化、刺激方位、空間周波数、刺激位相に対するチューニングを比較した。

H25年度は特に外側膝状体と一次視覚野の機能的結合の実態に関する解析を進めた。ニューロン活動はマルチユニット活動を対象とした。外側膝状体と一次視覚野の機能的結合を決める要因として、刺激方位に対するチューニングの類似性が上げられる。また、一次視覚野では、外側膝状体からの低空間周波数にチューニングした入力を、高空間周波数側にシフトさせるメカニズムが働いていることが示唆された。

これらの結果はネコの網膜-視床-視覚野という初期視覚系において、視覚情報の性質を抽出するための受容野がどのように形成されているのかを定量的に解明するものであり、極めて重要な成果と言える。これらについては国内外の学会で公表すると共に、英文原著論文として国際専門誌に公表した。

(3) 平成 26 年度

麻酔・非動化したネコを実験動物として、網膜神経節細胞と外側膝状体間、外側膝状体と大脳皮質一次視覚野間でニューロン活動を電気生理学的に同時記録し、活動相関と視覚応答特性を比較検討した。視野上で受容野が重なり合うニューロングループについて

反応スパイクの相互相関解析、2次元ホワイトノイズ刺激による受容野の時空間構造の可視化、刺激方位、空間周波数、刺激位相に対するチューニングを比較した。

H25年度は特に外側膝状体と一次視覚野の機能的結合の実態に関する解析を進めた。ニューロン活動はマルチユニット活動を対象とした。外側膝状体と一次視覚野の機能的結合を決める要因として、刺激方位に対するチューニングの類似性が上げられる。また、一次視覚野では、外側膝状体からの低空間周波数にチューニングした入力を、高空間周波数側にシフトさせるメカニズムが働いていることが示唆された。

これらの結果はネコの網膜-視床-視覚野という初期視覚系において、視覚情報の性質を抽出するための受容野がどのように形成されているのかを定量的に解明するものであり、極めて重要な成果と言える。これらについては国内外の学会で公表すると共に、英文原著論文として国際専門誌に公表した。

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10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.* (査読あり) 107: 283-291. doi:10.1152/jn.00330.2011

2. Suematsu, N., Naito, T. and Sato, H. (2012) Relationship between orientation sensitivity and spatiotemporal receptive field structures of neurons in the cat lateral geniculate nucleus. *Neural Networks*, (査読あり) 35: 10-20, doi: 10.1016/j.neunet.2012.06.008

3. Kimura, A., Shimegi, S., Hara, S.-i., Okamoto, M. and Sato, H. (2013) Role of GABAergic inhibition on shaping the spatial frequency tuning of neurons in dorsal lateral geniculate nucleus of cat. *Eur. J. Neurosci.* (査読あり) 37 (8): 1270-1283, doi:10.1111/ejn.12149

4. Soma, S., Shimegi, S., Suematsu, N. and Sato, H. (2013) Cholinergic modulation of response gain in the rat primary visual cortex. *Scientific Reports*, (査読あり) 3:1138, doi: 10.1038/srep01138. Epub 2013 Jan 31.

5. Soma, S., Shimegi, S., Suematsu, N., Tamura, H. and Sato, H. (2013) Modulation specific and laminar-dependent effects of acetylcholine on visual responses in the rat primary visual cortex. *PLOS ONE*, (査読あり)

17) 8, e68430,
doi:10.1371/journal.pone.0068430 (2013).

6. Naito, T., Okamoto, M., Shimegi, S., Sadakane, O., Osaki, H., Hara, S.-i., Kimura, A., Ishikawa, A., Suematsu, N. and Sato, H. (2013) Effects of stimulus spatial frequency, size, and luminance contrast on orientation tuning of neurons in the dorsal lateral geniculate nucleus of cat *Neuroscience Research*, (査読あり) 77 (3): 143 – 154. doi:pii: S0168-0102(13)00194-6. 10.1016/j.neures.2013.08.009.

7. Suematsu, N., Naito, T., Miyoshi, T., Sawai, H. and Sato, H. (2013) Spatiotemporal receptive field structures in retinogeniculate connections of cat. *Frontiers in Systems Neuroscience*, (査読あり) 2013 Dec 9;7:103. doi: 10.3389/fnsys.2013.00103. eCollection 2013.

8. Naito, T., Kasamatsu, T. and Sato, H. (2014) Spike synchronization in cat primary visual cortex depends on similarity of surround suppression magnitude. *European Journal of Neuroscience*, (査読あり) 39(6):934-945. 2014 Mar;39(6):934-45. doi: 10.1111/ejn.12469

9. Shimegi, S., Ishikawa, A., Kida, H., Sakamoto, H., Hara, S.-I. and Sato, H. (2014) Spatiotemporal characteristics of surround suppression in the primary visual cortex and the lateral geniculate nucleus of cat. *Journal of Neurophysiology* (査読あり) 112(3):603-619. DOI: 10.1152/jn.00221.20122005.

10. Naito, T., Suematsu, N., Matsumoto, E. and Sato, H. Relative spatial frequency tuning of human perception and its contrast dependency. *Journal of Vision*, (査読あり) 14(13): 23, 1-12 doi: 10.1167/14.13.23

〔学会発表〕(計 26 件)

1. Sato, H., Suematsu, N., Naito, T., Miyoshi, T. and Sawai, H. (2013) Connection principles underlying the spatio-temporal receptive field structure of cat retinogeniculate pathway. IUPS, poster, Birmingham, UK. 2013.7.21 – 26.

2. Suematsu, N. Naito, T., Miyoshi, T., Sawai, H., Sato, H. (2013) Spatiotemporal Receptive Field Structures in the Retinogeniculate Connections of Cat. (poster) Society for Neuroscience, San Diego, 2013. 11.9 - 13

3. Sato, H. and Naito, T. (2013) Relationship

between the color coordinate of artworks in the HSV space and the subjective evaluation. (organizer: Zeki, S.) Beauty and Value, Berlin, poster, Germany, Oct. 15-16, 2013.

4. Naito, T., Suematsu, N., Miyoshi, T., Sawai, H. and Sato, H. (2013) The statistical computation underlying surface property perception in the cat primary visual cortex. Society for Neuroscience (Nanosymposium), San Diego, Nov.11, 2013.

5. Shimegi, Soma, S., Suematsu, N., Kimura, A., Sato, A., Yoshioka, D. and Sato, H. (2013) The neural representation of brightness and its temporal dynamics in the cat primary visual cortex. Society for Neuroscience (poster), San Diego, Nov.11, 9. – 13. 2013.

6. Soma, S., Shimegi, S., Suematsu, N., Mizuyama, R. and Sato, H. (2013) Functional role of acetylcholine in the primary visual cortex of rat. Society for Neuroscience (poster), San Diego, Nov.10, 2013

7. Suematsu, N., Naito, T., Miyoshi, T., Sawai, H. and Sato, H. (2013) Spatiotemporal receptive field structure in the retinogeniculate connections of the cat. Society for Neuroscience (poster), San Diego, Nov.13, 2013.

8. 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

9. 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

10. 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、2012.3.30

11. 内藤智之、末松尚史、三好智満、澤井元、佐藤宏道(2012)ネコ網膜神経節細胞及び外側膝状体における輝度コントラスト不変的

刺激方位チューニング (Contrast-invariant orientation tuning of retinal ganglion cells and neurons in the lateral geniculate nucleus of cat)、第 35 回日本神経科学大会、名古屋、2012.9.18-21

12. 末松尚史、内藤智之、三好智満、澤井元、佐藤宏道 (2012) ネコ外側膝状体ニューロンの楕円形受容野を形成する網膜-外側膝状体の機能的結合 (Retinogeniculate connection underlying the elliptical receptive fields of the cat lateral geniculate nucleus)、第 35 回日本神経科学大会、名古屋、2012.9.18-21

13. 相馬祥吾、七五三木聡、末松尚史、佐藤宏道 (2012) ラット一次視覚野におけるコリン作動性視覚応答調節 (Modulation of visual responses by acetylcholine in the rat primary visual cortex)、第 35 回日本神経科学大会、名古屋、2012.9.18-21

14. 末松尚史、内藤智之、三好智満、澤井元、佐藤宏道 (2012) ネコ外側膝状体ニューロンの楕円形受容野と網膜-外側膝状体間の機能的結合の関係、第 105 回近畿生理談話会、関西医科大学、守口市、2012.9.29

15. 内藤智之、末松尚史、三好智満、澤井元、佐藤宏道 (2012) ネコ網膜神経節細胞と外側膝状体ニューロンにおける刺激コントラストに依存しない方位選択性の形成メカニズム、第 105 回近畿生理談話会、関西医科大学、守口市、2012.9.29

117.

16. 末松尚史 (2012) Retinogeniculate connection and elliptical receptive fields of neurons in the cat lateral geniculate nucleus. 包括脳夏のワークショップ 2012、仙台、2012.7.24-27

17. Sato, A., Yoshioka, D., Soma, S., Suematsu, N., Shimegi, S., Sato, H. (2013) The neural representation of lightness in the cat primary visual cortex. (ネコ一次視覚野における明るさを表現するニューロン応答)、第 90 回日本生理学大会、東京、2013.3.28, poster

18. Yoshioka, D., Sato, A., Soma, S., Suematsu, N., Shimegi, S., Sato, H. (2013) Response-based suppression of the cat primary visual cortex. (2013) 第 90 回日本生理学大会、東京、2013.3.28, poster,

19. Soma, S., Suematsu N., Shimegi, S., Sato, H. (2013) A new efficient measurement of contrast sensitivity function in the behaving Long-Evans rat. 第 90 回日本生理学大会、東京、2013.3.28, poster

20. Naito, T., Suematsu, N., Miyoshi, T., Sawai, H. and Sato, H. (2013) Neurons in the cat primary visual cortex is selective for skewed-statistics-related surface properties of visual images. ポスター、第 36 回日本神経科学大会 (Neuro2013), 国立京都国際会館、京都、2013.6.20-23.

21. Soma, S., Shimegi, S., Suematsu, N. and Sato, H. (2013) Functional role of cholinergic system in the rat primary visual cortex ラット一次視覚野におけるコリン作動性システムの機能的役割、ポスター、第 36 回日本神経科学大会 (Neuro2013), 国立京都国際会館、京都、2013.6.20.

22. 内藤智之、末松尚史、三好智満、澤井元、佐藤宏道 (2013) ネコ外側膝状体および一次視覚野ニューロンの物体表面光沢感選択性、口演、第 106 回近畿生理学談話会、奈良県立医大、2013 年 11 月 2 日

23. Naito, T., Suematsu, N., Miyoshi, T., Sawai, H. and Sato, H. (2014) The temporal dynamics and underlying mechanisms of orientation tuning of neurons in the cat lateral geniculate nucleus. ポスター、脳と心のノメカニズム、第 14 回冬のワークショップ、ポスター、ルスツリゾート、北海道留寿都、2014.1.8 - 10

24. Miyoshi, T., Suematsu, N., Sawai, H., Naito, T. and Sato, H. (2014) Mechanism of receptive field generation in early visual pathway: simultaneous recording of retinal ganglion cells and lateral geniculate cells. 第 91 回日本生理学会 (ポスター)、鹿児島大学、鹿児島市、2014 年 3 月 16 - 18 日.

25. Suematsu, N., Naito, T., Miyoshi, T., Sawai, H., Sato, H. (2014) The Similarity of Receptive Field Properties in Connections between the Lateral Geniculate Nucleus and the Primary Visual Cortex of the Cat. 第 37 回日本神経科学大会 (Neuro2014)、パシフィコ横浜、横浜市、2014.9.11 - 13.

26. Kimura, A., Shimegi, S. and Sato, H. (2014) Underlying mechanisms of temporal shrinkage of receptive field of relay cells in the dorsal geniculate nucleus of the cat. (ネコ外側膝状体中継細胞における時間経過に伴う受容野縮小のメカニズム) 第 37 回日本神経科学大会 (Neuro2014)、パシフィコ横浜、横浜市、2014.9.11 - 13.

〔図書〕(計 1 件)

1. 佐藤宏道(2013)見続けるということ – アンドリュー・ワイエス–、近藤寿人(編)、芸術と脳 – 絵画と文学、時間と空間の脳科学–、pp.306-314、大阪大学出版会、大阪。

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

URL

<http://www.vision.hss.osaka-u.ac.jp/>

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

澤井 元 (Sawai, Hjime.)
大阪大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：20202103