

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 21 日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25350991

研究課題名(和文) アセチルコリンによる視覚情報処理修飾機構の解明

研究課題名(英文) The analysis of cholinergic modulations of the visual responsiveness

研究代表者

惣谷 和広 (Sohya, Kazuhiro)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 疾病研究第三部・室長

研究者番号：80415207

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、脳の覚醒効果の一つは、大脳皮質前脳基部からのコリン作動性ニューロンの活動が大脳皮質初期視覚野のGABAニューロンを介して興奮性ニューロンの活動を修飾することであるということを見出した。また、三次元空間におけるGABAニューロンの視覚応答評価系を構築し、興奮性ニューロンの特徴選択性反応におけるGABAニューロンの作用を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：In this study, I revealed that the effect of awakening is mediated mainly through the activation of GABAergic neurons, which modifies the visual responses of excitatory neurons. Also I developed the new method of GABAergic neuron activity in 3D space. Then I revealed that GABAergic interneurons form clusters to make their inhibitory function.

研究分野：神経生理学

キーワード：二光子レーザー走査型顕微鏡 カルシウムイメージング 大脳皮質視覚野 方位選択性 in vivo 視覚応答 蛍光タンパク質 抑制性ニューロン

1. 研究開始当初の背景

大脳皮質神経回路の動作制御機構を理解することは、脳の機能発現の原理を明らかにするために非常に重要であり、そのためには覚醒動物の脳神経回路網レベルの脳の機能解析をすることが必要である。

特に神経回路網内の抑制性ニューロンと興奮性ニューロン、グリア細胞を区別し、覚醒脳でのそれぞれのニューロン活動から、脳神経回路動作機序を理解することは覚醒脳の機能発現やその原理を理解するために非常に重要である。

近年、大脳皮質神経回路網の活動計測方法の発展により、今まで困難だった抑制性ニューロンと興奮性ニューロン、グリア細胞の活動の同時計測や活動制御が可能となってきた。

その中で本研究代表者は、覚醒下視覚野大脳皮質 2/3 層のニューロン軍の in vivo 二光子機能的カルシウムイメージング法によって、覚醒下と麻酔下における興奮性ニューロンと抑制性ニューロンの視覚応答性の違いについて解析を行ってきた。その結果、抑制性ニューロンが興奮性ニューロンの活動のタイミングや活動の大きさを修飾することによって、覚醒時の大脳皮質神経回路網の動作制御を行っているのではないかと考えられた。

2. 研究の目的

眠気や注意といった脳の内部状態は、覚醒脳の機能に大きく影響を与えることが知られており、脳の可塑性にも大きく作用することが知られている。

本研究代表者は、今まで、覚醒脳の大脳皮質神経回路網の動作制御機構を明らかにするため、in vivo 二光子励起機能的カルシウムイメージング法によって、麻酔下と覚醒下で、興奮性ニューロンと抑制性ニューロンの活動を同時に計測し、比較解析を行ってきた。

その結果、覚醒下では抑制性ニューロンの活動が促進することで覚醒脳の動作制御を行っていることが示唆された。しかしながら、覚醒下と麻酔下における抑制性ニューロンの活動の違いや視覚応答性の違いは脳のどこから誘導されるのかはわかっていなかった。

そこで、本研究では、この作用に従来から脳の覚醒回路として注目されているアセチルコリンが関与しているのではないのかと仮説を立て、覚醒脳の視覚情報処理修飾機構におけるアセチルコリンの作用を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

マウス大脳皮質初期視覚野神経回路網の活動を麻酔下と覚醒下で計測するため、抑制性ニューロンにだけ黄色蛍光タンパク質を

発現する遺伝子改変マウス: VGAT-Venus マウスを用いた in vivo 二光子カルシウム機能的カルシウムイメージング法を行う。

さらに視覚応答性におけるアセチルコリンの作用を調べるために、コリン作動性ニューロン特異的に光感受性タンパク質チャンネルロドプシン 2 を発現した遺伝子改変動物を利用する。

具体的には麻酔下の状態と覚醒下の状態、麻酔下でコリン作動性ニューロンが活動している状態の 3 つの状態での視覚応答反応を計測し解析する。そして解析には、興奮性ニューロンと抑制性ニューロンの反応の大きさや同期性、活動のタイミングやその頻度を詳細に解析し、麻酔下の大脳皮質神経回路網の動態と覚醒下の大脳皮質神経回路網の動態の違い、麻酔脳におけるコリン作動性ニューロンの機能を明らかにすることで、その作用メカニズムを探る。

4. 研究成果

GABA ニューロンの視覚応答性が、麻酔時よりも増大し、視覚刺激に応答する信頼度も増強した。それに対し、興奮性ニューロンは、麻酔時と覚醒時で視覚応答性に変化はなかったものの、視覚刺激に対して視覚応答している時間の長さが短縮された。

次にこれらの反応特性の違いに前脳基底部 (the Basal Forebrain: BF) からのコリン作動性ニューロンの活動が関わっているのかどうかを検討するため、BF を電気刺激またはチャンネルロドプシン刺激を行うことによって、麻酔下で興奮性ニューロンと GABA ニューロンの視覚応答に対する BF 刺激の効果を解析した。またさらに BF 刺激の効果がどのレセプターを介しているのかを調べるため、急性スライスによる薬理学的実験を行った。

その結果、脳の覚醒効果は、BF のコリン作動性ニューロンの活動が、大脳皮質初期視覚野 1 層ではニコチンレセプターを介して、また、2/3 層ではニコチン/ムスカリンレセプターを介して、直接的に GABA ニューロンの活動に作用することによって、興奮性ニューロンの視覚応答特性を修飾するという、抑制回路が介在する新しい脳神経回路網動作制御機構の一端が明らかとなった。

また、覚醒脳の大脳皮質視覚野における抑制性ニューロンの視覚応答に対する活動を脳の構造と機能の面から解析することを目標に、麻酔下のマウス大脳皮質一次視覚野で、まずは抑制性ニューロンの視覚応答評価系を構築した。

その結果、大脳皮質神経回路網内では、距離が近くに存在するいくつかの抑制性ニューロンが、固まって活動することが分かった。そしてさらに、この抑制性ニューロンが固まって活動しているところでは、興奮性ニューロンの特徴選択的な活動が強化しているこ

とが明らかとなった。

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3件)

3D clustering of GABAergic neurons enhances inhibitory actions on excitatory neurons in the mouse visual cortex.

Ebina T, Sohya K, Imayoshi I, Yin ST, Kimura R, Yanagawa Y, Kameda H, Hioki H, Kaneko T, Tsumoto T.

Cell Rep. 2014.9(5). P1896-1907.

doi: 10.1016/j.celrep.2014.10.057.

査読有り

Curtailling effect of awakening on visual responses of cortical neurons by cholinergic activation of inhibitory circuits.

Kimura R, Safari MS, Mirnajafi-Zadeh J, Kimura R, Ebina T, Yanagawa Y, Sohya K, Tsumoto T.

J Neurosci. 2014. 34(30), P10122-10133.

doi: 10.1523/JNEUROSCI.0863-14.2014.

査読有り

Reciprocal Homosynaptic and heterosynaptic long-term plasticity of corticogeniculate projection neurons in layer VI of the mouse visual cortex.

Arami MK, Sohya K, Sarihi A, Jiang B, Yanagawa Y, Tsumoto T.

J Neurosci. 2013. 33(18), P7787-P7798.

doi: 10.1523/JNEUROSCI.5350-12.2013.

査読有り

[学会発表](計4件)

二光子顕微鏡を用いた麻酔、覚醒状態での視覚応答性の比較

木村 壘、惣谷 和広、尾関 宏文、蝦名 鉄平、柳川 右千夫、津本 忠治

Neuro2013、第36回日本神経科学大会第56

回日本神経化学会大会第23回日本神経回路学会大会合同大会、2013/06/21、京都国際会議場

マウス大脳皮質視覚野における GABA 作動性ニューロンクラスターの機能的意義

蝦名 鉄平、惣谷 和広、今吉 格、Yin Shu-Ting、木村 壘、柳川 右千夫、亀田 浩司、日置 寛之、金子 武嗣、津本 忠治

第37回神経科学大会、2014/09/11、パシフ

イコ横浜

R. Kimura, K. Sohya, MS Safari, T. Ebina, Y. Yanagawa, T. Tsumoto.

Differential wakening effects on inhibitory and excitatory neurons in visual cortex, revealed by in vivo two-photon functional imaging.

Society for Neuroscience Meeting.

Convention Center, Sandiego, USA. Nov. 9-14.2013.

MS Safari, R. Kimura, K. Sohya, T. Ebina, Y. Yanagawa, T. Tsumoto.

Differential awaking effects on visual responses of inhibitory and excitatory cortical neurons through the basal forebrain cholinergic system

Cell symposium

Hilton Hotel, San Diego, USA.

Nov.7-8. 2013.

[図書](計0件)

[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:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

プレスリリース

「大脳皮質の神経細胞はなぜ多いのか、その理由を発見」

<http://www.riken.jp/pr/press/2014/20141>

121_1/

プレスリリース

「覚醒や注意が感覚を鋭くする脳回路を解明」

http://www.riken.jp/pr/press/2014/20140723_1/

6. 研究組織

(1) 研究代表者

惣谷 和広 (SOHYA KAZUHIRO)

国立研究開発法人国立精神・神経研究所・疾病研究第3部・第2研究室長

国立研究開発法人理化学研究所・大脳皮質回路可塑性研究チーム・研究員

研究者番号：80415207

(2) 研究分担者

特に無し。

(3) 連携研究者

特に無し。