

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K16572

研究課題名(和文) マウス頭頂連合野の予測誤差検出機能の光学イメージング解析

研究課題名(英文) Optical imaging analysis of prediction error detection function in the posterior parietal cortex of mice.

研究代表者

吉武 講平 (Yoshitake, Kohei)

新潟大学・脳研究所・助教

研究者番号：60649218

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：空間情報処理を担う、視覚系背側経路の後部頭頂連合野が視覚情報とヒゲからの体性感覚情報の空間的な食い違いに対して反応することを発見した。また、この空間情報の食い違いに反応するためには視覚入力とヒゲ入力の両方を正しく経験することが必要であることも分かった。視覚とヒゲの感覚入力の食い違いを検出する後部頭頂連合野の機能は、神経系に特異的な細胞接着因子であるプロトカドヘリンのクラスター数を減少させると阻害されることから、プロトカドヘリンの分子多様性に依存する神経回路が感覚連合の背景に存在することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We discovered that the posterior parietal cortex (PPC) of the visual system dorsal pathway responsible for spatial information processing responds to spatial discrepancies between visual information and whisker information. It was also found that it is necessary to normal experience both visual and whisker inputs in order to respond to this discrepancy in spatial information. This function was dependent on clustered protocadherin alpha, neuro-specific cell adhesion molecules. It was suggested that neural circuits dependent on molecular diversity of protocadherin are necessary for sensory integration.

研究分野：神経生理学

キーワード：頭頂連合野 感覚連合 光学的機能イメージング 細胞接着因子 予測誤差 視覚 体性感覚 マウス

1. 研究開始当初の背景

我々の身の回りには様々な感覚情報が存在しており、これらの感覚情報を統合して自分が置かれている環境を認識する。感覚情報が如何にして統合されるのか?という問題は、ヒトの心理学実験でよく行われているが、その詳細なメカニズムは明らかではない。

一次視覚野から始まり、感覚連合野のひとつである後部頭頂連合野 (Posterior Parietal Cortex ; PPC) へ至る視覚情報処理経路は背側経路と呼ばれ、ヒトやサルの研究から視覚情報と体性感覚情報、聴覚情報を統合し空間情報の処理をしていることが知られている。マウスにおいても同様あることが予想されるが、あまり研究は進んでいない。我々の研究グループでは、マウスの片眼にプリズム眼鏡を装着することで視覚入力とヒゲ入力の間空間的な食い違いを生じさせることによって、一次視覚野が抑圧されることを報告してきた。また、予めPPCを破壊しておいたマウスでは、空間入力の誤差による視覚野の抑圧は起こらないことを報告してきた (Yoshitake et al., Cell Reports, 2013.)。

神経系に特異的な細胞接着因子であるクラスター型プロトカドヘリン(cPcdh)は神経細胞ごとに多様性を持って発現し、個々の神経細胞の個性化とそれとともに特異的な神経回路形成に重要であることが考えられている (Yagi, Front Mol Neurosci, 2012.)。58種類あるcPcdhのうち、12種類あるcPcdh を全て発現しないようにしたcPcdh^{K0}マウスは、一見して判る異常はなく、単眼遮蔽による眼優位性可塑性や一次視覚野(V1)ニューロンの方位選択性は野生型(WT)マウスと全く変わらない。また他の一次感覚野でも異常は見つかっていない。我々は、cPcdh^{K0}マウスにおいて、空間入力の誤差によって生じる視覚野抑圧が障害されることを見出した (Yoshitake et al., Cell Reports, 2013.)。

これらの結果から、マウスのPPCは視覚とヒ

ゲからの体性感覚、それぞれの空間情報の入力誤差を検出する機能を持ち、その機能はcPcdh に依存するのではないかと考えた。

2. 研究の目的

認知神経科学の研究で "Predictive Coding" という考え方が提案されている (Bastos et al., Neuron 2012. Clark, Behavioral and Brain Science, 2013.)。この考えによると、脳機能の本質は入力の予測と、現実の入力との差、すなわち予測誤差 (prediction error) を最小にすることである。脳は一次感覚野・高次感覚野・感覚連合野のように各情報処理系が階層性を持ったネットワークを形成していると考えられている。"Predictive coding" では各々の系は双方向性のネットワークを持ち、上位の系は下位の系の入力を予測 (predict) する。脳は予測と実際の入力との間の誤差 (prediction error) を少なくするように常に予測を修正する。予測が正しければ誤差は少なくなり、脳の反応は減少する。逆に、予測誤差が大きいと脳の反応は増大する。

我々は、マウスのPPCが視覚とヒゲの間の空間情報の誤差を検出するのに必要であることを報告してきたが、PPCが視覚入力とヒゲ入力の食い違いに応答するかどうかは不明であった。そこで、マウスに視覚刺激とヒゲ刺激を同時に、異なる方向性を持って組み合わせた刺激に対するPPCの反応をフラビン蛋白蛍光イメージングで可視化することを第一の目的とした。第二の目的は、空間入力の予測誤差検出は経験依存的吗どうかを調べることとした。予測を行うには学習や経験による過去の蓄積が必要である。生後から暗室飼育を行い、視覚経験のないマウスが予測誤差を検出することが可能か否かを検討する。第三の目的は予測誤差検出機能がcPcdh に依存するのかを調べることにした。マウスPPCでの予測誤差検出機能がcPcdh に依存的であるなら、

cPcdh をKOしたマウスやcPcdh の発現の多様性を減少させるようにしたマウスでは予測誤差検出機能に何らかの障害がでると考えられる。

3. 研究の方法

本研究課題は新潟大学動物実験指針に基づいて行った。

(1) 手術

マウスにウレタン(1.5~1.7 g/kg, i.p.)で全身麻酔を行い、局所麻酔(bupivacaine)をした後、頭皮の切除をした。歯科用ボンドで頭蓋骨上に金具を取り付けマウスの固定をした。頭蓋骨の乾燥を防ぐため流動パラフィンを塗布した。

(2) フラビン蛋白蛍光イメージング

脳活動データの取得は、全身麻酔後 60 分以上経過後に開始した。LED 光源による青色光(= 470~490 nm)で励起し、得られる緑色蛍光画像(= 500~550 nm、128 x 168 pixels)を冷却 CCD カメラ(浜松ホトニクス ORCA-ER)で每秒 8 コマ、10 秒間取得した。30 秒間隔で 8 セットの画像を取得した。これを繰り返し 24~40 セットの画像取得後、平均加算をし、5x5 pixels の空間フィルターを用い画像を滑らかにした。

(3) 感覚刺激

視覚刺激

8 インチの液晶モニターを用いて 0.05 cpd、20 deg/s の動く縞模様を視覚刺激として呈示する。視覚刺激は吻側→尾側へ動くか尾側→吻側へ動く 2 種類を用いた。

ヒゲ刺激

機械刺激装置を用いてマウスのヒゲを吻側→尾側、もしくは尾側→吻側へと刺激した。

組み合わせ刺激

吻側→尾側へ移動する縞模様の視覚刺激と、尾側→吻側へのヒゲ刺激の様に刺激を逆相に組み合わせる。もしくは、吻側→尾側へ移動する縞模様の視覚刺激と、吻側→尾側へのヒゲ刺激の様に刺激を同相に組み合わせ用いた。

4. 研究成果

(1) マウス PPC は逆相の組み合わせ刺激に反応する

マウスに対して吻側→尾側へ移動する縞模様の視覚刺激と、尾側→吻側へのヒゲ刺激の様に刺激を逆相に組み合わせると、PPC が強く反応した(図 1 白枠内)。この反応は、通常の飼育環境下での視覚入力とヒゲ入力に対して PPC が予測した入力、即ち「前へ進む際、何かに触れるとヒゲは前から後へ動く」とは異なる感覚入力(逆相刺激)があったために PPC が空間情報の予測誤差を検出して応答したと考えられる。一方、PPC が予測したであろう感覚入力(同相刺激)ではこういった応答は見られなかった。

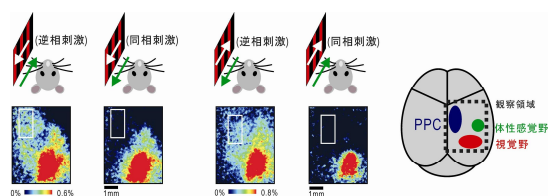


図1. 野生型マウスPPCの予測誤差応答

(2) cPcdh KO マウスは予測誤差に対する PPC の反応が障害される

野生型マウスで観察された、逆相組み合わせ刺激に対する PPC の応答はクラスター型プロトカドヘリン の発現を無くしたマウスでは非常に弱くなった。(図 2 白枠内)

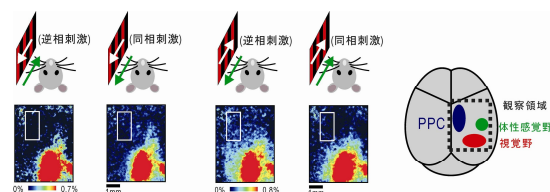


図2. cPcdh KO マウスは予測誤差応答が見られない

(3) マウス PPC の予測誤差検出機能は cPcdh の発現多様性を減少させるだけで阻害される

cPcdh は 12 種類あり (1 ~ 12) 神経系に多様性を持って発現するが、この cPcdh の発現の多様性を減少させたマウス (cPcdh 1, 12 マウス) は神経系に発現する cPcdh の量は野生型マウスと同じであるが、cPcdh 1 か cPcdh 12 しか発現しない。このマウスでも PPC の予測誤差検出機能が阻害されていることが分かった。(図 3 白枠内)

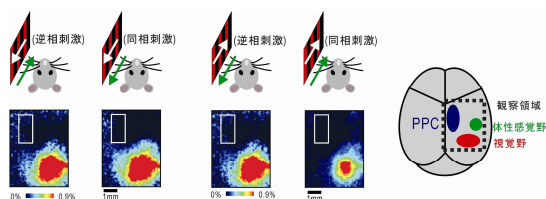


図3. cPcdh α 1,12 マウスは予測誤差応答が見られない

(2) と(3)の結果から、マウスの PPC が持つ予測誤差検出機能は、cPcdh の発現の有無ではなく多様性に依存している、ということが示唆される。細胞接着因子の発現多様性の減少により連合野の神経回路が本来必要とする複雑なネットワークを獲得できないのではないかと考えられる。

(4) PPC の予測誤差検出機能は経験依存적である

予測を行うには学習や経験による過去の蓄積が必要であると思われるが、PPC における空間入力の予測誤差検出機能は生後の経験によって獲得されるのか？それとも遺伝的にプログラムされているのか？生後から暗室飼育を行い、視覚経験のないマウスが予測誤差を検出することが可能か否かを検討した。結果は、暗室飼育直後のマウスは、通常環境で飼育したマウスで見られた PPC の予測誤差応答が見られなくなっていた。ところが、暗室飼育をした後、通常環境へ戻し 4 週間すると、暗室飼育直後には見られなかった PPC の予測誤差応答が見られるようになった。

つまり、PPC の予測誤差応答は経験依存적であることが分かった。(図 4 白枠内)

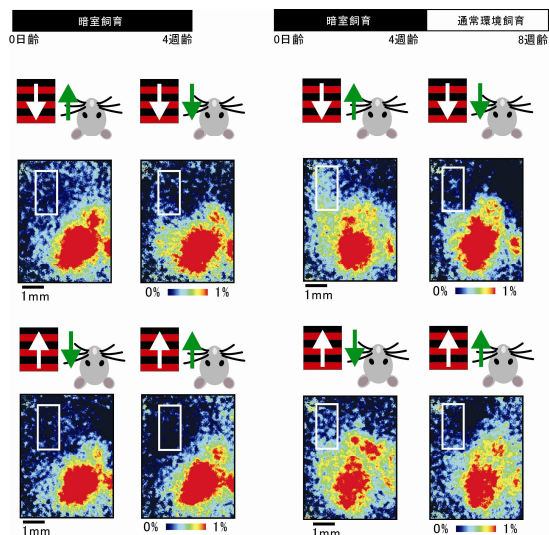


図4. PPCの予測誤差応答は経験依存적である

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 1 件)

Yamagishi T, Yoshitake K, Kamatani D, Watanabe K, Tsukano H, Hishida R, Takahashi K, Takahashi S, Horii A, Yagi T & Shibuki K

Molecular diversity of clustered protocadherin- required for sensory integration and short-term memory in mice. Scientific Reports, in press, (2018)

[学会発表] (計 10 件)

マウス後部頭頂連合野の予測誤差応答は経験依存적である

吉武講平, 塚野浩明, 菱田竜一, 八木健, 澁木克栄

第 6 回 新潟大学脳研究所共同研究拠点 国際シンポジウム

新潟大学脳研究所 (2015)

マウス後部頭頂連合野の予測誤差応答は経験によって形成される

吉武講平, 塚野浩明, 菱田竜一, 八木健, 澁木克栄

第 38 回日本神経科学大会 神戸コンベンションセンター (2015)

CTCF 欠失は大脳皮質抑制性神経細胞の分布と神経活動に影響を及ぼす

有賀理恵, 谷垣宏美, 平山晃斉, 吉武講平, 足澤悦子, Niels Caljart, 吉村由美子, 澁木克栄, 八木健

第 38 回日本分子生物学会年会 神戸ポートアイランド (2015)

プロトカドヘリン の多様性減少はマウス後部頭頂連合野の予測誤差応答を阻害する

吉武講平, 塚野浩明, 菱田竜一, 八木健, 澁木克栄

第 39 回日本神経科学大会 パシフィコ横浜 (2016)

プロトカドヘリン の多様性減少はマウス後部頭頂連合野の予測誤差応答を阻害する

吉武講平, 塚野浩明, 菱田竜一, 八木健, 澁木克栄

第 39 回日本神経科学大会 サテライトシンポジウム 意識の起源

東京工業大学 地球生命研究所 (2016)

プロトカドヘリン は大脳皮質抑制性神経細胞の分布及び機能を制御する

有賀理恵, 平山晃斉, 吉武講平, 足澤悦子, 吉村由美子, 澁木克栄, 八木健

第 38 回日本生物学的精神医学会 第 59 回日本神経化学会大会 合同大会

福岡国際会議場 (2016)

Prediction error responses in the mouse posterior parietal cortex are dependent on molecular diversity of clustered protocadherin-

Kohei Yoshitake, Hiroaki Tsukano, Ryuichi Hishida, Takeshi Yagi, Katsuei Shibuki
Society for Neuroscience, Annual Meeting

2016, San Diego

Functional footprints of impaired consciousness in mice with reduced molecular diversity of clustered protocadherin-

Katsuei Shibuki, Tatsuya Yamagishi, Daiki Kamatani, Kohei Yoshitake, Hiroaki Tsukano, Kenji Watanabe, Ryuichi Hishida, Kuniyuki Takahashi, Sugata Takahashi, Arata Horii, Takeshi Yagi

Society for Neuroscience, Annual Meeting 2016, San Diego

マウス後部頭頂連合野の予測誤差応答の解析

吉武講平, 塚野浩明, 菱田竜一, 八木健, 澁木克栄

第 94 回日本生理学会大会 アクトシティ浜松 (2017)

覚醒マウス後部頭頂連合野の予測誤差応答解析

吉武講平, 塚野浩明, 菱田竜一, 八木健, 澁木克栄

第 40 回日本神経科学大会 幕張メッセ (2017)

〔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

<http://www.bri.niigata-u.ac.jp/~physio/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉武 講平 (YOSHITAKE KOHEI)

新潟大学 脳研究所 助教

研究者番号: 60649218

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号:

(4) 研究協力者

()