

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07793

研究課題名（和文）マウス高次視覚領野での領野特異的な情報表現の解明

研究課題名（英文）Area specific representation in mouse visual cortex

研究代表者

吉田 盛史（Yoshida, Takashi）

東京大学・大学院医学系研究科（医学部）・講師

研究者番号：30723259

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：脳において情報は多数の神経細胞の集団活動に表現されると考えられているが、その詳細は不明な点が多い。本研究ではマウス大脳皮質視覚野での細胞集団による情報表現を調べた。ある画像をマウスに見せたときには、少数の神経細胞のみが活動するが、画像情報は活動する少数の細胞に安定して表現されていた。また、一次視覚野と二次視覚野の間で、細胞集団の活動には異なる画像特徴が表現されていることが示唆された。さらに、マウスが図形を区別する際の行動戦略や関連した神経活動を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでの研究から、大脳皮質視覚野では、同時に少数の細胞のみが活動するスパースコーディング知られていた。理論研究から、これは効率的な情報表現であると考えられてきたが、実際の脳内でどのような視覚情報を表現しているのかはわかっていなかった。本研究の成果は、脳内での情報表現を明らかにし、従来の説を実証するものである。特に、不安定な神経活動に、安定して情報を表現しているという脳内での情報表現様式を明らかにした。本研究で得られた知見は、脳の情報処理機序への理解を深めるのみならず、将来的に新規の画像処理アルゴリズムや人工知能の開発などへの貢献が期待される。

研究成果の概要（英文）：Sensory information is represented by neural population activity. This project investigated how information about natural images is represented in the mouse primary visual cortex. When a mouse watched a complex image, only a small number of neurons were activated. Information about the image was reliably represented by activity of those neurons. Furthermore, image features represented by population activity tended to be different between the primary and secondary visual cortex. Behavioral strategy and related neural activity during a visual discrimination task were also investigated.

研究分野：脳科学

キーワード：視覚野 デコーディング 集団活動 イメージング マウス

1. 研究開始当初の背景

大脳皮質は複数の領野から成り、領野毎に異なる情報表現を持つ。視覚野においては一次視覚野では線分が、二次視覚野では線分の組み合わせが、というように、領野を経る毎に画像の異なる特徴が抽出されていく。また、高次の視覚野は大きく背側経路と腹側経路に分かれ、それぞれが動き、あるいは形の情報表現に特化している。各領野の情報表現に関する知見は、単一細胞の視覚応答特性を基に調べられてきた。近年、多点電極やイメージング技術の発展により、神経細胞集団での情報表現が調べられているが、視覚領野間での細胞集団での表現の相違などはあまり調べられていない。

近年、遺伝的手法やイメージングなどの計測技術の適用性の容易さから、マウスが視覚機能の研究において幅広く使われるようになってきた。マウスの大脳皮質視覚野は、高等哺乳類で見られるような明確なカラム構造は無いものの、一次視覚野 (V1) の細胞の方位選択性など、単一細胞の応答特性など他の種と同様の性質を示す。V1 では、視覚刺激に対して同時に少数の細胞のみが活動することが知られており、この情報表現様式はスパースコーディングと呼ばれる。V1 でのスパースコーディングにおいて、少数の細胞の活動にどの程度の視覚情報が表現されているのか、また神経活動には揺らぎがあるが、少数の細胞の活動にどの程度安定した情報が表現されているのかに関しては、明らかにされていない。

また、マウスの高次視覚野も、他の哺乳類と同様に、その性質から、背側及び腹側経路に分けられると考えられている。マウスの高次視覚野は一次視覚野 (V1) の周囲に配置されているが、例えば、V1 の外側には形の情報を持つと考えられている LM (lateral medial area) や LI (lateral intermediate) がある。これらの性質は、主に単一細胞の応答特性を基にしており、細胞集団で表現される情報表現については、あまり調べられていない。

動物が目的をもって行動する際に、視覚野の情報表現はどのように利用されるのであろうか？動物が物体を視覚で区別する際には、しばしば物体全体の形の情報を使わずに、物体の一部の情報、例えば局所的な明るさや部分の形を手掛かりとすることが報告されている (Minini and Jeffery, 2006, Nielsen et al., 2006)。また、ヒトにおいても、見慣れていない新規の物体や物体が非常に短い時間提示されたときなど、物体認識が難しい条件下では部分の情報を頼りにする傾向がある (Karimi-Rouzbahani et al., 2017)。このよう行動戦略は特定の条件下においては有用であると考えられる。しかしながら、このような行動戦略に関する神経機構に関してはあまり調べられていない。

2. 研究の目的

本研究では、マウス視覚野を対象として、細胞集団の活動に表現される視覚情報の解明を目的とした。特に、細胞集団の活動からマウスに見せていた刺激画像を復元するデコーディングの解析方法を用いて、細胞集団活動に含まれる画像情報の解明を目指した。さらに、領野間での情報表現の比較を目的とした。また、目的を持った行動を行う際の視覚野の情報表現や行動との関係を調べるために、視覚弁別課題における、図形弁別の行動戦略や行動に関連した神経活動の解明を目的とした。

3. 研究の方法

(1) 画像復元による集団神経活動での情報表現の解明

動物は野生型 (WT) のマウス (C57Bl/6)、GCaMP6s を発現したトランスジェニック (TG) マウスを用いた。WT のマウスには、アデノ随伴ウイルス (AAV) を用いて、一次視覚野 (V1) 付近に、GCaMP6s を発現させた。

マウスはイソフルラン麻酔下手術で頭部固定用の金属板を頭蓋骨に固定され、視覚野付近の観察用の光学窓を設置された。麻酔下の実験では、そのまま二光子イメージングを行った。覚醒下の実験では、マウスは回復期を経た後に、頭部固定の慣らし訓練を経験した。慣らし及び実験中には、マウスは覚醒状態で、円盤状のトレッドミル上で静止する、あるいは歩行できるような状態で、頭部を固定された。マウスが少なくとも二時間程度は、頭部固定に慣れた状態で実験を行った。一部の実験では、マウスの眼球画像とトレッドミルの回転位置を測定した。

まず、事前に一光子広域カルシウムイメージングで V1 及び高次視覚野 (high-order visual area: HVA) の網膜対応地図 (レチノトピー) を測定して、レチノトピーマップを基に視覚野の各領野を同定した。続いて、対象領野の神経活動を細胞レベルで測定するため、二光子カルシウムイメージングを行った。領野単位のイメージングでは 25 倍ないし、20 倍の対物レンズでイメージングを行ったが、複数領野からの同時記録では、低倍) の対物レンズを用いた。

視覚刺激は、マウスの前面に置いたモニターに提示した。レチノトピーの測定では、横あるいは縦に動く縞模様刺激を、視野角約 30 度の円形パッチ状にモニター画面の様々な位置に提示した。二光子イメージングでは、自然画像の静止画をフラッシュ状に提示した。画像数は実験によ

って異なるが、200-2000 枚を提示した。

解析では、神経活動から視覚刺激画像を復元する解析手法を用いて、各視野の細胞集団の神経活動から画像の復元を行った(図1)。画像復元では、画像を様々な方位、サイズ、位相を持つ2次元ガボール関数のフィルターに通し、各ガボールフィルタに対応する特徴量を得た。その後、神経活動から特徴量を線形回帰により予測し、予測された特徴量を画像へと再変換して画像の復元を行った。画像復元の精度は刺激画像と復元画像のピクセルピクセル間の相関係数で評価した。

(2) 視覚弁別課題に関連した視覚野神経活動の解明

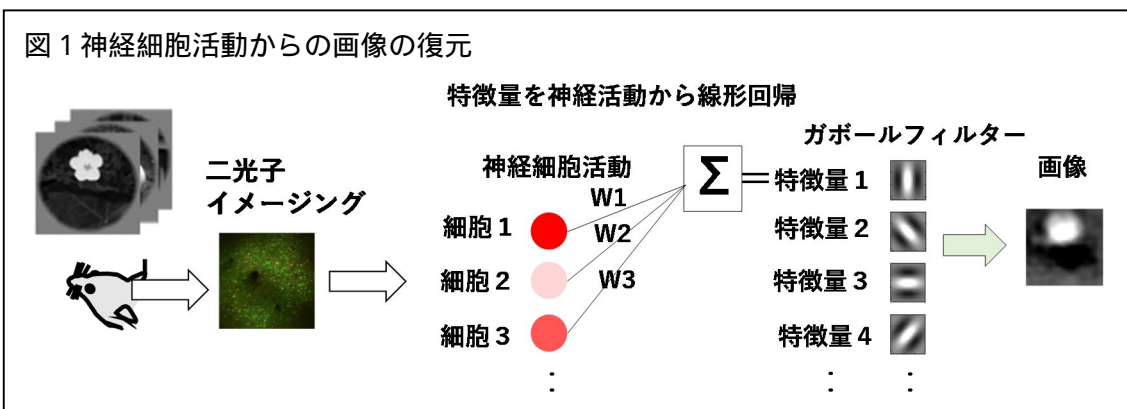
目的を持った行動時の視覚野の情報表現の解明のために、GCaMP6s を発現した TG マウスを用いて go/no-go 視覚弁別課題を訓練させた。視覚刺激としては、単純な図形(L字および逆L字)を go 刺激(報酬刺激)及び no-go 刺激(無報酬刺激)として用いた。課題遂行中の神経活動は広域一光子カルシウムイメージングにより測定した。

4. 研究成果

(1) 画像復元による集団神経活動での情報表現の解明

(1)-1 一次視覚野(V1)での情報表現

麻酔下マウスの V1 の集団活動から画像の復元を行った(図1)。V1 では、ある画像に対して応答する細胞が平均 3%程度でスパースな活動を示したが、このスパースな活動からある程度の精度で刺激画像を復元できた(図2)。特に、個々の画像は平均 20 個程度の良く応答する細胞から復元でき、その精度は全ての細胞からの復元と同程度であった。また、同じ刺激画像を繰り返し提示すると、応答する細胞やその活動の大きさには揺らぎがあったが、その活動から復元される画像は比較的安定していた。この安定した情報表現は個々の細胞の持つ情報が部分的に重複していることにより達成されていた。これらの結果から、V1 のスパースな活動には、神経活動の揺らぎにも関わらず、安定した視覚情報が表現されていることが示唆された(Yoshida and



Ohki., 2020)。

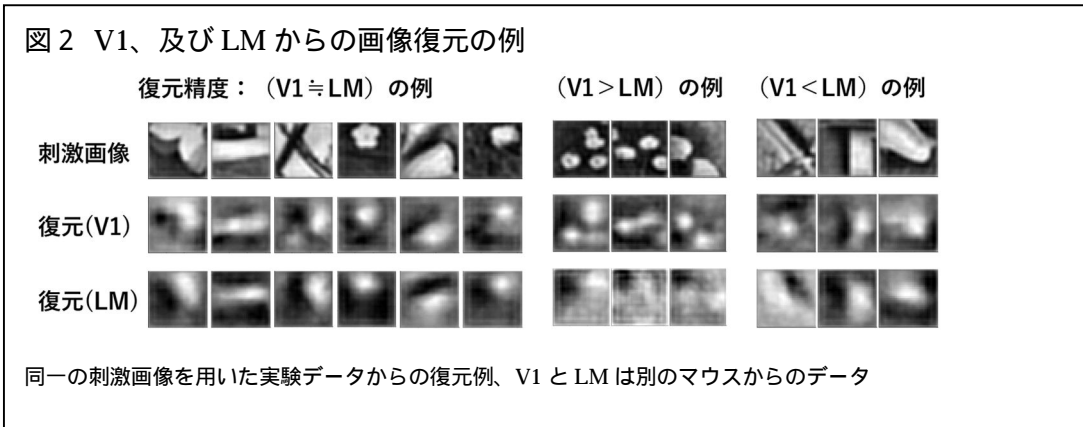
次に、覚醒下のマウスの V1 から自然画像に対する視覚応答を計測し、画像復元を行った。覚醒下においても、個々の刺激画像は主に少数の細胞の活動に表現されていた。また、V1 の神経活動は歩行などの運動により、影響を受けることが知られている(Niell and Stryker., 2010)。そこで、神経活動を歩行時と静止時に分けて画像表現を比較したところ、両者に有意な差はなかった(Yoshida and Ohki., 2020)。この結果は、運動による視覚応答の修飾は、集団活動での画像表現とは独立であることを示唆する結果である。

これまでの研究から、大脳皮質視覚野では、同時に少数の細胞のみが活動するスパースコーディング知られていた。理論研究から、スパースコーディングは効率的な情報表現であると考えられてきたが(Olshausen and Field, 1996)、実際の脳内でどのような視覚情報を表現しているのかはわかっていなかった。上記の結果は、スパースコーディングを実証するものである。さらに、少数の細胞の不安定な神経活動による安定した情報を表現という脳内での情報表現様式の新たな側面に光を当てる結果である。また、最近の研究で、マウス V1 では、視覚刺激への応答パターンは、歩行時の神経活動パターンに対して、高次空間上ではほぼ重ならないということが示されており(Stringer et al., 2019) 歩行運動の有無が画像復元へ影響を与えないという、今回の結果はその点とも矛盾しないものであった。

(1)-2 高次視覚野 LM での情報表現

形を処理すると考えられている高次視覚野の一つである LM から画像復元を行った。LM の活動からは、V1 と同程度の画像が復元された(図2)。全体としては、復元精度の高い図は、V1 と LM で共通している傾向を示した。両者の間で、復元精度の差が大きい画像を調べると、

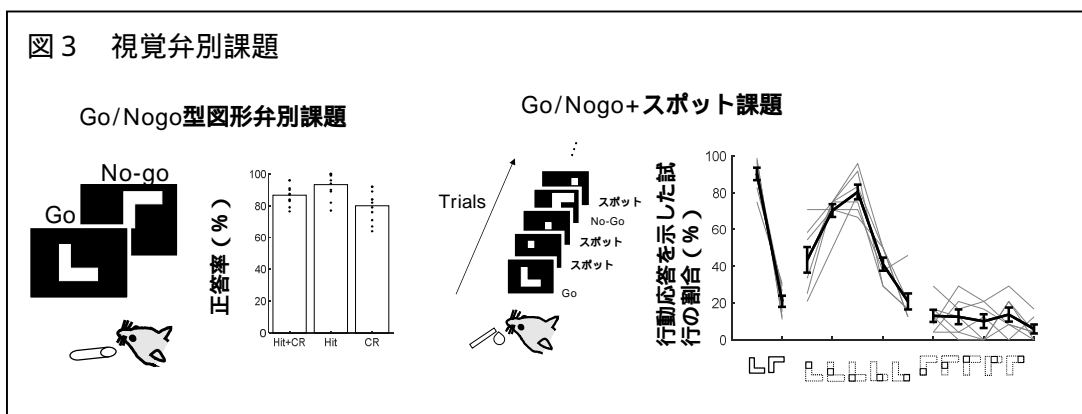
LMからの復元図形の方がV1と比べ、比較的空間周波数が低い要素を持つ図形の復元成績が良く、空間周波数成分が高い図形はV1からの復元の方が良い傾向を示した(図2)。また、V1、LMともに各細胞の表現パターンは非常に多様であったが、わずかにLMの方で、高空間周波数成分を持つ細胞が少ない傾向を示した。これらの結果から、LMの集団活動にも、自然画像をある程度復元できる程度の画像情報が表現されていることが示された。また、V1と比べ、低空間周波数成分の情報が比較的良好に表現されていることが示唆された。後者の結果の解釈に関しては、解析途上な点もあり、さらなる検討を要する。



LMの投射先の高次視覚野の一つにLIがあり、LIは形の表現に関与する領野の一部と考えられている。上述の解析で使用したモデルを用いたところ、現時点で得られているLIの神経活動データから画像復元はほぼできなかった。現時点では、データ数が乏しく、実験・測定条件などの影響でデータの質が悪いためか、上記のモデルでは復元ができないのかは、さらなる検討を要する。この他、複数領野の活動の同時記録も行ったが、データ収集・解析の途上であり、今後も継続していく。

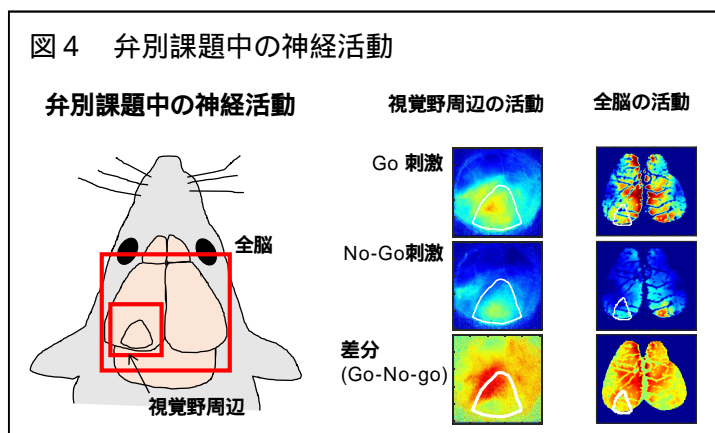
(2) 視覚弁別課題に関連した視覚野神経活動の解明

目的を持った行動を行う際の視覚野の神経活動及び、行動との関係を調べる目的で、GCaMP6sを発現したTGマウスにgo/no-go視覚弁別課題を訓練させた。視覚刺激としては、単純な図形(L字および逆L字)をgo刺激(報酬刺激)及びno-go刺激(無報酬刺激)として用いた(図3左)。この課題においては、マウスは訓練後、75%以上の正答率を示した(図3左)。課題学習後、マウスが刺激図形の全体を手掛かりとして課題を解いているのか、もしくは刺激の一部を使って課題を解いているのかを調べた。報酬刺激及び無報酬刺激に加え、サイズが小さいスポット状の刺激を図形の形に沿って様々な位置に提示したところ(図3右)マウスは報酬刺激の一部の場所に刺激が提示されると行動応答を示した(図3右)。このことから、マウスは刺激の一部を手掛かりとして課題を遂行していることが示唆された。



この行動に関連した神経活動を調べる目的で、広域一光子カルシウムイメージングを行い、課題遂行中の神経活動を記録した(図4)。報酬刺激と無報酬刺激に対する視覚野での応答パターンを比較すると、両者の活動領野はオーバーラップしていたが、視覚野の一部の領域で報酬刺激に対する応答が大きく、差が顕著であった(図4右)。スポット刺激に対しての神経応答を調べると、スポット刺激の提示位置に関係なく、視覚野上で神経応答が観察され、その活動位置は、刺激の提示位置に沿って変化した。行動応答をよく引き起こしたスポット刺激に対する神経応答の視覚野上での位置は、報酬刺激と無報酬刺激への神経応答の差分が顕著となる視覚野位置

に対応していた。さらに、報酬刺激と無報酬刺激への活動パターンを基にして、スポット刺激に対するマウスの行動を予測したところ、報酬、無報酬刺激への神経応答の差分パターンを基にした場合が、最も行動の予測が良かった。これらの結果より、視覚野において報酬刺激と無報酬刺激の応答差が顕著な領域の活動を基にして課題を遂行している可能性が示唆される。



上記の結果から、特定の視覚野上での位置の活動が選択的に行動に変換されることが示唆された。この点を確認するために、行動課題中の任意の視覚野位置の活動を、光遺伝学的に制御する実験系の作成を行った。GCaMP6 を発現した TG マウスに、励起波長が赤色にシフトされたチャンネルロドプシンの Chrimson を発現させて、行動課題中に神経活動を強制的に活性化させた。予備実験の結果、視覚野上の特定の場所を活性化させた時のみ、無報酬刺激に対して、行動応答を示してしまうと

いう結果を得た。今後は、活性化のみならず、抑制実験なども行いながら、行動応答を引き起こす、視覚野上の位置の同定を進めていく。

上記の結果から、マウスは単純図形を弁別する際には、図形の全体ではなく、一部の情報を利用することが示唆された。これまでの研究から、動物は、物体を視覚で区別する際にしばしば物体全体の形の情報を使わずに、物体の一部の情報、例えば局所的な明るさや部分の形を手掛かりとすることが知られていた (Minini and Jeffery, 2006, Nielsen et al., 2006)。また、ヒトにおいても、見慣れていない新規の物体や物体が非常に短い時間提示されたときなど、物体認識が難しい条件下では部分の情報を頼りにする傾向がある (Karimi-Rouzbahani et al., 2017)。このような行動戦略は特定の条件下においては有用であると考えられる。しかしながら、このような行動戦略に関する神経機構に関しては不明な点が多かった。今回の結果は、このような視覚情報の部分の情報の処理に関する神経基盤について、新たな知見を提供する結果である。また、視覚野全体の活動パターンではなく、視覚野の特定の位置の活動を適切な行動選択に使っていることから、レチノトピーの各位置で表現される情報が独立に処理される可能性が示唆される。

引用文献

- Karimi-Rouzbahani et al., 2017, Scientific Reports
- Minini and Jeffery, 2006, Learning & Memory
- Niell and Stryker., 2010, Neuron
- Nielsen et al., 2006, Current Biology
- Olshausen and Field, 1996, Nature
- Stringer et al., 2019, Science
- Yoshida and Ohki., 2020, Nat. Communications

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

| | |
|--|---------------------|
| 1. 著者名 吉田盛史、浮田純平、大木研一 | 4. 巻 58(7) |
| 2. 論文標題 大脳皮質と人工知能 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 数理科学 | 6. 最初と最後の頁 50-57 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|--------------------|
| 1. 著者名 Yoshida Takashi、Ohki Kenichi | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Natural images are reliably represented by sparse and variable populations of neurons in visual cortex | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Nature Communications | 6. 最初と最後の頁 1-19 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-020-14645-x | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 2件/うち国際学会 0件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 吉田盛史、斎藤久美子、大木研一 |
| 2. 発表標題 視覚弁別課題における行動戦略に関連したマウス視覚野の活動 |
| 3. 学会等名 第44回日本神経科学大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名 吉田盛史、大木研一 |
| 2. 発表標題 マウス一次視覚野における自然画像の表現 |
| 3. 学会等名 視覚科学フォーラム2021（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 吉田盛史、斎藤久美子、大木研一 |
| 2. 発表標題 視覚弁別課題におけるマウスの行動戦略及び、関連した視覚野の活動 |
| 3. 学会等名 大脳皮質を中心とした神経回路：構造と機能、その作動原理（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|---|
| <p>マウスが見ている世界を再現：不安定な脳活動に隠された安定な知覚 https://ircn.jp/pressrelease/20200213-kenichiohki How Does a Mouse's Visual Cortex "See" the World? https://ircn.jp/en/pressrelease/20200213-kenichiohki</p> |
|---|

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|-------------------------------|---|----|
| 研究協力者 | 大木 研一 (Ohki Kenichi) | 東京大学・医学系研究科・教授 (12601) | |
| 研究協力者 | 斎藤 久美子 (Saitou Kumiko) | 沖縄科学技術大学院大学・神経回路ユニット・博士研究員 (38005) | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|