

令和 5 年 5 月 25 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K16886

研究課題名（和文）バーチャルリアリティを用いたマウス社会性行動の感覚モダリティ解析

研究課題名（英文）Analysis of multimodal sensory information in mouse social behavior using virtual reality system

研究代表者

中井 信裕（Nakai, Nobuhiro）

神戸大学・医学研究科・特命助教

研究者番号：00808967

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：社会的相互作用時には視覚、聴覚、触覚、嗅覚などのさまざまな感覚モダリティを誘発する感覚刺激を受け取る。しかし、脳内における情報処理プロセスを行動状態においてネットワークレベルで可視化することは技術的に困難であった。本研究では、マルチモーダル感覚刺激を与えることのできるバーチャルリアリティシステムを開発し、インタラクティブ型ソーシャル環境を構築した。バーチャル環境下で行動中のマウスから計測された大脳皮質活動をもとに、社会刺激依存的な皮質機能ネットワークを可視化することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでのイメージング研究では主に単一動物からデータ記録されていたが、社会性行動は他者との相互作用において生じるものであり、複数動物を用いた解析は難しかった。本研究で開発したインタラクティブ型ソーシャルバーチャルリアリティシステムによって、随意的に行動する二匹のマウスの社会性相互作用時の脳活動を計測することができ、感覚刺激条件の違いによる社会感覚モダリティを大脳皮質ネットワーク動態変化として捉えられたことは学術的意義の高いものである。

研究成果の概要（英文）：During social interactions, animals receive sensory stimuli that elicit various sensory modalities such as sight, hearing, touch, and smell. However, it has been technically difficult to visualize the information processing process in the brain at the network level in the behavioral state. In this study, I developed a virtual reality system that can provide multimodal sensory stimulation, and created an interactive social environment. Based on the cortical activity measured from mice in the virtual environments, I succeeded in visualizing social stimulus-dependent cortical functional networks.

研究分野：神経科学

キーワード：バーチャルリアリティ 機能ネットワーク 社会行動 皮質機能ネットワーク

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

動物の社会行動には、視覚、聴覚、嗅覚などを含む複数の感覚モダリティが生じ、大脳皮質で統合・処理された感覚情報を基にして特定の行動が表出されると考えられている。しかしながら、行動様式を表すときの大脳皮質の情報処理過程をリアルタイムに可視化することは技術的困難により達成されていない。社会性行動に関わる感覚モダリティを脳機能情報から解析するためには、感覚刺激を機械的に制御し、感覚入力と表出行動の入出力関係を測定すると同時に脳活動を記録するための新しい実験装置を開発する必要があった。

### 2. 研究の目的

行動条件において特定の感覚情報に基づいた反応を識別することは現実世界では困難であるため、バーチャルリアリティ (VR) を用いて、感覚刺激を機械的に制御するシステムを構築する。VR システムを用いて社会刺激に関する感覚情報を選択的に提示し、そのときの表出行動と脳活動を同時測定することで、社会行動時の脳内メカニズムにアプローチしていく。

### 3. 研究の方法

これまでに構築した視覚ベースの VR システムに、嗅覚・触覚・聴覚刺激装置を導入することで、マルチモーダル VR システムを開発する。また、二台の VR システムを同期させることで、複数個体を用いたインタラクティブ型ソーシャル VR システムを開発する。脳機能解析には、経頭蓋カルシウムイメージング法によって行動中マウスのリアルタイム皮質活動記録を行う。複数の感覚情報を組み合わせた刺激制御を行い、特定の感覚情報に反応した皮質活動から機能ネットワークパターンを解析し、社会的刺激による感覚モダリティの脳内表現を調べる。また、自閉症モデルマウスを用いて、行動中の大脳皮質の機能ネットワーク研究を行い、自閉症特有のネットワークダイナミクスを同定する。

### 4. 研究成果

(1) VR システムに嗅覚・触覚・聴覚刺激装置を導入することで、VR をマルチモーダル化した。同仕様の VR システムを二台使用し、ソフトウェア上でリンクさせることにより、二個体の被験マウスが同一のバーチャル空間を自由探索することのできるインタラクティブ型 VR システムを構築した (図1)。

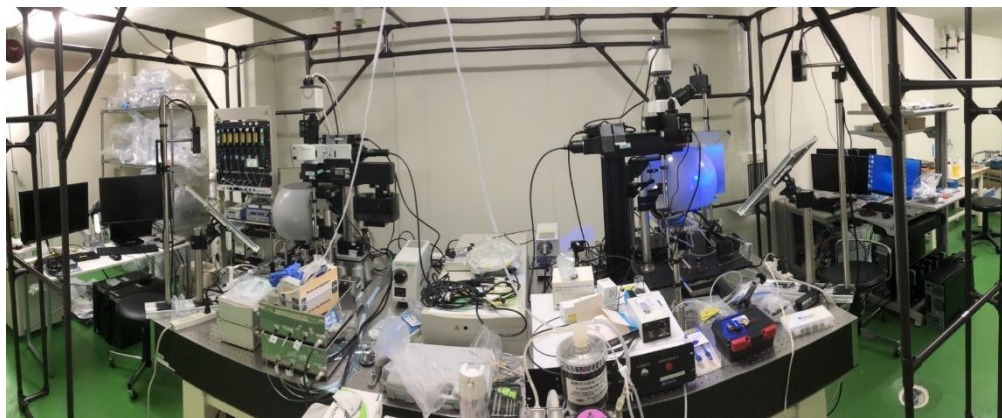


図1 二台の VR システムを用いたインタラクティブ型 VR システム

(2) 一頭からなる被験マウスに対し、マルチモーダル VR システムを用いて主体的な視点を VR で提示し、視覚と嗅覚刺激条件における行動様式と皮質機能ネットワークパターンを解析した。VR 空間にマウスアバターとオブジェクトモデルを設置し、マウスアバターには他マウスの尿の匂いを付加させて社会刺激とし、オブジェクトモデルには中立性の匂いを付加させてコントロール(非社会刺激)とした。実験マウスはアバターやオブジェクトを設置しないエリアに比べて、設置エリアへの侵入回数と滞在時間が増加した。また、社会刺激に対してのみ、視覚野、体性感覚野、頭頂葉皮質間の機能ネットワークの脱相関化が確認された。

(3) 二頭体の被験マウスが同一のバーチャル空間を自由探索することのできるインタラクティブ型ソーシャル VR システムを用い、視覚、嗅覚、触覚刺激による社会刺激条件下で行動様式と大脳皮質活動を測定した。行動様式については、オブジェクトモデルを用いた非社会的条件と比較して、アバターマウスを用いた社会的条件で相互作用回数が増加し、アバター同士の平均距離が近くなることが確認された。皮質活動については、VR 空間における社会的相互作用の前 2 秒間の時間帯の皮質領域間の相関係数を計算することにより、社会行動時の皮質機能ネットワークを解析した。社会的条件と非社会的条件を比較すると、実験マウスが別個体のアバターマウスと能動的に相互作用するときにおいて、皮質領野間の機能的結合が脱相関性に変化することが確認された。この変化のパターンは社会的視覚・触覚刺激条件で顕著に観察された。一方、実験マウスが静止状態にあって受動的に相互作用を受けるときは、能動的相互作用時と比べて変化する機能的結合数が減少した。これらの結果から、他者との相互作用時において、能動的条件と受動的条件では同じ感覚刺激を受け取っても社会的刺激に対する皮質の感覚情報処理機構が異なることが示唆された。本研究について 2023 年度の国際学会で発表予定である(Suzuki, Nakai, et al. in preparation)。今後、聴覚刺激を加えるなど感覚刺激条件の組み合わせを増やすことで、社会的感覚モダリティの脳内情報処理メカニズムの解析をさらに進めて行く。

(4) VR システムを用いて自閉症モデルマウスの行動および大脳皮質機能ネットワークを解析し、野生型マウスとの比較から自閉症特有の大脳皮質機能ネットワークパターンを同定した。また、機械学習を用いて、行動変遷時の皮質機能ネットワークパターンから自閉症モデルマウスを高精度に判別することに成功した。本成果は学術論文として国際科学雑誌に発表した(Nakai et al., 2023, Cell Reports)。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Miura Isamu, Sato Masaaki, Overton Eric T. N., Kunori Nobuo, Nakai Junichi, Kawamata Takakazu, Nakai Nobuhiro, Takumi Toru	4. 巻 18
2. 論文標題 Encoding of social exploration by neural ensembles in the insular cortex	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS Biology	6. 最初と最後の頁 e3000584
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pbio.3000584	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 -
1. 著者名 Tamada Kota, Fukumoto Keita, Toya Tsuyoshi, Nakai Nobuhiro, Awasthi Janak R., Tanaka Shinji, Okabe Shigeo, Spitz Francois, Saitow Fumihito, Suzuki Hidenori, Takumi Toru	4. 巻 12
2. 論文標題 Genetic dissection identifies Necdin as a driver gene in a mouse model of paternal 15q duplications	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4056
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-021-24359-3	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 該当する
1. 著者名 Nakai Nobuhiro, Sato Masaaki, Yamashita Okito, Sekine Yukiko, Fu Xiaochen, Nakai Junichi, Zalesky Andrew, Takumi Toru	4. 巻 42
2. 論文標題 Virtual reality-based real-time imaging reveals abnormal cortical dynamics during behavioral transitions in a mouse model of autism	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 112258
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.celrep.2023.112258	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 該当する
1. 著者名 Nakai Nobuhiro, Takumi Toru	4. 巻 158
2. 論文標題 Analysis of cortical network dynamics in the behavioral state of a mouse model of autism	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Folia Pharmacologica Japonica	6. 最初と最後の頁 150 ~ 153
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1254/fpj.22136	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 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Nakai N, Sekine Y, Sato M, Takumi T
2. 発表標題 Development of a virtual reality system for analysis of behavior state-dependent cortical network dynamics in mice
3. 学会等名 The 42nd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakai N, Sekine Y, Sato M, Takumi T
2. 発表標題 Cortical network dynamics reflect transitions between locomotor states in head-fixed mice in a virtual reality system
3. 学会等名 Neuroscience 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中井 信裕、佐藤 正晃、内匠 透
2. 発表標題 VR環境における社会性探索行動の皮質機能ネットワークダイナミクス
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 味岡 雄大、中井 信裕、内匠 透
2. 発表標題 深層学習によるマウスの行動予測
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中井 信裕
2. 発表標題 VRシステムを用いた行動時皮質機能ネットワーク動態の解析
3. 学会等名 生理研研究会2021「行動の多様性を支える神経基盤とその動作様式の解明」(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nakai Nobuhiro, Sato Masaaki, Toru Takumi
2. 発表標題 Abnormal dynamics of cortical functional networks during behavioral transitions in a mouse model of autism
3. 学会等名 Neuro2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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

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		
オーストラリア	メルボルン大学		