

機関番号： 82401

研究種目： 基盤研究(C)

研究期間： 2008～2010

課題番号： 20500364

研究課題名(和文)

視覚経験によって変化する神経回路と睡眠・覚醒時の神経活動の役割

研究課題名(英文) State-dependent intracortical connectivity in the mouse visual cortex

研究代表者

宮本 浩行 (MIYAMOTO HIROYUKI)

独立行政法人理化学研究所・シナプス分子機構研究チーム・客員研究員

研究者番号： 90312280

研究成果の概要(和文)：

睡眠・覚醒中の神経活動の特性を知るため行動するマウス視覚大脳皮質から睡眠・覚醒時のマルチニューロン活動を記録した。これより(1)睡眠中においても覚醒時とは異なる視覚応答が存在すること(2)睡眠中に単シナプス性の機能的結合が上昇するという結果を得た。さらに(3)睡眠中の機能的結合促進は抑制系の制御を受け、(4)NMDA受容体機能を必要とすることが明らかになった。以上の結果をふまえて睡眠は機能的結合の促進を通して可塑性などの脳機能に関与することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：

Thalamocortical circuits process sensory input during waking, and spontaneously generate synchronized activity characteristic of sleep. Activity-dependent plasticity shapes thalamocortical pathway during development, however what types of activity are required remains unknown. Here we report altered visual processing during sleep, enhancement of neuronal connectivity, and its regulation by inhibition, using multiple-single unit recording across sleep-wake cycles in the visual cortex of behaving mice. Visual response during slow-wave sleep (SWS) was distinct from that of waking. Enhancement of functional connectivity among neurons during SWS was revealed by cross-correlation analysis. Moreover, the enhancement was significant even in putative monosynaptic intracortical connections. In GABA-synthetic enzyme knockout mice which retain a latent cortical plasticity, the monosynaptic enhancement by sleep was severely impaired, and reversibly restored by facilitation of inhibitory transmission using diazepam. Our results suggest functional connectivity in SWS is controlled by inhibitory system and is involved in expression of cortical plasticity.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	2,700,000	810,000	3,510,000

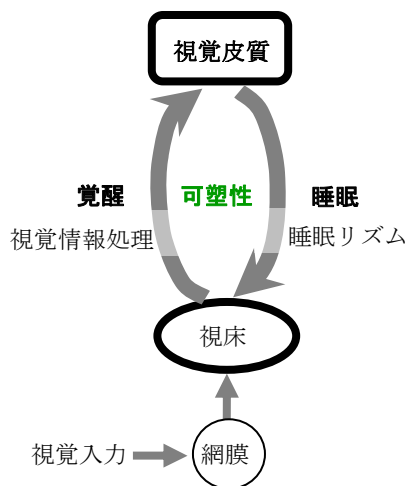
研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経・筋肉生理学

キーワード：睡眠、シナプス可塑性、視覚、マルチニューロン記録、機能的結合、単シナプス結合、抑制系、NMDA 受容体

1. 研究開始当初の背景

睡眠は記憶の定着など脳機能への積極的な関与が示唆されているが、睡眠システムや記憶・学習システム各々が複雑に相互作用しているためそのメカニズムの解明は容易ではない。そこでよりシンプルな系で睡眠と記憶の関係を理解するため、マウス視覚野を中心とした視床 - 皮質系をモデルとした。この系では睡眠リズム、視覚情報処理、可塑的变化が生じ、神経回路レベルでの詳細な解析に適すると考えられる（下図）。



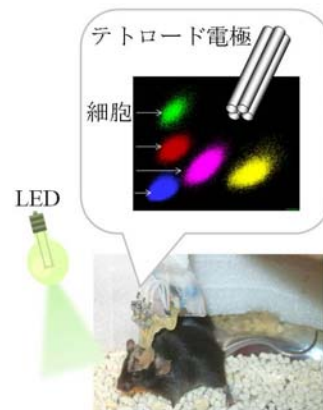
2. 研究の目的

脳の可塑性は神経活動に依存している。そこで覚醒時の視覚情報処理と睡眠中の神経活動パターンを知ることが、神経回路レベルでの睡眠の働きと可塑的变化を理解するために必要である。

神経回路の動作を調べるため複数の神経細胞の活動を局所回路から同時記録して神経活動パターンと神経細胞間の相互作用を調べることを主たる目的とし、次いで活動と相互作用のメカニズムを探り可塑性との関連を探ることを目的とした。

3. 研究の方法

自由行動下のマウス視覚皮質の両眼性領域からテトロード電極によって複数の神経活動を同時記録し、脳波・筋電図によって睡眠・覚醒を判定した。神経活動をどの細胞に由来するかを弁別し、相互相関解析により単シナプス性結合を推定した。視覚刺激にはLEDを用いた（下図）。



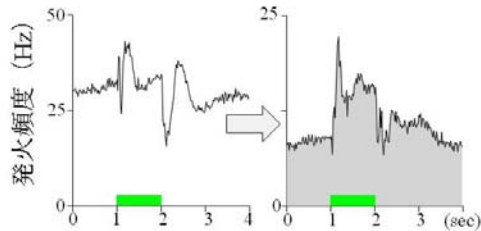
4. 研究成果

(1) 覚醒時のみならず徐波睡眠時においても視覚応答が存在し、その応答の様式は覚醒時と異なっていることが分かった（下図）。



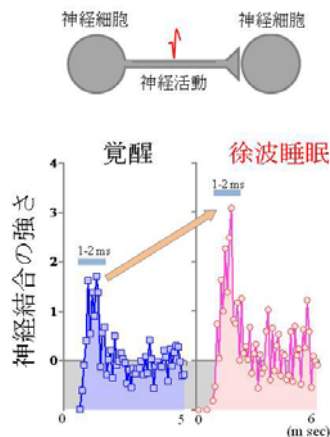
光刺激に対する皮質ニューロン活動をラスタープロットしたもので、睡眠と覚醒状態で視覚応答が大きく変化した。

(2) 抑制系が減弱している GAD65 ノックアウトマウスでは野生型に比べ視覚応答が減弱していた。抑制系を薬物（ディアゼパム）で増強すると視覚応答の SN 比が上昇した。適切な抑制によって視覚応答が制御されていることが明らかになった（下図）。



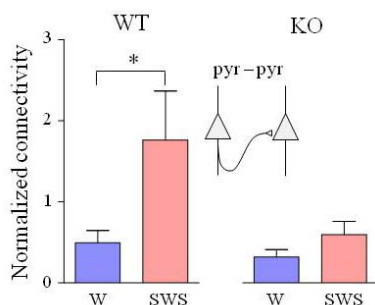
行動中の GAD65 ノックアウトマウスの視覚ニューロンの視覚応答性は野生型に比べ弱くなっていたが（左）、抑制系を強めるディアゼパム投与により回復した（右）。緑のバーは視覚刺激を表す。

(3) 神経活動から推定された単シナプス性の神経細胞間の機能的結合が徐波睡眠時に有意に促進されることを見出した（下図）。

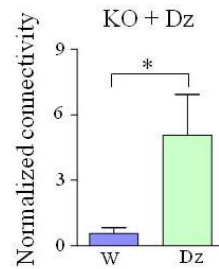


神経活動をもとに推定されたニューロン間の単シナプス性の機能的結合が、覚醒よりも徐波睡眠時に促進されていることを見出された。

かつこの機能的結合促進もまた抑制系の働きを必要としていた（下図）。



抑制性伝達物質 GABA 合成酵素欠損マウス (KO) では睡眠中の機能的結合の促進が見られなかった。
W:覚醒 SWS:徐波睡眠

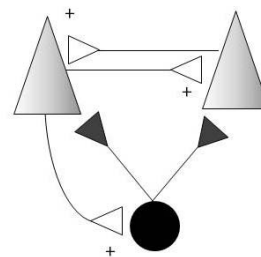


KO マウスに抑制性伝達を促進する Diazepam (Dz) を投与すると機能的結合が促進された。

(4) 睡眠による機能的結合促進は視覚野の可塑性の発現と相関していた。

(5) さらに NMDA 受容体もまた機能的結合促進に関与していた。

以上の結果をふまえ、睡眠時の機能的神経結合の促進は睡眠の脳機能への働きを担う基礎的神経メカニズムであると推定された（下図）。これら知見は感覚情報処理、可塑性そして睡眠の働きを神経回路レベルで解析・理解することに貢献すると期待される。



睡眠中、興奮性細胞間 (△) の情報伝達が抑制性細胞 (●) によって促進され、さらに興奮性細胞の出力が抑制細胞を駆動するという回路を想定している。

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 2 件)

① Suzuki T, Miyamoto H, Nakahari T, Inoue I, Suemoto T, Jiang B, Hirota Y, Itohara S, Saido TC, Tsumoto T, Sawamoto K, Hensch TK, Delgado-Escueta AV, Yamakawa K: Efhc1 deficiency causes spontaneous myoclonus and increased seizure susceptibility.

Hum Mol Genet. 18, 1099-1109 (2009) (査読有)

②宮本浩行・ヘンシュ貴雄: 睡眠とシナプス可塑性の相互作用. *生体の科学* 60, 260-268 (2009) (査読なし)

〔学会発表〕(計4件)

①マウス視覚野における睡眠・覚醒状態に依存した機能的神経結合の抑制系制御: 日本生体医工学会大会、宮本浩行・ヘンシュ貴雄、2011年4月30日、東京

②Functional dissociation between the circadian clock in the suprachiasmatic nucleus and sleep-wake cycle after brain serotonin depletion. 日本神経科学大会 宮本浩行・濱田耕造、2010年9月2日、神戸

③マウス視覚野における、睡眠・覚醒に依存した機能的結合の抑制系による制御: シンポジウム: 「包括脳ネットワーク」夏のワークショップ、宮本浩行、2010年7月28日、北海道

④Neuronal Activity Patterns during Sleep and Plasticity: Japanese-American Kavli Frontiers of Science Symposium. Hiroyuki Miyamoto & Takao K. Hensch, 2008年12月6日、Irvine, USA

〔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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮本 浩行 (MIYAMOTO HIROYUKI)
独立行政法人理化学研究所・シナプス分子機構研究チーム・客員研究員
90312280

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者