

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07730

研究課題名（和文）前頭視野の神経活動の時空間特性と解剖学的構造の解明

研究課題名（英文）Spatial and temporal characteristics of neural activity of frontal eye field and its anatomical structures

研究代表者

阿部 央 (Abe, Hiroshi)

国立研究開発法人理化学研究所・脳神経科学研究センター・研究員

研究者番号：10711161

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）：小型霊長類であるマーモセットで、視覚誘導性、記憶誘導性、報酬を伴う意思決定課題など種々の眼球運動関連課題の訓練に成功した。しかしFEFの観察窓の維持が難しかったため、暫定的に頭頂葉の眼球運動関連領域であるLIPを対象を切り替えて実験を行った。まずはLIPトポグラフィーについて調べたところ、1光子カルシウムイメージングでは明瞭な構造は見られなかった。次に、2光子顕微鏡実験により、個々の細胞レベルで検討した結果、視野の様々な場所に対応する受容野をもつ細胞が混じり合って存在していることが分かった。このことが、1光子イメージング実験で、明瞭なトポグラフィーが見られないことの大きな理由と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

視覚や運動に関連する脳領域では明確な機能構造が知られている。一方で、視覚と運動の両方に結びつく眼球運動関連脳領域では、同様な機能構造が存在すると主張する研究もあるが、研究間で一致した結果が得られていない。本研究では、従来の研究手法とは異なり、脳領域に含まれる多数の個々の神経細胞の活動を同時に計測することで、機能構造が存在するかを調べた。その結果、個々の細胞レベルでは、様々な受容野を持つ細胞が局所的に混在していることがわかった。このことが、明確な機能構造が先行研究で報告されてこなかった理由と考えられた。これまで詳細に検討することができなかった機能構造を明らかにすることに本研究の意義がある。

研究成果の概要（英文）：I have successfully trained various eye movement-related tasks in the small primate marmoset, including visually guided, memory-guided, and reward-based decision-making tasks. However, because it was difficult to maintain an observation window in the FEF, I tentatively switched the target area to the LIP, an oculomotor-related area of the parietal lobe. First, LIP topography was examined. One-photon calcium imaging did not reveal any clear structures. Next, two-photon microscopy experiments revealed a mixture of cells with receptive fields at various visual field locations at a local level. This may suggest a major reason for the lack of distinct topography in the one-photon imaging experiments.

研究分野：神経科学

キーワード：眼球運動 LIP マーモセット カルシウムイメージング

### 1. 研究開始当初の背景

ヒトを含む霊長類にとって、外界の情報の多くは視覚に頼っており、一秒間に数回、サッカードと呼ばれる急速な眼球運動を行い、外界の情報を収集している。サッカードの制御に重要な前頭眼野の神経細胞は、受容野と呼ばれる、視野の一部分を処理しており、その部分に対する、視覚的な注意や、眼球運動の制御を担う。研究開始当初は、サッカードの直前に、受容野が予め移動する現象を対象に前頭眼野(FEF)の機能構造を明らかにすることを目的としていたが、FEFは脳の端にあり、その位置と形状から設置した観察窓を維持するのが難しいことが実験後判明したことから、まずは実験系の確立を目的として、頭頂にあることから観察窓の維持が比較的容易な、もう一つの眼球運動関連領域であるLIPを対象に実験を行うこととした。LIPは、視覚的注意と眼球運動に重要である。その空間的な機能構造は、マカクザルでは溝内に位置するため、先行研究ではあまり調べられてこなかった。

### 2. 研究の目的

視覚や運動に関連する脳領域では明確な機能構造が知られている。一方で、視覚と運動の両方に結びつく眼球運動関連脳領域では、同様な機能構造が存在すると主張する研究もあるが、研究間で一致した結果が得られていない(Patel et al., 2014, Trends Cogn Sci)。本研究では、従来の研究とは異なる手法であるカルシウムイメージングを用いることで、LIPに含まれる多数の個々の神経細胞の活動を同時に計測することで、機能構造が存在するかを明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

研究には成体のマモセットを用いた。神経活動の計測には、神経活動に伴うカルシウム信号を測定するための1光子イメージングならびに2光子イメージングの手法を用いた。カルシウムセンサーを発現するウイルスを頭頂葉に注入した。この注入箇所のため、手術の前に、in vivoのMRIの撮像と、血管造影剤を注入したときのCT画像を取得した。そのMRIデータにマモセットの脳アトラスをレジストレーションし、実験個体の脳領域を推定した。そして、その推定した脳領域とCTで得られた脳血管の走行パターンを同一空間で統合した。そのデータと、手術中に観察した脳血管の走行パターンを組み合わせて、手術中の脳の領域の位置関係を把握し、頭頂のLIP野を含む領域の複数の箇所にウイルスを注入した。ウイルス注入3週間以降に、頭頂葉に10x6mmのサイズの観察窓の設置手術を行った。

最初に固視課題の訓練を行った。次に、観察窓内の各領域の受容野の位置を調べるため、画面中央の固視点を注視中に周辺に視覚刺激を提示する(1)受容野マッピング実験を行い、観察窓内に含まれる脳領域を機能的に同定した。次に、眼球運動を用いる複数の実験課題の訓練を行った。(2)視覚誘導性眼球運動(Visually-guided saccade; VGS)課題では、画面中央の固視点を注視している間に、周辺に視覚刺激を提示し、固視点が消えた後に、視覚刺激に眼球運動を行う課題である。(3)記憶誘導性眼球運動課題では、固視点を注視中に、周辺に視覚刺激がごく短時間だけ提示され、その後しばらく固視点の注視を続けたあとに、記憶に基づいて周辺の視覚刺激が提示された位置に眼球運動を行う課題である。最後に、意思決定課題として、(4)査察ゲームを用いた。これは、マカクザルを用いたLIPの先行研究で使われた課題である(Dorris and Glimcher, 2004, Neuron)。各試行で、画面に2つの視覚刺激が提示され、動物はどちらかの視覚刺激に眼球運動をすることで選択を示す。その選択と、対戦相手のコンピュータの選択ならびに査察ゲームの利得行列に基づいて、動物の報酬が決まる。これらすべての課題で、甘い飲料を報酬として

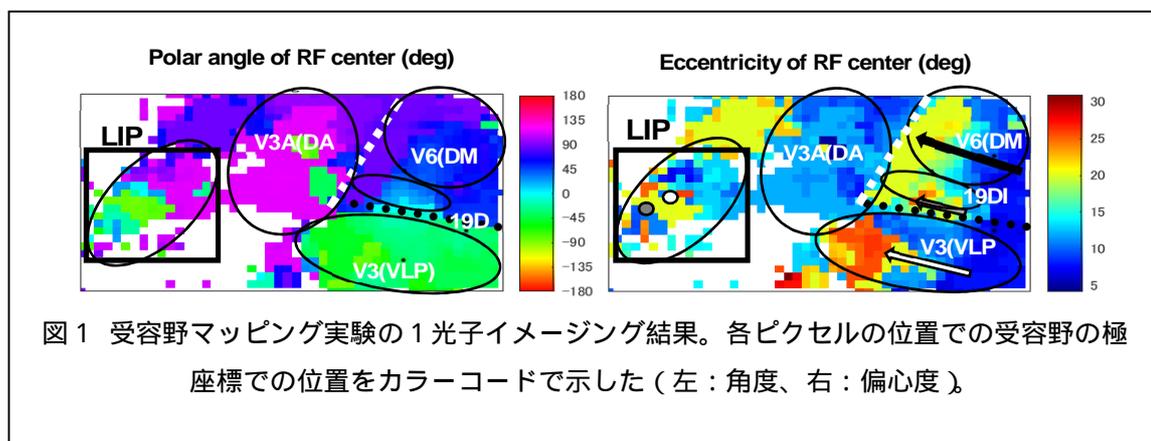


図1 受容野マッピング実験の1光子イメージング結果。各ピクセルの位置での受容野の極座標での位置をカラーコードで示した(左:角度、右:偏心度)。

用いた。

#### 4. 研究成果

眼球運動を用いる実験課題を遂行中のマーモセットの頭頂葉から神経活動を記録した。まず、受容野の位置を調べる実験で得られた1光子イメージングを行った結果を図1に示す。上視野と下視野の境界 (Horizontal Meridian) と左視野と右視野の境界 (Vertical Meridian) の位置から、観察窓内の後方に V6(DM)と 19DI、腹側に V3(VLP)、中央上部に V3A(DA)、前方に LIP があることが推定された。この受容野位置の結果は、他の実験課題 (VGS 課題、記憶誘導性眼球運動課題、報酬を用いる意思決定課題) を遂行中の1光子イメージング結果ともほぼ同様であった。

図1に示した通り、LIP内のトポグラフィーについて、V3(VLP)やV6(DM)のような視野とは異なり、1光子カルシウムイメージングでは明瞭な構造は見られなかった。次に、2光子顕微鏡実験を用いた受容野マッピングの実験では、個々の細胞レベルで検討した結果、視野の様々な場所に対応する受容野をもつ細胞が混じり合って存在していることが分かった(図2左)。このことが、1光子イメージング実験で、明瞭なトポグラフィーが見られないことの大きな理由と考えられた。さらに、VGS 実験課題の2光子イメージング実験も行い(図2右)、実験結果を比較検討した。各細胞で最大の活動を示した受容野位置の中心とVGSでのサッカーボール目標位置の平均偏心度は、ともに約10度であった。したがって、どちらの実験課題でも共通して、視野の中心より少し周辺の位置の視覚刺激が提示されたとき、もしくは、その位置へ眼球運動を行うときに活動を示す細胞が多数であった。次に、受容野位置の角度はランダムに分布していた一方、サッカーボール目標位置の角度は、多様ではあったが下視野のものが相対的に多く、実験課題で違いが見られた。実験課題間の違いは、視覚と運動の違いを反映していると考えられることから、この結果はLIPの視覚と眼球運動の機能マップは、空間的には重なっているが、個々の細胞レベルでは重なっていることを示唆しているのかもしれない。

これまで視覚や運動に関連する脳領域では明確な機能構造が報告されてきた。一方で、視覚と運動の両方に結びつく眼球運動関連脳領域では、同様な機能構造が存在すると主張する研究もあるが、研究の一致を見ていない(Patel et al., 2014, Trends Cogn Sci)。本研究では、従来の研究手法とは異なり、脳領域に含まれる多数の個々の神経細胞の活動を同時に計測することで、機能構造が存在するかを調べた。その結果、個々の細胞レベルでは、様々な受容野を持つ細胞が局所的に混在していることがわかった。このことが、明確な機能構造が先行研究で報告されてこなかった理由と考えられた。これまで詳細に検討することができなかった機能構造を明らかにすることに本研究の意義がある。

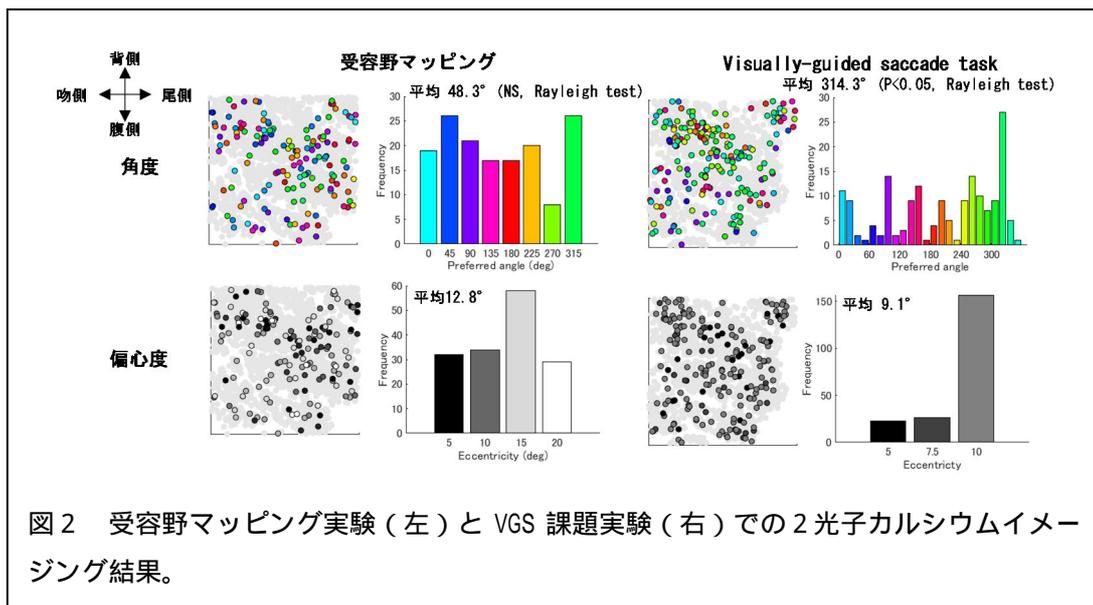


図2 受容野マッピング実験(左)とVGS課題実験(右)での2光子カルシウムイメージング結果。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Hiroshi Abe, Toshiki Tani, Masafumi Takaji, Akiya Watakabe, Kei Hagiya, Yawara Haga, Daisuke Yoshimaru, Junichi Hata, Hiroaki Mizukami, Masanori Murayama, Masanori Matsuzaki, Hideyuki Okano, Noritaka Ichinohe, Tetsuo Yamamori
2. 発表標題 Calcium imaging of the marmoset parietal cortex including an eye movement related region
3. 学会等名 第12回 日本マーモセット研究会大会
4. 発表年 2023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
---------	---------