

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K16464

研究課題名(和文) マルチスケールイメージングによる視覚運動統合過程の神経回路基盤解明

研究課題名(英文) A neural basis of the visuomotor integration with multi-scale functional imaging analysis

研究代表者

竹内 遼介 (Takeuchi, Ryosuke)

名古屋大学・創薬科学研究科・助教

研究者番号：50825924

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：感覚運動予測誤差は正確な知覚・運動を実行するために重要な情報である。本研究では、視覚-運動統合過程の神経回路基盤を解明するために、広域カルシウムイメージング法を用いた解析を行った。マウス用にバーチャルリアリティを独自開発し、マウスが運動中の視覚フィードバックを実験者が操作することで、人工的に予測誤差を呈示した。その結果、マウスの後頭葉内側領域において経験依存的に特異的な神経活動が観察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

予測誤差は人の認知・運動を正しく導くために重要な情報である。例として地理的障害(自身のいる位置を失認する障害)では、自分の動きから期待される風景と実際に目の前の風景との予測誤差を使った地理的情報の更新が阻害されたことにより起きるとも考えられる。本研究では視覚と運動の予測誤差を計算するために重要な脳領域をマウス大脳皮質において見出した。発見した領域はアルツハイマー患者において病理的所見が見られる脳部位と相同な領域であった。今後本研究において見出した脳領域をさらに詳しく解析し、介入することで動物の空間認知、及びその障害の理解を進められるだろう。

研究成果の概要(英文)：Using wide-field calcium imaging from mice with pan-excitatory neuron expression of GCaMP, we found that dorsal visual cortical areas and RSP significantly responded to visuomotor mismatches between visual flow feedback and mouse movement. Predictability of the visuomotor mismatch based on prior experiences significantly affected neural responses and the information flow in the posterior medial areas. Thus, we conclude that prediction error signals were hierarchically encoded and propagated across posterior cortical areas.

研究分野：神経科学

キーワード：視覚 運動 神経科学 バーチャルリアリティ 予測符号化 視覚運動統合

1. 研究開始当初の背景

視覚・運動に関わる脳領域は脳全体に広く局在し、階層的な神経ネットワークを形成していると考えられているが、その全容はいまだ明らかでない。一般に、脳がもつ機能を理解するためには解剖学的な経路とその機能を対応づけることで、情報の流れを知ることが重要である。視覚・運動系の連合については皮質間の長距離軸索投射が重要な役割を果たすことが示唆されている (von Holst and Mittelstaedt, 1950; Bruce et al., 1985; Leinweber et al., 2017)。しかしながら、これまでに調べられてきたのはごく一部の神経回路であり、解剖学的知見により関連が予想されるその他多くの領域間の神経回路の貢献は調べられていない。単純な行動であっても関連する脳領域は複数存在し、さらにそれらの領域間をつなぐ接続パターンは脳領域数に応じて指数関数的に増大する。それに比して同時に解析対象とできる領域数、および細胞数が限定されていることが、脳機能研究における大きなボトルネックである。

2. 研究の目的

本研究の目的は、「視覚・運動情報の統合を担う神経基盤解明」である。本研究では、マルチスケールな Ca^{2+} イメージングと解剖学的手法を組み合わせたアプローチにより、視覚・運動の情報統合における各ステップが、それぞれどの脳領域・神経経路により実現されるのかについて、これまでに着目されなかった領域・経路の貢献を、大域的なスケールの活動から回路レベルまでを、対応づけて明らかにする。

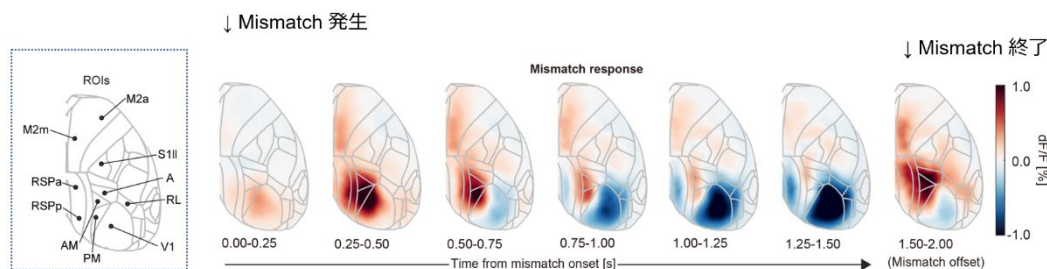
3. 研究の方法

本研究計画では Virtual Reality 環境で行動中のマウスに対し広域 Ca^{2+} イメージングを行い、視覚入力・全身運動、また自身の運動から予測される感覚入力とは異なる感覚入力 (予測誤差, 視覚運動ミスマッチ) への応答特性を調べることで視覚・運動情報の統合を担う脳領域を大域的に探索した (解析 1)。また、マウスが感覚入力変化を予測できるかどうか解析 1 で同定された領域の応答特性に影響を及ぼすか調べるために、異なる学習スケジュールを経たマウス同士で応答特性を比較した (解析 2)。次に、予測誤差が発生した際の領野間情報伝達の構造について、上記の異なる環境コンテキスト、または異なる訓練スケジュールを経たマウス同士で比較した。最後に、解析 3 で同定された機能的なネットワークが解剖学的に妥当な経路であるかを解析した (解析 3)。

4. 研究成果

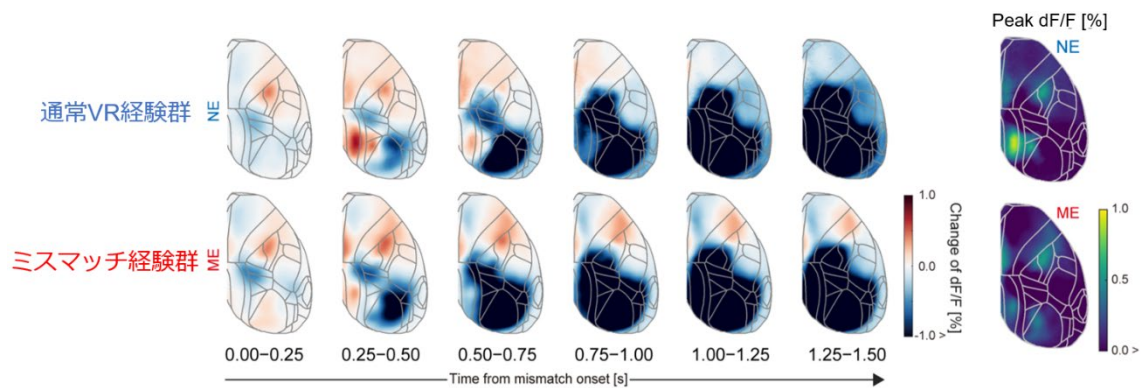
解析 1: マウス大脳皮質の視覚刺激、運動、予測誤差に対する応答特性評価

マウスの走行速度に応じた速度の視覚フローをフィードバックする、独自開発した Virtual Reality 下で、各マウスを 3-5 日間、計 5-6 時間訓練した。マウスが走行している際にランダムなタイミングで視覚フローのフィードバックを停止することで、視覚と運動がミスマッチを起こす刺激を提示した。この際のマウスの神経活動量を光学計測するために、アデノ随伴ウイルス (AAV) を用いてカルシウム指示タンパクである jRCaMP7f をあらかじめ導入した。光学計測は独自に改良したマクロ蛍光顕微鏡により実施した。その結果、マウス大脳皮質の後部背側領域に位置する、初期視覚野 (V1)、脳梁膨大後部皮質 (RSP), 背内側視覚皮質 (PM, AM) においてミスマッチ発生時に神経活動の上昇が観察された (下図)。また、この神経活動の大きさは、ミスマッチ発生時のマウスの走行速度 (≒ 予測誤差の大きさ) と有意な正の相関があった。また、この脳活動パターンは視覚刺激、自発運動発生時の活動パターンの組み合わせからは説明できないものであった。したがって、マウス大脳皮質において、視覚と運動の統合や比較を行う領域の候補として、上述した V1, RSP, PM・AM といった領域が同定された。



解析 2: ミスマッチの予測可能性は後部背側領域の応答特性に影響するか?

マウスが感覚入力変化を予測できるかどうか解析 1 で同定された領域の応答特性に影響を及ぼすか調べるために、異なる学習スケジュールを経たマウス同士で応答特性を比較した。通常 VR 経験群マウス (NE) は、通常の VR 環境で 5 日間、計 6.5 時間のトレーニングを経た。別に用意したミスマッチ経験群マウス (ME) では、マウスの走行速度が一定に達した際に確実にミスマッチが起こる VR 環境 (SCL-VR: Semi closed loop VR) で訓練を行った。神経活動記録時には、SCL-VR でのミスマッチ応答を計測した。この際、NE 群はミスマッチの発生を予測できないが、ME 群は自信の走行速度からミスマッチ発生のタイミングを予測することができる。したがってこの実験系では同等の走行速度、感覚入力変化を群間で統制しながらも、マウスにとっての”予測誤差”の大きさは異なる。この際の神経活動を群間で比較したところ、後部背側領域の神経活動は NE 群において ME 群よりも有意に大きかった (下図)。また、NE 群を SCL-VR によって計 6 時間追加で訓練した後に神経活動計測を行ったところ、ME 群と同じく神経活動の低下がみられた。したがって、視覚と運動の予測誤差の情報処理が、大脳皮質後部背側領域によって行われていることが示唆された。



解析 3: 視覚-運動予測誤差の脳内伝達様式

広域 Ca^{2+} イメージングでは、背側大脳皮質の神経活動を同時に計測できるため、情報伝達様式の解析を行うことができる。グレンジャー因果性解析により、予測誤差シグナルが脳内でどのように伝播しているのかを調べたところ、神経活動はまず RSP, V1 で上昇し、その活動が PM・AM といった背側高次視覚野の神経活動に影響を及ぼす可能性が示唆された。また、同様の解析を NE/ME 群で行ったところ、この機能的構造は、NE 群においてより強固であることがわかった。この結果は、視覚と運動の予測誤差はまず V1 および RSP で検知・処理された後に高次背側視覚皮質に伝達されることを示唆する。順行性トレーサによる実験データ解析から、実際この脳領域間は解剖学な結合が強いことを確認した。また、特に後部 RSP では自己の速度、方向、場所、記憶に関わる領域である海馬周辺組織からの入力に特に強い事を G 欠損狂犬病ウイルスベクターによる逆行性トレーシングにより明らかにした。

本研究では上記の結果から視覚と運動の統合、特に運動制御に重要な視覚-運動予測誤差の処理に重要な大脳皮質ネットワークを発見できたと結論した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Rumina Ueda, Yuji Masaki, Masahiro Yamaguchi, Ryosuke Takeuchi, Fumitaka Osakada
2. 発表標題 Anatomical identification of segregated network modules of the retrosplenial cortex along the cingulate cortex
3. 学会等名 第95回日本薬理学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 竹内 遼介、伊藤 慶、山口 真広、小坂田 文隆
2. 発表標題 Distributed coding of sensorimotor prediction-error signals across the mouse cortex
3. 学会等名 第30回日本神経回路学会全国大会
4. 発表年 2020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
---------	---------