

令和 5 年 5 月 28 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K15181

研究課題名（和文）マウス視覚野における階層的ネットワークの形成過程の解明

研究課題名（英文）Formation process of the hierarchical network in the mouse visual cortex

研究代表者

村上 知成（Murakami, Tomonari）

東京大学・大学院医学系研究科（医学部）・助教

研究者番号：50827087

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：哺乳類の脳は、階層的かつ並列的な神経ネットワークにより、高度な感覚処理を実現しています。発達期に複雑な視覚ネットワークが形成されるのですが、網膜から一次視覚野に至る視覚経路の発達過程はよく研究されている一方、高次視覚野を含むネットワーク全体の配線がいつ形成されるかは、まだほとんどわかっていませんでした。

本研究では、複数の発達段階における自発神経活動の広視野Ca<sup>2+</sup>イメージングと解剖学的ニューロトレースを用いて、階層的視覚ネットワークがどのように発達していくのかを解明しました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は将来的に先天性盲などの疾患治療の分野への応用が期待される。先天盲や早期失明の患者では、点字解読により視覚野が活動することが報告されているが、その解剖学的基盤については、ほとんど知られていない。このような早期失明による大脳皮質の領野間結合の可塑的变化を調べることは、これらの病態を理解する上で重要と考えられる。

また本研究の結果は、並列情報処理を担う回路が、従来知られていなかった網膜から皮質までの回路を伝播する活動を教師信号として形成されることを示したものであり、この原理を人工知能に応用し、並列情報処理も取り入れることにより、汎用的な人工知能の開発に役立つ可能性が考えられる。

研究成果の概要（英文）：Hierarchical and parallel networks are fundamental structures of the mammalian brain. During development, lower- and higher-order thalamic nuclei and many cortical areas in the visual system form interareal connections and build hierarchical dorsal and ventral streams. However, it is still unknown how the entire visual network comprising numerous interareal connections is built. We show that neural pathways from the mouse retina to primary visual cortex (V1) or dorsal/ventral higher visual areas (HVAs) through lower- or higher-order thalamic nuclei form as parallel modules before corticocortical connections. Subsequently, corticocortical connections among V1 and HVAs emerge to combine these modules. Thus, the visual network develops in a modular manner involving initial establishment of parallel modules and their subsequent concatenation.

研究分野：神経科学分野

キーワード：視覚経路 経路発達 高次視覚野 視床核 網膜自発活動

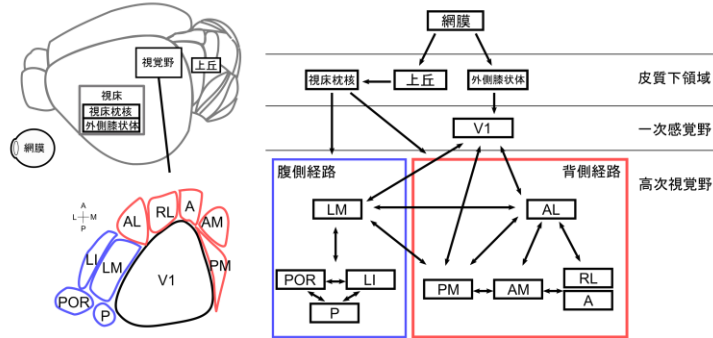
1. 研究開始当初の背景

哺乳類の脳は外界からのそれぞれの感覚入力を処理する領域に分かれており、各感覚野には階層的かつ並列的な皮質ネットワークを形成している。その中でも視覚野は霊長類で30、齧歯類でも10領野以上存在し(Fellman & van Essen., 1991; Wang et al., 2012)、これら多数の領野が階層的に結合した神経経路によって視覚情報を処理する。重要なことに、この階層的なネットワーク構造は霊長類、齧歯類および肉食類に種を超えて保存されている(Murakami et al., 2017、図1)。さらに霊長類において成体の高次視覚野はV1からの投射だけでなく、高次の視床核である視床枕核からを介して視覚情報を受け取るが、この構造もマウスにも存在する(Kaas and Lyon, 2007)。このように階層的なネットワーク構造は哺乳類脳の基本的な構造である。

視覚ネットワークで網膜から外側膝状体を経由して一次視覚野(V1)、そして二次視覚野の lateromedial area (LM)に至る経路は階層性に沿って順次確立される(図2)。この低次経路は領域間結合形成モデルとしてよく研究されており、解剖学的な形成過程だけでなく、軸索誘導分子や自発神経活動が関わる形成メカニズムが解明されている(Feldheim & O'Leary, 2010)。しかし、高次領野を含む階層的ネットワークに関しては解剖学的な結合の形成過程すら未だ不明である。

視覚野ネットワーク発達の古典的シナリオとして、低次から高次領野へと階層構造に沿って結合が形成されるというボトムアップ説が提唱されている(Guillery, 2005; Chomiak & Hu, 2017, 図3)。しかしこの逐次的な戦略が齧歯類では10領野、霊長類では30領野を含む視覚野ネットワーク全体の発達を説明できるかどうかは疑問である。対立仮説として、網膜からV1までの低次経路とは別に、網膜から他の脳領域を経由して高次視覚野まで繋がる経路が並列に形成されるというパラレル説が提案されている(Guillery, 2005; Warner et al., 2012)。しかし、これらのどちらが実際に適用されているかを判断するための証拠は乏しく、いまだ議論が続いている。

図1、マウスの視覚神経回路



マウス脳にはV1周辺に少なくとも9個の高次視覚野が存在し、これらの領野は階層的・並列なネットワークを形成している。また、高次視覚野にはV1だけではなく視床枕核からも視覚情報が送られる。

図2、視覚回路の形成過程

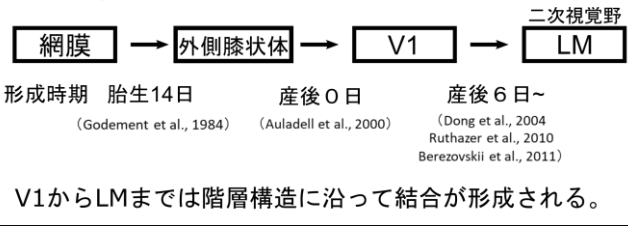
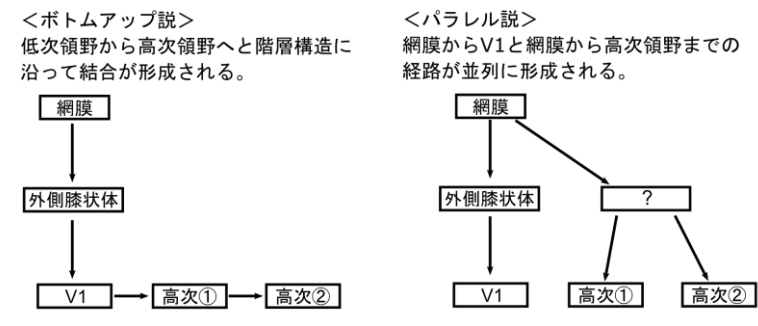


図3、視覚皮質回路の形成シナリオ



2. 研究の目的

本研究の目的は、マウス視覚野において皮質領野間結合が階層性に沿ってボトムアップに形成されるのか、網膜-皮質の経路がパラレルに形成されるのかを解明することが目的である。

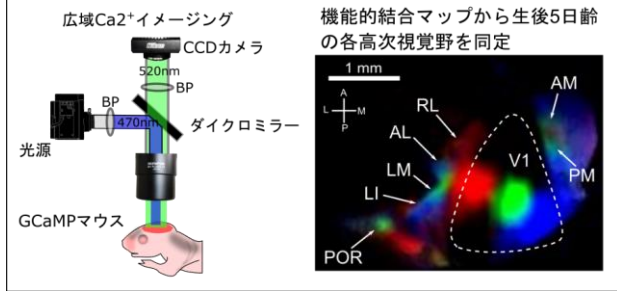
3. 研究の方法

複数の発達段階における視覚領域間の解剖学的ニューロトレーシングを行えば、この2つの仮説を区別することができる。しかし、未熟な大脳皮質の小さな高次視覚野を正確にターゲットにすることは困難であり、個々の視覚野間の解剖学的な結合を発達過程通して追跡することは

不可能であった。この問題を解決するために、申請者は視覚野で観察される発達期の自発活動パターンから、生後5日齢で各高次視覚野の正確な位置を同定することができる手法を開発した(図4)。

この手法を元に同定した領野の位置に解剖学的ニューロトレーサーである DiI を注入し、各日齢で解剖学的な結合がどうなっているかを検証した。そして自発活動がどのくらい同期して発生するかを調べる機能的相関解析と特定の領野の神経活動を抑制する手法を用いて、解剖学的な結合だけでなく、どのような経路で自発活動が伝播するかを検証した。

図4、高次領野位置の同定手法

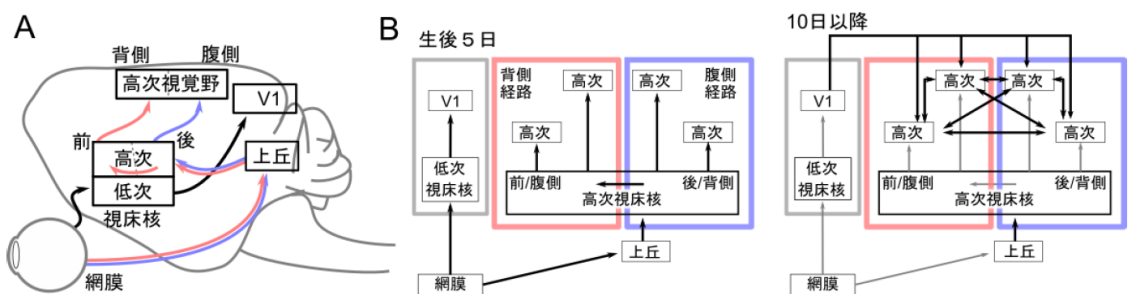


#### 4. 研究成果

まず我々は開眼前の未成熟な状態の遺伝子改変マウスを用いて、大脳皮質視覚野全体の自発的神経活動を広視野カルシウムイメージングにより観察した。自発活動の時空間的なパターンを機能的相関解析したところ、生後5日というまだ領野間結合が形成される前から、各高次視覚野がレチノトピー構造を持つことを発見した。このレチノトピー構造から V1 と複数の高次視覚野の正確な位置を同定することができ、領野間結合の発達を追跡することが可能となった。

我々は同定した領野間結合の発達を解剖学的に調べるために、自発活動の解析から同定した一つの視覚野にニューロトレーサーであるカルボシアニン色素 (DiI) を注入し、他の領野で逆行性に染まる細胞を観察した。その結果、視床核から大脳皮質視覚野への投射[低次視床核→V1、高次視床核→高次視覚野]が、大脳皮質の領野間結合よりも先に形成されることを発見した。さらに低次・高次視床核はそれぞれ独立の経路で網膜から入力を受けており、網膜から V1 と高次視覚野まで並列な経路(モジュール)として形成されていることを明らかにした(図5)。また、我々は解剖学的手法だけでなく、薬理的な抑制実験を用いて、これらの並列モジュールは網膜からの自発活動を大脳皮質まで伝播していることも明らかにした。これにより V1 だけでなく高次視覚野がレチノトピー構造を早期から持ち、大脳皮質の領野間結合はこのレチノトピー構造を元にして効率的に形成していることが示唆された。最後に我々は並列モジュールを伝播する網膜自発活動の、大脳皮質の領野間結合の形成に対する役割を調べるために、産まれた直後から網膜自発活動を除去し、V1 から高次視覚野への投射形成における影響を調べた。その結果、網膜自発活動を除去したマウスでは V1 から高次視覚野への投射が乱れており、このことは網膜自発活動が大脳皮質の領野間結合の形成に重要であることを示している。今回の研究は脳神経ネットワークが形成される発達過程を示しただけでなく、神経活動、遺伝子発現パターンに因る形成メカニズムを解明するための基盤となることが期待される。

図5、本研究で明らかとなった並列モジュール式の発達戦略



#### A、生後5日で観察された視覚に関与する領野間の結合

異なる視床核を経由して、網膜から V1 と高次視覚野への経路が並列に形成されている(並列モジュール経路)。

#### B、視覚経路の発達過程

生後5日では大脳皮質領野間の結合よりも前に、網膜から V1 と高次視覚野への並列モジュール経路が形成される。その後10日開港に並列モジュールを統合するために大脳皮質領野間の結合が形成され、階層的ネットワークが完成される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1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 0件）

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Murakami Tomonari, Matsui Teppei, Uemura Masato, Ohki Kenichi                | 4. 巻<br>608             |
| 2. 論文標題<br>Modular strategy for development of the hierarchical visual network in mice | 5. 発行年<br>2022年         |
| 3. 雑誌名<br>Nature   | 6. 最初と最後の頁<br>578 ~ 585 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1038/s41586-022-05045-w                                  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件）

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>加藤 利樹、上村 允人、村上 知成、大木 研一                |
| 2. 発表標題<br>高次視覚野の機能的な発達における一次視覚野及び高次視床核からの入力果たす役割 |
| 3. 学会等名<br>NEURO2022                              |
| 4. 発表年<br>2022年                                   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>橋本 昂之、松井 鉄平、上村 允人、村上 知成、菊田 浩平、加藤 利樹、浮田 純平、磯村 拓哉、大木 研一 |
| 2. 発表標題<br>マーマセツト視覚野における運動残効と予測符号化の神経基盤に関する研究                    |
| 3. 学会等名<br>NEURO2022   |
| 4. 発表年<br>2022年  |

|                                       |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>松本 華佳、村上 知成、大木 研一          |
| 2. 発表標題<br>マウス背側経路におけるマルチモーダルな機能的領野分け |
| 3. 学会等名<br>NEURO2022                  |
| 4. 発表年<br>2022年                       |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>野村 俊貴、村上 知成、斎藤 久美子、大木 研一、田中 輝幸  |
| 2. 発表標題<br>Cdk15キナーゼ活性欠損ノックインマウスのin vivo大脳皮質広域カルシウムイメージングによる、CDKL5の機能欠損に伴う大規模な皮質ネットワークの機能的結合性変化の同定 |
| 3. 学会等名<br>NEURO2022   |
| 4. 発表年<br>2022年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>村上 知成                              |
| 2. 発表標題<br>マウス視覚野における階層的ネットワークは並列モジュールとして発達する |
| 3. 学会等名<br>「次世代脳」冬のシンポジウム2022 (招待講演)          |
| 4. 発表年<br>2022年                               |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Tomonari Murakami  |
| 2. 発表標題<br>Modular strategy for development of the hierarchical visual network in mice                          |
| 3. 学会等名<br>The 11th RIEC International Symposium on Brain Functions and Brain Computer (BFBC2023) (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年<br>2023年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>村上 知成   |
| 2. 発表標題<br>階層的かつ並列的な視覚神経回路はどのように作られるのか? ~視床核-皮質投射のテンプレートの役割~ |
| 3. 学会等名<br>九州大学 疾患情報研究分野主催公開セミナー (招待講演)                      |
| 4. 発表年<br>2023年  |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|  | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(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 |
|---------|---------|
|---------|---------|