

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：33916

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K19315

研究課題名（和文）新規な高次体性感覚野の開拓と機能同定

研究課題名（英文）Exploration of the higher-order somatosensory cortex

研究代表者

山下 貴之（Yamashita, Takayuki）

藤田医科大学・医学部・教授

研究者番号：40466321

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：大脳皮質における体性感覚の階層的情報処理の機構には不明な点が多い。本研究ではマウスを用いて一次体性感覚野から投射を受ける異顆粒帯での情報処理機構を調べた。その結果、異顆粒帯ではマウスの接近（社会性接近刺激）とマウス型ぬいぐるみの接近（非社会性接近刺激）に反応するニューロンが発見され、さらには、異顆粒帯の小領域ごとに両者の刺激を区別するニューロンの割合が異なることも明らかになった。ただし、これらの反応は触覚刺激以外の要因も関与しており、異顆粒帯は高次体性感覚野というよりは社会性に関する高次認知領域である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、一次体性感覚野洞毛領域からの投射を受ける異顆粒帯において、特定の社会行動をエンコードするニューロンを発見した。これにより、感覚処理と社会行動が神経レベルでどのように統合されているかに関する新たな知見を提供した。特に、異顆粒帯内の亜領域において社会性行動の表現が異なるという発見は、今後の研究に重要な情報となるであろう。本研究成果は、将来的には自閉スペクトラム障害などの社会的障害の神経メカニズムの解明に寄与し、新たな診断ツールや治療戦略の開発に役立つ可能性がある。

研究成果の概要（英文）：The neuronal mechanisms underlying the hierarchical information processing of somatosensation in the cerebral cortex remains largely unclear. In this study, we used mice to investigate the information processing mechanism in the dysgranular zone, which receives projections from the whisker primary somatosensory cortex. We found that neurons responding to the approach of another conspecific adult (a social approach stimulus) and the approach of a stuffed mouse toy (a non-social approach stimulus) were discovered in the dysgranular cortex. Furthermore, our findings suggested that the proportion of neurons differentiating between these two stimuli varied across subregions of the dysgranular cortex. However, these responses involved factors other than tactile stimuli, implying that the dysgranular cortex may be a higher-order cognitive region related to sociality rather than a higher-order somatosensory cortex.

研究分野：神経生理学

キーワード：体性感覚 マウス 社会性行動

### 1. 研究開始当初の背景

高等動物では、視覚や聴覚といった感覚は大脳皮質の一次感覚野に入力され、その後二次、三次とより高次の感覚野において階層的に処理されることはよく知られている。ところが、体性感覚については一次体性感覚野(S1)のすぐ外側に二次体性感覚野(S2)があるのみで、高次情報処理機構についての研究は遅れている。研究代表者・山下らがマウス S1 洞毛領域から投射する軸索をマッピングしたところ、大脳皮質に S2 以外に軸索末端が集積する多くの小領域があることを発見した (Yamashita et al., 2018、図 1)。S1 からこれら小領域にどのような体性感覚情報が伝播していくかはよく分かっていなかった。

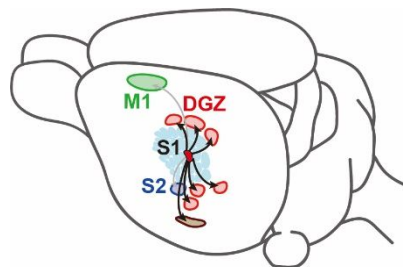


図 1 : S1 からの軸索投射マップ

### 2. 研究の目的

本研究では、S1 から投射を受ける皮質小領域における体性感覚情報表現を解析し、新規な高次体性感覚野の発見につなげることを目標とした。これら小領域のうち、特に社会性行動との関連が報告されている異顆粒帯 (Dysgranular zone, DGZ) に相当する AM と CM (Yamashita et al., 2018) における社会性接触の表現を中心に解析を行った。

### 3. 研究の方法

本研究では、頭部固定マウスにシリコンプローブ電極による細胞外記録を適用した。まず、外科手術により、マウス頭骸骨に頭部固定用金具を貼り付けるとともに歯科用セメントにより記録用チャンバーを作製した。マウスを記録セットアップに馴化させた後、DGZ の AM あるいは CM にシリコンプローブを刺入し、細胞外記録を行った。マウス同士の接触イベント前後の神経活動を記録するため、図 2 のように別マウス個体を自由に走らせることのできるパイプ状のトラックを作製し、記録マウスの前に配置した。本トラック内に別マウス個体 (刺激マウス) を入れ、記録マウスとインタラクションさせ、その様子を上側と横側からビデオ撮影した。また、記録の最後には、刺激マウスをトラックから除き、代わりにマウスに似たぬいぐるみを記録マウスに提示し、社会性ではない接触刺激を行った。シリコンプローブには予め蛍光色素である Dil を付着させておき、記録後にマウスを灌流固定して記録部位を確認して、マウス脳アトラスにより DGZ の AM あるいは CM から記録していることを確認し、記録部位に間違いがなかったもののみを解析に用いた。

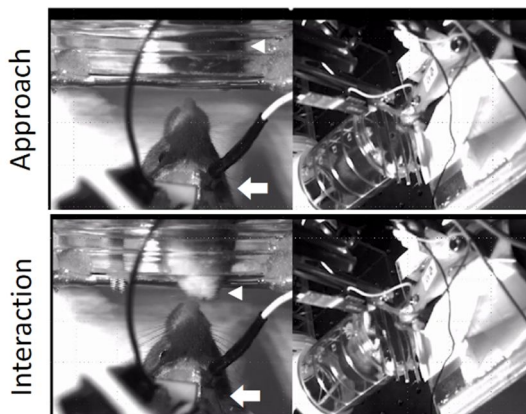
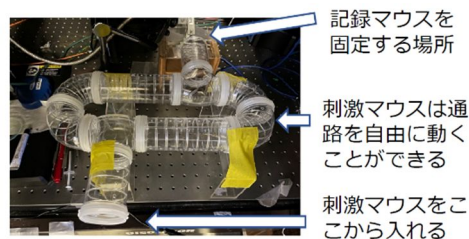


図 2 : 記録セットアップ

シリコンプローブから得た電位データから Kilosort2 と Phy を使って推定上の各神経細胞の活動電位タイミングを抽出した。また、撮影した動画から、刺激マウスあるいはマウス型ぬいぐるみが記録マウスに十分接近したタイミングと、その後十分離れたタイミングを記録し、それらのタイミング前後での各神経細胞の発火パターンを解析した。特定のイベント前後での発火頻度を比較し、そのイベントにより有意に発火頻度が上昇あるいは減少する神経細胞の割合を解析した。

### 4. 研究成果

図 3 に示すように、刺激マウスやマウス型ぬいぐるみの接近により発火頻度が上昇する神経細胞が異顆粒帯に多く見出された。また、それらが刺激が離れたタイミングでは多くの細胞で発火頻度の減少が見られた。AM と CM での発火パターンを解析したところ、AM では社会性刺激と非社会性刺激をよく区別する細胞の割合が多かった一方で、CM では両者を区別しない細胞の割合

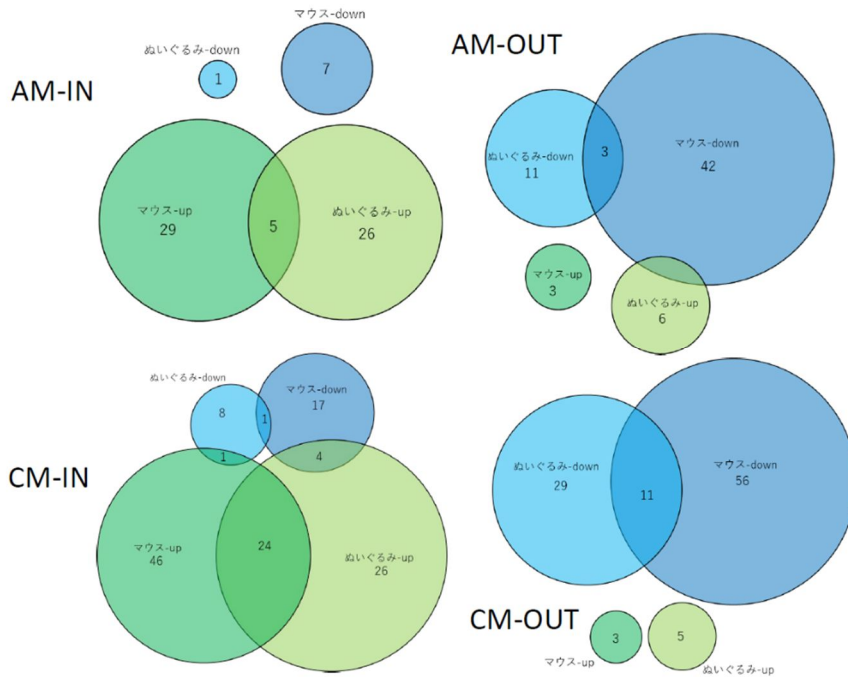


図3:記録結果

AM, CM: 記録部位、IN/OUT: 記録マウスと刺激との近づいた/離れたタイミング前後での解析結果、OUT: 記録マウスと刺激とが離れたタイミングでの解析結果、up/down: 発火頻度上昇/減少数は細胞数を表す

がAMより高かった。したがって、異顆粒帯内の小領域ごとに社会性行動の特定局面に反応する細胞群の分布が異なることが示唆された。

動画を解析すると、これらの発火頻度変化は必ずしもマウス同士あるいはマウスとぬいぐるみの直接的な接触に伴うわけではなく、マウスやぬいぐるみの接近自体が反応と相関していた。したがって、異顆粒帯は新規体性感覚野というよりは社会性に関する高次認知機能を持つ領野であると推測された。今後DGZの社会性反応がS1など他の皮質領野からの投射を抑制することでどう変わるかを解析する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Li Wan-Ru, Nakano Takashi, Mizutani Kohta, Matsubara Takanori, Kawatani Masahiro, Mukai Yasutaka, Danjo Teruko, Ito Hikaru, Aizawa Hidenori, Yamanaka Akihiro, Petersen Carl C.H., Yoshimoto Junichiro, Yamashita Takayuki	4. 巻 33
2. 論文標題 Neural mechanisms underlying uninstructed orofacial movements during reward-based learning behaviors	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Current Biology	6. 最初と最後の頁 3436 ~ 3451.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cub.2023.07.013	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 Kawatani Masahiro, Horio Kayo, Ohkuma Mahito, Li Wan-Ru, Yamashita Takayuki	4. 巻 44
2. 論文標題 Interareal Synaptic Inputs Underlying Whisking-Related Activity in the Primary Somatosensory Barrel Cortex	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 e1148232023
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.1148-23.2023	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 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 7件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Takayuki Yamashita
2. 発表標題 How Rewards Influence Facial Movements in Mice
3. 学会等名 Fujita International Symposium on Brain science 2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takayuki Yamashita
2. 発表標題 Uncovering the Neuronal Mechanisms of Uninstructed Orofacial Movements in Reward-Based Learning Behaviors
3. 学会等名 Bordeaux Neurocampus Seminar (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takayuki Yamashita
2. 発表標題 The neural basis of reward-related facial movements and their impacts on sensory perception
3. 学会等名 Barrel cortex and beyond (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山下 貴之
2. 発表標題 Reward-Related Orofacial Movements: Mechanisms and Influence on Cortical Activities
3. 学会等名 生理研シナプス研究会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Wanru Li, Takashi Nakano, Takayuki Yamashita
2. 発表標題 D1 receptor-dependent and -independent uninstructed orofacial movements during reward-based learning behaviors
3. 学会等名 NEURO2023 第46回日本神経科学大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 河谷 昌泰、堀尾 佳世、リ ワンル、大熊 真人、山下 貴之
2. 発表標題 一次体性感覚野における運動に伴う神経活動は高次体性感覚野からのフィードバック入力により生じる
3. 学会等名 NEURO2023 第46回日本神経科学大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山下 貴之
2. 発表標題 報酬はどのように顔を動かすか
3. 学会等名 定量生命科学研究所セミナー（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山下 貴之
2. 発表標題 報酬の予測や獲得に伴うマウスの顔運動を制御する神経回路機構
3. 学会等名 生理研シナプス研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山下 貴之
2. 発表標題 報酬の予測と獲得に伴うマウスの表情を司る神経回路
3. 学会等名 第4回 これからの神経回路研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>運動中に感覚が変化する脳メカニズムを解明  <a href="https://www.fujita-hu.ac.jp/news/j93sdv000000pr1m.html">https://www.fujita-hu.ac.jp/news/j93sdv000000pr1m.html</a>  Challenging the Traditional Views on ...  <a href="https://www.fujita-hu.ac.jp/en/news/kka9ar00000029xf.html">https://www.fujita-hu.ac.jp/en/news/kka9ar00000029xf.html</a>  報酬が表情を変化させる神経メカニズムを解明  <a href="https://www.fujita-hu.ac.jp/news/j93sdv00000010gv.html">https://www.fujita-hu.ac.jp/news/j93sdv00000010gv.html</a>  Unveiling the Mechanism Underlying ...  <a href="https://www.fujita-hu.ac.jp/en/news/kka9ar00000024tb.html">https://www.fujita-hu.ac.jp/en/news/kka9ar00000024tb.html</a></p>
--

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			
スイス	スイス連邦工科大学ローザンヌ校			