

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 1 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010 ～ 2011

課題番号：22700339

研究課題名（和文） 脳深部刺激法を用いたサル一次視覚野におけるニューロモジュレータ間相互作用の研究

研究課題名（英文） Effects of activating the response of neuromodulators and their interactions by deep brain stimulation.

研究代表者

内藤 智之（NAITO TOMOYUKI）

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：90403188

研究成果の概要（和文）：深部脳刺激法によりアセチルコリン、セロトニン等ニューロモジュレータが初期視覚ニューロンの活動をどのように調整する最適刺激パラメータの検討を行った。ニューロモジュレータの修飾効果を定量評価するために、刺激逆相関法と非線形応答推定法を用いた初期視覚ニューロンの受容野解析法を開発し、外側膝状体および一次視覚野ニューロンの受容野構造の定量評価を行った。この方法に寄り、ニューロモジュレータによる非線形修飾効果を可視化し、定量評価することが可能であることが示された。

研究成果の概要（英文）：I have developed a method that describes the non-linear modulation effects from neuromodulator quantitatively with a combination of reverse-correlation method and non-linear response function estimation. Applying this method to the response of neurons in the lateral geniculate nucleus and primary visual cortex revealed that it was possible to visualize the non-linear response modulation by neuromodulators with this method.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
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：神経科学一般

キーワード：深部脳刺激法、ニューロモジュレータ、逆相関法、非線形修飾効果

## 1. 研究開始当初の背景

脳の可塑性に関する研究は神経科学研究の重要分野になっている。特に調節性神経伝達物質（ニューロモジュレータ）に関して、視覚野の可塑性にノルアドレナリンが関与していることを Kasamatsu と Pettigrew (1976) が報告して以来、可塑性を制御する物質的要因に関する研究が飛躍的に発展した。またノルアドレナリンだけでなく、アセチル

コリンや、セロトニンなどニューロモジュレータは統合失調症、アルツハイマー病、鬱病などとの関連が指摘され、これらをターゲットとする薬物療法が現在治療の中心となっている。近年、脳の機能低下を改善するための臨床的手段として脳深部刺激法（Deep Brain Stimulation: DBS）が注目されている。脳の可塑的变化を視標として DBS の有効性を定量的に評価し、DBS の最適パラメータを

明らかにすることは、基礎研究並びに応用研究の両見地から極めて重要である。神経組織を人工的に刺激することで脳機能の改善を図る研究は、臨床応用を前提とするブレインマシンインターフェース研究の一分野として、注目されている。現在はパーキンソン病患者に対して淡蒼球や視床下核、鬱病患者に対して前頭葉（プロトマン 25 野）に対する刺激などが試みられているが、その有効性やメカニズムについては不明な点が多く、刺激部位・刺激パラメータ共に経験的に定められているに過ぎない。これは人間の病状の改善を目的とした動物実験を行うことが困難であることにもよる。

## 2. 研究の目的

本研究では、サル的一次視覚野 (V1) の視覚刺激に対する反応のチューニング及びその可塑的变化を観察しながら、ニューロモジュレータシステム (アセチルコリン、ノルアドレナリン、セロトニン) の起始部に対し V1 の視覚応答をトリガーとした Deep Brain Stimulation (DBS) を行った。

これにより脳全体の活動性を広汎に支配するニューロモジュレータが、いかなる相互作用をもってその機能を発現しているのかを明らかにし、また将来的にニューロモジュレータシステムの DBS を臨床適用し、全般的に機能低下した脳の賦活治療を行うための定量的基礎データを提供することを目的とする。

## 3. 研究の方法

ニューロモジュレータによる V1 受容野構造の修飾効果を定量的に評価するため、V1 ニューロンの受容野時空間構造を詳細に再構築する刺激提示システムとデータ解析システムの構築を行った。

作成した実験システムにおいて、逆相関法とホワイトノイズ刺激を用いて受容野時空間構造の再構築を行い脳深部刺激による修飾効果の時間的、空間的影響を定量評価が可能であるかどうかを検討した。本実験における受容野再構築は、外側膝状体ニューロンを *in vivo* 細胞外記録することで行われた。なお、同様の実験は V1 においても行われ、ほぼ同一の結果が得られている。

## 4. 研究成果

図 1 は、逆相関法によって計測された外側膝状体ニューロンの受容野構造である。逆相関法により、外側膝状体、および V1 単純型細胞の受容野構造が可視化可能であった。

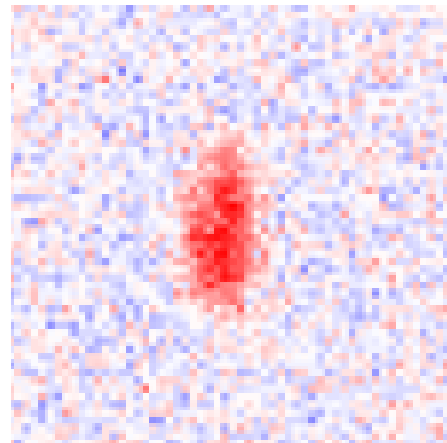


図 1 外側膝状体ニューロンの線形受容野構造。逆相関法とホワイトノイズ刺激を用いて計測された。

図 2 は、線形受容野から予想される視覚刺激に対する応答強度 (横軸) と実際に記録されたニューロン活動 (縦軸) の関係を示す。この図から明らかなように、受容野構造からの応答予想と、実際のニューロン応答には非線形な関係があり、単純なベキ関数で近似することが可能であった。

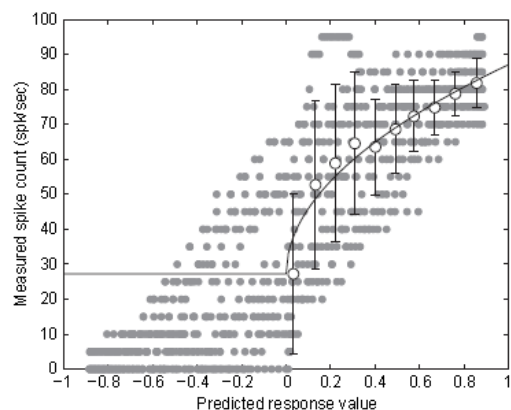


図 2 外側膝状態ニューロンの非線形応答曲線。横軸は線形受容野からの応答予想を示し、縦軸は実測されたニューロン応答強度を示す。

本研究の結果から、ニューロモジュレータによる修飾効果は、非線形応答曲線として定量的に記述することが可能であることが明らかとなり、抑制性、興奮性の修飾効果ともに時空間的な効果を検討可能であった。更にこの非線形応答曲線の刺激パラメータ依存性を詳細に調べた結果、非線形応答曲線は、刺激方位、刺激空間周波数、刺激サイズに依存して変化することが明らかとなった。図 3 は、記録した 55 個の外側膝状体ニューロンの非線形応答曲線のパラメータの刺激サイ

ズ、刺激空間周波数、刺激方位依存性を示している。

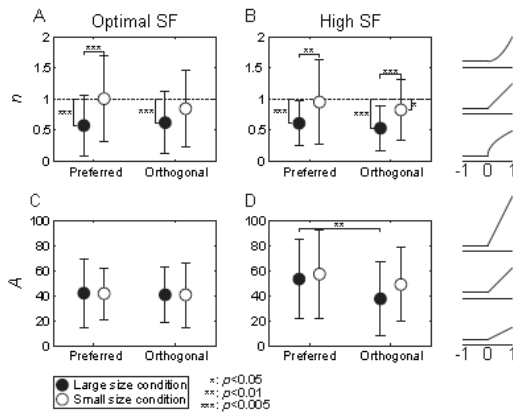


図3 非線形応答曲線の刺激方位、刺激サイズ、刺激空間周波数依存性。

現在この実験結果を原著論文として投稿中である。また、本研究で開発した非線形応答解析法は、V1においても適用可能であることを実験的に検証した。この結果、ニューロモジュレータの応答修飾効果を、外側膝状体、V1の両領域で可視化することが可能であることが明らかとなった。

ニューロモジュレータの修飾効果は、V1の層によって異なり抑制性および興奮性の修飾効果が異なる層で観察されることが報告されている。今後V1におけるニューロモジュレータによる受容野構造の変化を定量的に評価し、視覚情報処理におけるニューロモジュレータの役割を検討することを予定している。

#### 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. Osaki H, Naito T, Sadakane O, Okamoto M, Sato H. Surround suppression by high spatial frequency stimuli in the cat primary visual cortex. *Eur J Neurosci.* 2011 33(5):923-32.
2. Naito T, Sato H, Osaka N. Directional anisotropy of human motion perception depends on stimulus speed. *Vision Res.* 2010 50(18): 1862-1866.

[学会発表] (計7件)

1. Suematsu N, Naito T, Sato H. Spatial-frequency and stimulus size dependent response modulation sharpens orientation tuning generated by elliptical receptive field in the cat lateral geniculate nucleus. Society for Neuroscience 2011年11月 Washington D. C. USA.
2. 内藤智之、末松尚史、佐藤宏道 Elliptical linear receptive field and non-linear response modulation generating orientation selectivity in the lateral geniculate nucleus of the cat. 第34回日本神経科学大会 2011年9月 横浜.
3. 末松尚史、内藤智之、佐藤宏道 Elliptical linear receptive field and non-linear response modulation generating orientation selectivity in the lateral geniculate nucleus of the cat. 第34回日本神経科学大会 2011年9月 横浜.
4. 末松尚史、内藤智之、佐藤宏道 ネコ外側膝状体ニューロンの受容野及び方位選択性の詳細検討 第15回視覚科学フォーラム 2011年8月 大阪
5. Naito T, Matsumoto E, Kabata T. Detection process for biased target position based on the Bayesian estimation procedure. ECV2011. 2011年8月 Toulouse, France.
6. Sato H, Naito T, Osaki H, Suematsu N, Sadakane O, Okamoto M, Shimegi S. Properties and mechanisms of orientation tuning of the cat lateral geniculate nucleus. 第8回IBRO Florence, Italy.
7. 末松尚史、内藤智之、佐藤宏道 ネコ外側膝状体ニューロンの受容野時空間構造と方位選択性 第103回近畿生理学談話会 2010年10月 大阪

[図書] (計3件)

1. 内藤智之 (2011) 初期知覚の基礎 「心理学入門：脳科学と視覚情報処理」培風館 印刷中

2. 内藤智之、佐藤宏道 (2010) 映画で馬車の車輪が進行方向と逆向きに回転するように見えることがあるのはなぜか? 「視覚のサイエンス」 文光堂 p240-242.
3. 内藤智之 (2010) 脳磁図 (MEG) を用いた研究: 仮現運動刺激に対するヒトの方向選択性 「脳イメージング入門: 心理学からのアプローチ」 培風館 p127-142.

〔その他〕

ホームページ等

所属研究室ホームページ

<http://www.vision.hss.osaka-u.ac.jp/index.html>

個人ホームページ

<https://sites.google.com/site/naitotomoyuki/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

内藤 智之 (NAITO TOMOYUKI)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号: 90403188