

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：12601
研究種目：挑戦的萌芽研究
研究期間：2014～2015
課題番号：26640003
研究課題名(和文) 神経補綴を用いた新奇モダリティ創発の試み

研究課題名(英文) Neural prosthesis with a geomagnetic compass

研究代表者

池谷 裕二 (Ikegaya, Yuji)

東京大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号：10302613

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：もし今まで感知できなかった情報を、人工センサを通じて脳に直接送る方法が開発された時、被験体の脳はその情報を人工センサとともに、すみやかに同化し、活用することができるだろうか。本研究では、磁界の向きを感知し、脳へシグナルを送る「磁気知覚センサ」を開発した。この磁気知覚センサをラットの脳に刺激電極を介して接続することにより、ラットは一次視覚野に直接送られるシグナルを手掛かりとして空間記憶課題を解くことができることを示した。すなわち、補助センサを脳に装着することによって動物が生来感知できないものを新たに感知し、活用できるようになる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Allocentric sense is one of the major components that underlie spatial navigation. In blind patients, the difficulty in spatial exploration is attributed, at least partly, to the deficit of absolute direction perception. In support of this notion, we announce that blind adult rats can perform spatial tasks normally when externally provided with real-time feedback of their head directions. Head-mountable microstimulators coupled with a digital geomagnetic compass were bilaterally implanted in the primary visual cortex of adult rats whose eyelids had been sutured. These "blind" rats were trained to seek food pellets in a T-shaped maze or a more complicated maze. Within tens of trials, they learned to manage the geomagnetic information source to solve the mazes. Their performance levels and navigation strategies were similar to those of normal sighted, intact rats. Thus, blind rats can recognize self-location through extrinsically provided stereotactic cues.

研究分野：神経薬理学

キーワード：脳 感覚 大脳皮質 地磁気

1. 研究開始当初の背景

動物は種特有の知覚世界をもって生きており、それは特有の「感覚器」を用いて外界情報を検知し、脳内で再構成することによって達成される。しかし、脳が生得的に与えられていない感覚情報を理解する能力があるかは証明されていない。たとえば、地磁気や赤外線などの我々哺乳類が感知できない情報を脳に直接送る方法が開発されたとき、被験体は、その新奇な情報をすみやかに受け入れ、自己の感覚や定位を再定義できるだろうか。本研究では、人工センサーを脳に移植し、受容する感覚を拡張できるかどうかを検証した。つまり、新奇な感覚器を脳に接続するという発想である。これは「神経補綴 (neural prosthetics)」として知られる近年開発された手法の発展的応用である。従来方法はあくまでも生得的な感覚・運動への適用に限定されたが、本研究では非生得的な環境情報の感知へと拡張することを目指した。

2. 研究の目的

上記のような背景から、我々は人工感覚器を脳に直接埋め込むことで、生来保有する感覚器だけでは感じとれない情報を理解できるようになるのではないかと考えた。それを検証するために、磁界の向きを感知し、脳へ電気シグナルを送る「地磁気センサー脳チップ」を開発した。新奇感覚として地磁気を用いた理由は、地磁気が安定した環境情報であり、かつシンプルな行動実験系を用いて検証することに最も適した媒体の一つであるためである。また、感覚器の定義が「物理的・化学的刺激を受容し、その刺激を中枢に伝える器官」であることから、本センサーは感覚器であるとみなすことができる。本研究はこのセンサーを目を縫合したラット (以下盲目ラット) の脳に刺激電極を介して接続することにより、ラットが生来感知することのできない地磁気情報を知覚し、活用することができるようになるか確かめることを目的とした。

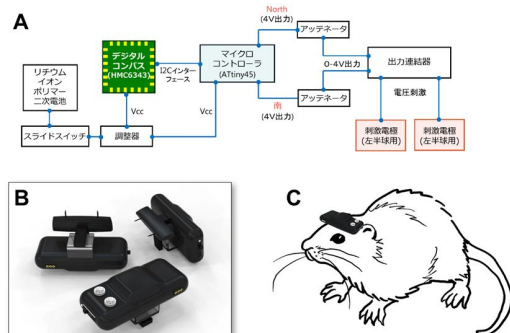


図1 地磁気センサー脳チップ (A) 磁気センサー脳チップの配線図。デジタル磁気センサーに脳刺激電極2本を接続した。刺激強度は0-4V (ボルト) の範囲で変えることができ、電源スイッチと充電可能なリチウム電池を搭載している。(B) 磁気センサー脳チップの外観イメージ。(C) ラットの頭部に装着したイメージ図。大きさは長さ25 mm、幅10 mm、厚さ9mm、全重量は2.5g。

3. 研究の方法

日本SLCより購入したSD系雄性ラットを1ケージあたり2-3匹、自由摂食・摂水下、午前7時から午後7時まで点灯の条件で飼育し、飼育開始から2週間ハンドリングを行い、1週間以上実験環境への馴化トレーニングを行った。また、T字型迷路試験に用いたラットは、直線状のトラック上を歩かせ、端に置いてある餌を食べさせるトレーニングを3日以上行い、実験に用いた。また、各日実験開始16時間前から実験が終わるまでの間絶食させた。すべての実験は午前7時から午後7時までの間に行った。実験開始の時点で10-14週齢、350-450gであった。

オープンフィールド試験は円筒様実験箱 (直径450mm、高さ400mm) を用いた。弁別試験はT字型迷路 (O' HARA & CO., LTD, Tokyo, Japan 中央通路の長さ×幅: 1350mm×150mm、アームの長さ×幅: 600mm×100mm) を用いて行った。

本研究を遂行するにあたり、磁気感覚を付与する地磁気センサーを作成した (図1)。地磁気センサーを刺激電極と組み合わせることにより、ある特定の方角を向いた時にだけ刺激電極から電圧が出力される。以下の実験においては、7-10週齢のラットにセンサーを埋め込んだ。ラットを pentobarbital、xylozine の腹腔内投与により麻酔し、脳定位固定台に固定後、頭蓋を露出させた。そして、右側外側視床下部 (AP: -2.1 mm, LM: 2.1 mm) または両側一次視覚野 (AP: -2.5 mm, LM: 5-5.5 mm) にドリルで穴を開け、刺激用電極 (Bioresearch center, Nagoya, Japan) を深さ8.5 mm (外側視床下部) または2.0 mm (一次視覚野) まで挿入し、歯科用セメントで固定した。閉眼手術は、ラットの眼周囲にリドカイン麻酔を施した後、医療用ステープラーを適用し、行った。

4. 研究成果

外側視床下部 (Lateral Hypothalamus, LH) は「報酬系」と呼ばれる神経回路の一部を担っている。過去の研究から、LHに電極を埋め込み、ラットがスイッチを押すと刺激が加わるようにすると、ラットが自己刺激を起こすことが知られている。本センサーが正常に作動することを確認するために、ラットの右側LHへ刺激電極の埋め込みを行った。回復後にスイッチを入れ、オープンフィールド試験を行ったところ、Sham群に比べ北を向く比率が有意に高かった。これは、ラットが自ら北を向くことでLHへの自己刺激を行ったことを示唆する。本実験結果から、磁気知覚センサーが計画通り作動し、センサーから送られるパルス刺激が動物の脳によって感知され、行動レベルにまで影響を与え得ることが確認された。

五本腕迷路試験を行った (図2A)。ここでは盲目ラットの両側の一次視覚野に磁気センサーを埋め込んだ後に、方角情報を手掛か

りに用いる迷路課題を行った。まずラットの両眼を縫合し閉眼した後に、両側の一次視覚皮質(V1)に刺激電極を刺入した。本センサーは2つの刺激電極を備え、ラットが北を向くと右脳に、南を向くと左脳に、それぞれパルス刺激が送られるように設計されている(図1)。実験装置はエサを溶かした液体とエタノールで入念に拭き、迷路周辺にエサを敷き詰めることにより、嗅覚の要素を極力取り除いたラットを3つのスタートボックスのうちどれか一つに入れ、30秒間待機させた。その後スタートさせ、2つのエサを食べるまでにかかった時間および間違えてエサのないアームに進出した回数を測定した。すると、どちらのパラメータも、盲目+センサー群は正常群(目の見える無処置のラット)と類似した学習曲線を描くようになった(図2B)。盲目群の成績は低い水準を推移していたが、5本のアームへの総進入回数を比較したところ、盲目群のアームへの進入回数が他の2グループよりも有意に多かったため、この結果は盲目ラットのモチベーションが低下したことによるものではないことがわかった。これは、脳が経験したことのない、全くの新奇な感覚でさえも他の感覚と同じように柔軟に活用できることを示唆するものである。

さらに、迷路試験を終えた翌日、センサーのスイッチをオフにして同じタスクを解かせた。すると驚くべきことに、はじめこそ成績は大きく低下したが、ラットはその日のうちに学習し、課題を解けるようになった。これは、迷路の空間を事前に経験しておく、磁気感覚が失われた状態でもタスクを解けるようになることを意味する。既存の感覚が失われたときにも同様の現象が観察されるかどうかを検討するために、迷路試験を終えた正常群のラットに、照明をオフにした状態で再度同じタスクを解かせた。すると、はじめこそ成績は低下するがその日のうちに学習するという、盲目+センサー群と非常に類似した挙動を示した。このことから、空間を事前に経験しておく、手がかりとして用いていた感覚が失われた状態でもタスクを解けるようになることが明らかになった。

また、ラットがV1に送られる電気刺激を本当に方角情報の手掛かりとして用いているかどうかをより詳細に検証するために、次のような行動実験を行った。

センサーをオンにした状態で待機ボックス内を自由に行動させる。

その後センサーのスイッチをオフにし、T字型迷路試験を行う。

その結果、迷路タスク開始前にセンサーをオフにしてもラットはタスクを解くことができた。本実験から、ラットが方角情報をワーキングメモリとして保持し、さらにその情報を空間学習課題の手掛かりとして活用できる可能性が示唆された。

本結果は、先行研究の、いったん空間の構造を把握した後であれば視覚などの感覚を

遮断しても、場所細胞や頭部方向細胞などの脳内空間表象は維持されるという報告と一致する。以上の結果から、本研究で用いたセンサーが、少なくともこの迷路課題を解く上では視覚系と同等の情報源として機能していることが示された。

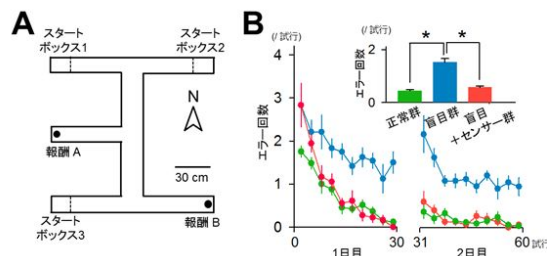


図2 実験に用いた迷路課題 (A)ラットは30秒間の待機後、スタートボックス1、2、3のいずれかから出発し、90秒以内に2つのエサ(報酬A、B)の両方を食べなければならない。(B)2つのエサに到達する前にエサのないアームに間違えて入った回数。盲目群(目の見えないラット)と比べ、正常群(目の見えるラット)および盲目+センサー群(センサーを埋め込んだ目の見えないラット)は間違えた回数が有意に少なかった。横軸は訓練回数。

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1件)

Norimoto, H., Ikegaya, Y. Visual cortical prosthesis with a geomagnetic compass restores spatial navigation in blind rats. *Curr. Biol.*, 21:1091-1095, 2015.

〔学会発表〕(計1件)

乗本裕明、池谷裕二、地磁気情報を用いた視覚障がい神経補綴、日本薬学会 第135年会(神戸)、2015年3月27日、27T-pm15S

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

プレスリリース URL

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/news.html?key=1428548167>

この研究成果は、

読売新聞(2015年4月3日朝刊)

日本経済新聞(2015年4月4日夕刊)

財経新聞(2015年4月6日朝刊)

New York Times(2015年4月6日)

Science AAAS News(2015年4月3日)

Le Monde(2015年4月10日)

など、全 34 媒体で紹介された

6 . 研究組織

(1)研究代表者

池谷裕二 (IKEGAYA, Yuji)

東京大学・大学院薬学系研究科・教授

研究者番号：10302613

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし