

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 22 日現在

機関番号：32639

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26780415

研究課題名(和文) 視覚皮質のアセチルコリンは覚醒動物の視覚認知に影響するのか？

研究課題名(英文) How does acetylcholine contribute to the visual perception of awake animals?

研究代表者

相馬 祥吾 (SOMA, Shogo)

玉川大学・脳科学研究所・特別研究員(PD)

研究者番号：00723256

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：アセチルコリン(ACh)は視覚皮質ニューロンの応答を促進性に調節していることが知られているが、視覚認知に与える影響はよく分かっていない。本研究では、視覚皮質のACh濃度を低下させることで、げっ歯類の視覚機能がどのように変化するかを調べた。まず、ラットの視覚機能を評価するための視覚刺激検出課題装置を開発し、訓練期間の短縮に成功した。次に、コリン作動性ニューロン選択的毒素を用いて、前脳基底部のACh細胞を破壊し、コントラスト感度を測定した。その結果、コントラスト感度の低下が認められ、大脳皮質のAChが適切にゲインを調節することで視覚認知を正常に保つのに貢献していることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Although the neuromodulator acetylcholine (ACh) is known to facilitate the neuronal activity in the visual cortex (response gain control), it remains unclear its specific role in visual function. In the present study, we investigated how the contrast sensitivity of rats was influenced by the depletion of basal forebrain cholinergic neurons in the nucleus basalis. First, we developed a novel behavioural task, a two alternative forced-choice visual cue detection task, which enabled short rat training periods. Furthermore, we measured the contrast sensitivity of rats injected with 192 IgG-saporin into the basal forebrain. We found that 192 IgG-saporin-induced loss of cholinergic neurons was associated with an impairment of contrast sensitivity in the optimal spatial frequency ranges. Our results suggest that ACh contributes to maintain the visual function by optimally controlling the response gain in the visual cortex.

研究分野：実験心理学

キーワード：一次視覚野 アセチルコリン コリン作動性ニューロン 192IgG-saporin コントラスト感度 ゲイン
調節

1. 研究開始当初の背景

最近の認知症研究などから、人の視覚認知機能が正常に働くためには、視覚皮質内のアセチルコリン (ACh) が必要不可欠であることがわかってきた。本研究者はこれまでに、麻酔下の動物 (サルやラット) において、ACh が視覚皮質ニューロンの応答性を増大すること (反応ゲイン調節) また、その修飾作用は、ACh 受容体サブタイプの中のムスカリン性受容体が重要な役割を果たしていることを見出してきた。しかし、覚醒動物において ACh による反応ゲイン調節がどのような視覚を引き起こすのかは明らかとなっていない。

2. 研究の目的

本研究では、視覚皮質に ACh を放出する前脳基底部のコリン作動性ニューロンを薬理的に操作することで、覚醒動物の視覚機能に ACh がどのような役割を果たすのかを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

覚醒動物の視覚機能を測定するには視覚刺激の検出の可否を動物に答えさせる行動実験課題を確立する必要がある。本研究者は自由行動下のラットの視覚機能、特に視覚刺激検出限界能 (コントラスト感度) を測定するために、独自に開発した視覚機能検出課題を用いた。

この課題において、ラットは、装置内に設置された 3 つのレバーを手や口を使って操作することができる。中央の開始レバーを操作すると、眼前にあるモニターの左右どちらかに縞刺激が呈示される。刺激を検出し、刺激側のレバーを操作すると報酬としての水がレバー先端から与えられる。このとき、ラットが正解する毎に、縞刺激のコントラストを徐々に小さくしていくことで (階段法)、ラットのコントラスト感度を直接的に測定す

ることができる (詳細は図 1 に記載)。

また、コリン作動性ニューロンの選択的破壊には以下の方法を用いた。前脳基底部のコリン作動性ニューロンは細胞表面に NGF レセプター (p75) を特異的に発現している。タンパク質性毒素であるサポリンと結合した抗 p75 抗体 (192IgG-saporin) を、微少圧注入装置と自作のガラス管を用いて前脳基底部に局所注入することでコリン作動性ニューロンを選択的に死滅させ、ACh がコントラスト感度に与える影響を検討した。

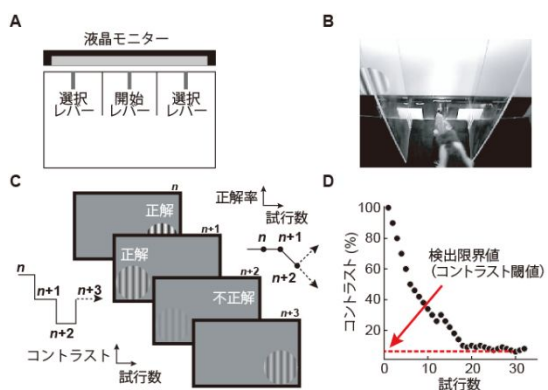


図 1. げっ歯類における視覚刺激検出課題用オペラント装置。

A-B、オペラント装置の図解(A)と写真(B)。C-D、階段法によるコントラスト感度の測定。二者択一強制選択課題において、ラットが正解した場合は報酬としての水が与えられ、次の試行のコントラストは低下し(n, n+1)、一方、不正解の場合は、報酬は与えられずに次試行のコントラストが上昇する(n+2; C)。これを繰り返すことでラットのコントラスト検出限界能を評価することが可能となる。ここに示した典型例では、7%のコントラストを検出できたため、コントラスト感度は $100/7=14.3$ と評価される(D)。

4. 研究成果

(1) 視覚刺激検出課題の開発と効率化

覚醒動物の視覚機能を測定する上で問題となることの一つに視覚刺激検出課題を学習させるための訓練期間が非常に長くなる

ことが挙げられる。

本研究では、コントロールラットとコリン作動性ニューロン破壊ラットの両群から効率的にコントラスト感度を測定するために、まず初めにラットが視覚刺激検出課題を学習するための実験プロトコルと装置を開発した。

訓練期間が長期化する原因の一つとして、学習過程において各ラットが最適であると学習してしまった戦略に固執していることが推測された。そこで、これを自動で修正するプログラムを考案し、新たにラットを訓練したところ、わずか1週間でラットに視覚刺激検出課題を学習させることに成功した(文献、詳細は図2に記載)。

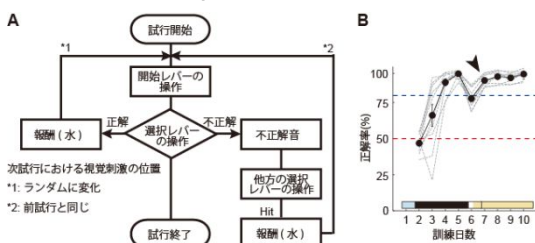


図 2. 短期訓練による視覚刺激検出課題の学習。

A、二者択一視覚刺激検出課題における訓練用プロトコル。ラットが開始レバーを口で操作することでモニターの左右どちらかに視覚刺激が呈示される。視覚刺激が呈示されている側の選択レバーを操作することで報酬が与えられ、その試行は終了する。正解の場合、次試行の視覚刺激はランダムに呈示される(*1)。不正解のレバーを選択した場合は、不正解音のみが与えられ、視覚刺激はそのまま呈示され続ける。このときラットは選択しなかった側のレバーを操作することで報酬が得られ、次試行の視覚刺激は同じ側に呈示される(*2)。このプロトコルにより、正解・不正解に関わらず、ラットは1試行で必ず1度報酬を獲得でき、訓練初期のラットにおいてもモチベーションを損なうことなく短期間での学習が可能となる。B、新規考案プロトコルを用いた場合のラットの学習曲線。ラ

ットは個体差無く7日で視覚刺激検出課題を学習できた(文献)。

(2) コリン作動性ニューロン破壊ラットのコントラスト感度測定

本研究では、これまでにドネペジル(ACh分解酵素の阻害剤)の腹腔内投与により脳内のACh濃度を上昇させることでラットのコントラスト感度が改善することを明らかにした。これはAChが視覚に直接関与することを強く示唆するが、その作用機序については、視覚皮質や外側膝状体などの視覚情報処理に対する影響とともに、前頭前皮質に対する作用による注意機能や感覚情報の読み出し機能の亢進の可能性などが残り、不明なままである。

そこで、本研究では、視覚皮質に直接AChを放出する前脳基底部のコリン作動性ニューロンを破壊することでコントラスト感度が低下するかどうかを検証した。

192IgG-saporinを注入したラットの前脳基底部のコリン作動性ニューロン数を測定した結果、コントロールラットと比較して有意に細胞数が減少していることを確認できた。細胞数の減少が確認できたラットとコントロールラットのコントラスト感度を比較した結果、げっ歯類の最適空間周波数帯域においてコントラスト感度が低下することを明らかにした。

以上の(2)の研究所見は、論文としてまとめているところである。

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4件)

Soma S, Suematsu N, and Shimegi S. Efficient training protocol for rapid learning of the two alternative

forced-choice visual stimulus
detection task. *Physiol Rep.* 2,
e12060, 2014 (査読有)

[doi: 10.14814/phy2.12060](https://doi.org/10.14814/phy2.12060)

Soma S, Suematsu N, and Shimegi S.
Blockade of muscarinic receptors
impairs the retrieval of well-trained
memory. *Front Aging Neurosci.* 6, 63,
2014 (査読有)

[doi:10.3389/fnagi.2014.00063](https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00063)

[学会発表](計12件)

Soma S et al. Contribution of the basal
forebrain cholinergic system to
well-trained memory retrieval. *The
38th Annual Meetings of the Japan
Neuroscience Society*, Kobe (Hyogo),
July 28, 2015

Soma S. *The 92nd Annual Meeting of The
Physiological Society of Japan*, Kobe
(Hyogo), March 23, 2015

[その他]

ホームページ等

[http://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/
2014/20140409_1](http://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2014/20140409_1)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

相馬 祥吾 (SOMA, shogo)

玉川大学・脳科学研究所・日本学術振興会
特別研究員 (PD)

研究者番号 : 00723256

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし