

## 先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 実績報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	大脳皮質の情報処理機能と神経回路の経験依存的な再編メカニズム
研究機関・ 部局・職名	生理学研究所・生体情報研究系・教授
氏名	吉村 由美子

1. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた 額	利息等収入 額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	128,000,000	128,000,000	0	128,000,000	128,000,000	0	
間接経費	38,400,000	38,400,000	0	38,400,000	38,400,000	0	
合計	166,400,000	166,400,000	0	166,400,000	166,400,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	632,186	77,276,814	17,172,957	18,646,141	113,728,098
旅費	0	0	8,120	240,100	248,220
謝金・人件費等	0	1,059,080	5,696,303	3,577,152	10,332,535
その他	0	591,430	1,449,612	1,650,105	3,691,147
直接経費計	632,186	78,927,324	24,326,992	24,113,498	128,000,000
間接経費計	0	0	31,815,000	6,585,000	38,400,000
合計	632,186	78,927,324	56,141,992	30,698,498	166,400,000

4. 主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関名
高速多光子共焦点レーザー顕微鏡システム	A1R-MP-FN1-KT1 ニコン社製	1	62,322,750	62,322,750	2011/7/20	生理学研究所
照射システム導入光学系部	オリンパス(株)	1	3,711,750	3,711,750	2011/9/7	生理学研究所
プログラマブル・スティミュレーター	AMPI MASTER-9	1	795,900	795,900	2011/9/27	生理学研究所
マイクロマニピュレーター	ナリシゲ MWS-31	1	750,330	750,330	2011/9/14	生理学研究所
Light Engine 光源装置	米国LUMENCOR社	1	1,098,300	1,098,300	2011/12/21	生理学研究所
微量自動浸透圧計	フiske社 オスモメーター210	1	1,554,000	1,554,000	2012/4/19	生理学研究所
(消耗品)マウス	The Jackson Laboratory	1	820,050	820,050	2012/7/13	生理学研究所
デスク型空気ばね式除振装置	明立精機・ADZ-A0806	1	534,975	534,975	2012/9/14	生理学研究所
(消耗品)対物レンズ	ニコン CDI75	1	1,512,000	1,512,000	2013/5/27	生理学研究所
(消耗品)マウス	The Jackson	1	889,140	889,140	2013/6/14	生理学研究所
麻酔器	MK-A110D	1	508,200	508,200	2013/6/18	生理学研究所
(消耗品)AutoNeuronソフトウェア拡充モジュール	NL25	1	1,197,000	1,197,000	2013/6/28	生理学研究所
(消耗品)特注16chマルチユニット記録電極	ニューロネクサス社製 BRA4x4	1	2,047,500	2,047,500	2013/8/2	生理学研究所
共焦点顕微鏡A1用外部装置制御システム	ニコン	1	987,000	987,000	2014/2/18	生理学研究所
手術用顕微鏡	POM-50 II	1	626,535	626,535	2014/3/12	生理学研究所

## 5. 研究成果の概要

大脳皮質の神経回路は生後の環境に依存して組み替えられ、生存環境に適応するように機能が調整される。これまでに生後の視覚体験を操作した大脳皮質視覚野を対象にした行動学的解析、麻酔動物を用いた視覚反応の電気生理学および2光子励起顕微鏡によるイメージング解析、切片標本を用いた神経回路解析において、下記5項目を明らかにした。1) 正常な視覚体験を経たコントロールラットの一次視覚野では、特異的な神経結合により一次視覚野内に微細なスケールの微小神経回路網が埋め込まれているが、このような微小神経回路網は開眼前の未熟な視覚野では観察されなかった。生後発達期に暗室飼育や形態視遮断を実施すると、この回路網の形成が阻害されたことから、微小神経回路網の形成には正常な視覚体験が必要であると考えられる。2) 正常な視覚体験を経たラットの視覚野では、類似した反応性を示すニューロン群の発火が同期することを見出した。さらに開眼直後の未熟な視覚野および形態視を遮断して成熟した視覚野では、このような同期性を欠くことを明らかにした。3) 形態視を遮断したラットの二次視覚野では、コントロールと比較して視覚反応強度が著しく減弱していた。一次視覚野を対象とした解析では、このような反応の減弱は見られなかったことから、一次視覚野と高次視覚野では、機能発達に及ぼす影響が異なることが示唆された。4) 形態視を遮断すると、一次視覚野から二次視覚野への興奮性入力パターンに異常が観察された。5) 視覚入力を遮断して飼育した動物の二次視覚野では、聴覚反応が強化されていることを見出した。従って、視覚入力を消失した動物の二次視覚野においてcross-modal plasticityが生じていると考えられる。

課題番号	LS137
------	-------

## 先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 研究成果報告書

本様式の内容は一般に公表されます
------------------

研究課題名 (下段英語表記)	大脳皮質の情報処理機能と神経回路の経験依存的な再編メカニズム
	Activity-dependent functional reorganization of neural circuits in the neocortex.
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	生理学研究所・生体情報研究系・教授
	National Institute for Physiological Sciences, Professor
氏名 (下段英語表記)	吉村 由美子
	Yoshimura, Yumiko

### 研究成果の概要

(和文):

大脳皮質視覚野の視覚反応性は、生後の視覚経験に依存して柔軟に調整される。本研究では、幼若期の視覚体験に基づいて生じる視覚野の機能変化と神経回路の変化の関係を明らかにするために、両目の眼腱縫合により形態視を遮断して育てたラットの一次視覚野の神経回路と視覚反応を解析した。その結果、特異的な興奮性神経結合から構成される微小神経回路網の形成には発達期の形態視が必要であることが分かった。また、視覚遮断飼育により微小神経回路網を欠いた視覚野では、個々の神経細胞の視覚反応性は正常に近かったが、類似した反応選択性を示すニューロン間に特異的に見られる同期発火が消失していた。さらに、視覚遮断飼育により、二次視覚野ニューロンの視覚反応強度は一次視覚野ニューロンに比してはるかに減弱していた。以上の結果から、発達期の視覚体験の重要な役割は、一次視覚野の類似した反応選択性を示すニューロン群を同期して発火するようにして、その出力先の二次視覚野へ効率よく視覚信号を送るように調節することと考えられる。

(英文):

Visual response properties are refined by visual experience during an early postnatal period. In order to correlate the alteration of visual cortical functions with

the modification of neural circuits depending on visual experience, we used binocular lid sutures and analyzed the effect of visual deprivation on neural circuits and visual response properties in primary visual cortex. We found that patterned vision is required for the establishment of fine-scale networks composed of a population of interconnected excitatory neurons receiving common excitatory inputs from adjacent cortical neurons during development. In deprived visual cortex lacking fine-scale networks, synchronized firing of neurons with similar visual responsiveness was absent, although the visual response selectivity in individual cells remained considerably normal. Furthermore, the visually evoked responses in the secondary visual cortex decreased far more than those in the primary visual cortex in deprived rats. Taken together, it is likely that the critical role of early visual experience is to organize cell assemblies showing feature-selective synchronization, which contribute to effective transmission of visual information to higher-order cortex.

1. 執行金額 166,400,000 円  
(うち、直接経費 128,000,000 円、間接経費 38,400,000 円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

### 3. 研究目的

大脳皮質の機能は、それぞれの環境に適応するために柔軟に調整されることが知られている。例えば、大脳皮質視覚野ニューロンにみられる特定の視覚刺激に対する反応選択性は、遺伝的プログラムに従って大まかに形成された後、それぞれの生存環境に適応するように可塑的に調整される。私はこれまで、大脳皮質切片標本に電気生理学と光生理学の手法を適用して、シナプス・神経回路の可塑的調整メカニズムについて研究してきた。しかし、これらのシナプス・回路レベルの特性が実際の脳機能にどのように反映されているかは、両者の解析が別個に行われているため、ほとんど分かっていない。そこで、本研究課題では、幼若期の視覚環境操作による視覚野の機能的変化とシナプス・回路の変化を対応付け、環境依存的な機能変化を誘導する神経回路基盤を同定する。また、このような可塑的調整は単一モダリティーに対する反応選択性においてのみならず、異なるモダリティー間でもみられることが報告されている。モダリティー間の可塑性は、ある感覚野に固有の感覚入力遮断されると、その感覚野は他の健常な感覚の情報処理に参加し、健常感覚の能力を通常より高いものにして、失われた感覚を補償するように働くと考えられている。そこで、そのような補償を実現する神経回路メカニズムについても解析対象とする。後天的な機能調整は神経回路のどのような変化を基盤とするのかを明らかにする。

#### 4. 研究計画・方法

大脳皮質の経験依存的発達を解析するために、正常な視覚体験を経たコントロールラット、生後の視覚体験を全て遮断した暗室飼育ラット、形態視のみを遮断した両眼眼瞼縫合ラットを用いて実験を行う。それぞれの群から大脳皮質一次視覚野の切片標本を作製し、ホールセルパッチクランプ法とケージドグルタミン酸による光スキャン刺激法を組み合わせた神経回路解析を実施する。この解析により、個々のニューロン間の神経結合や微小神経回路網の発達にはどのような視覚体験が必要かについて明らかにする。次に、神経回路の変化と個々のニューロンの視覚反応性および個体の視覚知覚能力を対応付けるために、上記3群のラットを用いて、一次視覚野ニューロンから多チャンネル電極による視覚反応の記録および視覚弁別課題を行う。また、一次視覚野から高次視覚野へのシグナル伝達についても解析を行い、生後の視覚体験が視覚情報処理機能の成熟にどのように関与するかを明らかにする。さらに、異なるモダリティー間にも可塑的調整が見られるかを調べるために、聴覚入力を遮断した聴覚野の視覚反応を解析し、聴覚を失った聴覚野が視覚情報処理に参加するかを明らかにする。

#### 5. 研究成果・波及効果

##### (1) 一次視覚野神経回路と機能の経験依存的発達

大脳皮質 2/3 層錐体細胞を中心とした機能的な神経回路は、生後の視覚体験に強く依存して形成されることを見出した。個々のニューロン間の神経結合は、発達期に形態視が遮断された状態でも、明暗の視覚入力があればコントロール群と同様に形成された。一方、特異的な神経結合による微小神経回路網の形成には形態視を含む正常な視覚体験が必要であることを見出した。

次にこの微小神経回路が視覚情報処理に果たす役割を明らかにするために、形態視遮断により微小神経回路網を欠く視覚野ニューロンの視覚反応を解析した麻酔したラットの一次視覚野を対象に、多点シリコン電極を用いて複数の 2-4 層ニューロンから同時に視覚反応を記録した。個々のニューロンにおける最適空間周波数は、遮蔽群で低下がみられたが、方位選択性、方向選択性、最大発火頻度には両群で有意な差異は認められなかった。そこで、記録したニューロンペアの神経活動の相関を cross correlation 解析法により調べた。正常な視覚体験を経た一次視覚野では、類似した視覚反応選択性を示すニューロンペアにおいてのみ高い確率で同期発火が観察された。一方、視覚体験を経ていない視覚野では、視覚反応選択性の類似度に依存した同期発火は観察されなかった。以上の結果は、視覚野内に埋め込まれた微小神経回路網は同じ反応特性を示すニューロン群の反応を同期させる神経回路基盤であることを示唆する。

##### (2) 領野間神経結合と高次視覚野の局所神経回路

一次視覚野細胞の反応特性と個体レベルでの視力を関連づける目的で、視覚の空間分解能を行動学的に調べた。正弦波状グレイティング画面と灰色画面を弁別する水迷路課

題を実施したところ、正常な視覚体験を経たラットは2日間のトレーニングで弁別学習が成立したが、発達期に形態視を遮断したラットは6日間のトレーニングを行っても、弁別課題ができなかった。この要因の一つとして、一次視覚野の次の階層に視覚情報が伝達されないことが考えられる。この可能性を検討する目的で、二次視覚野細胞の視覚反応特性を調べた。コントロール動物の二次視覚野細胞は、一次視覚野細胞と同様な空間周波数特性、方位選択性、最適刺激に対するスパイク発火頻度を示した。一方、形態視ラットでは、空間周波数特性と方位選択性に関して二次視覚野と一次視覚野の細胞の間に有意な差は認められなかったが、二次視覚野細胞の最適刺激に対する発火頻度が著しく減弱していた。また、一次視覚野から二次視覚野への神経投射にも異常が観察された。以上の結果は、発達期の形態視遮断の影響は、高次視覚野細胞の視覚反応強度に強く現れることを示す。

### (3) 聴覚入力遮断マウスにおける視覚反応

聴覚入力を失うと聴覚野は視覚など他の健全な感覚の情報処理に参加し、健全感覚の能力をより高いものにして、失われた感覚を補償する現象が報告されている。そこで、生後発達期に耳栓をすることにより、聴覚入力のある程度遮断した状態で成熟したマウスを対象に、その聴覚野が視覚反応性を獲得するようになるかについて  $Ca^{2+}$  イメージング法を用いて解析した。聴覚刺激に対する聴覚野の反応は、耳栓をはずして刺激したにもかかわらず、コントロール群より低下していた。さらに視覚刺激と聴覚刺激を同時に与えたところ、聴覚遮断マウスの聴覚野の反応が、聴覚刺激単独の場合と比較して有意に増大した。このような増大効果はコントロールマウスでは観察されなかった。以上の結果は、聴覚入力が遮断されると、本来は聴覚情報処理を行う聴覚野に視覚入力が入ることを示しており、これは失われた感覚を健全な感覚の能力を上げて補完する回路メカニズムであることが示唆された。

6. 研究発表等

<p>雑誌論文</p> <p>計 4 件</p>	<p>(掲載済みー査読有り) 計 4 件</p> <p>Miyata S, Komatsu Y, Yoshimura Y, Taya C, Kitagawa H. (2012)          &lt;<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22246436">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22246436</a>&gt; Persistent cortical plasticity by upregulation of chondroitin 6-sulfation. Nature Neuroscience 15: 414-422.</p> <p>Funahashi R, Maruyama T, Yoshimura Y, Komatsu Y. (2013) &lt;<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23343903">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23343903</a>&gt;          Silent synapses persist into adulthood in layer 2/3 pyramidal neurons of visual cortex in dark-reared mice. Journal of Neurophysiology. 109: 2064-2076.</p> <p>Toyoda S, Kawaguchi M, Kobayashi T, Tarusawa E, Toyama T, Okano M, Oda M, Nakauchi H, Yoshimura Y, Sanbo M, Hirabayashi M, Hirayama T, Hirabayashi T, Yagi T. (2014)          &lt;<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24698270">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24698270</a>&gt; Developmental epigenetic modification regulates stochastic expression of clustered Protocadherin genes, generating single neuron diversity. Neuron 82, 94-108</p> <p>Mizuno H, Luo W, Tarusawa E, Saito YM, Sato T, Yoshimura Y, Itohara S, Iwasato T. (2014)          &lt;<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24685175">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24685175</a>&gt; NMDAR-regulated dynamics of layer 4 neuronal dendrites during thalamocortical reorganization in neonates. Neuron 82, 365-79.</p> <p>(掲載済みー査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表</p> <p>計 8 件</p>	<p>専門家向け 計 8 件</p> <p>石川理子, 吉村由美子 (2011.8.20) 大脳皮質視覚野の視覚反応と神経回路の経験依存的発達. 第2回生理学研究所・名古屋大学医学部合同シンポジウム(名古屋)</p> <p>Ishikawa A, Komatsu Y, Yoshimura Y (2011.9.14-17) Experience-dependent maturation of visual responsiveness and fine-scale networks in visual cortex. 第34回日本神経科学大会(横浜)</p> <p>吉村由美子(2012年7月27日)光技術を用いた脳機能プロービング開発・支援活動:グルタミン酸アンケーシング. 2012年度包括脳ネットワーク夏のワークショップ(仙台)</p> <p>Ishikawa A, Yoshimura Y (2012.9.20) Visual deprivation reduces visual responsiveness of cortical neurons more prominently in the secondary than the primary visual cortex. 第35回日本神経科学大会(名古屋)</p> <p>Ishikawa A, Yoshimura Y (2012.11.16) The reduction in the visual responsiveness of cortical neurons resulting from visual deprivation is more prominent in the secondary than the primary visual cortex. Global COE Symposium on Neuro-Tumor Biology and Medicine (Nagoya)</p> <p>吉村由美子, 足澤悦子, 丸山拓郎, 小松由紀夫, 吉村由美子(2012年11月16日)大脳皮質視覚野可塑性におけるT型Ca<sup>2+</sup>チャンネルの役割. 中部生理学会(岡崎)</p> <p>Yoshimura Y. (2013.6.22) Experience-dependent maturation of visual cortical circuits and function. The 36th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. (Kyoto)</p> <p>Ishikawa A, Komatsu Y, Yoshimura Y. (2013.11.12) Experience-dependent emergence of fine-scale networks in visual cortex. Neuroscience2013 (San Diego, USA)</p> <p>一般向け 計 0 件</p>

様式21

<p>図書 計1件</p>	<p>尾藤晴彦, 松崎政紀, 吉村由美子, 古田寿昭. 光技術を用いた神経回路機能の解読と操作. 実験医学増刊「心と体のクロストークから解く精神・神経疾患」櫻井 武, 澤 明 編集, 羊土社, pp. 100-106(2012年8月1日)</p>
<p>産業財産権 出願・取得状況 計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件  (出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>生理学研究所 吉村研究室 <a href="http://www.nips.ac.jp/dnp/">http://www.nips.ac.jp/dnp/</a></p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>2011年8月4日、愛知県岡崎市内の中学理科教員を対象に、「環境に応じて機能を変える脳のしくみ」の演題で、最先端の脳科学について講義をおこなった(場所:自然科学研究機構、参加人数:約30名)。</p> <p>2011年8月20日、岡崎市市民会館ホール(愛知県岡崎市)で開催された「岡崎市民大学」での講演を担当し、「経験に応じて機能を変える脳のしくみ」の演題で、市民に研究成果を紹介した(参加人数:約1500名)。</p> <p>2011年11月5日、「生理学研究所一般公開」で、来訪者に「視覚と運動を支える神経回路を見てみよう」のテーマで、研究設備を見学してもらい、その説明をおこなった(場所:生理学研究所、参加人数:約2100名)。</p> <p>2012年12月7日、愛知県岡崎市立中学校において、中学生の生徒を対象に「ものをみる脳」という演題で、最先端の脳科学について出前授業をおこなった。(場所:岡崎市立矢作北中学校、参加者数40名)</p> <p>2013年9月27日、愛知県岡崎市立中学校において、中学生の生徒を対象に「ものをみる脳」という演題で、最先端の脳科学について出前授業をおこなった。(場所:岡崎市立矢作中学校、参加者数40名)</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載 計0件</p>	
<p>その他</p>	

7. その他特記事項