

「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」

平成 17 年度採択研究代表者

藤田 一郎

(大阪大学大学院生命機能研究科 教授)

「大脳皮質視覚連合野の機能構築とその生後発達」

## 1. 研究実施の概要

知覚、認識、記憶・学習、意思決定、運動制御、注意、言語、意識などの心のはたらきは、大脳皮質連合野の機能に大きく依存している。連合野が正常に発達し機能することは、これらの精神機能を正しく保ち、健やかな生活を送るうえで必須である。本プロジェクトでは、霊長類における大脳皮質連合野のつくり(構造)、しくみ(機構)、でき方(発達過程)を解明し、乳幼児における知能発達や教育効果、脳損傷からの回復、さまざまな認知障害、発達障害、精神疾患の脳内メカニズムの理解へ基礎を与えることをめざす。とくに、大脳皮質連合野の研究モデルとして、物体認識、色認識、奥行き知覚に重要な役割をはたす側頭葉視覚経路に焦点をあて、この経路を形成する連合野皮質の構造、機構、発達過程を、一次感覚野と比較しつつ、その特色を明らかにすることを目標とする。

この目標の達成のために、①皮質連合野ニューロンの視覚反応の発達過程、②連合野皮質の機能構築、③連合野皮質の局所神経回路、④皮質連合野ニューロンの形態の発達過程の解明を目指す4グループの共同研究体制でプロジェクトを推進している。4グループの研究は順調にスタートし、以下2節で述べるように連合野の機能、解剖、機能構築、生後発達に関する新しい重要な発見がなされつつある。

## 2. 研究実施内容

**実施概要** 本研究プロジェクトは、下記の A, B-1, 2, 3 の4課題からなる。平成18年度は、全テーマの研究体制の基盤を確立することができ、新しい知見が得られつつある。霊長類の連合野の視覚反応性は、生後かなりの長期間を経てゆっくりと進み、6ヶ月齢のサルでも、成体に比べると、その視覚反応を示すニューロンの割合は少なく、反応の強さは弱い。ニューロンの樹状突起や軸索の形態が、側頭葉連合野皮質(TE 野)と一次視覚野(V1 野)の間で大きく異なっている。その差異は誕生時にすでに存在するが、成体型に向けて徐々に発達変化していく。これら形態の相違を一部反映するように、電気生理学的な性質にも、2つの領野の間には明確な違いがみられる。

A. 視覚連合野細胞の視覚反応性の生後発達と可塑性	藤田一郎、田村弘
B. 視覚皮質の微細機能構築とその生後発達	
B-1. 機能コラムの細胞レベル解像度による可視化	藤田一郎、喜多村和郎、田村弘
B-2. 機能的局所神経連絡:生後発達、種間比較	吉村由美子、小松由紀夫、藤田一郎
B-3. 神経細胞形態の生後発達と可塑的变化	Guy Elston、藤田一郎

#### A. 視覚連合野細胞の視覚反応性の生後発達と可塑性

5年間目標： サル大脳皮質ニューロンの視覚反応性と機能コラム構造の生後発達過程の解明

平成18年度の目標： 5月より始まる繁殖シーズンまでに、実験・麻酔システムの改善を行い、繁殖シーズンに入り新生児を入手するとともに、TE野細胞の視覚反応性の生後発達過程を調べる。

平成18年度の進捗： 3か月齢、6か月齢のサルにおいても成体サルに比べて、TEやニューロンの視覚反応性は弱く、視覚連合野の発達は生後長期間を経てゆっくりと進むと推定された。平成18年度は新生児サルを1頭しか入手できず、新生児データを十分に得ることはできなかった。

#### B-1. 機能コラムの細胞レベル解像度による可視化

5年間の目標： (1) 2光子レーザーイメージングの霊長類への適用技術の開発  
(2) 逆行性標識細胞からの2-photon targeted patch法の開発  
(3) TE野コラム構造の細胞レベル空間解像度での解明

平成18年度の目標： サル大脳皮質活動の2光子レーザー法による可視化を実現する。

平成18年度の進捗： 2光子レーザーイメージングシステムを研究室に立ち上げ、ラットの体性感覚野バレル皮質の活動のカルシウムイメージングに成功した。サルに適用し構造画像を得ることには成功したが、神経活動のカルシウムイメージングにはいたらなかった。平成19年度、引き続き、技術開発を行う。

#### B-2. 機能的局所神経連絡：生後発達、種間比較

5年間の目標： (1) 機能コラムを有する大脳皮質と持たない大脳皮質の局所神経回路レベルでの相異の解明  
(2) 一次感覚野と高次連合野TE野の局所神経回路の相異の解明  
(1), (2)を通して、TE野における情報処理を担っている局所回路の持つ特異性を明らかにする。

平成18年度の目標： ケージドグルタミン酸活性化手法システムのたちあげを行う。  
平成18年度の進捗： 成体サルにおいて、V1野ニューロンはTE野ニューロンに比べて、膜の時定数は小さく、入力抵抗は高く、脱分極パルス付加時の活動電位発生の順応が強く、自発性mEPSCの立ち上がり時間が短い。これらのことは、V1野に比べTE野ニューロンは長い時間範囲での統合を行うのに適した性質を持つことを示す。

### B-3. 神経細胞形態の生後発達と可塑的变化

5年間の目標： サル大脳皮質神経細胞の樹状突起形態の生後発達過程解明

平成17年度の目標： (1) 実験設備のセットアップ  
(2) 3-4ヶ月齢サルの大脳皮質神経細胞の樹状突起形態を解析する。

平成17年度の進捗： 3週齢のサルにおいて、すでに、連合野皮質と一次感覚領野の間で神経細胞の形態分化が起きていることが判明した。

平成18年度の目標： 3週齢より若い動物で実験を行い、誕生時に形態分化が起きているかどうかを確認する。また、個々の領野が成体型に発達する過程を、各時期の動物の脳を調べることで解明する。

## 3. 研究実施体制

### (1) 「視覚生理」グループ

#### ①研究者名

藤田 一郎(大阪大学大学院生命機能研究科 教授)

#### ②研究項目

・視覚連合野細胞の視覚反応性の生後発達と可塑性

概要：視覚連合野細胞の視覚刺激選択的反応性と機能コラム構造の生後発達過程を解明する。

### (2) 「機能構築」グループ

#### ①研究者名

藤田 一郎(大阪大学大学院生命機能研究科 教授)

#### ②研究項目

・機能コラムの細胞レベル解像度による可視化

概要：サル側頭葉視覚連合野の機能コラム構造の細胞レベルでの可視化を目指し、2光子レーザーイメージング法の霊長類への適用技術を開発することを主目標とする。

### (3) 「局所神経回路グループ」グループ

#### ①研究者名

吉村 由美子(名古屋大学環境医学研究所 助手)

#### ②研究項目

・機能的局所神経連絡:生後発達、種間比較

概要:機能コラム構造を特徴づける局所神経回路要素の特定を目指す。この目的のために、UV レーザーを用いたケージドグルタミン酸活性化手法のサル大脳皮質スライス標本への適用技術を開発する。

### (4) 「細胞形態」グループ

#### ①研究者名

Guy Elston (Centre for Cognitive Neuroscience, Australia Chief Scientist)

#### ②研究項目

・神経細胞形態の生後発達と可塑的变化

概要:サル大脳皮質各領野の細胞形態の生後発達過程を解明する。

## 4. 研究成果の発表等

### (1) 論文発表(原著論文)

視覚生理グループ、機能構築グループ

- Yoneshima, H., Yamasaki, S., Voelker, C. C. J., Molnar, Z., Christophe, E., Audinat, E., Takemoto, M., Nishiwaki, M., Tsuji, S., Fujita, I., Yamamoto, N. (2006) ER81 is expressed in a subpopulation of layer 5 neurons in rodent and primate neocortices. *Neuroscience* **137**: 401-412.
- Kaneko, H., Tamura, H., Kawashima, H., Suzuki, S.S. (2006) A choice reaction-time task in the rat: a new model using air-puff stimuli and lever-release responses. *Behav. Brain Res.*, **174**: 151-159.
- Kaneko, H., Tamura, H., Kawashima, T., Suzuki, S. S., Fujita, I. (2007) Efficient signal processing of multineuronal activities for neural interface and prosthesis. *Methods of Information in Medicine*, **46**: 147-150
- Kaneko, H., Tamura, H., Suzuki, S.S. (2007) Tracking spike-amplitude changes to improve the quality of multineuronal data analysis. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, **54**: 262-272.

細胞形態グループ

- Elston G.N., Elston A., Aurelio-Freire M., Gomes Leal W., Amaral Dias I., Pereira Jr A., Silveira LCL., Pacanco-Diniz C. (2006) Specialization of pyramidal cell structure in the visual areas V1, V2 and V3 of the South American rodent, *Dasyprocta priminolopha*. *Brain Res.* **1106**: 99-110.
- Elston G.N., and Rosa M.G.P. (2006) Ipsilateral corticocortical projections to the primary and

middle temporal visual areas of the primate cerebral cortex: Area-specific variations in the morphology of connectionally identified pyramidal cells. *European Journal of Neuroscience* **23**: 3337-3345.

- Ballesteros-Yáñez I., Benavides-Piccione R., Elston G.N., Yuste R, and DeFelipe J. (2006) Density and morphology of pyramidal cell dendritic spines in the mouse neocortex. *Neuroscience* **138**:403-409.
- Elston G. N., Benavides-Piccione R., Elston, A., Zietsch, B., DeFelipe J., Manger, P.R., Casagrande, V., Kaas, J.H. (2006) Specializations of the granular prefrontal cortex of primates: implications for cognitive processing *Anatomical Record* **288A**: 26-35.