

松崎 政紀

自然科学研究機構基礎生物学研究所
教授

最先鋭技術で探る運動皮質回路の時空間表現と光制御

§ 1. 研究実施体制

(1)「松崎」グループ

① 研究代表者： 松崎 政紀（基礎生物学研究所光脳回路研究部門、教授）

② 研究項目

- ・大脳運動野における運動関連細胞のイメージング
- ・大脳運動野における運動情報表現の解析
- ・小脳における運動関連細胞のイメージング

(2)「磯村」グループ

① 主たる共同研究者： 磯村 宜和（玉川大学脳科学研究所、教授）

② 研究項目

- ・運動野(M1,M2)全層からの電気記録による運動関連活動の解析
- ・ホールセル記録による運動関連シナプス性コンダクタンスの解析

§ 2. 研究実施の概要

本研究では、脳内における随意運動に関わる情報がどのように学習され時系列情報として伝わっていくのか、を大脳一次運動野(M1)全層、および前部運動領域(M2と定義)全層での細胞活動の計測・解析によって明らかにすることを目標とする。マウス・ラットを対象とした頭部固定オペラント課題法と、多細胞2光子カルシウムイメージング法、光遺伝学による光刺激法、ホールセル記録法、多電極記録法など最先鋭の技術を融合させる。

マウスのイメージング実験系においては、右前肢を用いてレバーを一定時間(約700ミリ秒)引き続けると報酬として水が与えられるオペラント課題を2週間訓練させると、レバー引き成功率や、成功回数が上昇する。この訓練期間のマウス大脳運動野での神経細胞活動の変化を調べるために、カルシウム感受性蛍光タンパク質を神経細胞に発現させ、課題訓練中に2光子イメージングを行いM1第2/3層および第5層の神経細胞からの蛍光強度比を計測し、学習運動に関わる機能的細胞分布を単一細胞レベルで明らかにした。アンサンブル細胞活動、及び単一細胞活動の変化を細胞活動が保有するレバー運動情報量の変化として定量化し、これを学習初期と後期で比較すると、第2/3層ではアンサンブル活動は増減するものの、イメージング領域間で平均すると情報量に変化がなく運動技能の改善とは相関が見られなかったが、第5層のアンサンブル活動は統計有意に上昇し、運動技能の改善と相関が見られた。単一細胞活動で見ると、第2/3層では情報量を増加させるグループと減少させるグループが存在したがその割合は同程度であった。さらにあるサブグループでは高い情報量を学習初期から後期にかけて保持しておりアンサンブル活動に大きく寄与していることが示唆された。一方、第5層では、一部の細胞群が運動情報量を上昇させ、学習後期にはアンサンブル活動に大きく寄与するようになることを見出した。

ラットではマルチニューロン記録法を使って、M1とM2の神経細胞にみられる前肢運動発現に機能的に関連する発火活動を比較解析した。両運動野の神経細胞は、基本的な発火特性も、機能的活動の時間的変化や方向選好性なども、非常に類似していたが、異なる行動状況(注意などの変化)で同一の運動を発現させると、M2神経細胞は、M1神経細胞よりも大きく機能的活動を変化させることを見出した。このことは、M2は運動情報を内的情報と統合させる役割をもつことを示唆する(Saiki et al. 投稿中)。さらに、両運動野の神経細胞間にみられる数ミリ秒以内の同期的発火の性状を詳細に解析した。1,596細胞の間の23,450細胞対の発火活動の相互相関を定量的に評価したところ、同期的発火の存在が統計学的にも確認された。同期的発火は、細胞サブタイプ(RS細胞、FS細胞)や課題関連性や機能的活動の異なる細胞の組み合わせ如何にかかわらず、また運動局面の違いに依存せず、ほぼ普遍的にみられる現象であった(Kimura et al. 投稿準備中)。その他、運動発現に関連してシータ活動にカップルした2種類のガンマ活動が運動野に生じることや(Igarashi et al. 2013)、運動野の全層にわたり運動情報は報酬期待による修飾を受けないが、その投射先の線条体では、直接路、間接路の経路にかかわらず運動情報が報酬期待により強い修飾を受けること(Isomura et al. 2013)も明らかにした。

§ 3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

論文詳細情報

1. Hira R, Ohkubo F, Tanaka YR, Masamizu Y, Augustine GJ, Kasai H, Matsuzaki M. (2013) In vivo optogenetic tracing of functional corticocortical connections between motor forelimb areas. *Front Neural Circuits* 7: 55. (DOI: 10.3389/fncir.2013.00055)
2. Tsubo Y, Isomura Y, Fukai T. (2013) Neural dynamics and information representation in microcircuits of motor cortex. *Front Neural Circuits* 7: 85. (DOI: 10.3389/fncir.2013.00085)
3. Isomura Y, Takekawa T, Harukuni R, Handa T, Aizawa H, Takada M, Fukai T. (2013) Reward-modulated motor information in identified striatum neurons. *J Neurosci* 33 (25): 10209-10220. (DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0381-13.2013)
4. Hashizume M, Miyazaki T, Sakimura K, Watanabe M, Kitamura K, Kano M. (2013) Disruption of cerebellar microzonal organization in GluD2 (GluR82) knockout mouse. *Front Neural Circuits* 7: 130. (DOI: 10.3389/fncir.2013.00130)
5. Igarashi J, Isomura Y, Arai K, Harukuni R, Fukai T. (2013) A θ - γ oscillation code for neuronal coordination during motor behavior. *J Neurosci* 33 (47): 18515-18530. (DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2126-13.2013)
6. Asrican B, Augustine GJ, Berglund K, Chen S, Chow N, Deisseroth K, Feng G, Gloss B, Hira R, Hoffmann C, Kasai H, Katarya M, Kim J, Kudolo J, Lee L, Lo S, Mancuso J, Matsuzaki M, Nakajima R, Qui L, Tan G, Tang Y, Ting JT, Tsuda S, Wen L, Zhang X, Zhao S. (2013). Next-generation transgenic mice for optogenetic analysis of neural circuits. *Front Neural Circuits* 7: 160. (DOI: 10.3389/fncir.2013.00160)
7. Kawamura Y, Nakayama H, Hashimoto K, Sakimura K, Kitamura K, Kano M. (2013) Spike timing-dependent selective strengthening of single climbing fibre inputs to Purkinje cells during cerebellar development. *Nature Commun* 4: 2732. (DOI: 10.1038/ncomms3732)
8. Kitamura K, Kano M. (2013) Dendritic calcium signaling in cerebellar Purkinje cell. *Neural Netw* 47: 11-17. (DOI:10.1016/j.neunet.2012.08.001)
9. Tada M, Takeuchi A, Hashizume M, Kitamura K, Kano M. (2014) A highly sensitive fluorescent indicator dye for calcium imaging of neural activity in vitro and in vivo. *Eur J Neurosci* Epub ahead of print (DOI: 10.1111/ejn.12476)

(3-2) 知財出願

- ① 平成 25 年度特許出願件数 (国内 1 件)
- ② CREST 研究期間累積件数 (国内 1 件)