

「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(グループリーダー、藤田一郎)、②連合野皮質の機能構築(グループリーダー、藤田一郎；主共同研究者、喜多村和郎、大阪大学)、③連合野皮質の局所神経回路(グループリーダー、吉村由美子、名古屋大学)、④皮質連合野ニューロンの形態の発達過程(グループリーダーGuy Elston, The University of Queensland)の解明を目指す4グループの共同研究体制を整えた。本研究プロジェクトに必要とされるさまざまな実験システムを構築・整備しつつある。④については、実験システムが完成し、すでに成果が出始め、成体サル的一次感覚野と側頭葉視覚連合野の3層錐体細胞の軸索突起形態が著しく異なること(Cerebral Cortex 誌発表)、樹状突起形態にも見られる両者の差異が生後3週令ですでに存在することを見いだした。次年度以降、4つのグループの研究をさらに推進していく。

2. 研究実施内容

目的と概要 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。本年度は、これらの研究のための体制と設備を整える努力をした。とくに、2光子顕微鏡やレーザー関連機器など機器の導入、セットアップ、スライス標本電気生理学実験担当のポストクの選定と着任、大阪大学からのオープンラボスペース使用申請を終了し、次年度の本格実験開始への準備を進めた。B-3 プロジェクトについては、Elston氏を昨年10-11月にかけて大阪大学に10日間招聘し、最初の共同実験を行い、3週令幼若サルの視覚皮質7領域の計650細胞の完全可視化を行った。平成18年度は、

全テーマの研究体制基盤を確立して、それぞれを推進する。

A. 視覚連合野細胞の視覚反応性の生後発達と可塑性	田村弘、藤田一郎
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	喜多村和郎、田村弘、藤田一郎
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： TE 野細胞の視覚反応性と機能コラム構造の生後発達過
- 平成17年度の目標： 幼若サルの TE 野細胞活動の電気生理学的記録をとるための実験手技の開発と準備を行い、来年の繁殖シーズン（5－7月）に予定されている幼若サルの入手に備える。
- 平成17年度の進捗： 6ヶ月令のサルを用いて TE 野細胞の活動の記録を行った。そのために必要な実験システムを完成した。
- 平成18年度の目標： 5月より始まる繁殖シーズンまでに、現在の実験を続け、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。

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17年度の目標： 2光子レーザーイメージングシステムのたちあげ
- 平成17年度の進捗： 2光子レーザーおよび顕微鏡システムのセットアップを終了し、蛍光組織切片、ラットインビボ脳における細胞の可視化まで成功させた。
- 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。

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17年度の目標： スライス電気生理実験＋ケージドグルタミン酸刺激のためのシ

- システムのセットアップ
- 平成17年度の進捗： 電気生理実験システムのセットアップを終了した。ケージドグルタミン酸刺激のためのUVレーザーシステムの設計を終了し、システムの作成を発注した。
- 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立ちあげを行う。

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週令のサルにおいて、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週令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

「視覚生理」グループ

- ①研究分担グループ長：藤田 一郎（大阪大学、教授）
- ②研究項目：視覚連合野皮質細胞の視覚反応性と機能コラム構造の生後発達過程の解明

「機能構築」グループ

- ①研究分担グループ長：藤田 一郎（大阪大学、教授）
- ②研究項目：2光子レーザーイメージング法の霊長類への適用技術の開発と側頭葉コラム構造の細胞レベル空間精度での解明

「局所神経回路」グループ

- ①研究分担グループ長：吉村 由美子（大阪大学、助手）
- ②研究項目：側頭葉視覚連合野の情報処理を担う局所神経回路の特異性の解明

「細胞形態」グループ

- ①研究分担グループ長：Guy Elston(U. Queensland, Senior Research Fellow)
- ②研究項目：サル大脳皮質神経細胞の形態の生後発達過程の解明

4. 主な研究成果の発表

(1) 論文（原著論文）発表

- Tanigawa, H., Wang, Q., Fujita, I. (2005) Organization of horizontal axons in the inferior temporal cortex and primary visual cortex of the macaque monkey. *Cerebral Cortex* 15: 1887-1899
- Doi, T., Fujita, I. (2005) Activity of neurons in inferior temporal cortex correlates with monkey's seen vs. not-seen choice variation in a stimulus detection task. IEICE Technical Report 105: No.457: p1-6, NC2005-81, 2005.