

「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、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それぞれ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グループの研究は確実に進行し、2節で述べるように、連合野の機能、解剖、機能構築、生後発達に関する重要な発見がなされつつある。

2. 研究実施内容(文中にある参照番号は 4.(1)に対応する)

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。

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. 機能的局所神経回路:生後発達、種間比較 吉村由美子、佐藤宏道、
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20年度の目標: 成体ならびに生後発達過程における視覚関連領野の視覚反応性と機能構造を解明する。①側頭葉視覚連合野 TE 野の視覚反応性の発達を調べる。②また、成体サルの V4 野の色情報処理のための機能構築に関する実験、扁桃体や上側頭葉皮質 (STS) の顔反応性細胞の記録実験および V4 野細胞が「大きさの知覚」に果たす役割を検討する実験をさらに推し進める。課題 B-1 で行う 2 光子イメージングを適用する動物として③マーモセットの側頭葉細胞の視覚反応性を電気生理学的に検討する実験も推進する。④神経活動の 3 2 チャネル同時記録データから単一スパイクをソーティングするシステムの開発を進める。

平成20年度の進捗: 多くの研究項目について、ほぼ目標に沿った成果を得た。①近年開発された、視覚反応を抑制しないオピオイド麻薬を用いた麻酔プロトコルを用いて、TE 細胞の視覚反応性の発達過程を検討した。生後 7 ヶ月になっても、TE 細胞の視覚反応機能は成体レベルにまで成熟していないことが判明した。②成体サルの視覚領野の細胞の機能的性質を調べることは発達過程の研究の基礎となるもので、本プロジェクトでも重視している。V4 野の色選択性細胞がその選択性にしがたって、ゆるやかなクラスターを形成していることを見出した。成果をまとめ、現在、論文投稿中である。顔反応性細胞、大きさ知覚に関与する細胞の研究は実験継続中である。③マーモセットの側頭葉にも、旧世界サルと同様、複雑な物体像に選択的に反応する細胞があることが判明した。④電極長 1.6 ミリにわたって記録プローブを 32 点もつ電極の記録シグナル(図 3)から、100 を越す単一細胞活動を分離する解析システムを開発した。

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20年度の目標: 2 光子レーザーイメージング法によるサル大脳皮質の神経活動(カルシウム応答)の可視化を成功させる。

平成20年度の進捗: 本プロジェクト中、最大の技術的障壁と予想していた 2 光子イメージング法のサル大脳皮質への適用に成功した。

B-2. 機能的局所神経回路: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20年度の目標： TE 野と V1 野の 3 層錐体細胞の電気生理学的性質とその生後発達を解明に関する成果の論文 2 編の作成を行う。ケージドグルタミン酸活性化システムの導入を果たす。

平成20年度の進捗： 前年度に引き続き実験を積み重ね、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いことを明らかにした。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。

サルの出生直後から成体までの発達過程において V1 及び TE 野ニューロンでは、徐々に、膜の時定数が小さくなり、活動電位のスパイク幅が短縮し、活動電位発生頻度の順応が強まり、最大発火頻度が増大する。またその変化は TE 野に比べ V1 野でより早い時期に進行する。これらのことは、発達が領野間で階層的に進行することを示唆する。

上記の知見をまとめた論文2編の作成を目指したが、まだ投稿にいたっていない。

プロジェクト開始時からの懸案事項であったケージドグルタミン酸活性化システムの稼動に、ついに、本年度、到達した。今後、TE 野単一細胞へのシナプス入力 of 皮質内マップを解明する実験へ進む。

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20年度の目標： さまざまな年齢のサルの V1、V2、V4、TE0、TE、PR（嗅周皮質）、12野（前頭葉）の 3 層錐体細胞の樹状突起形態の解析を推進する。側頭葉経路（V1、V2、V4、TE0、TE）の成果と前頭葉（12野）の成果の論文を作成する。さらに、5層錐体細胞の樹状突起形態の解析、3層水平軸索の発達についての研究を進める。

平成20年度の進捗： V1、TE、12野の錐体細胞の形態発達の結果をまとめた（現在、論文投稿中）。3領域ともに、出生直後から数ヶ月にわたり、樹状突起スパインの過剰生成を行い、その後、V1 では80%、TE では60%、12野では40%のスパインが消失する（刈り込みが起きる）と推定された。これは従来考えられていた刈り込みの程度をはるかに上まわっている。V2、V4、TE0、TE、PR（嗅周皮質）、12野（前頭葉）、23野、24野、一次聴覚野（A1）の解析も前年度に引き続き、行っている。

3. 研究実施体制

(1)「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研究分担グループ長: 藤田 一郎 (大阪大学 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

①研究分担グループ長: 吉村 由美子 (名古屋大学 准教授)

②研究項目

機能的局所神経回路: 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研究分担グループ長: Guy Elston (Center for Cognitive Neuroscience, Australia Director)

②研究項目

神経細胞携帯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)

1. Tanabe, S., Yasuoka, S., Fujita, I. (2008) Disparity-energy signals in perceived stereoscopic depth. *J. Vision* 8(3):22, 1-10
2. Kumano, H., Tanabe, S., and Fujita, I. (2008) Spatial frequency integration for binocular correspondence in Macaque area V4. *J. Neurophysiol.*99: 402-408
3. Yoshimura, Y., Inaba, M., Yamada, K., Kurotani, T., Begum, T., Reza, F., Maruyama, T., Komatsu, Y. (2008) Involvement of T-type Ca^{2+} channels in the potentiation of synaptic and visual responses during the critical period in rat visual cortex. *Euro J. Neurosci.*, 28:730-743
4. Elston, G., Oga, T., Fujita, I. (2009) Spinogenesis and pruning scales across functional hierarchies. *J. Neurosci.*, 29(10): 3271-3275
5. Hosoda, K. Watanabe, M., Wersing, H., Koerner, E., Tsujino, H., Tamura, H., Fujita, I. (2009) A model for learning topographically organized parts-based

representations of objects in visual cortex: topographic non-negative matrix factorization. Neural Comp. in press.

6. Kotake, Y., Morimoto, H., Okazaki, Y., Fujita, I., Tamura, H. Organization of color-selective neurons in macaque visual area V4. J. Neurophysiol. in press.

(2) 特許出願

平成 20 年度 国内特許出願件数：0 件（CREST 研究期間累積件数：0 件）