

「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

平成 21 年度
実績報告

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、生後発達に関する様々な側面が明らかになった。プロジェクト全体として、「霊長類の大脳皮質は、領野によって、個々の細胞の電気生理学的性質や形態が異なっており、その違いは、誕生時にすでにある程度存在するものの、その後の領野特異的な発達過程を経て、それぞれに特有の成体型形質を獲得する」ことを明らかにしつつある。

§ 2. 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)「細胞形態」グループ

① 研究分担グループ長: Guy Elston (Centre 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: サル大脳皮質各領域の細胞形態の生後発達過程を解明する。

§ 3. 研究実施内容

(文中に番号がある場合は(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: サル視覚連合野の細胞の視覚反応性・機能・機能構築の成体での検討と生後発達過程の解明

平成21年度の目標：本プロジェクトのすべての研究課題の基礎は、この研究課題において明らかにする、視覚反応性と機能構造の生後発達過程（成体も含む）の知見である。①側頭葉視覚連合野 TE 野細胞の視覚反応性の生後発達過程、②成体サル V4 野の色選択性細胞の分布、③両眼立体視メカニズムの解明などに関するこれまでの成果を論文としてまとめることが本年度の重要な目標である。また、19年度より開始した④扁桃体や側頭葉皮質の顔反応性細胞の記録実験および⑤V4 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継続する。

平成21年度の進捗：①論文準備中である（成果は前年度報告済み）。②V4 細胞が色選択性に従い、クラスター構造を形成していることを明らかにした¹⁾。③両眼立体視は、両眼相関計算と両眼対応計算の両方の貢献により成立し、その貢献の相対比率が両眼視差の大きさにより異なることを示した（Doi et al., J.Vision 投稿中）。④側頭葉の顔反応性細胞は画像基準の空間周波数に依存した反応を示し、一方、扁桃体の顔反応性細胞は網膜基準の空間周波数に依存した反応を示すことを明らかにした（Inagaki, Fujita, 論文準備中）。⑤V4 野細胞が「大きさの恒常性」に関与している証拠を得た（Tanaka, Fujita, 論文準備中）。⑥側頭葉皮質の発火の統計的性質の解明および側頭葉皮質における物体像表現の計算モデルの2つの共同研究の成果が公刊された^{2,4)}。

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法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) サル大脳皮質のコラム構造の細胞レベル空間解像度での解明

平成21年度の目標：20年度に成功した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）の可視化技術を用いて、大脳皮質視覚野の機能構築の細胞レベルの解明を行う。サル大脳皮質への2光子イメージングの最初の論文をまとめる。

平成21年度の進捗：一次視覚野（V1）細胞の方位選択性の鋭さと方位コラム構造の関係を調べた。方位マップの断裂線（orientation fracture）に分布する細胞の方位選択性は、そうでない場所の細胞に比べて、にぶいことが判明した（Ikezoe 他、論文準備中）。

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

平成21年度目標：①TE 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。②ケージドグルタミン酸活性化システムを用いて、TE 野の3層錐体細胞へのシナプス入力の内空間分布を解明する。

平成21年度の進捗:①成果については昨年度報告した通りである。残念ながら、まだ論文発表にいたっていない(Ishikawa et al., および Taniguchi et al., 準備中)。②実験を継続中である。

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21年度の目標:①さまざまな年齢のサルの V1、V2、V4、TEO、TE、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、TEO、TE)の成果と前頭葉(12野)の成果の論文を作成する。さらに、②5層錐体細胞の樹状突起形態の解析、③3層水平軸索の発達についての解析を進める。

平成21年度の進捗: ①V1、TE、12野の錐体細胞の形態発達の結果を公刊した¹⁾。3領域ともに、出生直後から数ヶ月にわたり、樹状突起スパインが過剰生成され、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と推定された。さらに、スパインの生後発達過程は、初期-中期感覚野タイプ(V1、V2、V4、A1)と高次連合野タイプ(TEO、TE、PFC-12v1)に大別されることを見出した⁵⁾。同じ一次感覚野であっても、一次聴覚野(A1)はV1に比べて生後長期にわたりスパイン数の上昇が続くことが判明した⁶⁾。②、③ 解析を続行中である。

§ 4. 成果発表等

(4-1) 原著論文発表

●論文詳細情報

1. Kaneko, H., Tamura, H., Tate, S., Kawashima, T., Suzuki, S., Fujita, I. (2010) Multineuronal vectorization is more efficient than time-segmental vectorization for information extraction from neuronal activities in the inferior temporal cortex. *Neural Networks*, doi: 10.1016/j.neunet.2010.03.002
2. Elston, G.N., Oga, T., Fujita, I. (2009) Spinogenesis and pruning scales across functional hierarchies. *J. Neurosci.* 29(10): 3271-3275
doi:10.1523/JNEUROSCI.5216-08.2009
3. 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.* 21(9): 2605-2633
doi:10.1162/neco.2009.03-08-722

4. Kotake, Y., Morimoto, H., Okazaki, Y., Fujita, I., Tamura, H. (2009) Organization of color-selective neurons in macaque visual area V4. *J. Neurophysiol.* 102: 15–27
doi:10.1152/jn.90624.2008 0022–3077/09
5. Shinomoto, S., Kim, H., Shimokawa, T., Matsuno, N., Funahashi, S., Shima, K., Fujita, I., Tamura, H., Doi, Taijiro, Kawano, K., Inaba, N., Fukushima, K., Kurkin, S., Kurata, K., Taira, M., Tsutsui, K., Komatsu, H., Ogawa, T., Koida, K., Tanji, J., Toyama, K. (2009) Relating neuronal firing patterns to functional differentiation of cerebral cortex. *PLoS Computational Biology*, Volume5, Issue 7: e1000433, July 2009
doi:10.1371/journal.pcbi.1000433
6. Elston, G.N., Oga, T., Okamoto, T., Fujita, I. (2009) Spinogenesis and pruning from early visual onset to adulthood: An intracellular injection study of layer III pyramidal cells in the ventral visual cortical pathway of the macaque monkey. *Cerebral Cortex*
doi:10.1093/cercor/bhp203
7. Elston, G.N., Okamoto, T., Oga, T., Dornan, D., Fujita, I. (2010) Spinogenesis and pruning in the primary auditory cortex of the macaque monkey (*Macaca fascicularis*): An intracellular injection study of layer III pyramidal cells. *Brain Research*, 1316: 35–42
doi:10.1016/j.brainres.2009.12.056