

「脳神経回路の形成・動作原理の解明と制御技術の創出」
平成 22 年度採択研究代表者

H26 年度
実績報告書

大木研一

九州大学大学院医学研究院
教授

大脳皮質の機能的神経回路の構築原理の解明

§ 1. 研究実施体制

(1) 大木グループ

① 研究代表者: 大木 研一 (九州大学大学院医学研究院、教授)

② 研究項目

・2光子イメージングによる大脳皮質の機能的神経回路の解析

(2) 田川グループ

① 主たる共同研究者: 田川 義晃 (京都大学大学院理学研究科、講師)

② 研究項目

・光遺伝学による神経活動操作技術の確立

§ 2. 研究実施の概要

大脳皮質には数百億の神経細胞が存在するが、その機能によって何十もの領野に分かれ、各領野も神経細胞の機能によって、さらに細かいモジュールに分割されている。それでは、何が機能的な神経回路の最小単位なのだろうか？そのような最小単位を解明できれば、大脳皮質は単位回路が並列に組み合わさったものとして理解されるであろう。本研究では、単一細胞レベルの解像度をもつ独自の *in vivo* 二光子イメージング技術を用いて、機能的な大脳局所回路の解明を目指す。本年度は以下の2つのテーマを追求した。②機能的局所回路の発生-クローン説、⑥デコーディング。以上のテーマから単位回路の動作・形成原理の解明を通して、視覚野の神経回路が情報処理を行う上での基本構造・原理とその発生のメカニズムを解明する。

1. テーマ②:機能的局所回路の発生-クローン説

げっ歯類の視覚野には、高等哺乳類に見られる機能コラムが存在せず、異なった方位選択性を持つ細胞が、混ざり合って存在しているが、このような構造が形成されるメカニズムは不明であった。また、個々の神経細胞の機能がどのようにして決まるのか、遺伝的に決まるのか、それとも生後の神経活動に依存して決まるのかについて、長らく議論が重ねられて来たが、胎児期の発生様式の神経細胞の機能への影響については不明であった。Rakicらにより、大脳皮質のミニコラムは、単一の神経幹細胞から分化した神経細胞からなるのではないかと提案されてきた。げっ歯類では、単一神経幹細胞の子孫が比較的広い範囲に疎に分布する。この発生様式と、異なった方位選択性を持つ細胞が混ざり合って存在していることに、関係があるのだろうか。最近、興味深い知見が報告された。単一の神経幹細胞の子孫は、成熟した大脳皮質で、お互いに特異的に結合していることが示された(Yu et al., 2009)。このことから、げっ歯類の大脳皮質では、単一神経幹細胞から分化した細胞は、同じ方位選択性を持つかもしれないと仮説を立て、同じ前駆細胞から分化した細胞の過半数が、類似した方位選択性を示していることを検討する。

今年度は、細胞系譜が方位選択性の形成に影響を及ぼすメカニズムとして、細胞接着分子の関与を考え、大阪大学の八木先生と共同研究を行った。その結果、特定の細胞接着分子を発現している細胞の方位選択性が類似していることが示された。このことから細胞系譜が方位選択性に影響を及ぼすメカニズムとして細胞接着分子が関与している可能性が示唆された。

2. テーマ⑥:デコーディング

2光子カルシウムイメージングで記録された多数の細胞の活動から、動物が見た視覚刺激の再構成を試みる。このとき、多入力多出力の線形逆フィルターを求めることにより行う。最適なデコーディング法を追求するとともに、逆に複数の細胞の活動パターンによって表現される、新しい神経コーディングの可能性を探求する。自然界の画像 200 種類を用いて、数百個の細胞の受容野を同時に推定する実験を行う。訓練画像とそれらに対する細胞集団の反応を用いて、細胞集団の活動と復元する画像とを対応付ける関係式を求め、新規画像に対する細胞集団の反応から、新規画像の再構成を試みる。また、数百個の神経細胞が、視覚情報について、どのような冗長さを持って情報表現を行っているかを解析する。

今年度は、数百個の神経細胞から記録を行い、新規画像の再構成の精度の向上を目指した。新規画像の同定については、200種類の画像からの同定において(チャンスレベル0.5%)、実験によっては90%以上の正答率を達成した。また、数百個の神経細胞が、視覚情報について、どのような冗長さ(redundancy)を持って情報表現を行っているかを解析した。まず刺激-応答の相関が高い順番に細胞を並べ、相関が高いものを上位の細胞、相関が低いものを下位の細胞とした。すると、上位から約20%の細胞で、全ての視覚情報が表現されており、残りの80%は冗長さであることが判明した。一方、下位20%のほぼ情報が表現されていない細胞を除くと、どの細胞をとっても、自分よりも下位の数百の細胞集団に表現されていないユニークな情報をほぼ必ず表現していることが分かった。以上のことから、上位と下位について非対称な冗長さをもって情報が表現されていることが示唆された。

原著論文

1. Ohki K, Reid RC. (2014) In vivo two-photon calcium imaging in the visual system. *Cold Spring Harb Protoc.* 4:402-16. (DOI: 10.1101/pdb.prot081455).
2. Bando Y, Irie K, Shimomura T, Umeshima H, Kushida Y, Kengaku M, Fujiyoshi Y, Hirano T, and Tagawa Y. (2014) Control of spontaneous Ca²⁺ transients is critical for neuronal maturation in the developing neocortex. *Cerebral Cortex*, Epub ahead of print, pii: bhu180 (DOI: 10.1093/cercor/bhu180).