研究開発項目

1. 脳機能ネットワーク動態を可視化する VR システムの確立

2023年度までの進捗状況

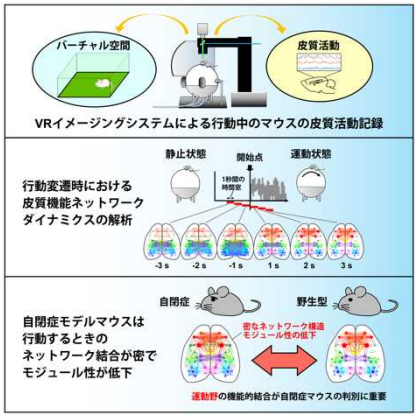
1. 概要

この研究開発項目では、行動中のマウスに多様な刺激を与え、脳機能ネットワーク動態を可視化することができるバーチャルリアリティ（VR）システムを開発します。さらに、2 台の VR システムを組み合わせてメタバース空間を構成することで、社会的環境においてマウスが他のマウスとコミュニケーションを行う際の「こころ」の状態を脳機能ネットワークの変化として定量化します。

バーチャル空間を探索するマウスのイメージ

2. これまでの主な成果

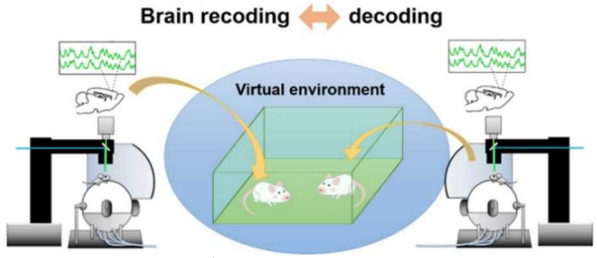
これまでに内匠グループで構築した視覚課題用 VR システムをベースとして、他の感覚情報として、ひげ刺激や、匂い刺激を統合・分離して与えられる「マルチモーダル VR システム」を構築しました。マウスに多様な感覚刺激を与えリアルタイムで可視化できるシステムの構築はユニークであり、国際一流誌である Cell Reports に成果として掲載されました。視覚刺激による VR 空間を自由に動くマウスの大脳皮質神経活動をリアルタイムで記録することができます。マウスの動きに対する大脳皮質神経ネットワーク動態を記録することに成功しました。また、機械学習を利用して、神経ネットワーク動態の画像から、マウスの行動を予測することができました。さらに、自閉症モデルマウスを解析したところ、運動系モジュールを中心にした変化が見られました。これは、自閉症における運動のぎこちなさを示唆するもので、機械学習を利用すると、野生型と自閉症モデルの予測も可能になり、新規診断法の基盤技術と考えられます。



また、脳内の動的ネットワーク情報に基づきマウスの歩行動作状態を予測する機械学習モデルを構築しました。

VR システムの仮想空間の一区画にマウスアバターを表示し、マウスの動きを模したアニメーションおよびマウス尿の匂い情報を加えることで、被験マウスが社会性相互作用を示すことを検証しました。対照群には動作を加えたオブジェクトモデルを用い、中立性の匂い情報を与えました。視覚、触覚、嗅覚等、各刺激の組み合わせから、社会性相互作用に関わる感覚入力情報（社会性感覚刺激）を解析しました。

さらに、仮想空間における 2 個体のマウスの社会行動を調べるために、感覚刺激を分離・統合できるマルチモーダル VR を二台使用し、インタラクティブ型ソーシャルバーチャルリアリティ（iSVR）システムのプロトタイプを構築しました。2 台の VR システムをコンピュータ上で連動させることで、2 個体の被験マウスがより現実に近いかたちで能動的・受動的に社会性相互作用を示すことができます。



インタラクティブ型ソーシャル VR（iSVR）システム

3. 今後の展開

本 iSVR システムを用いて、仮想空間で社会性相互作用を示したときのマウスの皮質機能ネットワークと社会性の行動表現型を調べることが可能になります。すなわち、VR システムを同期させることで二個体から同時に脳活動と行動を記録することができます。これまでの手法では解析することのできなかった社会性相互作用時の脳機能ネットワーク動態を本システムによって明らかにすることが期待されます。

（内匠　透: 神戸大学）

研究開発項目

2．オプトジェネティクスによる脳機能ネットワーク光操作

2023年度までの進捗状況

1. 概要

本研究開発項目では、オプトジェネティクスと呼ばれる、神経活動を光で制御する技術を利用し、脳機能ネットワークに人為的に変化を生じさせます。その結果観察されるマウスの行動の変化を解析することで、脳機能ネットワークがどのように「こころ」の変化に対応し、行動を変化させるに至るかを明らかにします。

本研究開発項目で開発する要素技術は、マウスの頭蓋の外側から、脳の多点を同時に光刺激を与えることによる脳機能ネットワークの光操作法です。そのために、脳の形状の３次元計測を備えたホログラフィック多点同時細胞光刺激、及び３次元観察システムの構築を行っています。

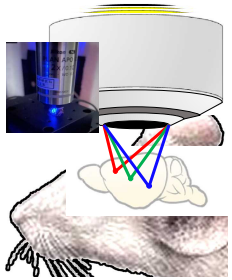


図　全脳をカバーする広視野ホログラフィック顕微鏡

2. これまでの主な成果

脳の形状に基づいて正確な部位に光刺激を行い、高速かつ３次元の脳内観察を可能にするシステムを構築しました。従来の光学系での光刺激研究では小さな脳領域に限定されていましたが、この研究では 1cm にわたるマウス大脳皮質全体に適用するため、低倍率の対物レンズを使用してホログラフィック光刺激が可能な実験系を構築しました。構築したシステムは、蛍光ビーズを用いた性能評価で、6.6mm の広い視野角をカバーでき、さらに 20μm の高い空間分解能で光照射と蛍光観察ができることを確認しました。

このシステムを用いて、マウスの頭蓋骨に塗布した蛍光ビーズの照射実験を行い、ホログラフィックな光刺激が頭蓋骨を通して可能であることも示しました。

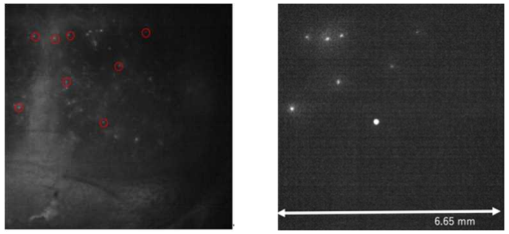


図　（左）　LED 光による一様照明の蛍光像。赤い丸で囲んだ部分に蛍光ビーズ１個１個からの蛍光像が見られます。（右）頭蓋骨越しに蛍光ビーズを複数選択し、ホログラムにより正確なビーズ位置に同時光刺激しました。頭蓋骨越しにビーズを選択的に正しく光刺激できていることがわかります。

低倍率対物レンズを用いた生きたマウスへのホログラフィック光刺激に向け、刺激に対する応答を検出するマクロカルシウムイメージング系を構築しました。マウスの大脳皮質の応答を観察し、刺激に対する脳の反応を検知できることを確認しました。

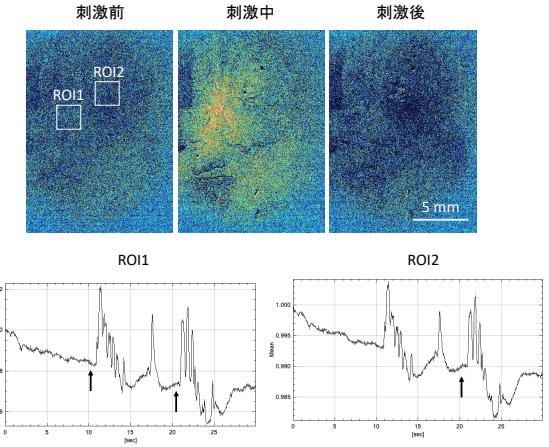


図　マクロカルシウムイメージングによる感覚刺激に対するマウス脳のカルシウム応答の可視化の様子。下図の矢印の時点で眼窩神経に電気刺激を行いました。

神経細胞に十分な光エネルギーを照射するため、出力 300 mW、波長 473 nm のレーザーを導入しました。また、広域での光刺激において、複数スポットの塊を複数箇所に同時形成可能なツールとして、マルチ領域・マルチスポット照射機能を追加しました。

3. 今後の展開

マウスの大脳皮質神経ネットワークを操作する技術を開発していきます。すなわち、マウス皮質内の多点を同時に光刺激するホログラフィック多点同時細胞光刺激、及び３次元観察システムを構築します。

（的場　修、内匠　透: 神戸大学）

国立研究開発法人 科学技術振興機構 Japan Science and Technology Agency