

脳の状態によって変化する中脳の機能地図

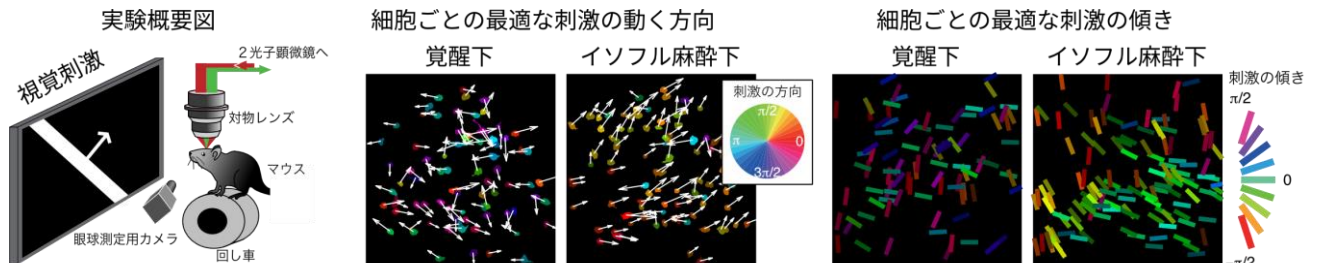
—方位・方向選択性マップの動的性質の発見—

概要

哺乳類の視覚情報は、大脳皮質の視覚野や、中脳の上丘と呼ばれる領域で処理されます。これらの視覚系の脳領域では、網膜に写った外界の場所に対応する地図情報が脳の中に存在することが知られています。これまでの研究で、視覚野では線の傾きや、動きの方向に対応した脳内地図が存在することも知られてきました。中脳の上丘は、進化的に古くから発達している領域ですが、最近になって上丘にも同様の地図様の反応パターンを持つ可能性が報告されました。しかし、その性質や結果の信憑性について議論が続いています。

今回、京都大学大学院医学研究科の笠井昌俊助教と伊佐正教授は、2光子顕微鏡という特殊な顕微鏡を用いて、生きたマウスの上丘の神経細胞集団の活動パターンを可視化し、異なる脳の状態（起きているとき vs 麻酔で寝ている時）での反応の違いを比較しました。その結果、イソフルラン麻酔をかけた場合、上丘の地図様の反応パターンが明確になるのに対して、覚醒条件では、地図様の反応パターンが曖昧になることを発見しました。脳内の地図は「いったん形成された後は安定的に維持される」と考えられてきましたが、本研究結果は、脳内地図の柔軟な性質を明らかにすると共に、古い視覚系の視覚情報処理のメカニズムの解明につながる発見だと考えられます。

本成果は、2021年12月6日に国際学術誌「Journal of Neuroscience」に Early View 版としてオンライン掲載されました。



(左) 実験の概要図。マウスに視覚刺激を見せながら、上丘の視覚応答を2光子顕微鏡で記録。

(中) 一つ一つの丸が上丘の神経細胞を表す。個々の細胞がどの方向に動く刺激によく反応するかを矢印と色で示す。覚醒下と麻酔下における、同一の細胞集団の反応パターンの変化を比較した図。

(右) 一つ一つのバーが上丘の神経細胞を表す。個々の細胞がどの傾き（方位）の刺激によく反応したかを、バーの傾きと色で示す。覚醒下と麻酔下における反応パターンを比較した図。

1. 背景

動物の多くは視覚情報を使って外界の状況を把握しています。哺乳類の視覚に関わる脳内の神経経路には、哺乳類になってから発達した大脳皮質の視覚野^{*1}、進化的に古くから発達してきた中脳の上丘の2つが存在しています。私たちは古い脳である上丘^{*2}とその関連領域の視覚機能について研究を進めています。

脳の中には数多くの神経細胞が存在しますが、これらの細胞は脳の中でランダムに配置されているわけではありません。例えば視覚系では、網膜から視覚情報が脳へと伝わる際に、網膜に写った視野の位置情報を保ったまま神経回路が配線されることで、神経細胞が受け持つ視野の位置（＝その位置に視覚刺激が現れると反応する）神経細胞の場所がきれいに対応し、地図のような反応パターンを示します。さらに、視覚系の神経細胞はものの形（輪郭）をとらえるために視覚情報を細分化し、線の傾きを抽出していることが知られています。ネコやサルの大脳皮質視覚野では、特定の線分の傾き（方位）に反応する細胞が近くに集まって配置されることで、方位選択性マップ^{*3}と呼ばれる神経細胞の機能に関連した“地図”が形成されます。以前の研究で、同じ哺乳類でもマウスの視覚野には、方位選択性マップが存在しないことが明らかになりましたが、さらに最近の研究でマウスの上丘には、方位選択性マップがありそうだという結果が報告されました。しかしながら、複数のグループの報告から、方位選択マップをふくめた上丘の機能マップの性質についてはいくつかの異なる結果が示されており現在でも議論が続いています。

2. 研究手法・成果

上丘の細胞集団の神経活動を同時に捉え脳内地図を解析するために、アデノ随伴ウイルスベクター^{*4}を用いて、マウスの上丘の神経細胞にカルシウム感受性タンパク質^{*5}（GCaMP6f）を発現させました。さらに2光子顕微鏡^{*6}という特別な顕微鏡を用いることで、生きたマウスの上丘から視覚刺激に対する神経活動の記録を行いました。本研究では、脳の状態（覚醒 vs 麻酔）が方位選択性マップや、動きの方向（方向選択性マップにどのような影響があるかを調べるために、マウスが起きている時と、イソフルラン麻酔下での視覚応答^{*7}を同一の細胞集団の反応を比較しました。

これまでの研究と同様に、覚醒条件でもある程度、方位選択性マップや、方向選択性マップが上丘にあることを確かめた上で、イソフルラン麻酔下での個々の神経細胞ごとに、細胞の好みの方角・方向刺激を解析したところ、覚醒下と比べて麻酔下では多くの細胞で、反応特性が変化することがわかりました。さらに細胞集団での変化を詳しく調べたところ、イソフルランで麻酔下では上丘の方位選択性マップや、方向選択性マップのランダムさが減少し、より顕著なマップ状の反応パターンを示すことがわかりました。通常、脳内の機能マップは脳の発達時に形成され、一旦形成された後は安定的に維持されるものと考えられてきました。しかし我々の結果は、脳の機能マップはより柔軟なもので、動物（または脳）の状態によって動的に変化する、という新たな知見がえられました。

3. 波及効果、今後の予定

感覚情報処理の中でも、視覚の脳内メカニズムは歴史が長く、大脳皮質視覚野の研究を中心として、これまでも非常に多くの研究がなされてきました。哺乳類の上丘は視覚情報を素早く変換しサッケードと呼ばれる素早い眼球運動の生成に重要な機能を持つことが知られてきました。一方で、上丘の視覚機能についてはまだ不明な点も多く残っています。今回の研究では、異なる脳の条件として、麻酔という人工的な操作を行いました。今後は、そのメカニズムを明らかにするとともに、上丘の機能マップのダイナミックな変化がどのような生理機能に関係しているのかを調べたいと考えています。さらに、上丘の視覚機能が、大脳皮質視覚野で計算され

る視覚の知覚にどのような関連しているのかを明らかにしていきたいと考えています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会による科研費（19K06940、19H01011）、双葉電子記念財団、コニカミノルタ科学技術振興財団による助成を受けて実施されました。

<用語解説>

(*1) 視覚野

大脳皮質の後部（後頭葉）に位置し、視覚情報に対して反応する神経細胞が集まる脳の領域。複数の視覚野が階層的に結合し、視覚情報の要素を組み合わせて計算することで複雑な視覚認知を生成している。

(*2) 上丘

中脳の背側表面に位置する神経核。視覚野が発達する以前、爬虫類や鳥類では、視覚を中心とした感覚情報を統合する機能を持つ。近年では、外敵などの脅威に対する逃避行動や、獲物に向かうような定位行動に関連した機能の研究が進んでいる。

(*3) 方位選択性マップ

ネコやサル、ヒトなどの高等の哺乳類の視覚野で見つかる脳内の機能地図。類似する方位選択性を持つ神経細胞が近い位置に集まることで、効率的な情報処理に重要だと考えられている。しかし、げっ歯類の視覚野には見つかっていない。

(*4) アデノ随伴ウイルスベクター

外来の遺伝子を動物に導入する際に用いられる非病原性のウイルスベクター。ガラスピペット等を用いて脳内に微量注入することで、狭い範囲の神経細胞に、目的の遺伝子を発現させることが可能になる。

(*5) カルシウム感受性タンパク質

細胞内のカルシウム濃度に応じて蛍光強度が変化する人工合成タンパク質。神経細胞に発現させると、活動電位の発生に準じて起こる細胞内でのカルシウム濃度上昇を蛍光観察することができる。

(*6) 2光子顕微鏡

超短パルスレーザーを利用して、通常1個の光子で励起させる蛍光物質を、約半分のエネルギーを持つ2個の光子で同時に励起し観察することが可能な顕微鏡。散乱の少ない近赤外領域の光を使うことで、生きたまま動物の脳（や他の組織）の観察が可能になる。

(*7) イソフルラン麻酔下での視覚応答

睡眠時とは異なり麻酔下でマウスは目を閉じていない。視覚刺激を提示すると刺激に応じた神経活動が脳内で生じている。

<研究者のコメント>

上丘という脳の領域は、様々な感覚の信号を統合する働きを持っており、哺乳類が出現する前の動物では、脳の中核として働いていることが知られています。哺乳類が進化の過程で獲得した大脳皮質も様々な感覚情報を統合する領域です。似たような機能を持っていても、新旧二つの中枢の機能や性質を見比べるだけでも、違いがたくさん見つかってきて、そのメカニズムや意味を考えるのが楽しくなります。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Effects of light isoflurane anesthesia on organization of direction and orientation selectivity in the superficial layer of the mouse superior colliculus

タイトル（和訳）：マウス上丘浅層の方向・方位選択性に対する軽イソフルラン麻酔の影響

著者：KASAI Masatoshi, ISA Tadashi

掲載誌：Journal of Neuroscience DOI：https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1196-21.2021