



平成 25 年 11 月 29 日
新潟大学広報室

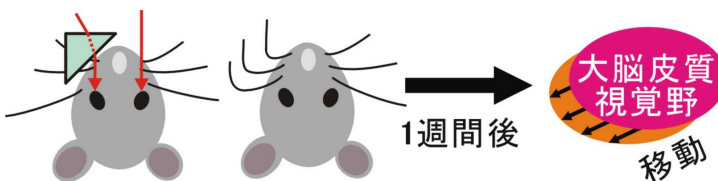
脳内ブレ補正メカニズムの発見

- 私たちは「木」と「竹」のように性質の異なる感覚をまとめる「感覚連合」を、特に意識せず日常的に行っていますが、その脳内メカニズムは非常に複雑で、よく判っていません。
- 成長期のマウスはヒゲの空間情報と眼の空間情報を照合し、ブレがあると脳内の視覚地図の位置を移動させて補正し、性質の異なる空間感覚をまとめやすくしていることが判りました。
- この脳内ブレ補正メカニズムは、神経をつなぐ糊の働きをする分子に依存していることも見つかри、「感覚連合」の分子レベルでの解明が期待されます。

新潟大学脳研究所の吉武講平特任助教と澁木克栄教授らのグループは、大阪大学大学院生命機能研究科の八木健教授と共同で、成長期のマウスがヒゲと眼によって得る異質な空間感覚のブレを調整する、脳内ブレ補正メカニズムを発見しました。

マウスはヒゲと眼に頼って身の回りの空間を知ります。ヒゲと眼からは性質の異なる空間情報を得ますが、身体の変化が変化する成長期にはそれぞれの空間情報が食い違い、マウスが混乱してしまう可能性があります。しかしマウスがどうやって混乱を回避するのか、全く謎でした。

本研究では、マウスの眼が生後2週齢で開き、大脳皮質で眼から得られる情報処理を担当する視覚野が4週齢以降の遅い時期に完成することに着目しました。4週齢のマウスにプリズム眼鏡をかけさせる、またはヒゲをパーマ液で曲げる操作をして、ヒゲと眼の空間情報をわざとずらしました。1週間後に視覚野の反応を調べたところ、脳表面の特定の方向にだけ反応が抑え込まれました。その結果、ヒゲと眼の空間情報のブレを解消する方向に視覚地図が移動し、デジカメの手ブレ補正メカニズムのように働くことが判りました。この視覚野の反応を抑え込む現象は、ヒゲ感覚と視覚の両方の感覚情報が交錯する後部頭頂連合野という脳部位を破壊すると消失し、神経をつなぐ糊の働きをするプロトカドヘリンという分子群の一部をなくしても消失しました。



性質の異なる感覚をまとめる感覚連合機能は、これまでサルなど脳が発達した動物で研究されてきました。本研究の成果により遺伝子を操作する技術が既に確立したマウスでも、感覚連合機能を調べられるようになり、特定の分子群の関与など重要な手がかりが得られました。今後、感覚連合機能の分子メカニズムが解明されることが期待されます(詳しい説明は別紙参照)。

＜付記＞本研究成果は、2013 年 12 月 5 日 24:00(米国東部時間)に米国科学雑誌「Cell Reports」にてインターネット上(<http://cellreports.cell.com/>)で公開され、無料で閲覧・ダウンロード可能となる予定。本研究の実施にあたっては、文部科学省科学技術研究費の新学術領域研究「メゾスコピック神経回路から探る脳の情報処理基盤」、および JST 戦略的創造研究推進事業「脳神経回路の形成・動作原理の解明と制御技術の創出」研究領域から支援を得た。

＜研究内容の問合せ先＞

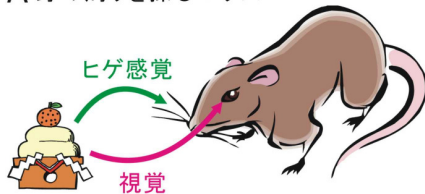
澁木 克栄(シブキ カツエイ)
新潟大学 脳研究所 教授
メール: shibuki@bri.niigata-u.ac.jp

別紙：研究内容の詳しい説明

<研究の背景と結果のまとめ>

マウスは良く発達したヒゲを持ち、身の周りの空間を探るのに用います(図1A)。また眼でも周囲を見ます。こうしてヒゲと眼から別々な空間情報が得られますが、これらの情報を一つにまとめないとマウスは混乱するばかりです。特に身体が大きさが変化する成長期には、ヒゲから得られる空間情報と眼から得られる空間情報が微妙にブレてきますが、マウスがこのブレにどう対処しているのか、全く謎でした。本研究の結果、大脳皮質の視覚地図の位置を調整するという、今まで全く知られていなかったユニークな方法で、マウスは混乱を回避していたことが判りました(図1B)。デジカメの手ブレを防ぐためにイメージセンサーを動かすのと同様に、視覚地図の位置を補正することによって空間的なブレを軽減する効果が生まれます。

A 身の周りを探るマウス



B 発見のまとめ

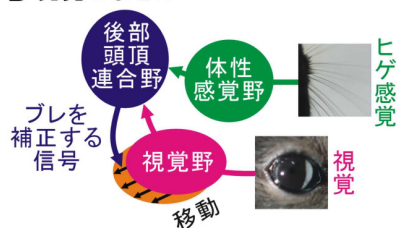


図1 本研究のまとめ

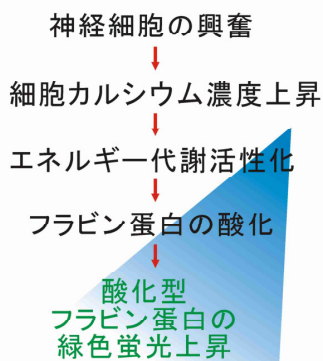
A) 本研究で着目した機能。マウスは身の周りの空間をヒゲと眼という異質な感覚器で探る。

B) 本研究の発見を示すまとめ。ヒゲ感覚を処理する体性感覚野と視覚を処理する視覚野の空間情報を後部頭頂連合野という脳部位で照合し、ブレがあると視覚野の機能的な位置をずらして調整する。

<研究の内容>

本研究グループは、澁木教授らが開発した経頭蓋フラビン蛋白蛍光イメージング法を用いました(図2A)。マウスは頭蓋骨が半透明なので、麻酔して頭皮を切開するだけで大脳皮質の広い部分が見えます。脳が活動すると、ミトコンドリアにあるフラビン蛋白という物質が本来持っている緑の蛍光が強まるので、脳の活動を簡単にかつ詳細に見ることができます。マウスに視覚刺激を与えると、大脳皮質の視覚野が活動し、ヒゲを動かすと大脳皮質の体性感覚野が活動します(図2B)。しかし、視覚野や体性感覚野の周りには、活動を示さない部分が、島を取り囲む海のように存在しています。これらの「海」に相当する部分は、異なる感覚をまとめる機能を持つ感覚連合野という部分に相当し、サルなどの発達した脳を持つ動物で研究されてきました。しかし、脳機能を分子レベルまで掘り下げて理解するためには、遺伝子进行操作する技術が確立しているマウスで実験できる方法を開発することが求められていました。

A イメージング法の原理



B マウス脳表面の位置

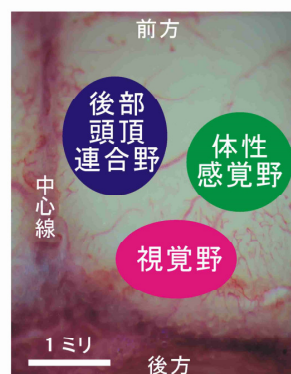


図2 実験に用いた方法

A) 本研究で用いたフラビン蛋白蛍光イメージング法の原理。

B) 頭蓋骨越しに観察したマウスの大脳表面上に、視覚野、体性感覚野、後部頭頂連合野の大きな位置を示した模式図。

本研究グループは、視覚野の性質が大きく変化する4週齢前後において、どのような操作を行ったら視覚野の反応がどう変化するに着目しました。その結果、片方の眼前にプリズム眼鏡を装着させ、一週間後に眼鏡を取り除いて視覚野の応答を調べてみたところ、反対の眼を介して視覚野を刺激したときと比較して、反応が弱くなることが判りました(図3A)。従来若い動物の視覚野の両眼からの感覚情報を受ける部分では、片方の眼を一時的に閉じると、その眼を介した視覚野の反応が弱くなることが知られています(例えば図3C)。両眼からの感覚情報の競合によって起きるこの現象は眼優位性可塑性と呼ばれ、人の弱視のメカニズムの一つとして詳しく研究されてきました。プリズム装着後に視覚野の反応が抑圧される現象は、この眼優位性可塑性と一見似ていますが、明らかに異なる特徴が、以下のように見つかりました。

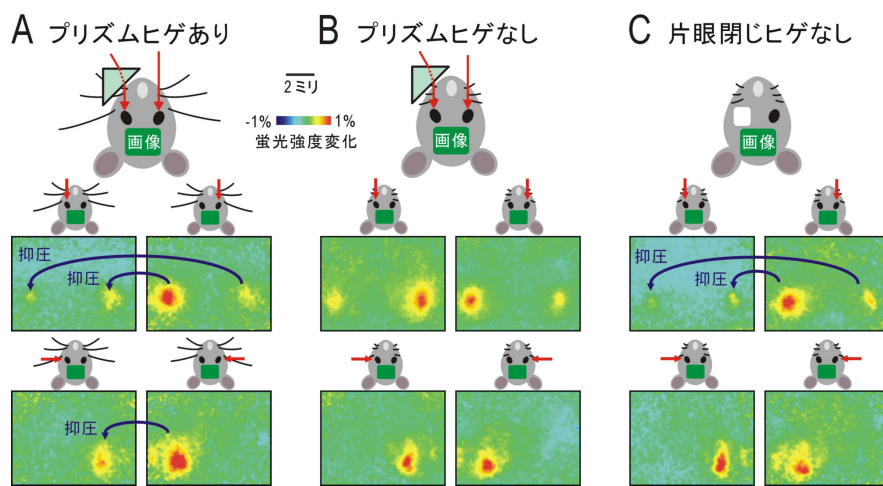


図3 視覚野の反応抑圧

A) プリズム装着後の視覚野の反応抑圧。正面から刺激すると、眼の対側に強い反応が、同側に弱い反応が出現。側面から刺激すると対側にだけ強い反応が出現。プリズム装着眼を介する反応は、無処置眼を介する反応と比較するといずれも抑圧されている。

B) ヒゲを切ったマウスにプリズムを装着しても、反応の抑圧は起きない。

C) 片眼を一時的に閉じると、眼優位性可塑性が起き、正面刺激の反応だけ抑圧される。

1. プリズム装着後の視覚反応は、刺激がどこにあっても抑えられましたが(図3A)、片眼を一時的に閉じた場合は、正面の刺激に対する視覚反応のみが抑えられました(図3C)。
2. ヒゲを切ったマウスではプリズム装着後の反応は抑えられなくなりましたが(図3B)、片眼を一時的に閉じた後の視覚反応の抑圧は影響されませんでした(図3C)。またプリズムを用いず、ヒゲをパーマ液で曲げても曲げた方の眼の視覚反応が弱く抑圧されました(図4)。

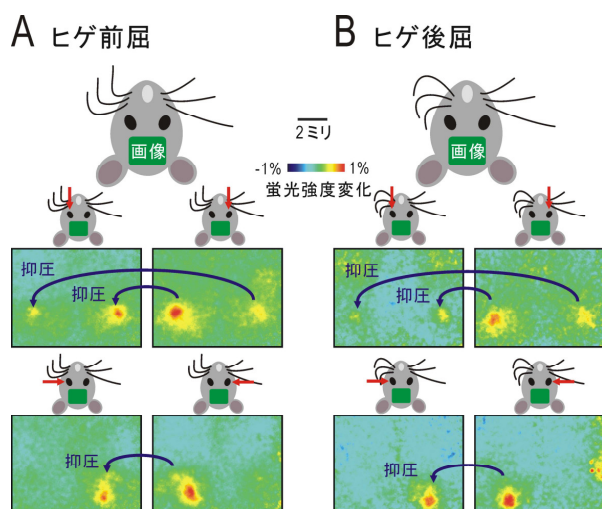


図4 ヒゲ曲げによる視覚野の反応抑圧

A) 左側のヒゲをパーマ液で前屈させて一週間後の視覚野の反応抑圧。曲げた方のヒゲと同じ側の眼を介する反応は、反対側の眼を介する反応と比較すると全般的に弱く抑圧された。

B) 左側のヒゲをパーマ液で後屈させて一週間後の視覚野の反応抑圧。ヒゲを前屈させた場合と類似の反応抑圧が見られた。

3. ヒゲと眼からの情報が交錯する後部頭頂連合野という場所を破壊する(図5A)、またはプロトカドヘリン分子群の一部をなくすとプリズム後の反応抑圧は起きなくなりましたが(図5B)、眼優位性可塑性はこれらの操作に影響されませんでした。

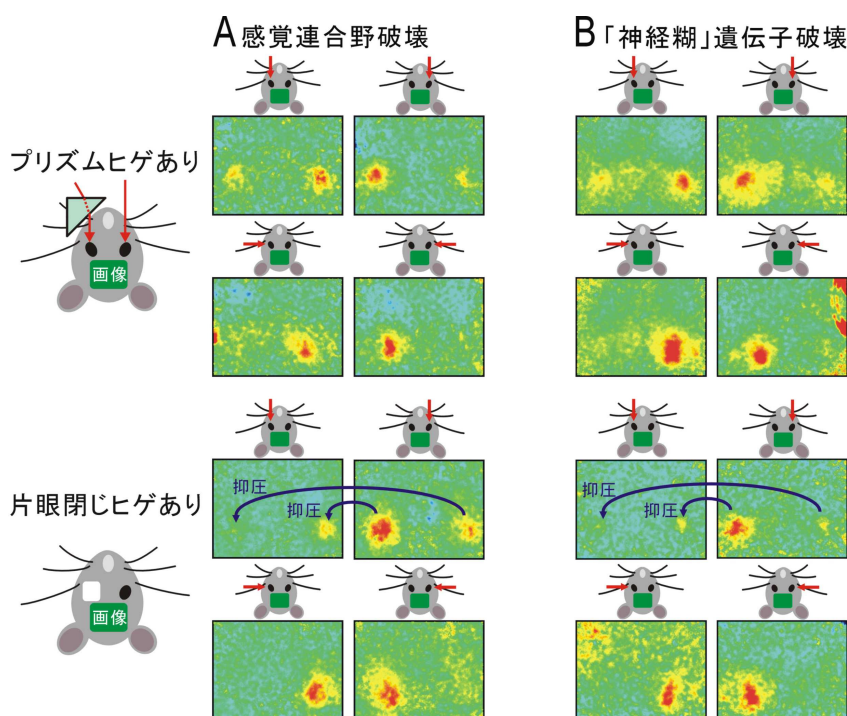


図5 プリズム装着の無効化

A) 後部頭頂連合野を破壊したプリズム装着マウスでは何も起きない。しかし片目を一時的に閉じると普通に抑圧される。

B) 「神経糊」として働くプロトカドヘリンの α 型遺伝子を破壊すると、後部頭頂連合野を破壊した時と同様の効果が出る。

本研究グループはプリズムによって視覚野の反応が弱くなるだけでなく、視覚地図が移動すると考えました。これを確かめるために以下の3種類の実験を行いました。

1. 刺激位置をマウスの正面(0°)から側面(100°)まで、 20° 刻みで動かし、脳の視覚地図を作成しました。プリズムを装着したマウスでは、無処置マウスと比較して、視覚地図が脳表面を中心線より移動することを確認しました(図6)。

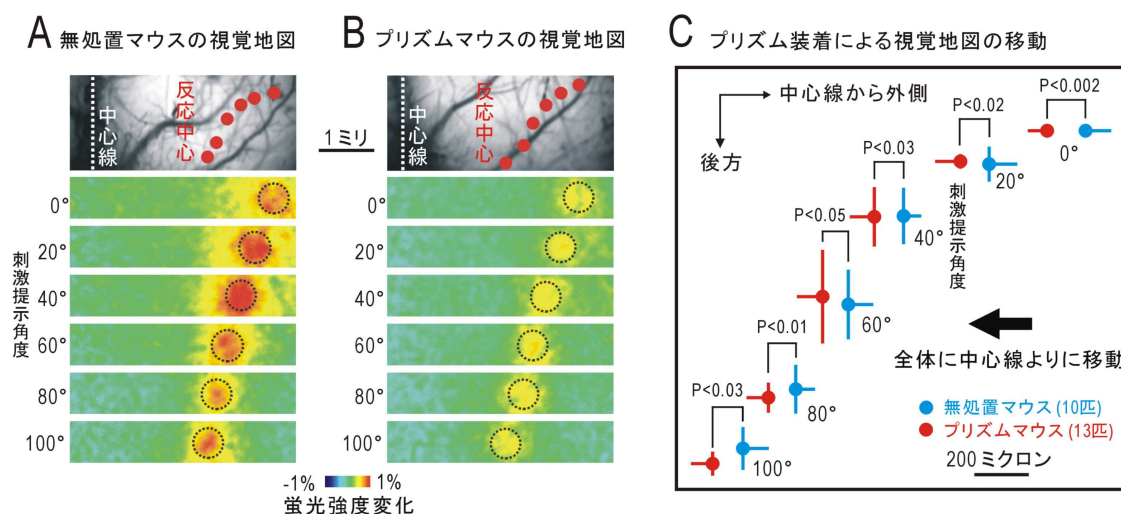


図6 プリズム装着による視覚地図の移動

- A) 無処置マウスの視覚地図。刺激を正面(0°)から 20° 刻みに動かし、反応位置を表示。
- B) プリズム装着マウスの視覚地図。全体に反応が弱く、位置が中心線より移動。
- C) 反応位置の平均値比較。

2. 視覚刺激をマウスの正面におくと、左右の眼を介する反応は視覚野のほぼ同じ場所に出ますが、片眼にプリズムを装着させた後では、そちらの眼を介する反応だけが移動するため、左右の眼を介する反応の分離が起きました(図7)。

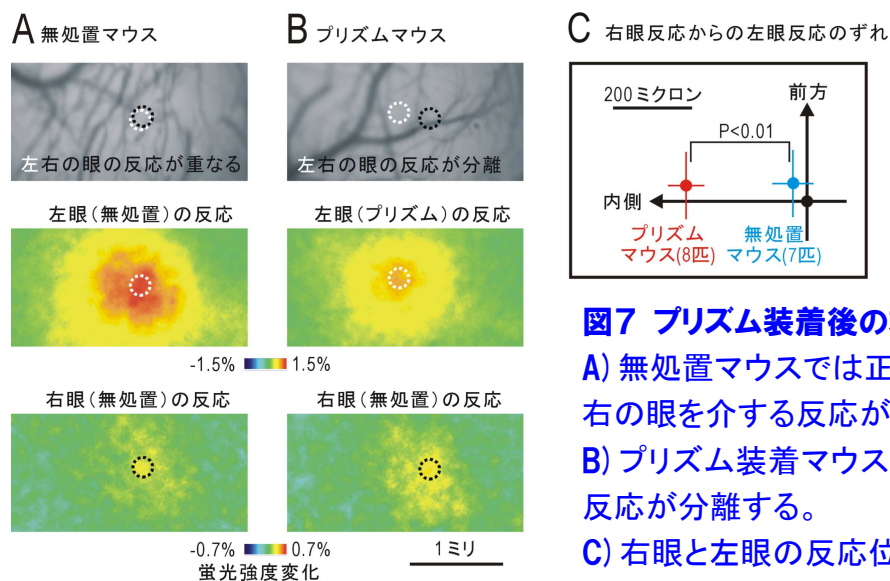


図7 プリズム装着後の左右の眼の反応分離

A) 無処置マウスでは正面から刺激した場合、左右の眼を介する反応が重なる。

B) プリズム装着マウスでは、左右の眼を介する反応が分離する。

C) 右眼と左眼の反応位置ずれの平均値比較。

3. プリズム装着前後の視覚野の反応を同じマウスで比較すると、反応の広がりが一方向にのみ狭くなる、即ち空間的に偏った抑圧が起きました。移動の方向は、プリズムの向きによって決まり、ブレを軽減する方向に動くことが確認されました(図8)。

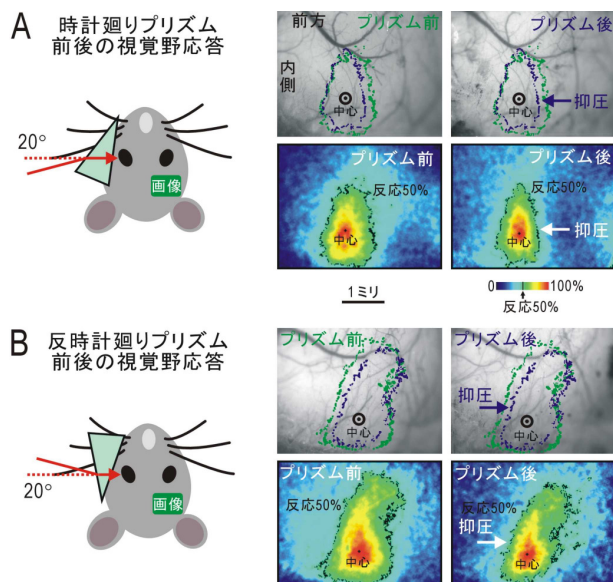


図8 同じマウスの視覚野で反応分布をプリズム装着前後で比較

A) 時計廻りに光を曲げるプリズムを装着する前後で、同じマウスの視覚野反応分布(中心と反応50%ライン)を比較すると、中心は移動しないが、反応50%ラインの外側のみが収縮する。

B) 反時計廻りに光を曲げるプリズムを装着すると、内側の反応50%ラインのみが収縮する。

以上の結果から、プリズム装着による視覚野抑圧とその結果生じる脳地図の移動は、今で全く報告されていない新しい発見であることが判りました。従来から大脳皮質の視覚野や体性感覚野などの機能が経験に応じて変化する性質を持つことが知られていますが、より上位にある脳部位に依存する視覚野の変化が存在すると判ったのも、初めてです。このような発見が可能となったのは、経頭蓋フラビン蛋白蛍光イメージング法によって、頭蓋骨に保護されたマウスの脳の活動を簡単にかつ詳細に解析できたためです。

<今後の展開>

本研究成果の意義や今後の展開を考える上でポイントとなるのは、マウスの感覚連合機能を解析したことにより、プロトカドヘリンという分子群の働きが少しずつ見えてきたという点です。プロトカドヘリンは、八木教授らが発見した、神経と神経をつなぐ糊として働く蛋白質（神経特異的な細胞接着因子）で、クラスターと呼ばれる特殊な遺伝子配列を持つことによって多様性という特徴を示します。例えば α 型プロトカドヘリンでは、12種類のクラスターのどれが発現するかは神経細胞ごとにバラバラに決まります。他に β 型、 γ 型もあり、組み合わせの数は膨大になります。

このように「神経糊」に多様性があるのは、同じ型の「神経糊」をもつ神経細胞が選択的に結合することによって、複雑な神経回路を形成できるためだと思われます。しかし、 α 型のプロトカドヘリンの遺伝子をノックアウトしたマウスでは眼優位性可塑性や、視覚野の神経細胞が一定の傾きを持つ線分にどれだけシャープに反応するかという指標を調べても、何の異常も見つかりません。本研究でマウスの感覚連合機能を調べることによって、ようやく「神経糊」の多様性がなければ成し遂げられない複雑な脳の働きが浮かび上がってきたのです。

本研究では後部頭頂連合野という脳部位が重要であると思われますが、プロトカドヘリンは脳の他の部位にもあります。従って、様々な複雑な脳機能が「神経糊」の多様性に依存している可能性があり、これら一群の複雑な脳機能の背景にある共通のしくみが、今後明らかにされていくと期待されます。

<研究内容の問い合わせ先、およびこの文書のワードファイル請求先>

澁木 克栄(シブキ カツエイ)

新潟大学 脳研究所 システム脳生理学分野 教授

〒 951-8585 新潟市中央区旭町 1-757

メール: shibuki@bri.niigata-u.ac.jp

電話: 025-227-0625 (直通、応対可能日時: 11 月 29 日 17:00 以降、12 月 2 日～)

ファックス: 025-227-0628

<論文の情報>

英文タイトル: "Visual map shifts based on whisker-guided cues in the young mouse visual cortex"

和訳タイトル: 「若いマウス視覚野脳地図のヒゲ情報に基づく位置調節」

論文の入手先: 2013 年 12 月 5 日 24:00 (米国東部時間) に米国科学雑誌「Cell Reports」にてインターネット (<http://cellreports.cell.com/>) で公開され、無料で閲覧・ダウンロード可能

<研究費>

本研究は文部科学省科学技術研究費の新学術領域研究「メゾスコピック神経回路から探る脳の情報処理基盤」(領域代表: 能瀬聡直東京大学教授)の研究課題「マウス感覚連合のメゾ回路」(研究代表者: 澁木克栄)、および JST 戦略的創造研究推進事業「脳神経回路の形成・動作原理の解明と制御技術の創出」(研究総括: 小澤瀬司高崎健康福祉大学教授)の研究課題「神経細胞の個性がつくる神経回路とセルアセンブリ」(研究代表者: 八木健)として行われました。