

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月 22日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22700419

研究課題名（和文） 皮質視覚野損傷マウスの上丘における神経回路再編成機構

研究課題名（英文） Mechanisms of reorganization in mouse superior colliculus after visual cortical lesions

研究代表者

金田 勝幸 (KANEDA KATSUYUKI)

北海道大学・大学院薬学研究院・准教授

研究者番号：30421366

研究成果の概要(和文): 中脳の上丘浅層は網膜と皮質視覚野から視覚情報入力を受けているが、皮質視覚野損傷後の上丘においてどのような可塑的变化が誘導されるのかについては不明な点が多い。そこで本研究では、この点をシナプス・細胞・回路レベルで明らかにすることを試みた。その結果、皮質損傷後の上丘ニューロンにおいて一過性の周辺抑制の増強が生じていること、また、この増強は興奮性と抑制性入力のバランスの変化により生じていることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文): Numerous studies have investigated the effects of lesions of the primary visual cortex (V1) on visual responses in neurons of the superficial layer of the superior colliculus (sSC), which receives visual information from both the retina and the V1. However, little is known about the changes in local circuit dynamics of the sSC after receiving V1 lesions. Here, we show that surround inhibition of sSC neurons is transiently enhanced following V1 lesions in mice and that this enhancement may be attributed to alterations in the balance between excitatory and inhibitory inputs to sSC neurons. Extracellular recordings in vivo revealed that sSC neuronal responses to large visual stimuli were transiently reduced about 1 week after visual cortical lesions compared with normal mice and that this reduction was partially recovered about 1 month after the lesions. To investigate local circuit mechanisms underlying this reduction, we performed whole-cell patch-clamp recordings from sSC neurons in slice preparations obtained from mice that had received visual cortical lesions 1 week prior to the recordings. We found cell type-dependent changes in the balance between excitation and inhibition: in non-GABAergic cells, inhibition predominated over excitation, whereas the excitation-inhibition balance did not change in GABAergic neurons. These results suggest that enhanced inhibition may be partially responsible for the reduced responses to large visual stimuli in some cells and raise the possibility that the enhanced inhibition may prevent hyperexcitability in the sSC local circuit shortly after the visual cortical lesion.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2011年度	1,100,000	33,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	633,000	4,030,000

研究分野：脳神経科学

科研費の分科・細目：神経・筋肉生理学

キーワード：上丘・GABA 作動性ニューロン・局所神経回路・皮質視覚野損傷・シナプス可塑性

1. 研究開始当初の背景

中脳の上丘浅層は網膜と皮質視覚野から視覚情報入力を受けている。皮質視覚野損傷後の上丘ニューロンの受容野特性を調べた報告はこれまでに多数なされているが、皮質視覚野損傷後の上丘において回路、細胞、シナプスレベルにおいてどのような可塑的变化が誘導されるのかについては不明な点が多かった。このような変化を明らかにすることは、盲視患者で見られるような皮質視覚野損傷後の機能代償機構を理解する上できわめて重要である。

2. 研究の目的

本研究では、皮質視覚野損傷後の機能代償機構を理解するために、皮質視覚野損傷後の上丘における回路、細胞、およびシナプスレベルでの可塑的变化を明らかにすることを試みた。

3. 研究の方法

(1) インビボ単一神経細胞記録

マウスの皮質視覚野 (17, 18 野を含む) を吸引除去することにより、皮質視覚野損傷後のマウスを作成した (図 1)。

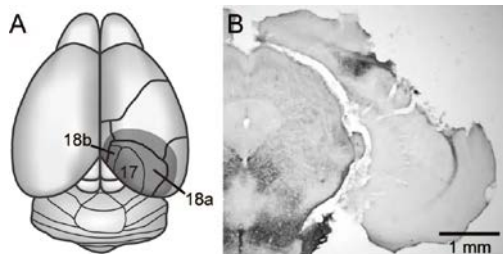


図 1

様々な回復期間の後に、損傷を行った反対側の眼球に対してサイズの異なる視覚刺激を提示し、それにより誘発される上丘ニューロンの活動を細胞外記録によりモニターした。

(2) インビトロホールセルパッチクランプ記録

インビボ実験の結果から皮質損傷約 1 週間後に一過性の変化が認められたため、皮質視覚野損傷 1 週間後に脳スライス標本を作製し、ホールセルパッチクランプ記録法により興奮性シナプス後電流 (EPSC) および抑制性シナプス後電流 (IPSC) を記録した。なお、この実験では記録する細胞が興奮性であるか

抑制性であるかを同定するため、柳川らによって作成された GAD67-GFP マウスを用いた。このトランスジェニックマウスでは GABA 作動性抑制性ニューロンのみ GFP を発現するため、記録開始前に蛍光顕微鏡下で細胞が興奮性であるのか、あるいは、抑制性であるのかを同定すること可能となった。

4. 研究成果

(1) インビボ個体における皮質視覚野損傷後の上丘ニューロン活動の可塑的变化

まず、細胞および回路レベルにおける変化を明らかにする目的で、インビボマウス個体における上丘浅層ニューロンの周辺抑制の程度の変化を検討した。周辺抑制とは小さな視覚刺激に対して強く応答し、刺激サイズが大きくなると抑制性入力のために弱い応答を示すようになる現象であり、興奮と抑制のバランスにより形成されると考えられるため、細胞および回路レベルでの変化を調べる上で重要な指標となりうる。皮質視覚野 (17, 18a, および 18b 野を含む) を吸引除去したマウスの視覚刺激に対する上丘浅層ニューロンの応答を細胞外記録により調べたところ、損傷約 1 週間後のマウスにおいて、 12° および 24° の視覚刺激に対する応答が健常マウスに比較して顕著に減弱していることが分かった (図 2)。この結果は、皮質視覚野損傷 1 週間後の上丘浅層ニューロンにおいて、周辺抑制が増強していることを示している。また、この周辺抑制の増強は損傷から約 1 ヶ月後には部分的に回復することも分かった。したがって、皮質視覚野損傷により上丘浅層ニューロンにおいて、細胞および回路レベルでの可塑的变化により一過性に周辺抑制が増強されることが明らかとなった。

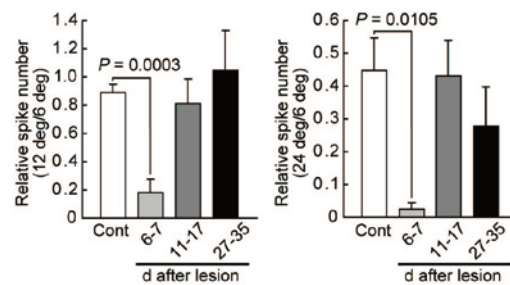


図 2

(2) インビトロホールセル記録による皮質視覚野損傷後の上丘ニューロンにおけるシナプスレベルでの可塑的变化

上記の結果は、皮質視覚野損傷により上丘浅層ニューロンにおいて一過性に周辺抑制が増強されることを示している。そこで、次にこの一過性の周辺抑制増強のメカニズムを明らかにするため、スライス標本を用いたホールセル記録法により興奮性および抑制性シナプス入力の変化を調べた。その結果、皮質視覚野損傷約1週間後のスライスにおいて細胞種依存的な変化が観察された。すなわち、興奮性ニューロンにおいては視神経刺激により誘発される EPSC に増大傾向が認められたが、同時にフィードフォワード IPSC は有意に増大していた。このため、興奮と抑制のバランスは抑制の方向にシフトしていた (図 3)。

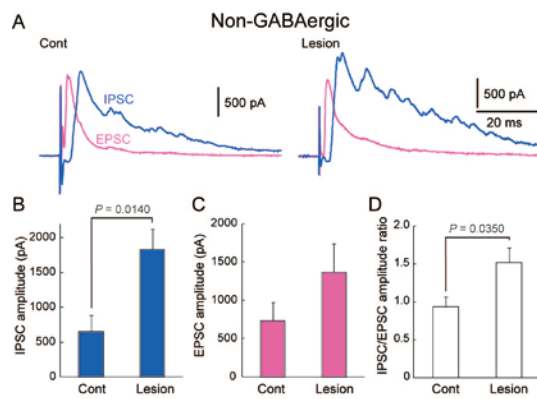


図 3

一方、抑制性ニューロンにおいては EPSC および IPSC の両者に有意な変化は認められず、興奮-抑制のバランスは変化していないことが分かった (図 4)。

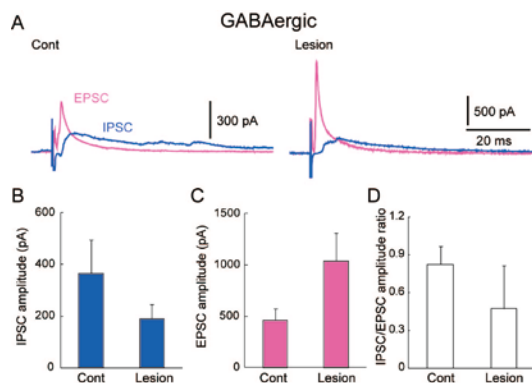


図 4

以上の結果を模式的にまとめたものを図 5 に示す。

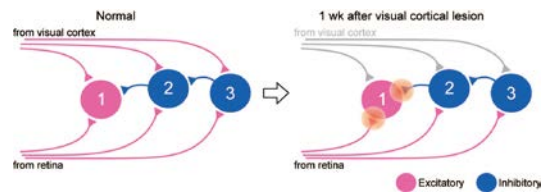


図 5

興奮-抑制バランスは細胞の発火活動の制御においてきわめて重要であることから、このようなシナプスレベルでの可塑的变化による興奮-抑制バランスの変化が、インビボマウス個体で観察された一過性の周辺抑制の増大メカニズムになっている可能性が考えられた。このような一過性の周辺抑制の増大は皮質損傷後の上丘において過剰な興奮が起こらないようなメカニズムであると同時に、精巧な受容野特性を再構成する上で重要な役割を果たすことを示唆する。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

Kaneda K, Kasahara H, Matsui R, Katoh T, Mizukami H, Ozawa K, Watanabe D, Isa T, Selective optical control of synaptic transmission in the subcortical visual pathway by activation of viral vector-expressed halorhodopsin, PLoS One, 査読有り, 6(4), 2011, e18452
doi:10.1371/journal.pone.0018452

[学会発表] (計 2 件)

① Kaneda K, Isa T, GABAergic inputs shape transient visual responses evoked in the superior colliculus in mice, 第 34 回日本神経科学学会, 2011 年 9 月 14-17 日, パシフィコ横浜 (神奈川)

② Kaneda K, Kasahara H, Matsui R, Katoh T, Mizukami H, Ozawa K, Watanabe D, Isa T, Pathway selective optical inhibition of retino-collicular synaptic transmission by expressing halorhodopsin with viral vectors in mouse, 第 33 回日本神経科学学会, 2010 年 9 月 2 日-4 日, 神戸コンベンションセンター (兵庫)

[図書] (計 1 件)

Kaneda K, Isa T, Oxford Univ press, NY, USA, Superior colliculus. In: "Handbook of Brain Microcircuits" (eds. S Grillenr, GM Shepherd), 2010, 311-316

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

金田 勝幸 (KANEDA KATSUYUKI)
北海道大学・大学院薬学研究院・准教授
研究者番号：30421366

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし