

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト  
(英語) Brain Mapping by Integrated Neurotechnologies for Disease Studies  
(Brain/MINDS)

研究開発課題名： (日本語) マクロとミクロをつなぐマルチモーダル機能マッピング技術の開発  
(英語) Bridging the gap between macroscopic and microscopic functional organization with multimodal functional mapping

研究開発担当者 (日本語) 東京大学 教授 大木 研一

所属 役職 氏名： (英語) The University of Tokyo, Professor, Kenichi Ohki

実施期間： 平成 28年 4月 1日 ~ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語)

開発課題名： (英語)

研究開発分担者 (日本語)

所属 役職 氏名： (英語)

II. 成果の概要 (総括研究報告)

マルチモーダルな機能マッピング技術を開発することにより、マクロ (~10mm) とミクロ (細胞レベル、10 microns) をつなぐことを目指し、様々な機能マッピング技術の開発により、その目的をほぼ達成した。マクロイメージングにより、~10mm の範囲から、血流とカルシウムシグナルを同時に計測することに成功し、fMRI で用いられる安静時の血流シグナルを用いた領野間相互作用 (resting-state functional connectivity) が、神経細胞の自発活動の波に由来することを示した (Matsui et al., 2016, PNAS)。また、この方法により、fMRI より時空間分解能に優れたマクロレベル (~10mm) での網羅的な機能マッピングが可能であることを示した (Murakami et al., 2015)。さらに、細胞の分解能を持つ広域 (~4mm) 1光子機能マッピング技術を開発し、浅い層の細胞レベルの神経活動と、深い層のグローバルな神経活動を、血流シグナルとともに計測することに成功した。この技術は fMRI などの血流シグナルの知見を、細胞レベルの神経活動へとつなげるのに役立つと思われる。さらに、細胞の分解能を持つ広域 (~5mm) 2光子機能マッピング技術を開発し、広域の情報を持ちながら完全に細胞レベルの分解能を持つ機能マッピングを開発することに成功した。これらの機能マッピング技術

により、マクロの血流イメージング（fMRI など）により得られた結果が、2光子カルシウムイメージングなどで得られる細胞レベルでの機能解析へとシームレスにつながり、革新脳の後半の進展に大きく寄与すると思われる。マーモセットでの機能マッピングについては、OGB1を広範囲に導入して、マーモセットのV1とV2の方位選択性マップとそのコラム構造を観察することに成功した。マカクサルと同様のコラム構造があり、マーモセットを霊長類の視覚系のモデルとして使えると考えられる。

We aimed to develop multimodal functional mapping to bridge macroscopic level (~10 mm) to microscopic level (cellular level, 10 microns), and achieved it by developing multiple techniques of functional mapping. First, we successfully measured hemodynamic and calcium signals simultaneously from wide field of view (~10mm) with wide-field calcium imaging. Second, by using this method, we examined the resting-state functional connectivity based on hemodynamic signal, which is often used in fMRI, and found that functional connectivity derives from propagating waves of spontaneous activity of neurons (Matsui et al., 2016, PNAS). Third, by using the same method, we achieved functional mapping of the entire dorsal cortex of mice (~10 mm) with a better spatial and temporal resolution than fMRI (Murakami et al., 2015). Fourth, We developed a 1-photon wide-field functional mapping techniques with single cell resolution, and simultaneously measured cellular level neuronal activity in superficial layers global activity in deep layers, and hemodynamic signals. This technique will be useful for studying the relation between hemodynamic signal to neuronal activity at cellular level. Fifth, we developed a 2-photon wide-field (~5 mm) functional mapping techniques with single cell resolution. With these multiple functional mapping techniques described above, we can seamlessly bridge the gap between macroscopic observations obtained with hemodynamic signal, such as fMRI, and microscopic functional mapping at cellular level obtained with 2-photon calcium imaging, which will contribute to the advance of this Brain/MINDS project. For the functional mapping of marmoset brain, we successfully introduced calcium indicator in a wide area (8x6 mm) of the marmoset visual cortex, and successfully obtained orientation maps in marmoset V1 and V2, and found that they are organized in a columnar fashion. This result suggests that functional architecture of marmoset visual cortex is similar to that in macaque visual cortex, and marmoset visual cortex can be used as a model system for studying primate visual system.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌0件、国際誌4件）

1. Kondo S, Ohki K. Laminar differences in the orientation selectivity of geniculate afferents in mouse primary visual cortex. *Nat Neurosci.*,19: 316-9 (2016).
2. Matsui T, Murakami T, Ohki K. Transient neuronal coactivations embedded in globally propagating waves underlie resting-state functional connectivity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 113:6556-61 (2016).
3. Kondo S, Yoshida T, Ohki K. Mixed functional microarchitectures for orientation selectivity in the mouse primary visual cortex. *Nat Commun.* 7:13210 (2016).

4. Aihara S, Yoshida T, Hashimoto T, Ohki K. Color Representation Is Retinotopically Biased but Locally Intermingled in Mouse V1. *Front Neural Circuits*. 11:22 (2017).

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Alteration of transient neuronal coactivation pattern explains dynamic and static change of resting-state functional connectivity. ポスター、Matsui T, Murakami T, Ohki K、第39回日本神経科学大会、横浜、2016.7.21.、国内.
2. Visual Motion Processing in Mouse Higher Visual Areas ポスター、Hashimoto T, Yoshida T, Ohki K、第39回日本神経科学大会、横浜、2016.7.22、国内.
3. Decoding the developmental program of the functional architecture of the visual cortex. 口演、Ohki K、QBiC Symposium 2016 "Decoding Organisms by Quantitative Cell Profiling"、大阪、2016.9.7.、国内
4. Gap Junctions in Early Postnatal Excitatory Neurons Regulate Spine Density and Maturation of Response Reliability. ポスター、Hayashi K, Ohki K、Annual meeting of Society for Neuroscience、San Diego、2016.11.16.、国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. イメージングで見る脳の中のグリア細胞のはたらき、大木研一、第3回グリアアセンブリ公開シンポジウム、2016.1.8、国内.
2. 大脳皮質の機能的神経回路の構築原理の解明、大木研一、脳神経回路研究の最前線 2016、2016.2.13、国内.

(4) 特許出願

該当なし