

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) 医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業
戦略的国際科学技術協力推進事業(ドイツ)
(英語) International Collaborative Research Program
Strategic International Research Cooperative Program (SICP)

研究開発課題名：(日本語) 視覚野の機能構築の発達
(英語) The development of functional organization in visual cortex

研究開発担当者 (日本語) 九州大学大学院医学研究院 教授 大木 研一
所属 役職 氏名：(英語) Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 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)

大脳皮質の機能構築—神経細胞の機能がどのように皮質内に配列されているか—が、どのように発達してくるのかは、神経科学の中心的なテーマの一つである。過去数年で、視覚野の研究をする上でマウスは重要なモデルとなりつつある。しかしながら、マウスの視覚野で実験的研究と理論的研究を組み合わせた研究は未だ非常に少ない。最近の我々の研究から、マウスが開眼した後に、機能的構築が大きく変化することが見出された。このことは、発達中に神経細胞間の結合がどのように組織化され、大脳皮質の機能構築がどのように形成されるのかのメカニズムを研究する上で貴重な機会となると考えられる。さらに、最近の技術的進歩により、機能的構築の変化を細胞レベルで、しかも数千の細胞から同時に観察することが初めて可能になってきている。この提案では、発達中のマウスの視覚野で、数千の神経細胞の2光子カルシウムイメージングを行い、正常な発達時に機能構築がどのように変化するかを研究する。それと相補的に、計算論的な神経回路のモデルを構築し、皮質内の神経回路と皮質への入力のような変化が、実験的に観察された機能構築の変化を

説明するかを理解する。発達の間には個々の神経細胞の反応特性がどのように変化しているのかを直接観察するために、開眼直後から繰り返し2光子カルシウムイメージングを行う。また、神経回路モデルにおいても時間的な変化を調べ、実験とモデルの結果を定量的に比較して、神経回路の再構成のメカニズムを同定する。

本年度は、(1)長期観察の系を用いたマウス視覚野の反応選択性の変化の細胞レベルでの解析と、(2)マウス的大脑皮質の自発活動のパターン変化の観察を実施した。(1)については、マウスの視覚野の神経細胞の反応特性の変化を、2光子カルシウムイメージングを用いて、開眼後に継時的に観察し、一部の細胞において、方位選択的な反応が消失する細胞や、方位選択的な反応が出現する細胞があることが観察された。(2)については、マウス的大脑皮質の自発活動のパターンをマクロ顕微鏡で観察すると、開眼前はスポット上の局所的な自発活動が観察されていたのが、開眼後にはより大域的な自発活動となり、振幅は減弱することが観察されていたが、2光子カルシウムイメージングを用いて細胞レベルで観察すると、開眼前は、局所的にはほぼ全ての細胞が一斉に活動するような自発活動が観察されていたのが、開眼後には、より少数のスパースな細胞群が活動していることが観察された。

The functional organization of the visual cortex describes the layout of tuning properties in large numbers of individual neurons. How it develops from synaptic connectivity is a central question of neuroscience. Recent studies in mice suggest that significant changes in the functional organization occur after eye opening. Moreover, recent technological advancements provide the unique opportunity to monitor these changes simultaneously in large numbers of cells. In this proposal we will perform two-photon calcium imaging of large populations of neurons in the developing mouse visual cortex to study how the functional organization changes during normal development. As a complementary effort, we will develop a computational circuit model, to understand which properties of the cortical network and of its feed-forward inputs account for the observed changes. To directly measure how visual response properties in individual neurons reorganize during development, we will make chronic two-photon recordings in mice around the time of eye opening. We study the network model over time, aiming to identify candidate mechanisms of cortical reorganization from a quantitative comparison between model and experiment.

This year, (1) we performed chronic in vivo two-photon calcium imaging of mouse visual cortex and examined changes of response selectivity of individual neurons after eye opening. (2) We further examined how patterns of spontaneous activity in the mouse cerebral cortex change around the eye opening. (1) We monitored changes of response selectivity of neurons in mouse visual cortex every day after eye opening, and found that some neurons lose their orientation selective response, some silent neurons start to show orientation selective response, and other neurons change their orientation selectivity. (2) At macroscopic level observed with wide-field calcium imaging, we found that spontaneous activity in mouse cerebral cortex is local and patch-like before eye opening, and changes to more global activity with smaller amplitude after eye opening. At microscopic cellular level observed with two-photon calcium imaging, almost all the neurons in a local area show synchronized spontaneous activity before eye opening, while

much sparser neurons show spontaneous activity after eye opening, which is probably related to the smaller amplitude of spontaneous activity observed at macroscopic level.

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 3 件）

1. 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).
2. Kondo S, Yoshida T, Ohki K. Mixed functional microarchitectures for orientation selectivity in the mouse primary visual cortex. *Nat Commun*. 7:13210 (2016).
3. 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

(4) 特許出願