〔別紙２〕

審　査　の　結　果　の　要　旨

氏　名　舟山　健太

視覚情報は網膜から視床の外側膝状体（dLGN）を経由し、一次視覚皮質（V1）に伝達される。 V1 へ送られた情報は、より高次な皮質へと運ばれ統合される。この経路はフィードフォワード経路と呼称され、視覚情報は 0.1–0.2 秒と短時間で伝えられることが知られている。これより、V1 は視覚情報に対して短い潜時で応答することが可能である。古典的に、V1 は低次な視覚の特徴に対して応答する、視覚経路の単純な中継地点として考えられてきた。しかし、フィードフォワード経路以外にも、V1 内での投射（再帰性回路）や高次皮質から逆行性の投射も受けている（フィードバック経路）。また、近年の研究により、持続的な V1 の活性化や V1 内の活動伝播などの知見が蓄積されつつあり、V1 は複雑な応答様式をもつことが明らかとなってきている。そこで、舟山は、単純かつ短い視覚刺激であるフラッシュを用いて、V1 の視覚応答パターンを再定義することを目的として博士課程研究を行った。

V1 には数十万もの神経細胞が存在し、個々の細胞によりその活動は異なる。そのため、V1 の視覚応答を解明するためには、単一細胞レベルのミクロな視点で神経活動を捉え、個々の細胞の応答パターンを理解することが必要とされている。本研究で舟山は、個々の細胞の解像度を保ちつつ神経活動を捉える手法を用いて、フラッシュ刺激に対する V1 の応答を評価した。

一次視覚皮質における遅延性応答の発見

舟山は、覚醒下マウスの一次視覚皮質から in vivo パッチクランプ記録を行った。本手法は、単一の神経細胞の電気的活動を記録することが可能である。そして、舟山は短い視覚刺激であるフラッシュ（0.05 秒）を提示し、マウスの視覚応答を記録した。これまで、V1 の細胞は刺激後 0.1～0.2 秒以内に応答すると考えられてきた（初期応答）。しかし、刺激直後に加えて 0.4～2 秒の長い潜時をもった遅延性の応答も生じることを発見した。

V1 の神経細胞は視覚刺激の特定の傾き（方位）に強い応答を示すことが知られている。このような、刺激の方位に対して細胞の応答性が異なる特徴は方位選択性と呼ばれている。本研究で舟山、遅延性応答においても神経細胞が方位選択性を有することを明らかとした。つまり、視覚入力がなくなっているにも関わらず、遅延性応答は視覚情報を保持していることを示した。

遅延性応答による視覚機能の調節

次に舟山は、遅延性応答がマウスの視覚機能に与える影響を検討するため、行動実験を行った。左右に動く視覚刺激（ドリフト刺激）に対するマウスの視覚検出能力を評価した。そして、ドリフト刺激の直前（0.5 秒前）にフラッシュを提示することで遅延性応答を誘導し、視覚検出力への影響を調べた。今回、遅延性応答が運ぶ方位情報とドリフト刺激が運ぶ方位情報の角度差（Δ方位）を用いて刺激パターンを分類して解析を行った。その結果、舟山は遅延性応答がもつ視覚情報に応じて、視覚検出力が調節されることを明らかとした。特に、遅延性応答とドリフト刺激が同じ情報をもつ場合に（Δ方位 ＝0）、視覚検出力が向上することを示した。この効果は、両刺激のタイミングが一致している場合でのみ観察された（インターバル ＝0.5 秒）。すなわち、直前の視覚情報が遅延性応答を通じて、次に続く視覚情報の検出に影響を与えていることを意味している。

この視覚の調節機構の神経基盤を調べるために、舟山は機能的多細胞カルシウムイメージング法を用いて視覚応答を記録した。本手法は、細胞内カルシウム濃度の上昇を蛍光強度変化として

検出するバイオイメージングの一種である。これにより、神経細胞の発火活動に伴う細胞内カルシウム濃度の一過的な増大を単一細胞レベルの分解能を保ちつつ、同時に多細胞から記録することができる。本手法を用いて 500 個以上の多数の細胞から記録を行った。その結果、遅延性応答とドリフト応答が同じ情報を運ぶとき特異的に（Δ方位 = 0）、遅延性応答がドリフト刺激に対する応答を増大することが明らかとなった。また、本来ドリフト刺激の方位に対してより強く活動する細胞とは異なる細胞集団が新たに活性化していた。これにより、V1 全体の活動性を高めていることが明らかとなった

遅延性応答の発生源の特定

V1 で観察される遅延性応答の発生源の候補としては大きく 3 つの経路が考えられる。①網膜 and/or dLGN からのフィードフォワード経路、②高次皮質からの逆行性の投射（フィードバック経路）、③V1 内における再帰性回路、である。ここでは、①の可能性を検証するために、視覚経路において V1 のすぐ上流に位置する視床核である dLGN から記録を行った。その結果、フラッシュ刺激に対して dLGN は初期応答に加えて、遅延性応答を生じることが明らかとなった。

dLGN は V1 の上流に位置するが、V1 から dLGN へも多くの投射が存在することが報告されている。つまり、dLGN と V1 は興奮性のループを形成しており、この回路が遅延性応答を生み出す可能性がある。この可能性を検証するために、電位依存性 Na^+チャネル阻害薬であるテトロドトキシン（TTX, 10 μM）を V1 に処置することで V1 の神経活動を不活性化し、dLGN の視覚応答を記録した（図 4C）。その結果、V1 への TTX 処置は、dLGN の発火率を変化させなかった（図 4C）。すなわち、dLGN の遅延性応答には V1 の活動は必要ないことが示された。これより、遅延性応答の発生源は dLGN もしくは、そのさらに上流に位置する網膜である可能性が高いことが示された。

本研究で舟山は、「遅延性応答」という視覚皮質における新たな応答パターンに対して、「機能の解明」および「発生源の特定」の二つの視点で研究を進めた。その結果、遅延性応答は積極的に視覚の情報処理を調節していることを明らかにした。特に、連続して入力される同一の視覚情報を増大させることで、視覚の検出力を高めていることを示唆した。動物がものを見る際、多くの視覚情報が次々と視覚野に入力される。これに対応するために、視覚野では同じ情報を増強して下流に伝えるシステム、すなわち情報のフィルタリング機構が働いていると考察している。このように、重要な視覚情報を視覚皮質で増幅することで、視覚の認知を効率的に行っている可能性がある。しかし、意外にも遅延性応答は V1 の上流に位置する dLGN でも観察された。このことから、視覚経路の初期段階で発生した遅延性応答が、視覚皮質における複雑な情報の統合機構に利用されていることが示唆された。よって本論文は博士（薬科学）の学位請求論文として合格と認められる。