

## 【Best Articles of the Year】

## 光遺伝学を用いた霊長類の大脳皮質-視床投射の機能解析

鈴木 智貴<sup>1,2</sup> 井上 謙一<sup>3</sup> 高田 昌彦<sup>3</sup> 田中 真樹<sup>1</sup><sup>1</sup> 北海道大学大学院医学研究院神経生理学教室, <sup>2</sup> Laboratory of Neural Systems, The Rockefeller University,<sup>3</sup> 京都大学霊長類研究所神経科学研究部門統合脳システム分野

運動性視床の主な役割は大脳基底核や小脳といった皮質下の信号を大脳皮質に中継することと考えられており、様々な行動課題を用いて視床VA・VL核とその周囲から運動準備や実行に関連した神経活動が記録されている。しかし近年、鳥類やげっ歯類を用いた研究により、大脳皮質から視床への直接の下行性投射が視床における運動関連活動の生成に大きく貢献している可能性が示唆されている。本研究では、霊長類においても同経路が運動性視床における情報処理に関与している可能性を検証するため、光遺伝学と電気生理学を組み合わせた実験を行った。

実験には文科省バイオリソース計画から提供されたニホンザルを用いた。京都大学から提供されたアデノ随伴ウイルスベクターを補足眼野に接種し、光駆動性塩素イオンポンプであるハロドプシンを発現させた。視床内で神経終末を光照射することで大脳皮質-視床経路を一時的に抑制し、視床の運動関連活動への影響を調べた(図1a)。行動指標には眼球運動課題を用いた。サルがモニター中央の固視点を見つめている間に、手掛かり刺激を左右いずれかに短時間(0.1秒)提示した。刺激が消えてから1秒後にその位置へ視線を動かした場合に報酬としてジュースを与えた。光ファイバーを接着した金属電極を運動性視床に刺入し、課題遂行中の単一ニューロン活動を記録しながら、半数の試行で局所への光照射(2.5秒)を行った。

図1cは運動方向選択的な効果がみられたニューロンの例である。このニューロンは眼球運動時、とくに記録側と反対に眼を動かす際に一過性の大きな活動を示した(黒線)。光照射時には反対側へ眼を動かす際の活動が大きく減弱し、結果的に神経活動の運動方向選択性が消失した

(赤線)。このニューロンは補足眼野から方向選択的な情報を受けているものと考えられる。一方、図1dは光照射時の効果が課題中の特定のタイミングにのみ認められた例である。手掛かり刺激の提示と同時に光照射を開始したにもかかわらず、光照射による神経活動の上昇が眼球運動の直後のみ認められた(赤線)。興味深いことに、試行間に同様の光照射を行った場合にはむしろ活動低下がみられた(図1d, 右)。補足眼野からの投射がこのニューロンに刻一刻の複雑な文脈情報を伝達していた可能性がある。

こうした課題選択的な光照射の効果は記録した視床ニューロンの約49%に認められた。この結果は、霊長類において大脳皮質-視床経路が運動性視床の情報処理に積極的に関与していることを強く示唆している。運動性視床を単なる皮質下情報の中継地点としてではなく、皮質下と大脳皮質の情報を統合する場として今後とらえ直す必要があるものと考えられる。

一方、遺伝子導入を行わなかった対照個体において、光照射による非特異的な神経活動の変化(運動方向選択性や課題中のタイミング特異性のないもの)が観察された。こうした効果は光照射開始から0.7秒以上が経過してから認められ、脳組織の温度上昇によって生じた二次的な活動変化であると考えられた。脳容積の大きな霊長類を用いた光遺伝学実験では行動を変化させることがしばしば困難であり、単一ニューロン記録のような感度の高い実験手法が今後の主流になると予想されることから、脳組織の温度上昇には十分な注意が必要である。今回の結果は、光遺伝学実験を計画し、データを解釈する上で有用な情報を与えると考えられ、今後の研究の発展に貢献するものと期待される。

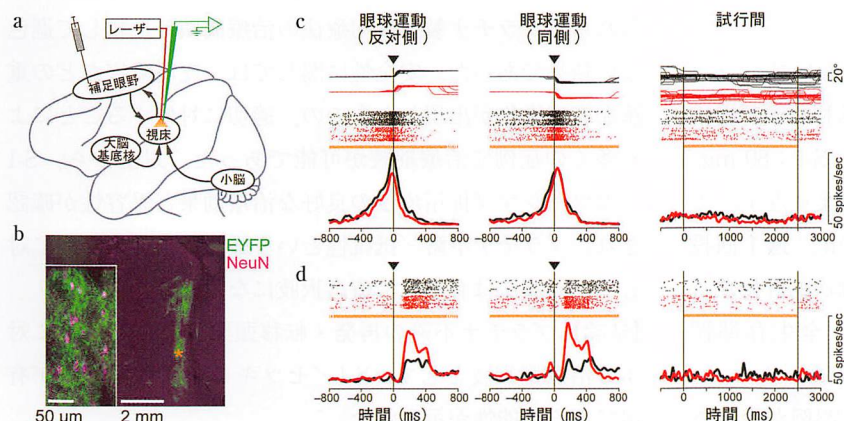


図1. a) ウイルスベクター注入により補足眼野に光駆動性塩素イオンポンプ(ハロドプシン)を導入し、視床内で単一ニューロン活動記録と光照射を行った。b) 視床の免疫蛍光染色(EYFP: 緑, NeuN: 紫)。神経活動記録部位周辺において大脳皮質からの投射終末に導入遺伝子が発現していることを確認した。左図は右のアスタリスク部分の拡大像。c) 運動方向選択的な光刺激効果を示したニューロンの例。上段は眼球位置、中段は各試行における活動電位のタイミング、下段は平均発火率の時間経過を示す。赤色は光照射試行、黒色は対照試行(光照射なし)。橙色の横棒は光を照射した期間を示す。d) 課題中のタイミング特異的な効果を示したニューロンの例。