

## 総説 (教授就任記念講演)

# 大脳皮質一次視覚野に存在する視覚認知に重要な機能ユニットの形成メカニズムの解明研究

富田 江一

徳島大学大学院医歯薬学研究部機能解剖学分野

(令和2年9月7日受付) (令和2年9月14日受理)

### はじめに

ネコ・サル・ヒトなどの視覚系の発達した哺乳類では、同側・反対側眼からの視覚情報は、それぞれ分かれて大脳皮質一次視覚野に存在する機能ユニット「同側・反対側眼優位カラム」に入力する。同側・反対側眼優位カラムが同側・反対側眼からの視覚情報を分けて効率よく伝達・情報処理するため、個体は短時間で正確に遠近感などの視覚情報を認知できる。

眼優位カラムは、開眼前の発生期に制御因子によって大まかに同側・反対側眼優位カラムに分けられたのち「初期形成プロセス」、開眼後の発達期になると視覚刺激に促され完全に分離した同側・反対側眼優位カラムへと成熟する「可塑的発達プロセス」という具合に、2つのプロセスを経て形成される。現在まで、これら2つのプロセスを制御するメカニズムの解明を目指して研究を進めてきた。今回、その成果を紹介する。

### 1. 眼優位カラムとその形成過程について

哺乳類の大脳皮質においては、同じ刺激選択性を持つ神経細胞は集まって「機能ユニット」と呼ばれる構造物を構築している<sup>1)</sup>。マウスの大脳皮質体性感覚野上のバレル構造や、ネコ・サル・ヒトの大脳皮質一次視覚野上の方位選択性カラム・眼優位カラムなどがよく知られている。感覚情報には色々なコンポーネントが含まれており、各コンポーネントを別々に伝達・処理する基本単位が機能ユニットと言える。何種類もの機能ユニットが、ある感覚情報の各コンポーネントを分別して伝達・処理すると同時に、大脳皮質がそれら処理情報を統合するお

かげで、個体はその感覚情報を効率的かつ正確に認知できると考えられる。例えば、視覚情報には色・形・遠近感・方向性といったコンポーネントが含まれており、それぞれ別個の機能ユニットによって伝達・処理され、最終的に大脳皮質がこれら処理情報を1つにまとめている。こうした情報処理過程を経ることで、個体は注視している対象物を1つの物体として視覚認知できるのである。しかし、こうした機能ユニットを機能的に完成させる機序については不明な点が多い。著者は、有名な「眼優位カラム」(Fig. 1)をモデルとして、発生期から発達期にかけて機能ユニットがどのようなメカニズムによって形成されるのかを明らかにしようと研究を進めてきた。

ネコ・サル・ヒトなどの視覚系の発達した哺乳類では、同側・反対側眼からの視覚情報は、同じ大脳半球に伝えられるものの、分かれて一次視覚野上の機能ユニット「同側・反対側眼優位カラム」にそれぞれ入力する(Fig. 1)。同側・反対側眼よりの視覚情報がこのように別々に伝達・情報処理されることは、遠近感の認知(両眼視)にとって重要であると考えられている<sup>1)</sup>。

眼優位カラムは、開眼前の発生期に制御因子によって大まかに同側・反対側眼優位カラムに分けられたのち「初期形成プロセス」、開眼後の発達期になると視覚刺激に促され完全に分離した同側・反対側眼優位カラムへと成熟する「可塑的発達プロセス」という具合に、2つのプロセスを経て形成されると考えられている(Fig. 2)<sup>1-3)</sup>。ただし、こうした2つのプロセスを制御するメカニズムについては不明な部分が多い<sup>4)</sup>。著者は、これら2つのプロセスで機能する制御因子を明確にすることで、眼優位カラムの形成を制御する根本のメカニズムを解明しようと研究を推進してきた。

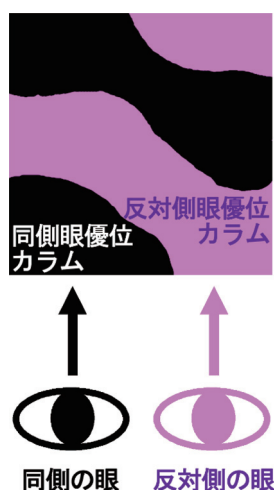


Fig. 1 視覚経路と眼優位カラム

## 2. 発生期の眼優位カラム形成の初期形成プロセスを制御するメカニズムの解明を目指した研究

### a) 眼優位カラム形成の初期形成プロセスを制御すると予想される候補因子の単離

眼優位カラム形成の2つのプロセスのうち、まず前者の初期形成プロセスに注目し、開眼前の発生期に大まかに同側・反対側眼優位カラムへと分離させる制御因子の同定を試みた。目的の因子は、発生期の同側・反対側眼優位カラムのいずれか一方に特異的に発現していると考えられ、同側・反対側眼優位カラム間での遺伝子発現の差を比較することで候補因子を探索した。その結果、神経軸索延長活性を持つシャペロン因子が、発生期の同側眼優位カラムに特異的に発現していることを発見した「同側眼優位カラム特異的シャペロン」(Fig. 3, 4)<sup>5)</sup>。

このシャペロンの発現は、眼優位カラム形成が始まる前から同側眼優位カラムの予定領域に認められ、視覚刺激の変化にも左右されないことより、このシャペロンが大まかに同側・反対側眼優位カラムを分離させる制御因子として機能する、つまり眼優位カラムの初期形成プロセスを制御している可能性が高いと結論づけた<sup>5)</sup>。

### b) シャペロン因子を利用した眼優位カラム形成の初期形成プロセスの可視化

発生期、同側・反対側眼優位カラムの分離が不完全なため、イメージング法など既存の方法ではこの時期の眼優位カラムを可視化することは不可能である。つまり、発生期における眼優位カラム形成の初期形成プロセスを詳細に追跡した研究は行われていない。そこで、同側眼

優位カラム特異的シャペロンの発現を指標に、発生期の幼弱な眼優位カラムパターンを、世界で初めて可視化することにした。

実際には、発生期において、*in situ* hybridization 法にて検出した同シャペロンの脳表面に平行な発現マップ=幼弱な眼優位カラムパターンとみなし、そのパターンを年齢順に並べて眼優位カラムの初期形成プロセスを組織学的に追跡した。その結果、出生直後のP1より眼優位カラムパターンは認められることが明らかとなった。P1から年齢が進むにつれて、同側・反対側眼優位カラムの区分けがより明瞭となり、さらに眼優位カラムサイズが大きくなることも分かった。これらの結果より、成長とともに大脳皮質の表面積は拡張するが、それに伴って新たな眼優位カラムが加わりその総数が増えるのではなく、総数はほとんど変わらずに眼優位カラムサイズが大きくなることで、どの年齢でも一次視覚野領域で眼優位カラムが隅々にまで存在するということが明確になった。現在、これらの成果を論文として報告すべく準備中である。

### c) 今後の研究計画

同側眼優位カラム特異的シャペロンが、発生期において、実際に同側・反対側眼優位カラムの分離を開始させるのかどうかを、発生工学的手法を用いて検証する<sup>7-11)</sup>。

## 3. 発達期の視覚刺激に依存した眼優位カラム形成の可塑的発達プロセスを制御するメカニズムの解明を目指した研究

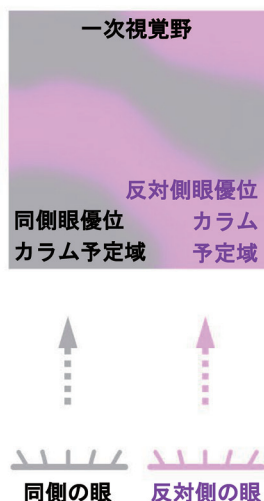
### a) 眼優位カラム形成の可塑的発達プロセスを制御すると予想される候補因子の同定

眼優位カラム形成のうち、視覚刺激に依存した可塑的発達プロセスについて、近年新しい事実が明らかにされた。大脳皮質が6層構造をしていることはよく知られている。大まかに分かれた同側・反対側眼優位カラムは、発達期になると視覚刺激に促されて完全に分離するが、この成熟スピードは一次視覚野6層それぞれで互いに異なる。つまり、各層の成熟スピードは、視覚刺激により各層に特異的に発現が誘導される個別の制御因子によってそれぞれ調節されていると考えられる。著者は、発達期において、一次視覚野6層の中のある特定の層に発現しており、視覚刺激によって発現パターンが変化する「微小管脱重合促進因子」の同定に成功した (Fig. 5)<sup>6)</sup>。以上の結果は、この因子が発達期に一次視覚野の特定層

### 眼優位カラムは2ステップで形成される

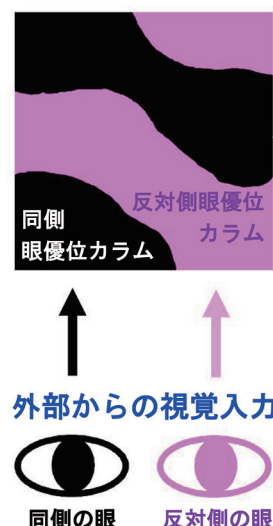
#### <発生期：初期形成プロセス>

制御因子によって  
大まかに同側・反対側眼優位カラム  
に分けられる



#### <発達期：可塑的発達プロセス>

視覚刺激によって  
大まかに分けられた眼優位カラム  
は完全に分離する



開眼 →

Fig. 2 眼優位カラムの形成過程

の成熟スピードを特異的に調節している、つまりこの特定層の可塑的発達プロセスをコントロールしている可能性が高いことを示している。

#### b) 今後の研究計画

微小管重合促進因子が、発達期において、当該層で視覚刺激に依存して同側・反対側眼優位カラムを完全に分離させる活性を持つのかどうかを、発生工学的手法を用いて検証する<sup>7-11)</sup>。

#### 4. 機能解剖学分野が目指す研究

機能解剖学分野では、感覚情報の認知・運動指令の創出・思考・記憶・学習・言語活動・コミュニケーションなどさまざまな高次神経活動を司っている大脳皮質が発生期・発達期にどのようなメカニズムによって形成されるのかを解明したいと考えている。この目的のため、前述した一次視覚野に存在する眼優位カラムの他、一次体性感覚野のバレル構造など機能ユニットを研究対象として、研究を強く推進する。

#### 5. 機能解剖学分野が目指す新しい解剖学教育

解剖学の講義・実習で学習する人体の正常構造についての知識は、より高学年で受講する病理学や臨床医学を学ぶ時だけではなく、将来臨床で働く医師あるいは医学研究を行う医師になった場合にも必要不可欠な知識である。

現在、徳島大学医学部では、医学科の学生が医学に強い興味を持ち医学を自ら積極的に学ぶよう彼らの積極性・自主性を培う目的で、同じ学年で学ぶ科目同士を強く結びつける横断的連携教育や異なる学年で学ぶ科目同士の繋がりを強く意識させる縦断的連携教育（垂直連携教育）を積極的に進め、医学教育を担う全科目をまとめて1つの流れにしようとする努力をしている。こうした連携教育を実践することで、学生1人1人にとって特定の科目の医学教育の中での位置付けやその科目を学習する意義が理解しやすくなると考えられる。

上記のことを念頭に、解剖学の講義・実習の両方で、臨床の医師や病理医に参加してもらい、正常構造と疾患病変とを連結・比較する講義・実習解説を行ってもらおう。現在は、こうした取り組みの一部を開始している。この

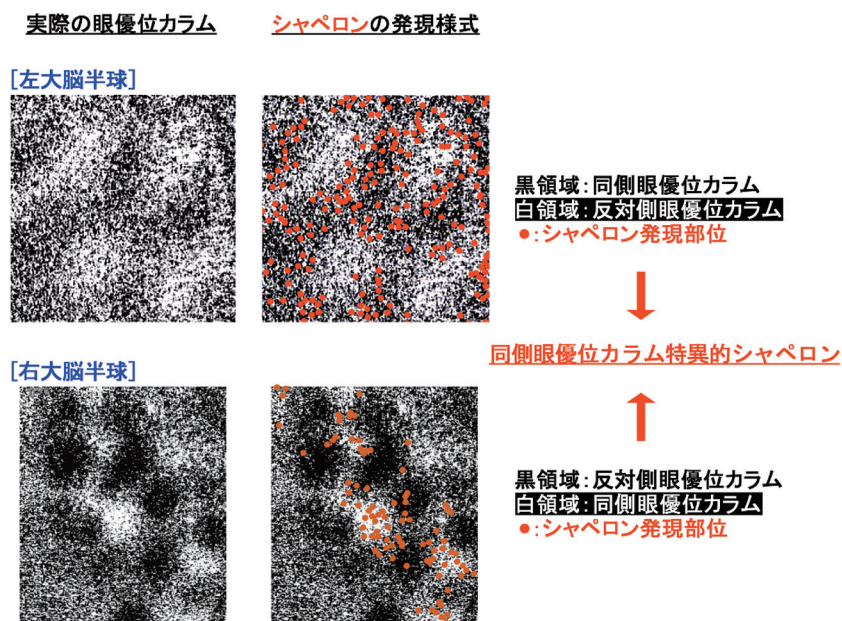


Fig. 3 同側眼優位カラム特異的シャペロンであることの証明  
脳表面図における結果。

**右眼光刺激 (シャペロン / Arc)**

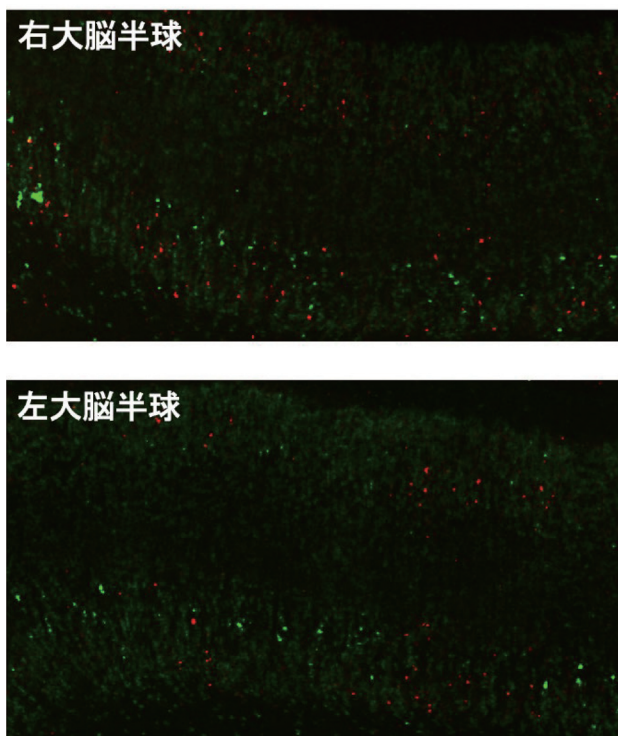


Fig. 4 同側眼優位カラム特異的シャペロンであることの証明  
断面図における結果。  
右眼を光刺激すると両大脳半球の右眼優位カラムに Arc  
の発現が誘導されるため、右・左眼優位カラムの区別が  
可能。シャペロンは、右大脳半球では右眼優位カラムに、  
左大脳半球では左眼優位カラムに特異的に発現。

ような取り組みを積極的に進め、医学科の学生に解剖学の知識が彼らの将来にとって非常に重要であることを強く意識させ、解剖学を自ら進んで学ぶように教育していきたい。

文 献

- 1) Katz, L. C., Shatz, C. J.: Synaptic activity and the construction of cortical circuits. *Science.*, 274 : 1133-1138, 1996
- 2) Crowley, J. C., Katz, L. C. : Early development of ocular dominance columns. *Science.*, 290 : 1321-4, 2000
- 3) Crowley, J. C., Katz, L. C. : Development of ocular dominance columns in the absence of retinal input. *Nat. Neurosci.*, 2 : 1125-30, 1999
- 4) Maruoka, H., Nakagawa, N., Tsuruno, S., Sakai, S., *et al.* : Lattice system of functionally distinct cell types in the neocortex. *Science.*, 358 : 610-615, 2017
- 5) Tomita, K., Sperling, M., Cambridge, S. B., Bonhoeffer, T., *et al.* : A molecular correlate of ocular dominance columns in the developing mammalian visual cortex. *Cereb. Cortex*, 23 : 2531-2541, 2013
- 6) Tomita, K., Gotoh, H., Tomita, K., Yamauchi, N., *et al.* : Multiple patterns of spatiotemporal changes in

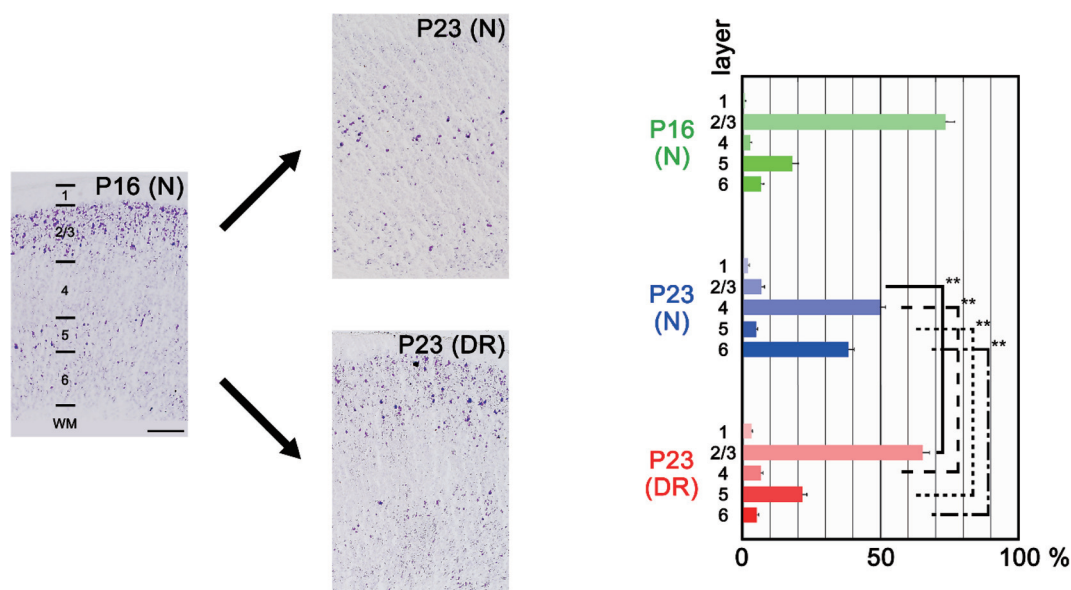


Fig. 5 微小管の脱重合促進因子は、発達期になると一次視覚野の2つの層に特異的な発現をシフトさせ、さらにこのシフトのタイミングは視覚入力に依存する断面図における結果。微小管の脱重合促進因子の2つの層に特異的な発現は、正常な条件下で飼育するとP16からP23の間にシフトするが[P16(N) → P23(N)], 発達期の初期に暗闇で飼育するとシフトしない[P16(N) → P23(DR)].

layer-specific gene expression in the developing visual cortex of higher mammals. *Neurosci. Res.*, **73** : 207-17, 2012

- 7) Goto, T., Tomikawa, J., Ikegami, K., Minabe, S., *et al.* : Identification of hypothalamic arcuate nucleus-specific enhancer region of *kiss1* gene in mice. *Mol. Endocrinol.*, **29** : 121-9, 2015
- 8) Kawarasaki, S., Kuwata, H., Sawazaki, H., Sakamoto, T., *et al.* : A new mouse model for noninvasive fluorescence-based monitoring of mitochondrial UCP1 expression. *FEBS Lett.*, **593**(11) : 1201-1212, 2019
- 9) Sakamoto, T., Nitta, T., Maruno, K., Yeh, Y. S., *et al.* : Macrophage infiltration into obese adipose tissues

suppresses the induction of UCP1 expression in mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **310**(8) : E 676-E687, 2016

- 10) Tomita, K., Moriyoshi, K., Nakanishi, S., Guillemot, F., *et al.* : Mammalian achaete-scute and atonal homologs regulate neuronal versus glial fate determination in the central nervous system. *EMBO J.*, **19** : 5460-5472, 2000
- 11) Ishino, Y., Hayashi, Y., Naruse, M., Tomita, K., *et al.* : Bre1a, a histone H2B ubiquitin ligase, regulates the cell cycle and differentiation of neural precursor cells. *J. Neurosci.*, **34**(8) : 3067-78, 2014

## *A Study to Explicate the Mechanisms of the Formation of the Ocular Dominance Columns in the Primary Visual Cortex*

*Koichi Tomita*

*Department of Anatomy and Developmental Neurobiology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Ocular dominance (OD) columns, alternating regions of left and right eye input in the primary visual cortex of higher mammals, have thought to be fundamental units of processing visual information to sense depth. Molecular cues set up coarse OD columns around birth, which are subsequently remodeled to the functional structure by visual activity after eye open. Our final goal is to explicate the comprehensive molecular and cellular mechanisms to form functional OD columns.

Key words : ocular dominance (OD) column, primary visual cortex, molecular cue, visual activity, mechanism