

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		ラット一次視覚野におけるアセチルコリンの機能的役割の解明			
研究テーマ (欧文) AZ		Functional role of acetylcholine in the rat primary visual cortex			
研究氏 代表名 者	カナ CC	姓) ソウマ	名) ショウゴ	研究期間 B	2012 ~ 2013 年
	漢字 CB	相馬	祥吾	報告年度 YR	2012 年
	ローマ字 CZ	Soma	Shogo	研究機関名	大阪大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		大阪大学大学院医学系研究科認知行動科学教室・日本学術振興会特別研究員 (PD)			
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)					
<p>高齢化社会が加速する近年、急増する認知症患者の治療法の開発は急務の重要課題である。第 3 の認知症として知られるレビー小体型認知症は、物体・空間認識障害、幻視などの視覚認知障害の発症を特徴とし、アセチルコリン (ACh) 分解酵素の阻害薬である塩酸ドネペジルの投与により、これらの症状が劇的に改善する (Campbell et al., <i>Drugs Aging</i>, 2001)。このことから、視覚皮質における ACh 系の機能低下がレビー小体型認知症の主たる病因であること、また、正常な視覚機能の維持に視覚皮質内の ACh による修飾作用が必要不可欠であることが示唆される。</p> <p>ACh を放出するコリン作動性ニューロンは、前脳基底部のマイネルト核から V1 を含む大脳皮質全域に投射し、皮質全体の活動レベルを調節する。マイネルト核を破壊すると大脳皮質一次視覚野(V1)ニューロンの視覚応答性が減弱し (Sato et al., <i>J Neurophysiol</i>, 1987)、一方で、局所的に ACh を V1 ニューロンに投与すると応答が促進することが明らかになっている (Soma et al., <i>J Neurophysiol</i>, 2012)。このような ACh による V1 ニューロンの応答修飾は齧歯類でも観察されており (Soma et al. <i>Sci Rep</i>, 2013; Soma et al., <i>PLoS one</i>, 2013)、ACh は視覚刺激 (入力) に対する V1 ニューロンの視覚応答 (出力) の関係 (ゲイン) を『反応ゲイン調節』という様式で修飾すると考えられてきたが、実際に覚醒下の動物の視覚機能をどのように修飾するのかは不明であった。そこで本研究では、覚醒動物の視覚刺激検出能に対する ACh の影響を検討するために、①視覚刺激検出システムを開発し、②正常ラットの視覚特性を評価した上で、③ドネペジルの投与により視覚刺激検出能が改善されるかを検討した。</p> <p>まず、二者強制選択法および階段法を融合した視覚刺激検出能計測システムを開発した。装置内には 3 つのレバーが設置されており、中央の開始レバーを操作すると、眼前にあるモニターの左右どちらかに縞刺激が呈示される。ラットが刺激を検出し、刺激側のレバーを操作すると報酬としての水がレバー先端から与えられる。正解する毎に縞刺激のコントラストを小さくしていくことで、ラットの視覚刺激検出限界能を直接的に測定することができる。本装置はラットの 2 週間以内での課題学習を可能とし、高い再現性を実現することができた (Soma et al., <i>Behav Brain Res</i>, 2013)。この装置を用いて実験を行った結果、ラットは人や他の動物と類似したコントラスト-空間周波数 (SF) 関数を持っており、その感度は縞刺激の方位や時間周波数に影響されず、視覚刺激のサイズに依存することを明らかにした。次に、観察されたラットの視覚特性を利用して、ACh の視覚刺激検出能における影響を評価した。ドネペジルによる脳内の ACh 濃度の増加は、最適な SF 帯域においてコントラスト感度を改善した。一方、検出限界の SF 帯域ではコントラスト感度を変化させなかった。コントラスト感度改善効果は視覚刺激サイズが小さい時ほど強く観察された。これは、ACh による反応ゲイン修飾により、高いコントラストに対する視覚応答が特に促進された結果であると推定される。このように、老化による ACh 濃度の低下は、視覚皮質での反応ゲイン調節を減弱し、結果として、コントラスト感度を下げってしまう可能性が示唆された。</p>					
キーワード FA	アセチルコリン	一次視覚野	ラット	ドネペジル	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	Cholinesterase inhibitor, donepezil, improves visual contrast detectability in freely behaving rats							
	著者名 <sup>GA</sup>	S. Soma, N. Suematsu, & S. Shimgei.	雑誌名 <sup>GC</sup>	Behavioural Brain Research					
	ページ <sup>GF</sup>	362~367	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	3	巻号 <sup>GD</sup>	256
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	~	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	~	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	

#### 欧文概要 EZ

Acetylcholine (ACh) modulates neuronal activities in extensive brain regions to play an essential role in various brain functions including attention, learning and memory, and cognition. Although ACh is known to modulate information processing in the primary visual cortex (V1) in many species including rodent, its functional role in visual ability has remained unknown. We examined whether and how ACh influences behavioral contrast detectability in rat. The detectability was assessed as the contrast sensitivity (CS) to a grating stimulus. Measurements were performed in a two-alternative forced-choice task combined with a staircase method in freely behaving rats. The contrast sensitivity function of rats under the no drug condition showed a low-pass spatial frequency (SF) tuning peaking at 0.1 cycles/degree (cpd) of SF ( $SF_{peak}$ ) that bottomed at 0.5 cpd ( $SF_{bottom}$ ), which was sensitive to the stimulus size, but to neither the temporal frequency nor orientation of the stimulus. The stimulus size was correlated with the CS only at the low SF range. The effect of donepezil on the size- and SF-dependency of the CS was examined using three stimulus conditions: an easy detectability condition with large grating at  $SF_{peak}$ , a difficult detectability condition with small grating at  $SF_{peak}$ , and an upper limit SF condition with large grating at  $SF_{bottom}$ . Donepezil improved the CS at  $SF_{peak}$ , especially in the difficult detectability condition. Therefore, we conclude that ACh plays an important role in enhancing behavioral CS at sensitive SF ranges, but not in improving the upper limit of SF.