

氏 名 Wu, Jiahao

学位(専攻分野) 博士(理学)

学位記番号 総研大甲第 2336 号

学位授与の日付 2022 年 3 月 24 日

学位授与の要件 生命科学研究科 生理科学専攻
学位規則第6条第1項該当

学位論文題目 State-Dependent Changes in Spatial Frequency Tuning in
the Primary Visual Cortex

論文審査委員 主 査 南部 篤
生理科学専攻 教授
吉村 由美子
生理科学専攻 教授
北城 圭一
生理科学専攻 教授
畠 義郎
鳥取大学 医学部 教授

博士論文の要旨

氏 名 Wu, Jiahao

論文題目 State-Dependent Changes in Spatial Frequency Tuning in the Primary Visual Cortex

Brain states dramatically influence the processing of sensory information. At high arousal levels, such as during attention, the acuity to perceive visual stimuli is improved. To understand the neuronal mechanisms of state-dependent perceptual modulation, it is crucial to elucidate the state-dependent changes in sensory responses to incoming stimuli. Several studies have compared the visual response properties in the primary visual cortex (V1) between awake and anesthetized states. The gain of visual responses, rather than visual response selectivity, is modulated by brain states in the mouse V1. Orientation preference and the tuning of sharpness in V1 neurons are not altered based on the state. Although spatial frequency (SF) is one of the fundamental visual characteristics, the state-dependent modulation of SF tuning properties has not been comprehensively explored. Moreover, compared with excitatory neurons, the state-dependent changes in inhibitory neurons have been less reported.

In this study, I investigated the differences in SF tuning properties between anesthetized and awake states in mouse V1. Using in vivo two-photon Ca^{2+} imaging, individual recorded neurons in the presumed layer 2/3 were matched across imaging sessions under awake and anesthetized conditions while identifying the neuron subtypes. This enabled me to directly compare the visual responses recorded from the same neurons between the two states. To evoke visual responses, full-field drifting sinusoidal gratings with different SFs and directions were presented to the mouse. To estimate the SF tuning property, the average stimulus-evoked responses were fitted to a two-dimensional Gaussian model. The tuning parameters were determined based on the fitted curves in the anesthetized and awake conditions.

I observed that in a subset of excitatory neurons, the preferred SFs were significantly shifted to higher frequency values during the awake state. The response gain decreased and SF selectivity was sharpened in the awake state. Inhibitory neurons also exhibited a state-dependent shift in preferred SFs. The preferred SFs of inhibitory neurons displayed more prominent changes than those of excitatory neurons. The average preferred SFs in excitatory and inhibitory neurons in the same field of view showed significant correlations under anesthesia, whereas this correlation was lost during wakefulness. In the awake state, the responses to lower SF decreased in excitatory neurons, whereas responses to higher frequencies were enhanced in inhibitory neurons. As a result, both types of neurons preferred higher SFs in the awake state than in anesthetized conditions. Taken together, the state-dependent modulations of excitatory and inhibitory neurons, appear to occur in a different manner.

Furthermore, I examined the effect of brain states on SF preference in somatostatin-expressing (SOM+) neurons and parvalbumin-expressing (PV+) neurons, two major inhibitory neuron subtypes in the cerebral cortex. For both interneuron subtypes, the preferred SFs significantly increased in the awake condition compared to the anesthetized condition. The response gain increased in SOM+ neurons and did not change in PV+ neurons during the awake state. SF tuning was broadened in SOM+ neurons and unchanged in PV+ neurons during wakefulness. The range of preferred SFs in excitatory neurons overlapped with SOM+ neurons rather than with PV+ neurons, suggesting that excitatory and SOM+ neurons respond well to common SF stimuli. Therefore, SOM+ neurons can considerably affect the responses to the preferred SFs in excitatory neurons.

The current study revealed that the preferred SFs were higher in the awake state in both excitatory and inhibitory neurons. My results support the notion that visual response properties of awake mice differ from those of anesthetized mice. Although SOM+ and PV+ neurons exhibited preferred SF shifts to higher frequency values in the

awake state, the range of preferred SFs and state-dependent changes in response gain and tuning sharpness differed. It has been reported that SOM⁺ and PV⁺ neurons have distinct connectivity and play specific roles in sensory information processing. Therefore, these interneuron subtypes can distinctly contribute to the optimization of sensory information representation in excitatory neurons depending on the brain state. The higher SF tuning in V1 during wakefulness may be involved in enhancing the spatial resolution of visual perception in the awake state.

博士論文審査結果

Name in Full
氏 名 Wu, Jiahao

Title
論文題目 State-Dependent Changes in Spatial Frequency Tuning in the Primary Visual Cortex

脳の状態は外界からの感覚情報の処理に影響することが知られている。例えば、注意状態のような高い覚醒レベルでは、視覚刺激に対する知覚能力が向上する。このような脳状態に依存した知覚機能の変化には、細胞レベルでの視覚応答の変化が背景にあると考えられる。マウス大脳皮質一次視覚野ニューロンの方位選択性を麻酔下と覚醒状態で比較したこれまでの研究では、脳状態は方位選択性よりも視覚刺激に対する応答強度に影響を与えることが報告されている。一方、空間周波数選択性は視覚反応の基本的なパラメータの一つであるが、この選択性に対する脳状態の影響は詳しくは検討されていない。また、これまでの脳状態の解析は主に興奮性ニューロンが対象であり、抑制性ニューロンへの影響は明らかではない。

本学位論文では、マウス一次視覚野を対象に、空間周波数選択性の脳状態依存性を調べた。一次視覚野 2/3 層に 2 光子励起 Ca^{2+} イメージングを適用し、麻酔時と覚醒時に同一の細胞から視覚反応を記録した。また、遺伝子改変マウスを利用して、抑制性介在ニューロンを蛍光標識することにより、興奮性ニューロンと抑制性ニューロンを区別して解析した。

記録した興奮性ニューロンの約 4 割において、覚醒時の最適空間周波数が麻酔時に比べて高い周波数へシフトしていた。抑制性ニューロンにおいても、覚醒時には最適空間周波数が上昇した。その上昇は興奮性ニューロンよりも顕著であった。興奮性ニューロンの最適空間周波数の変化は、覚醒状態では低い空間周波数に対する反応が低下することで最適空間周波数が高くなった。一方、抑制性ニューロンにおいては、高い空間周波数刺激に対する応答が高くなった。従って、両細胞における、覚醒時の最適空間周波数上昇の神経回路メカニズムは異なると考えられる。

ところで、大脳皮質の抑制性ニューロンは複数のサブタイプに分かれることが知られている。その中でも主要なサブタイプであるパルブアルブミン (PV) 陽性ニューロンとソマトスタチン (SOM) 陽性ニューロンに着目し、それぞれのサブタイプを標識した上で、視覚反応を解析した。その結果、両細胞サブタイプとも最適空間周波数は覚醒状態で上昇した。麻酔下と覚醒状態で評価した SOM 陽性ニューロンの最適空間周波数の範囲は、興奮性ニューロンの範囲と一致した。従って、SOM 陽性ニューロンと興奮性ニューロンは同じ空間周波数帯域の刺激に対して、協調的に反応すると考えられる。一方、PV 陽性ニューロンの最適空間周波数は、麻酔時ですでに興奮性ニューロンよりも高く、覚醒状態ではさらに高くなった。従って、PV 陽性ニューロンは非常に高い空間周波数刺激に対する興奮性ニューロンの活動を抑制している可能性がある。以上の結果は、一次視覚野の興奮性、抑制性ニューロンは共に、これらの空間周波数選択性が脳状態の影響を受けることを示すと

ともに、神経回路レベルでのメカニズムについても示唆を与える。この細胞レベルの変化は脳状態に依存した知覚機能修飾の基盤となっていると考えられる。

本研究では、*in vivo* マウス一次視覚野の細胞サブタイプを同定した上で、麻酔下と覚醒状態で同一細胞から視覚反応を記録して、脳状態に依存した空間周波数選択性を調べる等、適切な研究方法がとられている。その結果、脳状態に依存して空間周波数特性が変化する事を明らかにしており、脳状態により変化する知覚の神経メカニズムを理解する上で、重要な成果と考えられる。以上の理由から、審査委員会は、本論文が学位の授与に値すると判断した。