

平成 28 年度 生理学研究所研究会

行動を制御する神経ネットワーク機能の 解明に向けて

プログラム・抄録集

2016 年 12 月 9 日（金） 13:00 ～ 10 日（土） 12:30

生理学研究所（明大寺） 1F 大会議室

行動を制御する神経ネットワーク機能の解明に向けて

提案代表者：松本正幸（筑波大）

所内対応者：南部 篤（生体システム）

プログラム

12月9日（金）

13:00－13:10 開会の挨拶 南部 篤（生理研）

座長：宇賀貴紀（山梨大）

13:10－13:45 中山義久（東京都医学研）

「行動ゴールの達成における前頭葉-大脳基底核連関」

13:45－14:20 細川貴之（東北大）

「カテゴリに基づく論理的思考と行動制御の神経機構」

14:20－14:55 小山 佳（東北大）

「ラットにおける視空間作業記憶の神経機構」

14:55－15:10 休憩

座長：磯田昌岐（生理研）

15:10－15:45 植松明子（北大）

「時間情報処理における小脳の役割」

15:45－16:20 須田悠紀（玉川大）

「環境に適した判断を支えるサル頭頂葉の神経活動」

16:20－16:55 加藤利佳子（京大）

「V1 損傷後の視覚誘導性サッケードに関連する神経回路：頭頂連合野外側頭頂間溝領域（LIP）の寄与」

16:55－17:10 休憩

座長：星英司（東京都医学研）

17:10－17:45 Dwi Wahyu Indriani（生理研）

「Electrophysiological study of a L-dopa-induced dyskinesia mouse model」

17:45－18:20 戸松彩花（国立精神・神経センター）

「随意運動におけるサル脊髄一次感覚ニューロンの活動」

18:30－ 研究交流会

行動を制御する神経ネットワーク機能の解明に向けて

提案代表者：松本正幸（筑波大）

所内対応者：南部 篤（生体システム）

プログラム

12月10日（土）

9：30－9：35 諸連絡 南部 篤（生理研）

座長：南本敬史（放医研）

9：35－10：10 高桑徳宏（京大）

「中脳ドーパミンニューロンの報酬予測誤差表現に寄与する視覚情報入力神経経路に関する研究」

10：10－10：45 則武 厚（関西医大）

「サル中脳ドーパミンニューロンによる自己および他者の報酬情報表現」

10：45－11：00 休憩

座長：筒井健一郎（東北大）

11：00－11：35 藤本 淳（放医研）

「サル DREADD システムを利用し報酬価値情報の処理経路を探る」

11：35－12：10 吉岡 望（福島県立医大）

「皮質線条体路による意思決定の制御機構－神経回路選択的な操作システムの開発から－」

12：10－12：25 閉会の挨拶 高田昌彦（京大）

行動ゴールの達成における前頭葉-大脳基底核連関

中山 義久（東京都医学総合研究所 前頭葉機能プロジェクト）

前頭葉は大脳基底核とループ回路を形成し、ゴール指向的行動に関与することが示唆されている。しかし、複数存在する前頭葉領域の役割の差異や、前頭葉と大脳基底核がどのように連関してゴール指向的行動が達成されているのかは不明な点が多い。本研究では、外側前頭前野の腹側部（vlPFC）および背側部（dlPFC）、運動前野背側部の前方部（pre-PMd）と後方部（PMd）、運動前野腹側部（PMv）、帯状皮質運動野尾側部（CMAc）、一次運動野（M1）および大脳基底核の淡蒼球（GP）の8領域を対象として、ゴール指向的行動における関与を検討した。ゴール指向的行動が、ゴールを決定すること（たとえば「赤信号を見て止まる」）と、適切なアクションを選択すること（たとえば「ブレーキレバーを握る」あるいは「ブレーキペダルを踏む」）によって達成されるとみなすことができることに着目し、以下のような行動課題を作成した。まず画面に指示刺激として図形（黄色い四角形や青いプラスなど）を提示し、次に選択刺激として2つ横に並んだ灰色の四角形のペアを提示する。選択刺激が白色に変わったら、左右の四角形のうち適切な方に到達すると報酬が与えられる。左右のどちらが正解であるかは、指示刺激によって指示される（たとえば黄色い四角形なら右、青いプラスなら左）。選択刺激は試行によって画面の左右方向のランダムな位置に提示される。これらの特徴によって、ゴール（到達ターゲットの相対的な左右位置）の決定およびアクション（到達運動の方向）の選択や実行の過程を時間的に分離し、検討することが可能となった。この課題を遂行中のサルから細胞活動を記録したところ、1) 指示刺激の視覚的特徴を反映する細胞、2) 指示刺激が指示するゴールを反映する細胞、3) アクション決定を反映する細胞、4) アクションの準備や実行に関与する細胞が記録された。細胞活動集団について、行動要素（ゴールやアクションなど）に対する選択性と、行動課題中の細胞活動の変動のパターン（クラスター分析）について解析を行った。その結果、1) 指示刺激の視覚的特性の処理は主に vlPFC が関与する、2) ゴールの決定およびアクションの選択やそれらの情報の保持には主に vlPFC、dlPFC、pre-PMd、PMd が関与する、3) アクションの準備・実行には主に PMd、PMv、M1 が関与する、4) CMAc はアクションの内容によらず動作全般の実行に関与する、5) GP はゴールやアクションの決定に関与するがそれらの情報の保持には関与しない、ということを示唆する結果が得られた。これらの結果は、ゴール指向的行動において前頭葉が大脳基底核と連携し、それぞれの領域が特異的な関与を示唆する。

カテゴリに基づく論理的思考と行動制御の神経機構

東北大学大学院生命科学研究科 脳情報処理分野 細川貴之

霊長類をはじめとする高等脊椎動物は、経験した事象（環境刺激）とその結果の関係を学ぶことで、将来起こることを予測し、環境に適応する能力を持っている。さらに複数の動物種において、同様の事象を何度も経験するうちに共通する特徴をもつ刺激同士をグループ（カテゴリ）として認識するようになることが報告されている。異なるものを共通性に基づいてグループ化することは論理的思考能力の1つであり、そのような論理的思考の発達過程は人間の子供において詳しく調べられてきた。しかし論理的思考がどのような神経メカニズムによって実現されているのかはまだよく分かっていない。

我々は論理的思考に関係する神経メカニズムを調べるため、提示された視覚刺激のカテゴリと現在のルールに基づいて、どの結果（ジュースもしくは食塩水）が与えられるかを予測する必要がある「グループ逆転課題」をサルに訓練した。この課題には、同じ結果を予告する複数の刺激をカテゴリとして認識することでトップダウン的に行動を適応させることができる「全体逆転」と、そのようなカテゴリの情報を使うことができない「部分逆転」という2つの条件があった。実際サルは、全体逆転において、1つの刺激で結果との関係性が変化したことを経験すると、その他の刺激に対しては予測的に行動を切り替えるようになった。

我々は、経頭蓋磁気刺激法（Transcranial magnetic stimulation: TMS）によって前頭連合野のいくつかの領域を低頻度刺激したとき、グループ逆転課題の成績がどのような影響を受けるかを調べた。低頻度（1 Hz）のTMSを行うと、ターゲットにした脳領域の活動が抑制されることが知られており、非侵襲的に脳機能を阻害することができる。前頭連合野外側部（46野および12野）をTMSによって機能阻害すると、全体逆転における素早い行動適応に障害が見られた。一方、前頭連合野の背側部（9野）を機能阻害した場合はそのような障害は見られなかった。部分逆転においてはいずれの場合も行動成績の低下は見られなかった。これらの結果は前頭連合野外側部（主溝周辺部）がカテゴリに基づくトップダウン的な行動制御に関与していることを示唆している。

ラットにおける視空間作業記憶の神経機構

東北大学 大学院生命科学研究科

小山 佳

視空間作業記憶については、主にサルを使った電気生理学的測定や機能障害実験、およびヒトの脳機能イメージングにより、前頭連合野や頭頂連合野が重要な役割を果たしていることが明らかになっている。一方で、げっ歯類の脳において、視空間作業記憶がどのように実現されているのか、霊長類と同様の視空間作業記憶のための神経機構があるのかどうかについては、いまだ不明な点が多い。本発表では、私たちが最近行っている、げっ歯類の視空間作業記憶機構を調べるための研究を紹介する。

まず、ラットの視空間作業記憶を調べる為に、霊長類で標準的に用いられてきた遅延反応課題を、頭部を固定されたラットに訓練したところ、2 か月以内に 70%以上の正答率で課題を遂行することができるようになった。次に、課題の訓練が完了したラットの内側前頭前野、および頭頂皮質から単一ニューロン活動記録を行った。その結果、内側前頭前野の背側部(dmPFC)、および後頭頂皮質(PPC)に、課題の遅延期間に、手がかり刺激の位置や運動の方向に選択的で持続的な活動を示す細胞が多数存在することを見出した。また、これらの領域の神経活動をムシモールの注入によって抑制したところ、dmPFC の障害が、遅延期間の長さに依存的な課題成績の低下を、PPC の障害が、遅延期間の長さに非依存的な課題成績の低下を引き起こすことを見出した。これらの結果は、げっ歯類においても、霊長類と同様に、PFC および PPC が視空間作業記憶の実現に重要な役割を果たしていること、特に dmPFC がその保持にかかわっていることを示唆している。

さらに、最近私たちが独自開発した、細胞外から電氣的活動の記録を行った細胞に、蛍光タンパク質の遺伝子を電氣的に注入することにより標識を行う、新規な細胞標識法を用いて、視空間作業記憶の保持とかかわりが深いと考えられている、遅延期間に持続的な活動を示すニューロンの組織学的な解析を行った。その結果、これらのニューロンは、主に3層および5層の錐体細胞で、線条体に投射するものが多いことを見出した。この結果は、視空間作業記憶の保持とかかわりが深いと考えられている遅延期間の持続的発火には、前頭前野－線条体を結ぶ閉回路が関与していることを示唆するものである。

「時間情報処理における小脳の役割」

植松明子 （北海道大学医学研究科）

近年、神経心理学研究や脳画像研究により、小脳が時間情報処理に関与していることが示唆されている。以前我々は、繰り返し刺激のタイミングを予測するようにサルを訓練し

(Oddball 課題)、サルの小脳歯状核から神経活動を記録した(Ohmae et al., *J Neurosci*, 2013)。このとき記録した神経活動は、繰り返し刺激に応答した発火頻度の増減を示し、その程度は刺激が繰り返されるに従い強くなるという特徴を持っていた。加えて、記録部位の不活化ではタイミング予測を必要とする行動が遅延した。これらの結果から、神経活動がタイミング予測に関与していることが明らかになったが、具体的に行動のどの側面にこの信号が使われているかは検証の余地があった。そこで今回、①神経活動とタイミング予測の因果関係を調べるための微小電気刺激実験と②神経活動の生成に小脳がどのように関与しているかを明らかにするための微量薬物注入実験を行った。

行動課題は先行研究と同様に oddball 課題を用いた。この課題では、サルがスクリーン中央の固視点を見つめると右または左に視標が提示される。サルが固視を続けると、固視点の周囲に視覚刺激が一定の時間間隔で繰り返し提示される。繰り返し刺激は、約 3~5 秒後ふいに一つ欠落する。この欠落を検出するとサルは視標に向かって目を動かす。欠落検出のためには、サルは次の視覚刺激提示のタイミングを予測しなければならない。

第 1 の実験では、微小電気刺激により小脳歯状核の神経活動を一過性に高めて、反応時間の変化を調べた。刺激提示間隔 (ISI)、150、400、600 ms の条件下で、oddball の直前 100~200 ms 前に電気刺激の結果、すべての ISI 条件で反応時間が有意に短縮した (t -test, $p < 0.05$)。この効果は両側性であった。また、ISI 400 ms の条件下で、電気刺激のタイミングを 100 ms ずつ早めていったところ、電気刺激のタイミングに対して反応時間の短縮の度合いは線形ではなかった。さらに、繰り返し刺激の早期の電気刺激では眼球運動は生じなかった。以上の結果から、小脳歯状核での神経活動は、単なる眼球運動開始シグナルではなく視覚刺激の提示タイミングを反映しており、この信号が下流で欠落検出に用いられていることが示唆された。第 2 の実験では、歯状核への橋核からのグルタミン酸性の入力と小脳皮質プルキンエ細胞からの GABA 性入力を薬理的に遮断し、その前後で歯状核の神経活動変化を記録した。GABA 性入力の遮断には GABA_A 受容体拮抗薬の gabazine、グルタミン酸性入力の遮断には AMPA 型受容体拮抗薬である NBQX と NMDA 型受容体拮抗薬である CPP を用いた。gabazine の投与によって神経活動のベースラインの上昇と繰り返し刺激に対する感覚応答の減少傾向が見られた。一方、NBQX と CPP 投与では神経活動のベースラインの変化と感覚応答の変化は各ニューロンによって異なっていた。今回、これまでに得られた知見を発表する。

環境に適した判断を支えるサル頭頂葉の神経活動

須田 悠紀 (玉川大学脳科学研究所)

膨大な情報に満ちた外界から、必要な情報を取り出し適切な判断を下すことは、生きる上で必要不可欠な能力である。しかし、異なる環境下では判断に必要な情報は必ずしも不変ではない。ある時には必要であった情報が別の環境では不要なものとなりうる中、ヒトはどのようにしてその時々々の環境に応じた判断を下すことが出来るのだろうか。

頭頂葉 LIP 野では、判断に必要な情報の蓄積及び閾値への到達に伴う判断の確定というプロセスが確認されている。我々は、判断に必要な情報がそれぞれ異なる運動方向弁別課題と奥行き弁別課題を使ったタスクスイッチ課題を用いて、サル頭頂葉 LIP 野の活動が異なる環境下でどのように変化するか調べた。その結果、LIP 野神経細胞の **build-up** 活動は、ドットの動きと奥行きのいずれに対しても、課題遂行に必要な情報となった場合にのみ刺激強度依存的に変化することを明らかにした。その一方で、サッケード運動直前においては行っている課題や刺激強度に関わらず同程度の活動に収束した。これら結果は、LIP 野神経細胞が課題環境に応じて必要な情報をダイナミックに蓄積し、どこに目を向ければよいのか判断していることを示唆する。

さらに、我々は、この環境適応的な判断能力へ及ぼす NMDA 受容体の働きを明らかにするため、同様のタスクスイッチ課題を行っている際の LIP 野神経活動が NMDA 受容体拮抗薬ケタミンの全身投与によりどのように変化するか調べた。その結果、運動方向弁別課題において、課題に不必要な奥行き情報に対する感度が、行動成績と LIP 野活動いずれにおいてもケタミン投与に伴って上昇することを明らかにした。さらに、視覚刺激からサッケード運動までの反応時間は、ケタミン投与に伴い刺激強度非依存的に一定時間遅れ、LIP 野 **build-up** 活動の開始時間の遅延と相関関係にあることも明らかにした。これら結果は、環境適応的な判断における不必要な情報処理の感度調節、および判断に必要な情報の蓄積活動の開始に NMDA 受容体が関与する可能性を示唆する。

Neural pathways to induction visually guided saccades after V1 lesion

Rikako Kato

Graduate School of Medicine, Kyoto University

The damage to the primary visual cortex (V1) causes loss of the subject's visual awareness in the affected visual field; the subject cannot "see" anything. However, some patients have an ability to localize the visual target by eye movements or forearm reaching without visual awareness. This phenomenon is called 'blindsight'.

To identify the neural pathways for induction of visually guided saccades after V1 lesion, we conducted a series of experiments as follows. First, to test whether the retinotectal pathway, direct projection from the retina to superior colliculus (SC), contributes to visually guided saccades after V1 lesion, we inactivated the SC of monkeys with unilateral V1 lesion by microinjection of muscimol and analyzed the effects on visually guided saccades. After ipsilesional SC inactivation, the monkeys failed to localize the target at the spatial representation of the injection site on the SC retinotopic map. This result suggested that retinotectal pathway is a critical gate of visual information after V1 lesion. Second, to identify the brain area associated with visually guided saccade after V1 lesion, we measured regional cerebral blood flow (rCBF) using a Positron emission tomography (PET) while monkeys with V1 lesion performed visually guided saccades. Before V1 lesion, the highest association with visually guided saccades was found in the occipital cortex. The cluster included several visual areas, V1, V2, V3, V4 and STP. However, after V1 lesion, significant associations in early visual cortices of ipsilesional hemisphere disappeared except V3 and MST/MT. Highest association in the ipsilesional hemisphere was found in the lateral intraparietal area (LIP). To test whether LIP neurons respond to the visual stimulus and yield a presaccadic activity after V1 lesion, we recorded single unit activity of LIP neurons while the monkeys with V1 lesion performed visually guided saccade task. Ipsilesional LIP neurons showed visual responses to the visual target in the affected visual field and presaccadic activity for the saccade toward the affected visual field. And, we examined the effects of LIP inactivation by muscimol injection on the visually guided saccade after V1 lesion. Ipsilesional LIP inactivation caused a deficit of visually guided saccade performances. And, inactivation of contralesional LIP also impaired visually guided saccades to a target in the affected visual field, while saccades towards the intact visual field remained unaffected. Thus, LIP of both sides causally contributed to the visually guided saccades to the target in the affected visual field. Taken together, V1 lesion caused a loss of many visual pathways via V1 and a relative contribution of LIP to the control of visually

guided saccades was significantly enhanced; presumably mediated pathways via SC and MST/MT.

Electrophysiological study of a L-dopa-induced dyskinesia mouse model

Dwi Wahyu Indriani, Hiromi Sano, Satomi Chiken, and Atsushi Nambu

Division of System Neurophysiology, National Institute for Physiological Sciences, , and Department of Physiological Sciences, SOKENDAI (Graduate University for Advanced Studies), Okazaki 444-8585, Japan.

L-dopa induced dyskinesia (LID) refers to abnormal involuntary movements (AIMs), including movements with dystonic posture, choreiform, or stereotypic features. LID is one of major complications after long-term use of L-dopa treatment in advanced stage of Parkinson's disease (PD). PD is neurodegenerative disease resulting from the degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta. Therefore, dopamine replacement therapy with oral administration of L-dopa remains as the standard treatment for PD. To elucidate the mechanism of LID, we examined spontaneous neuronal activities of the basal ganglia (BG) and motor cortex-induced response patterns in the BG, especially globus pallidus (GP, external segment of the globus pallidus in primates) and substantia nigra pars reticulata (SNr) of LID mice under awake state. PD mice were made by injecting 6-hydroxydopamine (6-OHDA) into the right medial forebrain bundle (MFB). Then, PD mice were injected intraperitoneally with L-dopa for 11 days, resulting in development of LID. Neuronal activities of GP and SNr neurons were recorded from control (sham-lesioned mice), PD (6-OHDA lesioned mice), dyskinesia-off (at least 24 hours after last L-dopa injection), and dyskinesia-on (20-120 minutes after L-dopa injection, when mice develop dyskinesia) conditions. Spontaneous neuronal activities of GP and SNr neurons showed a little difference between control, PD, dyskinesia-off, and dyskinesia-on conditions. In the GP, cortically evoked late excitation was increased during PD and dyskinesia-off, but it was decreased during dyskinesia-on. In the SNr, cortically evoked inhibition and late excitation were decreased during PD. Similar responses with increased inhibition can be seen during dyskinesia-off, suggesting latent changes after repetitive L-dopa treatment. During dyskinesia-on, cortically evoked inhibition was prolonged, and late excitation was reduced in the SNr. Cortically evoked excitation, inhibition and late excitation are considered to be mediated by the hyperdirect, direct, and indirect pathways, respectively. Thus, LID can be explained by increased facilitatory signal for movements through the direct pathway and decreased stop signal through the indirect pathway.

随意運動におけるサル脊髓一次感覚ニューロンの活動

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 戸松彩花

脊髓は各筋への出力の最終中継地であると同時に、末梢感覚入力の中継地である。特に霊長類からヒトに見られる精緻な手の運動制御に関しては、入力と出力が相互作用する最初の場所として、脊髓を含む神経回路が非常に重要な役割を担っていると考えられる。この脊髓内や脳幹、大脳皮質を含めた神経回路の機能解明のために多くの研究がなされ、各種反射のメカニズムに関しては教科書的な基礎知識が豊富であるが、随意運動の制御にこれらがどう関わっているかについては未だに謎が多い。

この問題へのひとつのアプローチとして、我々は手首の屈曲／伸展運動を遂行中のサルの脊髓（C5-T1）より一次感覚介在ニューロン（末梢神経から直接入力を受ける脊髓介在ニューロン）の活動を記録し、運動制御のフェイズ（安静期、準備期、随意的運動期、受動的運動期）を手がかりにその特徴を比較した。対象とした末梢神経は、純粋な筋神経である橈骨神経深枝、純粋な皮膚神経である橈骨神経浅枝、筋と皮膚の混合神経である正中神経であった。これらの支配領域は相対しており、橈骨神経は手背側伸筋群、正中神経は手掌側屈筋群である。

その結果、随意運動期に関しては、以下の3点の知見が得られた。（1）入力する末梢神経が異なると、随意運動中の一次感覚介在ニューロン活動の至適方向も異なる。（2）随意運動中には、筋神経から一次感覚介在ニューロンへの刺激効果が上昇する。関ら（2003）は、皮膚神経入力が随意運動中にシナプス前抑制を受けることを報告しており、筋神経はその逆となっている可能性がある。（3）筋神経入力を受ける一次感覚介在ニューロンの中には、支配筋の伸張に感度が高いものと、支配筋の収縮に感度が高いものという、対照的な機能をもつサブグループが存在する。

以上より、サルの上肢の一次感覚介在ニューロンは、皮膚／筋、伸筋側／屈筋側などの末梢入力に応じた活動特性を示すだけでなく、随意運動の制御中に機能を組織的に分担していると言える。すなわち、脊髓で最初に感覚入力を受ける介在ニューロン群は、単なる感覚情報の中継点ではなく、運動制御に積極的な役割を果たす重要なモジュールなのである。発表では上記以外の結果も交え、一次感覚介在ニューロンの活動特性を総合的に紹介させていただきたい。

中脳ドーパミンニューロンの報酬予測誤差表現に寄与する 視覚情報入力神経経路に関する研究

高桑徳宏（京都大学医学研究科）

動物は物事の関連性を学習する連合学習を頻繁に行っており、特に臭いや音などの感覚情報とそれに続く報酬や罰などの結果の関係性に関する学習は古典的条件付けと呼ばれる。古典的条件付けの成立にはドーパミン(DA)ニューロンの活動が重要とされている。大脳基底核黒質緻密部(SNc)または腹側被蓋野(VTA)の DA ニューロンは自分が予想している報酬などの結果と実際に得られた結果の差、報酬予測誤差をコードしていると考えられている。特に報酬や罰などを予測させる感覚刺激(多くの実験では視覚刺激が用いられている)に対しては、その刺激が予測させる結果の価値を反映した大きさの応答をする。しかし、目から入力された視覚刺激がどのような神経経路により伝達され、DA ニューロンに到達するかはまだ分かっていない。

Peter Redgrave らの一連の研究により、サルを含む複数種類の哺乳類で進化的に古い視覚システムである上丘から中脳 DA ニューロンへの直接投射の神経経路があること、そして齧歯類を用いた麻酔下の実験により上丘を経由する視覚情報により DA ニューロンの応答を誘発することが可能であることが示された。しかし、この神経経路による視覚情報が学習の成立や DA ニューロンにおける報酬予測誤差の応答に寄与しているかは明らかではない。そこで、本研究では片側第一次視覚野を損傷した非ヒト霊長類(ニホンザル)を対象に実験を行い、上丘を経由する視覚情報と視覚刺激を引き金にした連合学習、さらに DA ニューロンの応答との因果関係を検証した。

本実験でサルが行う古典的条件付け課題では、サルは画面中央を注視することが求められ、将来の報酬を予測させる条件刺激(CS)は周辺視野に提示される。さらに、量の多い報酬(LR)と量の少ない報酬(SR)をそれぞれ予測させる場所によって区別される 2 種類の CS を使用した。

これらの CS を第一次視覚野損傷の影響を受けた損傷視野に提示することで、入力される視覚情報は第一次視覚野を介さない(主に上丘を介すると考えられる)視覚経路のみによって伝達される。この損傷視野に提示された CS を手掛かりに、将来の報酬との関係を学習することが可能であるのか、さらに中脳 DA ニューロンから単一ユニット記録を行うことにより上丘を経由する視覚情報による DA ニューロンの活動を調べた。加えて、上丘を経由する視覚情報とこれらの連合学習・DA ニューロンの応答との因果関係を調べるため、上丘に GAVAA レセプターのアゴニストである muscimol を注入し、神経活動の抑制を行い、この学習により獲得された行動と DA ニューロンの応答への影響をそれぞれ検証した。

今回の発表では上記の一連の研究から得られた結果から得られた、上丘を経由する視覚情報の機能的な役割に関する結果を報告したい。

報酬は、生体を対象へ接近するか・しないかを決定づける主要因であり、個体の生存確率に関わる行動の動機づけや学習において重要な役割をはたす。これまで、一個体内における報酬情報処理の解明に主眼が置かれていたが、進化の過程においては、個体の生存確率に影響する要因として「他者」が非常に重要な役割を果たしている。特に霊長類(ヒトやサル)では、他の哺乳類と比べ集団サイズが大きく、複雑な社会的階層構造が存在している。そのため、報酬情報処理を一個体内だけで論じるには不十分であり、他者という環境要因がどのように自己の報酬情報に影響するのかを検討する必要がある。しかし現時点では他者の報酬情報をも考慮したシステム生理学研究は少ない。特に皮質下における神経活動については多くの点が未解明である。

そこで、自己と他者が得られる報酬確率を操作した社会的な枠組みを用いた古典的条件づけをサルに行い、中脳のドーパミン (dopamine, DA) ニューロンから単一細胞外神経応答を記録した。中脳 DA ニューロンは、実際に得た報酬と予測した報酬の誤差である報酬予測誤差を表現すると考えられているが、他者という環境要因がどのように自己の報酬情報表現に影響を与えるのかは、未だ解明されていない。そこでこの条件づけでは、自然界において餌は有限でその獲得をめぐり他者とは競合関係にあることを模し、他者が餌を手に入れた場合には餌が手に入らないように設定した。2 頭のサルを対面して座らせ、その間に置かれているモニタ上に視覚刺激を呈示し、各サルに異なる報酬確率を同時に知らせた。条件づけは 2 つの異なる文脈から成っており、ある条件づけでは、一方のサル(自己)の報酬確率のみが変化し他方のサル(他者)の報酬確率は一定で、もう 1 つの条件づけでは、他者の報酬確率のみが変化し自己の報酬確率は一定とした。

その結果、予測的に給水チューブを舐める期待行動(リッキング)の出現頻度が自己の報酬確率が高いほど多くなり、他者の報酬確率が高いほど少なくなった。このことは、サルが自己のみならず他者の報酬確率に影響を受け、自己の主観的価値を行動として表現していることを意味する。また、このような行動の差異は、もう一頭のサル(他者)が眼前にいないと生じなかった。ではこの条件づけにおいて、中脳 DA ニューロンはどのような神経応答を示すのであろうか? 自己の報酬確率のみが変化する文脈においては、これまでの知見と同様、中脳 DA ニューロンは自己の報酬確率が高い程応答が増加した。一方、他者の報酬確率のみが変化する文脈において、一部の細胞群では他者の報酬確率が高いほどその応答が低下した。これらの結果から、中脳 DA ニューロンにおいて、自己のみならず他者の報酬情報をも加味した新しい報酬価値の評価軸＝主観的な報酬予測誤差ともいえる報酬情報が形成されていることが明らかとなった。本セミナーでは、これら結果の詳細を報告したい。

サル DREADD システムを利用し報酬価値情報の処理経路を探る

国立研究開発法人量子科学技術研究機構 放射線医学総合研究所

脳機能イメージング研究部 システム神経回路研究チーム

藤本 淳

ある認知機能の神経基盤を解明するためには、関連領域から神経活動を記録し神経表現を調べるとともに、神経活動の操作によって標的とする認知機能が因果的に影響されることを示す必要がある。近年、化学遺伝学的手法のひとつである DREADDs (Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs) の登場により、従来の薬理学的手法と比べ高精度な神経活動操作が可能となったことから、さまざまな認知機能の神経基盤を特定する試みが大きく進展すると期待されている。

これまで、最適なウイルスベクターが存在しなかったことから、DREADDs のサル実験への応用は遅れていた。しかし、我々放医研グループは、遺伝学的手法と PET イメージングを融合させることにより、DREADD の発現をマカクサルの脳内で生きたまま評価し、特異的薬剤 (Clozapine-N-Oxide, CNO) の全身投与により行動を制御するシステムを確立した (Nagai ら, *Nat Commun*, *in press*)。

次のステップとして、我々は DREADDs の特性を活かし、特定の神経回路の因果的役割を調べる研究を開始している。変異型 G タンパク質共役受容体である DREADDs は神経細胞の軸索終末部にも分布し、投射先におけるシナプス伝達に関与することから、CNO を特定の投射先へ局所注入することにより、標的神経路を選択的に操作することが可能である。この技術を利用し、我々は報酬価値情報の処理への関連が予想される背内側線条体 (rmCD) から腹側淡蒼球 (VP) への投射経路の因果的役割の解明をめざす。

本研究会では、DREADD システムによる神経路選択的操作実験に先立ち行われた、rmCD および VP の神経活動記録実験について、結果を報告する。予備的な解析から、報酬量課題 (Minamimoto ら *J Neurophysiol*, 2009) 遂行中サル単一神経活動記録実験により、rmCD/VP で手がかり刺激にもとづく報酬価値予測に関連した神経表現が見出されている。これらの結果から、rmCD→VP 経路の役割について議論する。また、DREADDs を用いた今後のサル研究の展望についても議論したい。

皮質線条体路による意思決定の制御機構 -神経回路選択的な操作システムの開発から-

吉岡 望、加藤 成樹、小林 和人

福島県立医科大学 医学部附属生体情報伝達研究所 生体機能研究部門

ヒトを含む動物は、学習を重ねることで状況に応じた意思決定を円滑に下せる。経験が浅いときの意思決定は、結果を予測しながら臨機応変に行動する“目標指向型”で制御されるが、経験を積むことで繰り返してきた行動を自動的に実行する“習慣型”の意思決定に切り替わる。最近の研究では、前頭前野の眼窩前皮質から線条体に入力する皮質線条体路を薬理遺伝学で抑制することで、意思決定が目標指向型から習慣型に移行すると報告されており、意思決定を担う神経回路として皮質線条体路が注目される (Gremel et al., Neuron, 2016)。我々は、レンチウイルスベクターに狂犬病ウイルスの感染力を付加させることで効率的に遺伝子導入できる逆行性レンチウイルスベクターを開発し、これを神経回路の解析に利用してきた (Kato et al., J Neurosci, 2011)。本研究では、感覚運動野に由来する皮質線条体路の生理機能を調べた。皮質線条体路は、主に大脳皮質 5 層に分布する皮質線条体ニューロンから起こり、線条体に興奮性の神経入力を送る。緑膿菌毒素とモノクローナル抗体の融合蛋白質であるイムノトキシンの抗原分子を発現させるために逆行性ウイルスベクターを線条体から感染させて、イムノトキシンを大脳皮質に注入することで、皮質線条体路を選択的に破壊できる。一次運動野の皮質線条体ニューロンを破壊したマウスでは、一般的な運動機能は正常であったが、レバー押し行動の反復学習による意思決定の習慣化が起こらなかった。このマウスでは、覚せい剤のアμφエタミンの反復投与によって誘導される意思決定の習慣化も起こらなかった。この結果から、一次運動野に由来する皮質線条体路は意思決定の習慣化に不可欠であると考えられた。

一次運動野の皮質線条体ニューロンは、投射様式の違いによって、脳梁を越えて両側の線条体に投射する intratelencephalic type (IT 型) と、錐体路を下行しながら同側の線条体に投射する pyramidal tract type (PT 型) に分かれるが、それぞれを役割の違いは不明である。今回、2 種類のウイルスベクターに感染した神経細胞のみで遺伝子発現を誘導するウイルスベクター二重感染法によって、皮質線条体ニューロンのサブタイプ選択的な遺伝子発現系を開発したので紹介する。現在、二重感染法と薬理遺伝学を組み合わせることで、IT 型と PT 型の神経活動を選択的に操作するシステム開発も進めている。