

平成 30 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

2018 年 11 月 30 日（金） 13:00 ～ 12 月 1 日（土） 12:30

生理学研究所（明大寺） 職員会館 2F 会議室

プログラム

11月30日(金)

13:00-13:10 開会の挨拶 南部篤(生理研)

座長: 南本敬史(放医研)

13:10-13:50 國松淳(筑波大)

「環境に依存した行動選択の脳メカニズム」

13:50-14:30 岡田研一(阪大)

「報酬と課題遂行に関するサル脚橋被蓋核のニューロン活動」

14:30-15:10 Mengxi Yun(筑波大学)

「Neural dynamics of value-to-decision transformation in the primate orbitofrontal cortex and midbrain dopamine neurons」

15:10-15:25 休憩

座長: 磯田昌岐(生理研)

15:25-16:05 Woranan Wongmassang(生理研)

「Correlated activity in the globus pallidus of normal and MPTP-treated Parkinson's disease monkeys」

16:05-16:45 鈴木智貴(北大)

「計時の神経機構」

16:45-17:00 休憩

座長: 田中真樹(北大)

17:00-17:40 梅田達也(国立精神・神経医療研究センター)

「一次体性感覚野は運動出力コピーを受け取っている」

17:40-18:20 武井智彦(京大)

「脳局所冷却法を用いたサル前頭-頭頂皮質におけるフィードバック運動制御メカニズムの解明」

18:30- 懇親会

12月1日(土)

9:00-9:05 諸連絡 南部篤(生理研)

座長: 松本正幸(筑波大)

9:05-9:45 加藤健治(国立長寿医療研究センター)

「神経インターフェイスを介した大脳皮質-筋間の損傷神経再接続による運動機能再建とその皮質適応機構」

9:45-10:25 佐々木亮(京大)

「Flexible neural representations of object motion in head- and world-centered coordinates in macaque areas VIP and MSTl」

10:25-10:40 休憩

座長: 山田洋(筑波大)

10:40-11:20 三村喬生(放医研)

「小型霊長類における動作のマーカレス測定と化学遺伝学の実装」

11:20-12:00 加藤成樹(福島県立医大)

「行動選択および行動柔軟性の制御機構を担う神経基盤の機能解明」

12:00-12:10 閉会の挨拶 松本正幸(筑波大)

本研究会の趣旨

脳は、眼や耳などの感覚器官を通して外界の情報を受け取り、血糖値や水分濃度など体内の情報をモニターし、それらを統合、認識、記憶と照合することによって適切な行動を決定・発現する。このような脳のプロセスを解明しようとするシステム神経科学は、各脳領域の神経活動がどのような情報をコードし、その活動が動物の行動をどう制御するのかに注目してきた。その一方、近年、個々の脳領域だけではなく、各領域をつなぐネットワークの役割に注目した研究が急速に増えつつある。このような研究は、光遺伝学やイメージング技術など、目的の神経ネットワークの活動を操作・可視化する革新的な手法の開発によって大きく発展した。特に近年は、齧歯類や他の小型動物に限られていたこれらの技術が、より大型の霊長類モデル動物にも適用が可能になりつつあり、革新的技術を用いて高次脳機能を解明しようとするシステム神経科学の動向に注目が集まっている。本研究会では、知覚や認知、情動、運動制御などを研究対象とする新進気鋭の若手システム神経科学者に最新の成果を持ち寄ってもらい、その方向性などを議論し、今後の研究の発展につなげることを目的とする。

環境に依存した行動選択の脳メカニズム

國松 淳 (筑波大学)

物体の価値は環境や状況によって変化するが、我々は経験や学習に基づいてそれを適切に判断し、行動を変化させることができる。従来の強化学習の考えでは、特定の刺激に対する反応で得た報酬をドーパミンがコードし、それを線条体にフィードバックしてグルタミン酸細胞のシナプス可塑性が変化しすることで学習が成立するとされてきた。しかし、このメカニズムだけでは、ひとつの状況での物体の価値しか学習することができず、環境に依存して価値判断を変化させることができない。それでは、環境（背景）の情報は脳内でどのように表現され、いかに物体と連合して学習されているのだろうか。これを調べるために、背景依存的物体選択課題を新たに考案した。この課題では、価値（報酬量）が異なる2つの物体が提示される、その価値は物体とともに提示される背景により変化する。サルは多くの報酬を得るために、背景によって選択する物体を変化させる必要がある。これまでの先行研究から、長期の学習に基づいた物体の価値判断に線条体（尾状核及び被殻）尾側部が関与していることがわかっており（Yamamoto et al., 2103 ; Hikosaka & Kunimatsu 2017）、同部位が環境に依存した行動選択にも関与している可能性があり、これらの部位より単一神経活動記録並びに局所薬剤注入実験を行った。

まず、背景依存的物体選択課題遂行中のサルの線条体尾側部から、中型有棘ニューロンと抑制性介在ニューロンの活動を記録した。その結果、半数の中型有棘ニューロンは背景によって、物体への反応を変化させた。また、残りの半数は背景にかかわらず、多くの報酬を示す物体に大きな反応を示した。つまり、中型有棘ニューロンは背景と物体の価値の情報のそれぞれをコードしていた。一方で、抑制性介在ニューロンは背景によって活動を変化させたが、どの物体に対しても同じように反応した。このことから、抑制性介在ニューロンは背景の情報のみを示すことが明らかとなった。つぎに、抑制性介在ニューロンが持つ背景情報が行動選択に影響を及ぼすかを調べるために、AMPA型グルタミン酸受容体遮断薬（IEM-1460）を記録部位に微量注入し、抑制性介在ニューロンの活動を抑制した。その結果、学習後の背景依存的物体選択課題の遂行には影響はなかったが、新しい背景と物体を用いた背景依存的物体選択課題の学習が阻害された。一方で、物体の価値そのものの学習には変化がなかった。これは、抑制性介在ニューロンがもつ背景の情報が、背景と物体の連合学習に必須であることを示している。以上の結果から、環境に依存した行動選択の場合には、従来考えられてきたドーパミンに加え、抑制性介在ニューロンの入力線条体内でのシナプス可塑性を変化させていることが示唆された。

(参考文献)

1. Yamamoto, Kim and Hikosaka (2013) Reward value-contingent changes of visual responses in the primate caudate tail associated with a visuomotor skill. *J. Neurosci.* 33(27):11227-38.
2. Hikosaka and Kunimatsu (2017) Visual function of the putamen tail: Stable choice of valuable objects. *SfN abstract.* 511.05

報酬と課題遂行に関するサル脚橋被蓋核のニューロン活動

岡田 研一（大阪大学 大学院生命機能研究科）

報酬に基づく行動選択・学習過程において、報酬予測誤差情報を表現する中脳の Dopamine neuron (DAN) が寄与していることが様々な研究により示されてきた。一方で、そういった報酬に関係した応答だけでなく、salient な刺激に対する DAN の応答も報告されてきた。

我々は、こうした多様な情報表現の源を調べるために、眼球運動課題遂行中のサルを用いて、DAN に対して興奮性の投射を持つ脳幹の脚橋被蓋核 (Pedunculo-pontine tegmental nucleus; PPTg) から単一ニューロン活動記録を行ってきた。報酬に関しては、DAN における誤差表現とは異なり、PPTg の一群のニューロンは実際に得られた報酬に対して報酬量に応じた一過性の応答を示した。また、DAN でみられる報酬を期待させる刺激に対する一過性の応答に対して、PPTg には刺激の呈示から実際に報酬が与えられるまでの課題遂行中に持続的な活動を示すニューロン群が存在した。こうした実報酬と報酬予測の情報は、DAN での報酬予測誤差の計算に必須と思われる。一方で、DAN で見られる新規刺激への応答と馴れによる応答の減弱については、PPTg でも同様のものがみられた。

また、DAN の変性が主な原因となるパーキンソン病において、PPTg への電気刺激 (Deep brain stimulation; DBS) が治療効果を持つことが報告されている。さらに、パーキンソン病患者の PPTg から Local field potential (LFP) が記録されており、PPTg の LFP は歩行中に周期的な活動を示し、この周期的な活動の変化がパーキンソン病の治療状態と関係があることが示されている。こうした LFP 変化の単一神経基盤を明らかにするため、サル PPTg の単一神経活動と LFP の同時記録を試みた。ヒトでの歩行課題と同様に、眼球運動課題遂行中のサル PPTg の LFP に低周波数帯 (13 - 25Hz) での活動上昇が見られた。さらにこの活動変化は、ドーパミンを含むモノアミンの阻害剤であるレセルピンの投与により消失した。この結果は、課題遂行に関与する PPTg の周期的な活動の変化が、パーキンソン症状や DBS 治療に関わっている可能性を示唆している。

Neural dynamics of value-to-decision transformation in the primate orbitofrontal cortex and midbrain dopamine neurons

Mengxi Yun

Biomed Sci, Grad Sch of Comprehensive Human Sci, Univ Tsukuba, Tsukuba, Japan

In economic choice behavior, animals first evaluate the value of an option and then decide to choose or not to choose that option. Although several cortical and subcortical areas are known to signal value information and contribute to decision-making, neural mechanisms that transform the value information into a decision command still remains unknown. Here, we hypothesize that the midbrain dopamine (DA) system, a subcortical neuromodulatory system, transmits the value information while the orbitofrontal cortex (OFC), a cortical center for reward processing, encodes the value information and transforms such value signal to a decision command. To test this hypothesis, we recorded single-unit activity from DA and OFC neurons in monkeys performing a value-based decision-making task. In this task, only one option was presented and the monkey was required to immediately decide to choose or not to choose it. Briefly, six visual stimuli were associated with different amounts of a liquid reward, and one of them was presented as an option. The monkey was required to decide to choose or not to choose that option within a limited time. After the decision, another stimulus was presented. If the monkey had chosen the former option, the animal obtained the reward associated with that option at the end of the trial. If the monkey had not chosen the former option, the animal obtained the reward associated with the latter stimulus. We recorded the activity of 96 DA neurons and 285 OFC neurons from two monkeys. Of these, many DA and OFC neurons encoded the value of the option, consistent with previous work. More surprisingly, we found that not only OFC neurons, but also DA neurons represented whether the monkey would choose the option or not. We then examined the time course of such value and choice-related signals. Notably, we found the neural dynamics in both regions that encoded the value information shortly after the option presentation and then represented the choice-related signal, mimicking the time course of value-to-decision transformation. Such neural dynamics was even represented in individual DA and OFC neurons. Thus, against our initial hypothesis, these findings provide evidence suggesting that both DA and OFC neurons participate in the value-to-decision transformation.

Correlated activity in the globus pallidus of normal and MPTP-treated Parkinson's disease monkeys

Woranan Wongmassang, Taku Hasegawa, Satomi Chiken, Atsushi Nambu
Division of System Neurophysiology, National Institute for Physiological Sciences,
Department of Physiological Sciences, SOKENDAI (The Graduate University for
Advanced Studies)

Basal ganglia (BG) are a group of subcortical nuclei that play a crucial role in controlling voluntary movements and higher brain functions. In the BG, the external segment of the globus pallidus (GPe) sends its information to many nuclei in the BG and may control the whole BG activity, whereas the internal segment (GPi) functions as the BG output station and sends processed information to the thalamo-cortical projections and brainstem. The correlated GPe/GPi activity may converge in the single neuron of the target nuclei and induce large inhibitory effects and post-inhibitory rebounds through GABAergic projections. In this study, we examined correlation of GPe/GPi activity during task performance and Parkinson's disease (PD) state. (1) Two Japanese monkeys (*Macaca fuscata*) were trained to perform a hand-reaching task. The activity of GPe/GPi neurons was recorded during task performance using a multi-channel electrode with 16 equally spaced contacts by 150 μm . Some GPe-GPe and GPi-GPi pairs showed short-duration but significant correlated activity at specific event timings, although most pairs showed weak or no correlation. (2) We made a PD monkey by injecting 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), dopaminergic neurotoxin. This model typically showed akinesia and rigidity, and intravenous injection of L-dopa, which is a standard drug for human patients, ameliorated these symptoms. We observed the spike correlations during resting state of three conditions, i.e., normal, PD, and PD treated with L-DOPA conditions. Both GPe-GPe and GPi-GPi neuronal pairs of a PD monkey showed the significant cross-correlations, and they were decreased after L-dopa treatment. Moreover, both GPe/GPi pairs showed significant decrease of cross-spectral density (CSD) of the beta (10-30Hz) range after L-dopa treatment.

These findings suggest that (1) while the majority of GPe/GPi activity is functionally independent, fractions of them transfer neuronal information to their target nuclei by correlated activity, and that (2) the synchronized GPe/GPi activity may induce large inhibition and post-inhibitory rebounds in the target nuclei and be related to PD symptoms.

計時の神経機構

鈴木智貴(北海道大学大学院 医学研究院 神経生理学教室)

数百ミリ秒から数秒程度の時間知覚や行動制御は日常生活に不可欠である。こうした処理には前頭連合野、頭頂連合野、大脳基底核、小脳など多くの脳部位が関わることが知られているが、その神経機構の詳細は明らかにされていない。これを調べるために、私たちは手がかり刺激の提示から一定時間が経過した後にサッカーボールをおこなうようにニホンザルを訓練した(時間生成課題)。この課題を用いることで、線条体(尾状核)と小脳歯状核から神経活動を記録し、計時の最中に発火率を漸増させるニューロンが多数存在することを発見している(Kunimatsu et al., 2018)。これらの時間経過は2つの領域で異なり、尾状核では指示された生成時間に応じて全体的な時間構造を変化させるのに対し、歯状核では試行ごとの潜時の違いをより反映していた。この研究成果をさらに発展させるために、同様の行動課題を用いた2つの研究をおこなった。

まず、固視点の色に応じて3種類の時間長を生成するようサルを訓練したうえで、線条体から local field potential (LFP) を記録した。すると、手がかり刺激に対する電位応答は時間長条件によって異なっていた。手がかり出現前から低周波数帯域(6-20 Hz)の活動には時間長依存的な変化が生じており、またこの成分はサッカーボールに先立ち時間依存的な変化を示していた。計時に先立ち、大脳皮質-大脳基底核システムにおいてネットワークレベルの変化が起こっている可能性がある。ただし、手がかり刺激出現前の活動変化は各時間長条件での試行ごとのサッカーボール潜時のばらつきを必ずしも反映しなかった。

一方、課題遂行中の瞳孔径の測定をおこなったところ、手掛かり刺激直前の瞳孔径と試行ごとのサッカーボール潜時の間に有意な負の相関を認めた。固視点の色に応じて2種類の異なった時間長の経過をサッカーボールで報告するように訓練すると、同じ条件内では瞳孔径とサッカーボール潜時の間に相関がみられたが、時間長条件が異なる場合はこの相関が成り立たず、同様の潜時であっても瞳孔径に差が認められた。これらのことから、瞳孔径との相関することがよく知られているノルアドレナリンシステムの活動等によって調節される脳状態が、主観的な時間経過の試行ごとの変動に関与していたことが示唆された。このように、計時が少なくとも2つの異なるプロセスにより構成される可能性が考えられる。

一次体性感覚野は運動出力コピーを受け取っている

梅田 達也（国立精神・神経医療研究センター モデル動物開発研究部）

自発的な運動では、体性感覚システムは、受動的に外界からの信号を受け取るだけでなく、運動中枢との相互作用を介して体性感覚情報を処理していると考えられている。しかしながら、体性感覚システムが自発運動中に運動中枢からどのように情報を受け取っているのかははっきりとわかっていなかった。

今回の研究では、上肢到達運動を行っているサルの一次体性感覚野、運動野、末梢求心性神経、および前肢筋といった多領域から同時記録を行い、デコーディング手法を用いることで、一次体性感覚野におけるシグナル統合の時間的および成分的プロファイルを明らかにした。一次体性感覚野は、まず運動開始前に一次運動野からの入力を連続的に受けていた。そして、運動が開始されると、末梢求心性神経からの感覚フィードバック信号を付加的に受けた。さらに、一次運動野よりやや遅れて、一次体性感覚野は運動前から筋活動についての情報をコードしていた。以上の結果は、一次体性感覚野が運動出力情報のコピーを運動前から連続的に受け取っていることを示唆している。このことから、体性感覚システムが文脈依存的にオンライン処理を行っていることが推察される。

脳局所冷却法を用いたサル前頭-頭頂皮質におけるフィードバック運動制御メカニズムの解明

武井智彦（京都大学医学研究科/白眉センター）

我々動物が運動を行う場合、時々刻々と変化する状況に対して適切な運動指令を作り出す必要があります。ここで大きな問題となるのが神経系に内在する信号伝達の時間遅れです。有髄線維が発達した哺乳類でも末梢受容器から中枢神経系までには数十ミリ秒のオーダーでの時間遅れがあり、反対に大脳皮質から筋肉へ運動指令が伝わるのにも同様の時間がかかります。この数十ミリ秒の遅れは、静的な環境では大きな問題になりませんが、運動制御のように環境も身体も動的に変化する状況では致命的な影響を及ぼします。そこで重要とされているのが、末梢からの感覚フィードバックに依存するのではなく、自分の運動指令から運動の結果を予測し、その予測信号に基づいて運動を制御するという方策です。このような運動制御は「最適フィードバック制御」モデルとして定式化され、実際に動物の運動をよく説明すると示されてきました。しかし、現在までのところ実際にそのような計算処理がどのような神経基盤によって実現されているのかはほとんどわかっていません。

本研究では、1)マカクザルの大脳皮質の局所的に冷却することで可逆的な機能脱落を起こし、サルのフィードバック運動制御にどのような障害がおこるのかを定量的に評価しました。さらに、それらの運動障害がどのような計算処理の不全によって生じたのかを調べるために、2)「最適フィードバック制御」に基づいたコンピュータ・シミュレーションを行い、各計算プロセスの脱落によってどのような運動障害が生じるのかを推定しました。行動課題としては、サルに2次元空間上のターゲットに手先位置を保持する課題をトレーニングし（姿勢保持課題）、サルが姿勢を保持している最中にランダムなタイミングでサルの腕にトルク外乱を与えました。これにより、サルがどのように素早く（運動時間）かつ正確（終端誤差）にトルク外乱に対する運動応答を行うかを定量的に評価しました。

まず、運動前野背側部を冷却した場合、トルク外乱に対する応答の運動時間が長くなり、さらに終端誤差が増加することがわかりました。一方、頭頂葉5野を局所冷却すると、終端誤差は増加するのですが、運動時間は変化しませんでした。そこで、それぞれの冷却によってどのような計算プロセスが障害したのかを調べるために「最適フィードバック制御」モデルに基づいたシミュレーション結果と比較したところ、頭頂葉5野の冷却では感覚フィードバックや運動予測を統合して状態の推定を行う機能が低下したのに対して、運動前野背側部の冷却では推定された状態から最終的な運動指令を作り出す機能が低下したことが示唆されました。

従来、高次感覚野や高次運動野は随意運動の計画や企図に関わることが示されてきました。これに対して、本研究の結果は、これらの頭頂-前頭皮質は、運動実行中のオンラインフィードバック制御にも関わっていることが明らかとなりました。これらの領野における状態推定およびフィードバック運動制御機能が我々動物の巧みな運動制御を支えているものと考えられます。

神経インターフェイスを介した大脳皮質—筋間の損傷神経再接続による運動機能再建とその皮質適応機構

加藤 健治

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター

健康長寿支援ロボットセンター

ロボット臨床評価研究室

脳梗塞による運動機能障害は、大脳皮質と脊髄間を結ぶ下行路が切断されているために起こるが、その損傷領域の上位に位置する大脳皮質や、下位に位置する脊髄・末梢神経・筋のすべての機能が失っているわけではない。従って、機能の残存している大脳皮質より神経活動を記録し、損傷領域を超えて下位の神経構造へ、神経活動依存的な電気刺激を送る人工神経接続によって、失った随意運動機能を再建できる可能性がある。本研究では、その人工神経接続に対する適応能力および適応過程を明らかにする目的で、脳梗塞モデルサルにおける大脳皮質⇒筋間の人工神経接続に対する運動適応過程とその神経メカニズムについて検討した。三頭のサルのレンズ核線状体動脈或いは前脈絡叢動脈を結紮することにより脳梗塞モデルサルを作成し、大脳皮質の神経活動に依存した電気刺激を麻痺筋へ与えることによって大脳皮質⇒筋間の人工神経接続を施し、失った麻痺筋の随意運動機能を再建できるか検討した。大脳皮質⇒筋間の人工神経接続は、大脳皮質へ慢性留置したシート状電極より任意に1極を選択し、記録された脳活動より high- γ 帯域 (80-120Hz) の特徴的な波形を人工神経接続への入力信号として検出し、その検出頻度に依存した電気刺激の強度と周波数を変調させることにより達成した。人工神経接続なしでは麻痺手の随意制御ができなかったが、人工神経接続中には、随意的に麻痺手の運動を制御することに成功した。さらに、一次運動野、運動前野、一次体性感覚野におけるいずれの脳活動を使っても、麻痺筋の随意制御は可能であり、手首力制御タスクの成果は時間に伴って有意に向上した。その学習に関わる神経メカニズムを調べたところ、人工神経接続への入力信号を効果的に増加させることによって、自己学習できることがわかった。さらに、この入力信号の増加は、入力電極以外の領野を超えても起きており、学習後には、入力電極において最も増加させていることが明らかとなった。これらの結果は、脳梗塞サルであっても、自ら脳活動を大規模に再編成させて新規な大脳皮質⇒筋間の人工神経接続に対して自己適応し、失った手の随意制御を再建できることを示唆している。

Flexible neural representations of object motion in head- and world-centered coordinates in macaque areas VIP and MSTl

R. SASAKI Dept Neurosci Graduate School of Medicine Kyoto University, Kyoto, Japan

Many activities involve interacting with objects that move in the environment. When a moving observer views a moving object, the retinal image velocity of the object is the vector sum of object motion in the world and self-motion. To estimate object motion in the world, one has to compensate for the effect of self-motion on the retinal image. Other times, we may need to judge how an object moves relative to our head/body, which does not require compensating for self-motion. Therefore, the brain must flexibly incorporate self-motion signals into computations of object motion.

We trained monkeys to report whether an object moves up-right or up-left during lateral self-motion. In the world coordinate task, the monkey judges whether the object moved to the left or right of vertical in the world; in the head coordinate task, the animal reports left or right relative to the head. The two tasks are randomly interleaved, as cued by the fixation point. Self-motion information was provided by optic flow or by a combination of optic flow and translation of a motion platform. Monkeys successfully switched between performing the two tasks, and performance in the world coordinate task was significantly better when both visual and vestibular self-motion signals were available. We recorded responses of macaque VIP and MSTl neurons during each task. Single-unit tuning curves show diverse results, with greater effects of task in VIP than MSTl. Given this heterogeneity, we tested whether population responses could account for the flexible reference frame transformations exhibited in behavior.

A linear decoder was trained to classify object motion as rightward or leftward relative to vertical. For the head-coordinate task, decoding either MSTl or VIP activity produces good performance, which is not surprising since self-motion signals are not required for this task condition. Results for the world-coordinate task, which requires self-motion signals, reveal clear differences between areas. For MSTl, decoder performance shows substantial biases due to self-motion. In contrast, decoding of VIP responses shows a pattern of results similar to behavior. Our results suggest that MSTl only partially integrates self-motion signals to represent object motion in world coordinates. In contrast, VIP responses appear to reflect the ability to flexibly represent object motion in different reference frames.

小型霊長類における動作のマーカレス測定と化学遺伝学の実装

三村 喬生¹, 松本 惇平², 井上 謙一³, 西条 寿夫², 須原 哲也¹, 高田 昌彦³, 南本 敬史¹

1. 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 脳機能イメージング研究部
2. 富山大学大学院 医学薬学研究部 システム情動科学
3. 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

コモンマーモセット (*Callithrix jacchus*) は、高い認知能力や家族性から、霊長類の社会性の神経基盤を調べる良いモデル動物として注目されている。社会性について関連が示唆される多くの神経領域について行動への影響を網羅的に調べるには、脳活動制御と行動解析の双方において汎用性と解像度の向上が求められる。

化学遺伝学のひとつ DREADDs (Designer receptors Exclusively Activated by Designer Drugs) は、人工的な外来性リガンドにより特異的に活性化される人工受容体である。これを特定の神経領域に導入すると、リガンドの全身投与により、一過的に神経活動を興奮または抑制させる事ができる。その特性から、刺激プローブの留置などを必要とせず、繰り返し数時間だけ特定の神経系を遠隔に操作し、行動への影響を調べることが可能となる。

また、社会性行動の評価として、個体間相互作用の時間発展をデータ駆動的に解析できる手法の開発が急務である。私たちは汎用性を高めるため、マーモセットの身体運動を高解像度で捉えるモーションキャプチャシステムを開発してきた。深度カメラの情報に基づき、物理演算と機械学習を組み込む事で、ボディマーカを用いずに身体部位(頭・胴・腰)および顔の向きを3次元的に抽出することに成功した。

発表では、このマーモセット実験系を利用し、ドーパミン神経の操作と行動への影響を調べた研究について紹介する。片側中脳黒質にウイルスベクターを局所注入することで興奮性 DREADD (hM3Dq) を導入した。DREADD に特異的に結合する新規トレーサ [11C]C22b を用いた PET により、注入領域の黒質緻密部及び、投射先である線条体での hM3Dq の発現を非侵襲的に可視化できた。さらに、DREADD アゴニスト C22b の全身投与により hM3Dq を活性化させることで、同側の線条体においてドーパミン放出量が上昇することが、ドーパミン D2 受容体選択的 PET リガンド [11C]Raclopride を用いたドーパミン機能 PET により確認できた。一過的なドーパミン賦活による影響は、覚醒下において、顕著な片側回転運動として確認された。開発したモーションキャプチャシステムを用い、この行動を測定・解析することで、空間的な体軸回転方向・顔方向の偏りがアゴニストの注入時点から徐々に顕在化していく時系列を定量的に評価することに成功した。

これらの結果から、DREADD と PET の融合技術と空間運動解析手法は、マーモセットの特定神経回路の遠隔操作と、その行動への影響評価に非常に有効であることが確認された。今後、2匹の同時トラッキングへ拡張する予定であり、社会脳領域が個体間相互作用に与える影響をデータ・ドリブンに浮かび上がらせるものと期待している。

行動選択および行動柔軟性の制御機構を担う神経基盤の機能解明

Neural circuitry functional analysis of behavioral selection and switching flexibility

加藤 成樹・福島県立医科大学医学部生体機能研究部門

Shigeki Kato・Department of Molecular genetics, Fukushima Medical University

自然界において、動物は状況に応じた適切な行動を選択することで、より多くの報酬を獲得したり、外敵から身を守ることができる。また、様々な環境の変化に対して迅速に行動を切り替える必要がある。これらの行動は、多くの脳領域を結び付ける複雑な神経ネットワークが相互作用することによって発現すると考えられているが、その仕組みはほとんどわかっていない。視床の髄板内核は、これまで主に痛覚を媒介し、感覚機能の制御に関わると考えられていた。一方で、脳幹から非常に密な投射を受け、運動の制御や認知機能に重要な役割を果たす大脳皮質をはじめとする大脳基底核ループとの強い結合関係があることから、我々は視床髄板内核が脳幹-大脳皮質-大脳基底核を繋ぐネットワークの重要なハブとしての役割を果たしていると仮説をたてた。

本研究では、特定の神経回路レベルでの機能操作を行うため、ウイルスベクターとタンパク質製剤を用いた細胞標的法を開発し、またその応用としてCre-loxPシステム、光遺伝学、化学遺伝学を組み合わせ、視床線条体路の除去および抑制を選択的に誘導した。この動物を用いて、弁別学習や逆転学習、ルール変更課題などによる選択行動を評価し、視床線条体路が学習や経験を介した行動の選択と状況に応じた適切な行動の切り替えに必須の役割を持つことを明らかにした。

