

令和元年6月19日現在

機関番号：32639

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2014～2018

課題番号：26112005

研究課題名(和文)オペラント学習による行動獲得と転換を実現する神経回路制御

研究課題名(英文)Neural mechanisms of adaptive circuit shift in operant learning of behaviors

研究代表者

磯村 宜和 (ISOMURA, Yoshikazu)

玉川大学・脳科学研究所・教授

研究者番号：00415077

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 87,000,000円

研究成果の概要(和文)：動物の適応行動を支える大脳皮質-大脳基底核回路の適応回路シフト動態の解明を目指した。独自に確立したラットの四肢による行動実験系とマルチニューロン記録と光遺伝学を組み合わせ、プロアクティブ抑制や左右運動支配性を担う大脳皮質(一次運動野、二次運動野、眼窩前頭野、後頭頂連合野)の機能的活動情報、および過去の経験に基づく行動選択を担う大脳基底核(背内側線条体の直接路・間接路)の機能的活動情報を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

げっ歯類の大脳皮質の行動抑制や両側支配性の機能的活動情報の解析により、特に二次運動野と後頭頂連合野の神経回路が行動制御に重要であることが推察された。また、過去の行動の結果から次の行動の選択を決定することに背内側線条体の直接路と間接路が異なって関与することは、その上流情報である大脳皮質からのグルタミン酸入力信号と黒質緻密部からのドーパミン入力信号の統合機構が今後の研究のカギとして浮かび上がるであろう。これらの成果は、私たちが最適な行動を選択し実行する脳の仕組みの理解を一步進めるものである。

研究成果の概要(英文)：We aimed to elucidate neural mechanism(s) of adaptive circuit shift in the cerebral cortex-basal ganglia loops for animal's adaptive behaviors. Combining our original behavioral experiments using head-fixed rats with multi-neuronal recordings and optogenetics, we revealed functional mechanisms underlying proactive inhibition and limb-control laterality by the cerebral cortex (primary and secondary motor cortices, orbitofrontal cortex, and posterior parietal cortex) and underlying outcome-based action selection by the basal ganglia (direct and indirect pathways from the dorsomedial striatum).

研究分野：神経生理学

キーワード：大脳皮質 大脳基底核 行動制御 光遺伝学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

動物は、目的に応じた行動をオペラント学習により獲得し、その適切な行動はやがて習慣化する。この行動適応の過程には、大脳皮質 大脳基底核回路の並列ループ間での機能シフトが関与すると推察されていた。私たちは、頭部を固定したラットに前肢を使った行動課題を効率良くオペラント学習させる行動実験系を確立し、マルチニューロン記録法を適用して大脳皮質(運動野)や大脳基底核(特に線条体)の神経細胞の機能的活動の特性を詳細に示してきた。これらの技術を活かせば、行動適応を担う大脳皮質 大脳基底核回路の機能シフト動態の仕組みの一端を明らかにすることができると期待した。

2. 研究の目的

そこで本研究課題では、ラットのオペラント学習の進行に伴う、大脳皮質 大脳基底核回路の機能シフト動態を、独自の行動実験系を土台として多領域マルチニューロン記録と光遺伝学技術を系統的に組み合わせて因果的に解明し、理論モデルの構築を通じて神経回路の機能的シフトの本質を考証することを目的とした。

3. 研究の方法

まず、研究対象とする脳機能に応じて、ラットに頭部固定下で前肢を使う行動課題を学習させる行動実験系の改良を施し、Go/No-go 応答課題(Saiki, 2014) Stop-Signal 課題、左右ペダル課題、Push/Pull 選択課題などを確立した。次に、各行動課題を遂行しているラットの大脳皮質(一次運動野、二次運動野、眼窩前頭野、後頭頂連合野)や大脳基底核(背内側線条体)の神経細胞のスパイク活動を多点電極(シリコンプローブ)でマルチニューロン記録した。一部は、チャンネルロドプシンを全脳の神経細胞に発現するトランスジェニック・ラットをもちいて、光遺伝学的に逆行性スパイクを誘発しコリジョン試験を試みることによる記録細胞の投射先領域の同定をおこなった(マルチリンク法)。スパイク活動は自動およびマニュアル・クラスタリングにより個別の細胞活動に分離した後に、定法により行動と関連する機能的活動を解析した(参照)。必要に応じて、理論モデルに適用して機能的情報因子を評価した。また、特定の領域や投射経路にチャンネルロドプシンを発現させて光活性化することにより行動発現との因果性を検証した。

4. 研究成果

(1)行動の発現を抑制する大脳皮質の仕組み

ラットが前肢でスパウトレバーを操作し、行動の開始と抑制を適応的に制御する自由選択型 Stop-Signal 課題を確立した。この行動課題を遂行中のラットの一次運動野、二次運動野、眼窩前頭野、後頭頂連合野の神経活動を多領域マルチニューロン記録により解析した。この行動課題でみられる2種類の行動抑制(試行単位のプロアクティブ抑制と試行ブロック単位のプロアクティブ抑制)に対し各領域の神経細胞が異なる活動を示すことを明らかにした。例えば、二次運動野の神経細胞は試行ブロックに基づき変化するプロアクティブ抑制に相関した活動の変化を示すことを見出した。

(2)左右の前肢を個別に動かす大脳皮質の仕組み

ラットが両前肢で左右のペダルを個別に操作する左右ペダル課題を確立した。この課題を遂行中の一次および二次運動野の神経細胞のスパイク活動の左右支配性を解析したところ、霊長類と同様に、一次運動野では反対側支配性を示す細胞が優勢であり、二次運動野では両側支配性を示す細胞が多かった。ところが、後頭頂連合野では、霊長類とは異なり、同側の前肢の動きと関連する同側支配性を示す細胞が優勢であった。このことは、光遺伝学的な活性化実験および不活性化実験により確認された。その機能的背景は不明ではあるが、後頭頂連合野では歩行時のスウィング-スタンスのパターンと何らかの関連がある可能性が推察された。

(3)経験に基づき行動を選択する大脳基底核の仕組み

報酬確率に基づく Push/Pull 選択課題を使って、過去の報酬経験に基づく行動選択を担う大脳基底核線条体の直接路および間接路の役割を解明した。直接路と間接路の投射細胞は、Tac1-Cre および Drd2-Cre トランスジェニック・ラットと Cre-Flex 依存的に ChRWR-Venus を発現する AAV ベクターを組み合わせ、一部はスパイク・コリジョン試験も併用して、光遺伝学的に同定した。直接路と間接路のスパイク活動は、行動、報酬、次の行動の情報を順次表現していた。直接路は先行する試行での行動の結果、報酬を得た場合に同じ行動を再選択する役割を担い、間接路は先行する試行で無報酬だった場合に異なる行動に切り換える役割を担うことが示唆された。このことは、各経路に特異的な光活性化が行動選択に与える効果を比較することにより確認された。

(4)新技術マルチリンク法の基本原理の実証

マルチニューロン記録と光遺伝学を組み合わせ、スパイク活動を計測した神経細胞の投射先をコリジョン試験により同定する新技術を考案し、その基本原理を小規模なアナログ駆動装置を使って実証した。一次および二次運動野の I T 型および P T 型投射細胞のスパイク活動の

基本的特性の違いも見出した。

(5)研究成果の国内外の位置づけと今後の展望

頭部固定下で行動中のげっ歯類の脳活動を精密に測定する実験系は、私たちが独自に開発・改良してきたものであり(Isomura, 2009) その派生形の行動課題で得られた新知見も独自のものである。特に、大脳基底核線条体の直接路と間接路の行動選択に果たす役割に関する知見は、国際的にも高く評価されている。一連の大脳皮質諸領域の機能的活動の知見もすでに国際専門誌に複数の論文を発表しており、行動適応を担う大脳の仕組みの理解を進めたと評価できる。今後は、新技術マルチリンク法の改良を推進して、大脳皮質と大脳基底核の適応回路シフトの本質をさらに深く探っていきたい。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 12 件)

Ipsilateral-dominant control of limb movements in rodent posterior parietal cortex. *Soma S, Yoshida J, Kato S, Takahashi Y, Nonomura S, Sugimura YK, Rios A, Kawabata M, Kobayashi K, Kato F, Sakai Y, Isomura Y. *J Neurosci* 39(3) 485-502 (2019). doi: 10.1523/JNEUROSCI.1584-18.2018 (査読あり)

Monitoring and updating of action selection for goal-directed behavior through the striatal direct and indirect pathways. Nonomura S, Nishizawa K, Sakai Y, Kawaguchi Y, Kato S, Uchigashima M, Watanabe M, Yamanaka K, Enomoto K, Chiken S, Sano H, Soma S, Yoshida J, Samejima K, Ogawa M, Kobayashi K, Nambu A, *Isomura Y, *Kimura M. *Neuron* 99(6) 1302-1314 (2018). doi: 10.1016/j.neuron.2018.08.002 (査読あり)

Area-specific modulation of functional cortical activity during block-based and trial-based proactive inhibition. Yoshida J, Saiki A, Soma S, Yamanaka K, Nonomura S, Rios A, Kawabata M, Kimura M, Sakai Y, *Isomura Y. *Neuroscience* 388 297-316 (2018) doi: 10.1016/j.neuroscience.2018.07.039 (査読あり)

Distinct laterality in forelimb-movement representations of rat primary and secondary motor cortical neurons with intratelencephalic and pyramidal tract projections. *Soma S, Saiki A, Yoshida J, Rios A, Kawabata M, Sakai Y, Isomura Y. *J Neurosci* 37(45) 10904-10916 (2017). doi: 10.1523/JNEUROSCI.1188-17.2017 (査読あり)

In vivo spiking dynamics of intra- and extratelencephalic projection neurons in rat motor cortex. Saiki A, Sakai Y, Fukabori R, Soma S, Yoshida J, Kawabata M, Yawo H, Kobayashi K, Kimura M, *Isomura Y. *Cereb Cortex* 28(3) 1024-1038 (2017). doi: 10.1093/cercor/bhx012 (査読あり)

Similarity in Neuronal Firing Regimes across Mammalian Species. Mochizuki Y et al. (著者 54 名中、8 番目 Sakai Y、9 番目 Isomura Y) *J Neurosci* 36(21) 5736-5747 (2016). doi: 10.1523/JNEUROSCI.0230-16.2016 (査読あり)

Spatiotemporal organization and cross-frequency coupling of sleep spindles in primate cerebral cortex. Takeuchi S, Murai R, Shimazu H, Isomura Y, Mima T, *Tsujiimoto T. *Sleep* 39(9) 1719-1735 (2016). doi: 10.5665/sleep.6100 (査読あり)

Large-scale analysis reveals populational contributions of cortical spike rate and synchrony to behavioral functions. *Kimura R, Saiki A, Fujiwara-Tsukamoto Y, Sakai Y, Isomura Y. *J Physiol* 595(1) 385-413 (2017). doi: 10.1113/JP272794 (査読あり)

Continuous membrane potential fluctuations in motor cortex and striatum neurons during voluntary forelimb movements and pauses. Nonomura S, Fujiwara-Tsukamoto Y, Kajihara T, Fujiyama F, *Isomura Y. *Neurosci Res* 120 53-59 (2017). doi: 10.1016/j.neures.2017.03.002 (査読あり)

Balanced motor primitive can explain generalization of motor learning effects between unimanual and bimanual movements. *Takiyama K, Sakai Y. *Sci Rep* 6 23331 (2016). doi: 10.1038/srep23331 (査読あり)

Anomalous neuronal responses to fluctuated inputs. *Hosaka R, Sakai Y. *Phys Rev E* 92(4) 042705 (2015) doi: 10.1103/PhysRevE.92.042705 (査読あり)

Gamma oscillations and their cross-frequency coupling in the primate hippocampus during sleep. Takeuchi S, Mima T, Murai R, Shimazu H, Isomura Y, *Tsujiimoto T. *Sleep* 38(7) 1085-1091 (2015). doi: 10.5665/sleep.4818 (査読あり)

[学会発表](計 20 件)

Isomura Y. Neural representation for right and left limb movements in rodent cerebral

cortex. *The 8th CIN-NIPS Joint Symposium* 2018 年

Isomura Y. Cortical and striatal mechanism to control forelimb movements in rodents. *The 7th NIPS-CIN Joint Symposium* 2017 年

Isomura Y. Plenary Lecture: Cortical, hippocampal and striatal activations during reward-seeking behaviors. *The 6th International Conference on Cognitive Neurodynamics (ICCN-2017)* 2017 年

Isomura Y. Cortical, striatal and hippocampal activations during reward-seeking behaviors. *Computational Basal Ganglia* 2016 年

Isomura Y. Functional activity for goal-oriented behaviors in motor cortex, striatum and hippocampus. *International Symposium on Adaptive Circuit Shift 2016* 2016

〔図書〕(計3件)

Isomura Y. Multi-Linc: A new approach for exploring inter-areal spike communication. *Advances in Cognitive Neurodynamics (VI)* (ed. Jose M. Delgado-Garcia), pp.189-193, Springer 2018 年

Isomura Y. Reward-modulated motor information in dorsolateral striatum neurons. *Advances in Cognitive Neurodynamics (IV)* (ed. Hans Liljenstrom), pp.459-464, Springer 2015 年

磯村 宜和. 神経系の構造と機能(1). 心理学辞典(編集代表:下山晴彦), pp.460-462, 誠信書房 2014 年

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称: 投射先同定装置、投射先同定方法及びプログラム

発明者: 酒井裕, 磯村宜和

権利者: 学校法人玉川学園

種類: 特許

番号: 特許願 2017-146456 号

出願年: 平成 29 年

国内外の別: 国内・外国

〔その他〕

和文総説(計3件)

げっ歯類における機能と構造を繋ぐ運動野研究の最前線. 川端 政則, 磯村 宜和. *バイオメカニクス研究* 22(2) 56-64 (2018)

オペラント条件づけで脳を探る. 相馬 祥吾, 川端 政則, 磯村 宜和. *生体の科学* 67(1) 42-46 (2016) doi.org/10.11477/mf.2425200396

習慣の神経メカニズム. 吉田 純一, 磯村 宜和. *生体の科学* 66(1) 14-18 (2015) doi.org/10.11477/mf.2425200096

新聞報道(計2件)

「大脳基底核の意思決定機構解明」 科学新聞 2018 年 8 月 31 日

「世界初 脳領域間の信号を一気に観測」 科学新聞 2017 年 2 月 10 日

ホームページ等

Researchmap <https://researchmap.jp/yoshikazuismura/>

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名: 酒井 裕

ローマ字氏名: (SAKAI, yutaka)

所属研究機関名: 玉川大学

部局名: 脳科学研究所

職名: 教授

研究者番号(8桁): 70323376

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。