

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 9 日現在

機関番号：82401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2015～2016

課題番号：15H06861

研究課題名(和文)新規マウス空間的注意課題における各サブタイプの介在ニューロンの働き

研究課題名(英文) Role of specific subtypes of interneurons in novel spatial attention task for mice

研究代表者

青木 亮 (Aoki, Ryo)

国立研究開発法人理化学研究所・脳科学総合研究センター・研究員

研究者番号：70757137

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の遂行にあたり必須である、自動訓練装置の確立、および大規模化に努め、結果的に最大48匹のマウスを同時に訓練可能にした。これにより行動実験の効率が格段に上がり、複数の新規行動実験系の確立に成功、2015、2016年度の北米神経科学会で発表した。さらに、それらの成果を論文にまとめ上げ、すでに投稿まで終了している。行動実験系の確立が予想以上にうまくいき、それ自体まとまった業績となる一方で、論文の投稿準備に集中して取り組んだため、当初の予定であった注意課題の確立は若干遅れている。しかしながら、すでに行動実験の準備は終了して、訓練の各種条件を検討中である。

研究成果の概要(英文)：I succeeded in establishing an automated training system and now we can train at maximum 48 mice in parallel, which significantly improve our research efficacy. This result is already reported in 2015 and 2016 Society of Neuroscience meeting. Furthermore, these results are already summarized in a scientific article and submitted. The establishment of training system was unexpectedly successful and this itself is an achievement, but as I focused on the manuscript preparation and the establishment of attention paradigm as originally planned is slightly delayed. However, I already finished the preparation of behavioral paradigm and now searching for optimal parameters for experiment.

研究分野：神経科学

キーワード：イメージング マウス 意思決定

1. 研究開始当初の背景

環境に応じた適切な行動の選択は、動物の生存にとって非常に重要な機能である。視覚刺激に対する空間的トップダウン注意は、観察者が重要だと能動的に判断した空間内の視覚刺激に対し、速く、正確に反応することを可能にする認知的機能であり、非常に身近な現象である。その神経回路レベルでのメカニズムを明らかにするため、注意が視覚野に及ぼす様々な影響が調べられてきたが、皮質のサブタイプ特異的な投射関係が存在するものの、実際に空間的注意における中心 - 周辺調節に前頭前野から介在ニューロンへの投射が関わっているかはわかっていなかった。とりわけサルを用いた研究では細胞のサブタイプの同定は困難且つ不完全であり、介在ニューロンと注意による脱同期の関連はまったく調べられていなかった。

2. 研究の目的

上記メカニズムを解明するにあたって、遺伝的操作が可能であるマウスを用いて注意課題を確立することをこころみる。遺伝的操作が可能になる利点は、細胞のサブタイプ特異的な標識、光遺伝学による神経活動の操作や、2光子顕微鏡をもちいた生体多細胞同時活動記録などが挙げられる。それらの目的のため、マウスで効率よく学習訓練が可能にするために自動行動学習装置の確立をこころみ、それを用いて最適な学習パラメータを探索する。

3. 研究の方法

すでにサルで用いられている Posner 課題をマウス用に改造することで、刺激への反応時間からマウスの注意の影響を定量することを試みる。このような複雑な行動課題はマウスで確立されておらず、また長期間の訓練が必要と予想されるため、達成のためには前述のような自動行動実験装置が必要不可欠である。

さらに、神経活動計測および操作を可能にするための、2光子イメージング及びオプトジェネティクスについても準備を進める。具体的には遺伝子組換え系統のかけ合わせ、アデノ関連ウイルスによる目的遺伝子導入のための条件検討、生理学的記録及び刺激方法の確立、及び解析に用いる MATLAB を用いたプログラムの作成などである。

4. 研究成果

上記自動行動学習装置の確立に成功し、最大48匹のマウスを同時に訓練することが可能になった。またこれらの確立過程で、行動実験に最適なインプランテーション手術、給水制限、視覚刺激の条件などの各工程の最適化に成功した。また行動のアウトプットを小型のロータリーエンコーダーで記録することに成功し、マウスに視覚刺激に応じた適切な行動を選択するよう学習させることが可能になった。これらの行動実験装置、及び一連の訓練の過程と行動解析の結果は北米神経科学会を含む複数の学会で発表し、また

現在論文にまとめ、投稿中である。

さらに、新規視覚弁別課題である、方位弁別課題を確立することに成功した。この課題では2つの縞刺激が左右に提示され、マウスはより垂直に近いほうの刺激を選ぶことで報酬である水を得る。これらの学習課題を通じて、マウスが procedural な学習と perceptual な学習の両方を行っていること、空間周波数や刺激の大きさに対し不変な方位の認識に基づいて行動を決定していること、局所的な視覚情報に頼っていないことが心理物理的解析により明らかになった。これらの心理物理学的特性は、今回の研究課題のみならず、広くマウスを用いた視覚行動課題の最適化において重要な情報であり、これらの行動実験の知見をもとに、当初の目的であった注意課題の複数個体での訓練を現在進めている。

さらに学習済みのマウス個体を用いてイメージングを進め、顕微鏡下で訓練時と同様の行動を示すための固定装置の開発を行った。残念ながら当初の予定どおり、神経活動の計測および操作までは終わらせることができなかったが、2光子顕微鏡及び顕微鏡下でのデジタルマイクロミラーデバイスを用いたオプトジェネティクスによる選択的細胞活動の操作についても準備を進めている。これにより、神経活動を細胞レベルで計測しながら、同時に1細胞の活動を操作することが可能になる。今後は今回得られた技術と知

見を用いて大規模学習装置で空間的注意課題をマウスに学習させた後、それらのマウスが課題中の脳活動を計測、解析する予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 0件)

[学会発表](計 2件)

1. Ryo Aoki Invariant and abstract perceptual representations in mouse decision-making, Neuroscience 2016, 2016年11月14日, San Diego, US

2. Ryo Aoki Fully automated training system for head-fixed mice, Neuroscience 2015, 2015年10月21日, Chicago, US

[図書](計 0件)

[産業財産権]

出願状況(計 0件)

名称:

発明者：

研究者番号：70757137

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

取得状況（計 0件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ

<http://www.benucci lab.net/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

青木 亮 (Aoki Ryo)

国立研究開発法人理化学研究所・脳科学総合

研究センター・研究員