

令和 2 年 4 月 30 日現在

機関番号：14301
研究種目：基盤研究(B) (一般)
研究期間：2017～2019
課題番号：17H03545
研究課題名(和文) 模倣学習の神経基盤

研究課題名(英文) Neural basis of imitative learning

研究代表者

濱口 航介 (Hamaguchi, Kosuke)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：50415270

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：模倣学習は、脳にとっては外界のモデル化という統一した枠組みに含める事が可能である。本研究では鳴禽類とマウスにおいて、外界のモデル(親の歌/環境)の脳内表現の解明を行った。鳴禽類では高次運動野と周辺領域からの神経活動記録を行った。マウスにおいては、報酬条件が変化する条件を理解し、予測的な行動を行う事がわかった。これは環境の構造を学習した事を示している。また二光子カルシウムイメージング法を用いて行動選択に関わる脳領域の神経活動を計測し、予測的な価値判断が表現されている事を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

模倣学習に必要な要素は、外界のモデル化と、自己の行動の評価である。しかし外界がどのように脳内で表現され、行動選択に反映されているのかは、あまり明らかではなかった。本研究では生まれながらに模倣学習が容易な鳴禽類に加えて、遺伝子操作が簡便なげっ歯類を用いて、外界の変化を予測しながら行動選択を行う仕組みを調べた。本研究では、鳴禽類でもマウスでも、高次運動野およびその周辺領域が外界のモデル化と行動への反映に重要な働きをする事が明らかになった。今後は高次運動野領域と報酬系との関わりを調べる事で、自己の行動を変容させる仕組みが明らかになるだろう。

研究成果の概要(英文)：The imitative learning can be viewed as a process of integrating the external world into the neural representation. To study the neural representation of external world and its influence the action selection, we used both songbirds and mice. In songbird studies, we recorded neural activity in the higher vocal area and its surrounding regions. In mice studies, we found that mice can learn the meta-parameter of the task, i.e., when the task parameter changes. Well learned mice often made predictive actions such as changing the action just before or right on the timing of task parameter changes. We performed two-photon calcium imaging to observe neural activities of the mouse frontal cortex and found that those neurons represented the value of future action guided by the model of the external world.

研究分野：システム神経科学

キーワード：外界のモデル化 行動選択

1. 研究開始当初の背景

模倣学習とは、世代を超えて行動様式や文化を伝える上で重要な脳の機能である。申請者はこれまで、鳴禽類を用いて歌学習と歌生成に関わる神経回路の研究を行ってきた[1-3]。鳴禽類は、親鳥の歌を覚え、何度もさえずる練習をする事で歌学習を行い、次世代に伝える数少ないモデル動物である。鳴禽類は歌をさえずり、学習するための“専用”の神経核構造(歌回路)を持つ。歌のさえずりと学習には、この専用の歌回路が必要である事はすでに証明されている。残された疑問は、歌学習の際に自分の歌の良し悪しをどのように評価しているのか(歌の評価)、比較対象である親鳥の歌のテンプレート記憶はどこにあるのか(歌の記憶)、という2点である。申請者を含め、多くの小鳥の研究者は、歌回路に着目し、研究を進めてきた。しかし、歌のテンプレート記憶と歌の良し悪しの評価を行う回路は、専用の歌回路には存在しない事が徐々に明らかになってきた。例えば、高次運動野に相当する HVC は歌の生成と学習に重要な役割を果たすが、HVC には歌の良し悪しを評価する細胞は存在せず、その周辺領域である HVC shelf に存在する事が明らかになっている[2]。

哺乳類やショウジョウバエなどの多くの動物種で、ドーパミン神経細胞が報酬誤差を表現する事が知られる。この考えに沿った近年の研究では、歌を邪魔するようなノイズを聞かせると、小鳥のドーパミン神経細胞が、あたかも報酬誤差を表現する事が明らかになり、その聴覚入力経路が精力的に調べられている。鳴禽類の報酬系には、歌回路から直接の投射がなく、その入力経路は主に聴覚野の下流の弓外套と腹側淡蒼球である。この構造は、他の鳥類や哺乳類と共通である。この事は、歌の評価は、鳴禽類だけに存在する専用の歌回路で行われるのではなく、汎用の報酬系の神経回路を用いている事を示している。

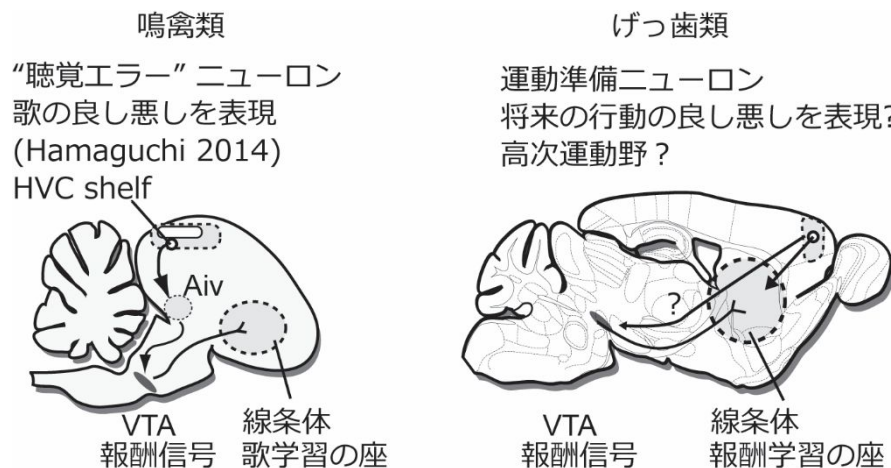


Figure 1: 鳴禽類とげっ歯類における行動評価に関わる神経細胞と報酬系との関係

2. 研究の目的

模倣学習に必要な要素は、外界のモデル化と、自己の行動の評価である。しかし外界がどのように脳内で表現され、行動選択に反映されているのかは、あまり明らかではなかった。本研究では生まれながらに模倣学習が容易な鳴禽類に加えて、遺伝子操作が簡便なげっ歯類を用いて、外界の変化を予測しながら行動選択を行う仕組みを調べる。鳴禽類およびマウスにおいて、高次運動野およびその周辺領域が外界のモデル化と行動への反映にどのような役割を果たすのか、明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

小鳥の歌回路の研究対象として、ジュウシマツを用いる。ジュウシマツは文法構造が複雑であり、聴覚フィードバックへの依存度合いが強く、高次運動野が聴覚エラーを表現する可能性が残されている。哺乳類のモデル動物として、我々はマウスを用いる。マウスが外界の構造をどのように脳内で表現し、行動選択に反映するのか調べる。

4. 研究成果

HVC および HVC-Shelf からの神経活動記録

歌学習には、歌の良し悪しを評価が必要であり、目標の歌と現在の歌との差を表現する神経細胞が探索されてきた。申請者はこれまで、HVC の周辺領域において聴覚エラーニューロンが存在する事をキンカチョウにおいて示してきた。しかし、ジュウシマツにおいては、HVC 内の抑制性神経細胞が聴覚エラーを表現するという報告があった。そこで我々はジュウシマツの HVC およびその周辺領域を標的として、細胞内膜電位記録を行う事のできるマイクロドライブを作成し、歌を歌っている最中のジュウシマツから記録を試験的に行った。現在結果を解析中である。

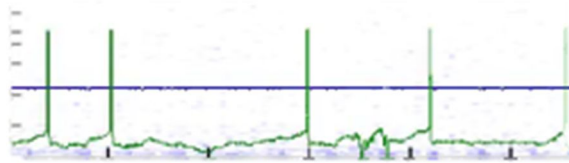


Figure 2: Intracellular Microdrive を付けたジュウシマツと、その HVC-Shelf 神経細胞の膜電位記録。

歌のタイミングを伝える神経細胞の学習への関与

小鳥の基底核は、幼鳥・成鳥を問わず歌学習に必須な領域である。小鳥の高次運動野に相当する HVC 歌神経核は基底核に投射する HVC-X 神経を含む。HVC-X 神経は、音素の特定のタイミングで発火することが知られており、小鳥が歌学習を行う際に必要なタイミング情報を基底核に送ると考えられている。そこで HVC-X 神経を特異的に損傷すれば、基底核には歌の精緻なタイミング情報が送られないため、歌学習が阻害されると予想される。本研究では、逆行性ビーズに Chlorin e6 を結合させたビーズを用いて、HVC-X 神経を特異的に損傷したジュウシマツにピッチシフト学習を行わせ、この可能性を検討した。通常の鳥は、歌のピッチ依存的に Distorted auditory feedback (DAF) を行うと、小鳥は DAF を避けるようにピッチ学習を行う。ところが、HVC-X を特異的に損傷したジュウシマツは、ほとんど DAF を避けることができなかった。これは HVC-X 神経が持つ歌の精緻なタイミング情報が基底核に送られず、基底核の出力によって強く影響を受ける皮質領域の活動が正しく制御できなくなっている可能性が示唆している。

マウスの予測に基づく意思決定

模倣学習を行うには、他者の運動や行動をなんらかの形で脳内で表現し、有用な形で留めておく必要がある。一方でマウスは音声学習ができないため、何らかの一般化した枠組みで学習を捉える必要がある。我々は、他者との社会的な相互作用も、脳にとっては外界のモデル化という統一した枠組みで捉える事が可能であると考えた。例えば脳にとって、外界がどのように自分の行動に応じて変化するか理解する事は、生存にとって重要である。ここで外界とは、捕食者、エサとなる被捕食者の行動や、競合する動物、さらにはエサや水のありかの周期的な変化などの、自分の制御が及ばない要素を指す。もし外界に規則性があり、予測が可能なら、これをモデル化して行動選択に反映させることで生存率を高める事ができるだろう。しかし、マウスが外界をどのようにモデル化し、行動選択に取り入れるか、はほとんど明らかになっていない。

我々は、頭部拘束し、左右の水スパウトから水を飲むマウスを用いて、様々な認知行動課題を行わせた。認知行動課題においては、報酬確率や条件刺激と報酬の組み合わせの変更などを、一定の頻度で行い、その結果変化した脳内のプロセスについて調べる事が多く行われる。いくつかの探索的な実験の結果、マウスは報酬条件が変化するメタな条件を理解し、予測的な行動を行う事がわかった。そこで本課題では、予測的な行動を行う神経メカニズムに焦点を当てる事にした。

外部のモデル化に従って、予測的な行動を行う神経メカニズムを明らかにするため、我々はマウスの前頭葉に着目した。マウス前頭葉には、運動準備に関わる神経細胞が存在する事が知られている。2光子励起による脳深部カルシウムイメージング法を用いて神経活動を観測した。その際、一度の実験で100を超える神経細胞の活動が計測される。これを効率的に解析するため、関心領域を抽出するプログラム HDBCellSCAN を開発した。本プログラムを用いて運動準備に関わるとされていた細胞集団の活動を解析したところ、運動開始の数秒前から行動価値を表現している事が明らかになった。学習後期のマウスでは、水の残量によく相関した行動価値を表現しており、行動を予測的に変えるという、学習後期マウスでのみ見られる行動は、行動価値が予測的に減ってしまうために起こると考えられた。

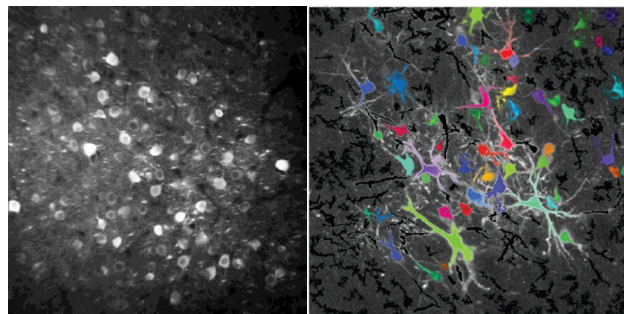


Figure 3: (左) 2光子顕微鏡で観察された GCaMP6s を発現する皮質5層の神経細胞。(右) HDBCellSCAN によって検出された神経細胞。

<引用文献>

- 1 K. Hamaguchi and R. Mooney, "Recurrent interactions between the input and output of a songbird cortico-basal ganglia pathway are implicated in vocal sequence variability", *J Neurosci*, vol.32, no.34, pp. 11671-11687 2012.
- 2 K. Hamaguchi, K. A. Tschida, I. Yoon, B. R. Donald and R. Mooney, "Auditory synapses to song premotor neurons are gated off during vocalization in zebra finches", *Elife*, vol.3, pp. e01833, Feb 2014.
- 3 K. Hamaguchi, M. Tanaka and R. Mooney, "A distributed recurrent network contributes to temporally precise vocalizations", *Neuron*, vol.91, no.3, pp. 680-693, Aug 2016.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 濱口航介 , 渡邊大
2. 発表標題 内部モデルに基づいた意思決定とマウス前頭皮質の神経表現
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱口航介 , 渡邊大
2. 発表標題 HDBCellSCAN: 密度依存クラスタリングに基づく高速なROI検出法の開発
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kosuke Hamaguchi, Masashi Tanaka, Richard Mooney
2. 発表標題 Brain cooling and intracellular recording in singing birds revealed distributed coding of song timing
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会（国際学会）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----