

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K14860

研究課題名（和文）文脈依存的な意思決定を担う前帯状皮質から後頭頂葉皮質への領域間作用

研究課題名（英文）Inter-areal interaction from anterior cingulate cortex to posterior parietal cortex for context-dependent decision-making

研究代表者

青木 亮（Aoki, Ryo）

国立研究開発法人理化学研究所・脳神経科学研究センター・基礎科学特別研究員

研究者番号：70757137

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：研究代表者はinvariant方位弁別課題を用いて行動データ及び広視野カルシウムイメージングによる行動課題中の神経活動記録を行った。行動データを信号検出理論に基づく確率的決定モデルで分析し、マウスの角度弁別能を定量し、また行動課題へのengagementを反映したバイアスを定量した。また、運動を反映した随伴発射の表象が視覚野で広範に観察されることを明らかにし、さらにそれらがマウスの持続的注意の強さに依存して無相関化されることを明らかにした。また、デジタルマイクロミラーデバイスによる1細胞を目標とした光遺伝学的パターン刺激法を確立し、周辺の神経細胞の方位選択性を変化させることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マウスは遺伝的操作の容易さから認知機能の研究モデルとして注目されているが、従来の研究におけるマウスの訓練課題は比較的単純なものに限られており、高次な認知機能の神経基盤を明らかにするためにはより長期的な訓練プロトコルと複雑な行動課題が必要であった。本研究では緻密に制御された行動課題と心理物理学に基づく数理モデルから、マウスの認知機能を定量的に評価できることが実証された。また行動課題中の選択的神経活動操作による行動の誘発に向けて、パターン光照射による光遺伝学的操作が有用であることを実証し、実際に動物個体の神経回路に可塑的な変化を引き起こすことに成功した。

研究成果の概要（英文）：Using invariant orientation discrimination task, I acquired behavioral and wide-field calcium imaging data. By applying probabilistic choice model based on signal detection theory, perceptual orientation discriminability of mice as well as bias reflecting the task engagement were quantified. In addition, the representation of corollary discharge was observed widely in visual cortex during the task, which was decorrelated depending on animals' attentional state.

I also established an optogenetic 1-cell targeted activation protocol using digital micromirror device, and succeeded to induce plastic change in orientation selectivity of surrounding cells.

研究分野：システム神経科学

キーワード：回路光遺伝学 2光子イメージング 視覚意思決定

1. 研究開始当初の背景

研究代表者は頭部固定化でのマウスを用いた視覚意思決定課題の訓練に精通しており、そのための自動装置の開発とその運用に携わってきた (Aoki, 2017, Nat. Comm.)。このような頭部固定によるアプローチは光遺伝学を用いた課題中の選択的細胞の操作による神経活動及び行動の誘発などを可能にするため、マウスで容易に利用可能な遺伝的ツールと組み合わせることで行動を支える神経基盤を明らかにするための有用な技術である。

一方で従来の研究におけるマウスの訓練課題は比較的単純なものに限られており、高次な認知機能の神経基盤を明らかにするためにはより長期的な訓練プロトコルと複雑な行動課題が必要であった。

また、光遺伝学を用いた神経活動操作のアプローチの課題として、従来の光ファイバーや LED を用いた bulk 光刺激では局所的な神経回路に様々な性質を持つ神経細胞が混在している皮質のような領域の特定の細胞群を選択的に操作することが困難であることが挙げられる。このような課題を克服し、自然な情報処理における神経集団ダイナミクスを模倣した選択的な神経活動操作により行動の誘発を起こすためには、パターン光刺激により目的の細胞のみに光が照射される技術が必要だと考えられる。

2. 研究の目的

本研究では研究代表者の所属する研究室で所有する自動訓練装置の利点を活かし、セッション内でのルールの変更に対する適応を伴う視覚意思決定課題の確立を行うことで、認知神経科学の行動モデル動物としてのマウスの可能性を広げるとともに、それらの認知機能の神経基盤を細胞レベル、因果関係のレベルで解明することを目的とした。

また、パターン光刺激により覚醒下で特定の細胞群の活動を操作する技術を確立し、その精度を検証するとともに、LTP 誘導プロトコルを模した光刺激パターンにより神経細胞間に可塑的なシナプス強度の変化を引き起こし、感覚刺激の表象の変化を引き起こすかどうか検証した。

3. 研究の方法

(1) 研究代表者は研究室で所有する自動訓練装置を用いて、文脈に応じた方位弁別課題の確立を試みた (図1)。この課題ではマウスはモニターに表示された縞刺激の方位に応じて、前肢を使ってホイールを正しい方向に回転させることを学習する。さらに、数十試行ごとに視覚刺激と正しい方向の組み合わせは変わる。この変化は明示的な手がかりを伴わないため、マウスは各試行ごとに与えられる報酬の有無によりこのルールの変更を推定し、意思決定の方略を更新する必要がある。

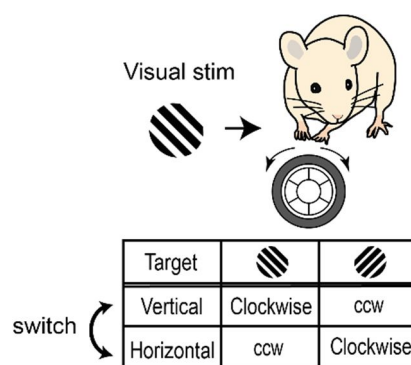


図1. 行動課題

(2) パターン光刺激による皮質の神経細胞の選択的な操作技術として、デジタルマイクロミラーデバイスを2光子顕微鏡に組み込み、赤色変異型オプシンを発現した神経細胞に選択的に光照射を行うことで神経活動を引き起こし、それをカルシウムシグナルの変化として2光子カルシウムイメージングで計測することを試みた。さらに、*in vitro* における LTP 誘導プロトコルを模して一次視覚野の2/3層の1細胞とその直

後に視野全体の細胞の光刺激を繰り返すことで神経細胞間に可塑的な変化を引き起こし、感覚刺激の表象の変化として定量することを試みた。

4. 研究成果

(1) 当初の目的であった文脈に応じた意思決定課題の確立については成功したものの、目的の課題に類似した課題を用いた論文が海外の研究グループにより発表されてしまったため、この課題を用いてプロジェクトを続けることは新規性が薄いと判断し、計画の変更を余儀なくされた。そこで、研究代表者がすでに確立していた invariant 方位弁別課題を用いて行動データの取得及び広視野カルシウムイメージングによる行動課題中の神経活動記録を行った。

このデータをもとに、学習済みマウスの行動を信号検出理論に基づく確率的決定モデルで分析し、マウスが約6度の角度差を弁別可能なこと、行動課題への engagement を反映した複数試行間に渡るバイアスを示すことなどを発見した。[1]

また、神経活動データから、視覚野の広範に当たり、視覚刺激のみならずマウスの前肢及び眼球の運動を反映した随伴発射の表象が観察されることを明らかにし、さらにそれらの表象が非線形に相互作用し、マウスの持続的注意の強さに依存して無相関化されることを明らかにした。[2]

(2) 上述のデジタルマイクロミラーデバイスによる1細胞を目標とした光遺伝学的パターン刺激の前後で周辺の神経細胞の方位選択性を比較したところ、刺激後には目標の神経細胞の選択方位に近い方位刺激に対する応答が増大していることが明らかになった。自発的な発火パターンの解析から、目標の神経細胞に近い方位選択性を持つ神経細胞集団からなるアンサンプル活動が光刺激後に有意に増加していることが判明した。[3]

引用文献

[1] Lyamzin, D.R., Aoki, R., Abdolrahmani, M., Benucci, A., Probabilistic discrimination of relative stimulus features in mice. *bioRxiv*, 2020.12.20.423700, (2020)

[2] Abdolrahmani, M., Lyamzin, D.R., Aoki, R., Benucci, A., Attention Decorrelates Sensory and Motor Signals in the Mouse Visual Cortex. *bioRxiv*, 615229, (2021)

[3] Aoki, R., Orlandi, J., Benucci, A., Sensory representation plasticity driven by patterned optogenetics in the mouse cortex. Submitted

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 青木亮
2. 発表標題 デジタルマイクロミラー技術による個々の細胞の信頼性の高いin vivo光遺伝学的刺激法
3. 学会等名 神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryo Aoki, Andrea Benucci
2. 発表標題 In vivo quantification of single-cell targeted optogenetic stimulation with a digital micro-mirror device
3. 学会等名 北米神経科学会（国際学会）
4. 発表年 2018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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------