

令和 4 年 5 月 24 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H01769

研究課題名（和文）柔軟な行動の予測と制御 -行動神経科学によるアプローチ-

研究課題名（英文）Neural circuit underlying flexible behavior in animals

研究代表者

小澤 貴明（Ozawa, Takaaki）

大阪大学・蛋白質研究所・助教

研究者番号：90625352

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,600,000円

研究成果の概要（和文）：実験動物において、音や時間的な手がかりに基づく報酬・罰の到来に対する予測課題を確立し、その柔軟な制御を司る生理学的・神経科学的なメカニズムに関する研究を行った。その結果、報酬と罰の予測に関与するモノアミン神経メカニズムが明らかにされると共に、時間に基づいた報酬予測に関連した生理指標としての瞳孔反応や、その制御に関与する神経回路が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

予測や期待とその柔軟な制御はヒトをヒトたらしめている重要な能力である。本研究は、この認知機能を司る神経メカニズムの一端を明らかにした点で、心理学・神経科学的に重要な意義を持つ。また、本研究で新たに明らかにされた神経メカニズムは、様々な認知機能障害に対する薬物治療の開発・発展に貢献する。

研究成果の概要（英文）：We investigated the psychophysiological and neuronal mechanisms underlying the regulation of the flexible expectations for the future reward or punishment. As a result, we revealed the involvement of dopaminergic mechanisms in the expectation for both reward and punishment. Furthermore, we found that the pupil reaction is a potential physiological measurement of a time-based reward expectation and that the limbic circuit is a key neural mechanism in the regulation of time perception.

研究分野：実験心理学

キーワード：予測 報酬 罰 時間

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

嬉しさや悲しさといった喜怒哀楽の情動を伴う経験を通して獲得した「予測」や「期待」は、我々が日々の暮らしを営んでいく上で最も基本的かつ重要な認知機能である。また、目まぐるしく移り変わっていく不確実な社会環境において、我々が社会で定められたルールや慣習を守りながら生活していくためには、その時々々の環境の変化に応じて、柔軟に行動を切り替える能力が不可欠である。我々は、様々な場面での予測と、その柔軟な切り替えによって、自らが置かれた状況における適切な意思決定を行っている。まず、我々は予測される出来事の価値によって行動を大きく変える。すなわち、好ましい結果が予測される場合は、接近行動が促され、忌まわしい結果が予測される場合には、回避行動が引き起こされる。また、結果が期待どおりでなかったような場合には、予測を修正する。さらに、我々は自らが置かれた状況に応じて様々な仕方で物事を予測する。すなわち、視覚や聴覚といった感覚入力をはじめとする手がかりを用いる場合もあれば、計時やタイミングなどの時間的な手がかりを用いる場合もある。

柔軟な行動と予測の実現には、脳内における様々な領域が特異的なタイミングで働くことが重要であると考えられている。しかし、従来の研究方法における方法・技術的な制約がその研究の進展を妨げていた。

2. 研究の目的

本研究では、まず、実験動物(げっ歯類)において、音や時間といった手がかりを用いた報酬と罰の到来の予測に基づいた行動が観察可能課題を確立する。次に、神経伝達物質のリアルタイム計測が可能なファイバーフォトメトリー法を用いて、報酬や罰の到来に対する予測と関連した神経伝達物質の変化について調べる。また、音手がかりを用いた予測場面や時間手がかりを用いた予測場面において、オプトジェネティクスと呼ばれる手法を用いた神経操作実験を行うことにより、予測を司る神経メカニズムについて調べる。

3. 研究の方法

すべての動物実験は、所属機関における動物実験委員会の承認のもと実施し、動物実験に関する指針に従った。

行動課題の確立：音手がかりに基づいた報酬予測課題では、空腹の頭部固定下の動物に対して、異なる高さの2つの音刺激のどちらかを提示した後、異なる確率(20%あるいは80%)で口元にある給餌スパウトから液体エサ報酬(コンデンスミルク)を与えた。動物がエサの提示に先行して示す予測的なスパウト舐め反応を指標として、報酬予測行動を評価した。罰予測課題の実施に先行して、自由行動下の空腹の動物に対して、レバーを押すとエサ報酬が得られるオペラント条件づけを訓練した。その後行われた、音手がかりに基づいた罰の予測課題では、自由行動下の動物に対して、異なる高さの2つの音刺激のどちらかを提示した後、特定の音の提示後のみ、微弱な電撃を与える分化条件づけ手続きを行った。罰を予測する音手がかりの提示中に認められる報酬獲得のためのレバー押し行動の減少を定量することで、罰予測行動を評価した。時間に基づいた報酬予測課題では、水制限を受けた頭部固定下の動物に対して、一定時間経過後に給水スパウトから水報酬を与えた。動物が水報酬の提示に先行して示す予測的なスパウト舐め反応を指標として、時間に基づいた報酬予測行動を評価した。

ファイバーフォトメトリー法による神経伝達物質イメージング：ウイルスベクターを用いて各脳領域に蛍光ドーパミンセンサーを発現させた。また、蛍光観察用のイメージングファイバーも同時に埋め込んだ。回復期間の後、予測課題遂行中の動物において、観察用のイメージングファイバーを通して励起光を照射、さらに放射光を測定することで、多点リアルタイムドーパミン計測を行った。

オプトジェネティクスによる神経活動操作：ウイルスベクターを用いて、各脳領域に光感受性タンパク質(ChR2、Arch)を発現させた。また、光照射用のファイバーも同時に埋め込んだ。回復期間の後、予測課題遂行中の動物において、特定のタイミングで脳領域に光を照射することで、標的細胞を活性化・不活性化させた。

時間に基づいた予測に関連した生理指標の探索：時間に基づいた報酬予測課題の遂行中に、小型ビデオカメラを用いて動物の瞳孔サイズの記録を行った。

4. 研究成果

音に基づいた報酬予測課題では、動物は2つの音手がかりを区別し、報酬確率の違いに基づいた予測的なスパウト舐め行動を示すことが観察された。また、罰予測課題においても、動物は罰と関連した音刺激の提示中においてのみ、報酬獲得のためのレバー押し行動の頻度を減少させた。さらに、時間に基づいた報酬予測課題では、動物は報酬が与えられるタイミングが近づくに

連れてスパウト舐め反応を増加させた。重要なことに、その後、水報酬を与えないで反応頻度のピークを検討する「ピーク法」を用いて解析を行ったところ、本来水報酬が与えられるタイミング付近でスパウト舐め反応のピークが観察された。以上の行動実験の結果から、本研究において、実験動物における報酬・罰の予測課題を確立することができたと考えられる。

頭部固定下の動物において、音手がかりに基づく報酬予測課題遂行中の動物の線条体から経時的にドーパミン記録を行った。すると、条件づけを繰り返すことにより、報酬予測確率の違いに基づいた報酬期待と関連したドーパミンの上昇が観察された。さらに、「エサ報酬の獲得」および「期待された報酬が得られなかった際」のドーパミン変化を解析したところ、学習依存的な報酬予測誤差様信号が観察された。また、罰予測課題遂行中の動物において、前頭前皮質・線条体・扁桃体からドーパミンの多点同時記録を行ったところ、それぞれの脳領域において、嫌悪事象の予測に応じた独自のドーパミン動態が観察された。一連の研究により、報酬および嫌悪刺激に対する予測と、それに基づく柔軟な行動選択に關与するドーパミン神経回路が明らかにされた。さらに、光遺伝学を用いて、中脳水道周囲灰白質を抑制したところ、罰予測学習の遂行が障害された。このことから、罰予測学習を制御する神経回路の一部が因果的に明らかにされた。

時間に基づいた報酬予測課題を遂行中の動物の瞳孔サイズ変化を解析したところ、報酬が与えられるタイミングが近づくにつれて、特徴的な瞳孔サイズの変化が生じることが観察された。このことから、瞳孔反応が時間知覚に關与する生理心理学的な指標として重要である可能性が考えられる。さらに、光遺伝学を用いた神経活動の操作実験を行うことにより、海馬の各領域やそれに対して入出力関係を持つ複数の脳領域の活動の変化が、時間知覚に基づく柔軟な報酬希求行動に關与している可能性を見出した。

本研究は、適切な行動課題、最先端の神経伝達物質測定法、神経活動操作法を駆使して、柔軟な予測行動を司る神経メカニズムの一端を明らかにした点で、心理学・神経科学的に重要な意義を持つ。また、本研究で新たに明らかにされた神経メカニズムは、様々な認知機能障害に対する薬物治療の開発・発展に貢献する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Ozawa T, Yamada K, Ichitani Y.	4. 巻 87
2. 論文標題 d-Cycloserine reverses scopolamine-induced object and place memory deficits in a spontaneous recognition paradigm in rats.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pharmacology Biochemistry and Behavior	6. 最初と最後の頁 172798-1727805
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.pbb.2019.172798.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Simmler LD, Ozawa T.	4. 巻 129
2. 論文標題 Neural circuits in goal-directed and habitual behavior: Implications for circuit dysfunction in obsessive-compulsive disorder.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 104464-104452
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuint.2019.104464.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 OZAWA Takaaki	4. 巻 38
2. 論文標題 An Introduction to Optogenetics: Novel Tools for Physiological Psychology Research	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Physiological Psychology and Psychophysiology	6. 最初と最後の頁 48 ~ 58
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5674/jjppp.2004si	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kim Il Hwan, Kim Namsoo, Kim Sunwhi, Toda Koji, Catavero Christina M., Courtland Jamie L., Yin Henry H., Soderling Scott H.	4. 巻 32
2. 論文標題 Dysregulation of the Synaptic Cytoskeleton in the PFC Drives Neural Circuit Pathology, Leading to Social Dysfunction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 107965 ~ 107965
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.celrep.2020.107965	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Yeh Li-Feng, Ozawa Takaaki, Johansen Joshua P.	4. 巻 14
2. 論文標題 Functional organization of the midbrain periaqueductal gray for regulating aversive memory formation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-021-00844-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Sakurai Koki, Itou Taichi, Morita Makiko, Kasahara Emiko, Moriyama Tetsuji, Macpherson Tom, Ozawa Takaaki, Miyamoto Yoichi, Yoneda Yoshihiro, Sekiyama Atsuo, Oka Masahiro, Hikida Takatoshi	4. 巻 16
2. 論文標題 Effects of Importin 1/KPNA1 deletion and adolescent social isolation stress on psychiatric disorder-associated behaviors in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0258364
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0258364	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ozawa Takaaki, Itokazu Tatsumi, Ichitani Yukio, Yamada Kazuo	4. 巻 41
2. 論文標題 Pharmacologically induced N methyl D aspartate receptor hypofunction impairs goal directed food seeking in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 526 ~ 531
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12209	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shimoda Shota, Ozawa Takaaki, Ichitani Yukio, Yamada Kazuo	4. 巻 16
2. 論文標題 Long-term associative memory in rats: Effects of familiarization period in object-place-context recognition test	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0254570
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0254570	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoshiatsu Aomine, Koki Sakurai, Tom Macpherson, Takaaki Ozawa, Yoichi Miyamoto, Yoshihiro Yoneda, Masahiro Oka and Takatoshi Hikida	4. 巻 -
2. 論文標題 Importin 3 (KPNA3) deficiency augments effortful reward-seeking behavior in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計42件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 Toda K., Yamamoto K., Yamada, K., Niki, Y., Nasukawa, D., Yatagai, S. & Ujihara, Y.
2. 発表標題 Reversal learning in head-fixed mice.
3. 学会等名 日本動物心理学会第80回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yatagai, S., Ujihara, Y., Niki, Y., Yamada, K., Sakurai, K. & Toda, K.
2. 発表標題 Effects of optogenetic manipulations of GABAergic neurons in the hippocampus on interval timing in head-fixed mice.
3. 学会等名 日本動物心理学会第80回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小澤貴明
2. 発表標題 脳内イメージングによる 多様なドーパミン神経伝達の解析
3. 学会等名 大阪大学蛋白質研究所セミナー「多様なドーパミン神経伝達から脳を探る」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuma Matsumoto, Tomohiro Shibata, Moe Nakamura, Macpherson Tom, Takatoshi Hikida, Takaaki Ozawa
2. 発表標題 Analysis of prefrontal dopamine release dynamics during reward expectation in mice.
3. 学会等名 日本動物心理学会 第81回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柴田 智弘, 小澤 貴明, 中村 萌, Macpherson Tom, 疋田 貴俊
2. 発表標題 マウスの報酬予測行動における線条体ドーパミン放出動態の解析
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会, CJK第1回国際会議 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村 萌, 小澤 貴明, 柴田 智弘, Macpherson Tom, 疋田 貴俊
2. 発表標題 聴覚性恐怖条件づけにおける線条体ドーパミン放出動態の解析
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会, CJK第1回国際会議 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hirakata, H., Yatagai, S., Yamada, K., Tamura, R., Nasukawa, D., Niki, Y., Ujihara, Y., & Toda, K.
2. 発表標題 Effects of optogenetic manipulations of GABAergic neurons in the lateral septum on the performance in open-field, real-time conditioned place preference, and delay conditioning tasks in mice.
3. 学会等名 日本動物心理学会第81回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Niki, Y., Ujihara, Y., Yatagai, S., Yamada, K. & Toda, K.
2. 発表標題 Modulation of the pupillary response in mice during the temporal conditioning task.
3. 学会等名 日本動物心理学会第81回大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 佐々木 努	4. 発行年 2021年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 215
3. 書名 もっとよくわかる！食と栄養のサイエンス	

〔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
研究 分担 者	兎田 幸司 (Toda Koji) (60794948)	慶應義塾大学・文学部(三田)・助教 (32612)	

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
---------	---------