

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K06953

研究課題名（和文）哺乳類の皮質下情動回路における運動発現機構の解明

研究課題名（英文）Unraveling the neuronal mechanism of motor control in the mammalian subcortical circuit

研究代表者

西丸 広史（Nishimaru, Hiroshi）

富山大学・学術研究部医学系・准教授

研究者番号：20302408

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、哺乳類の中樞神経系の情動関連領域において、感覚刺激によって生じた情動をボトムアップに運動出力に変換する神経メカニズムを明らかにすることを目的とした。前帯状皮質（Anterior cingulate cortex, ACC）は皮質下からの情動および運動の信号を統合していると想定されている。しかし、ACCニューロンがそれをどのように符号化しているのかは不明であった。本研究では、電気生理学的手法を用いて、マウスの報酬獲得課題中のACCニューロンの活動を記録・解析した。その結果、ACCのニューロンが運動と報酬に関連する情報を符号化し、報酬獲得の有無を表現していることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

情動は動物にとって、個体の生存と種の保存のためには欠かせないものであり、ヒトをはじめとする哺乳類の脳機能のなかでも最も重要なものの一つである。しかし、情動表出の際に運動発現を伴うことが多いが、そのメカニズムは不明であった。本研究の成果は、情動と運動の情報が脳内でどのように統合され、神経ネットワークで符号化され表現されているかを明らかにする上で、非常に重要なものである。また、この領域の異常が、うつ病や行動運動障害を伴う自閉症や注意欠陥多動性障害の病態に深く関わっていると考えられており、その神経メカニズムを解明する上でも貢献できると考えられる。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to elucidate the neural mechanisms that integrate emotions generated by sensory stimulation with motor output in emotion-related areas of the mammalian central nervous system. The anterior cingulate cortex (ACC) is postulated to integrate emotion and motor signals from subcortical circuits. However, it was unclear how ACC neurons encode these signals. We used electrophysiological techniques to record and analyze the activity of ACC neurons during a reward acquisition task in mice that requires locomotion. The results showed that ACC neurons encode information related to locomotion and reward information, and represent the result of the locomotor behavior (reward acquisition).

研究分野：神経生理学

キーワード：情動 運動 歩行 報酬

1. 研究開始当初の背景

情動は動物にとって、個体の生存と種の保存のためには欠かせないものであり、ヒトをはじめとする哺乳類の脳機能のなかでも最も重要なものの一つに数えられる。そのプロセスは、(a)感覚刺激の受容、(b)感覚刺激の価値評価と意味認知、(c)情動の表出の三つの過程からなる。このプロセスに関わる脳領域において、これまでに多くの研究が行われ、上記の(a)と(b)に関してはその基本原理が明らかになりつつある。一方で(b)から(c)に至る神経プロセスにおいて、1) どの領域のニューロン群が、2) どのような機能的な結合関係によって、3) どのような情報をコード（符号化）しているのか?という問いについては、依然として答えられていない部分が多い。ヒトでは、情動表出は喜怒哀楽などの主観的体験を伴うが、その現時点では、詳細な神経生理学的解析に必要な時間的分解能をもった侵襲的測定手法を用いることは困難である。そうした手法を用いることができる他のモデル動物では体の動き、すなわち運動が主なものの一つであり、これまでに視床下部や中脳の局所電気刺激により歩行運動など、異なる定型的な運動パターンが起こることが明らかになっているが、どの領域のどのような種類のニューロン群によって運動が選択・実行されているのかについては依然として大部分が明らかになっていない。以上の問いは我々の行動原理を探る上で非常に重要なものであると考えられる。私たちヒトを含めて動物は、報酬獲得を目的とした行動の際、過去の経験に基づいて、その報酬の価値と獲得に必要なエフォートのバランスを計算して行動することが知られている。神経科学研究の代表的な動物モデルであるマウスやラットなどの齧歯類を含む多くの哺乳類では、このような活動にはある場所から別の場所へ移動する必要があるため、移動行動（歩行運動）が伴うことが多い。歩行運動については、これまでに脳幹、や大脳基底核などの皮質下構造で多くの研究が進められている（Grillner and El Manira 2020）。しかし、感覚運動皮質と後部頭頂皮質を除けば、歩行運動を制御・調節する多くの大脳皮質領域の役割は未解明であった。

2. 研究の目的

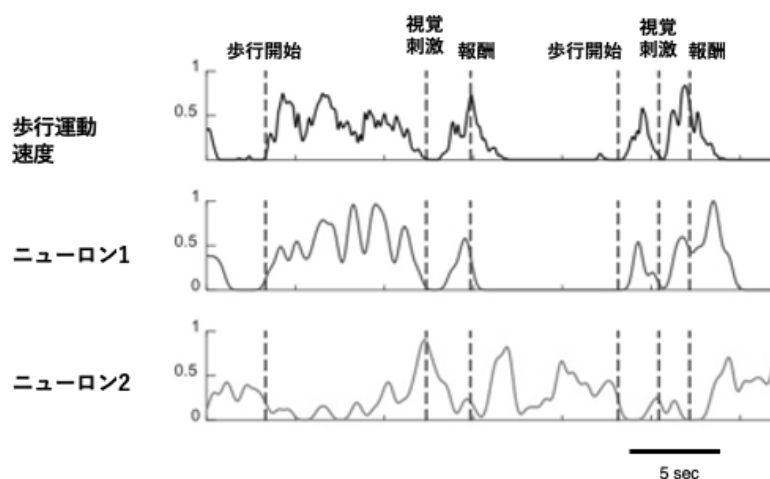
本研究では、哺乳類の中樞神経系の情動関連領域において、感覚刺激によって生じた情動をボトムアップに運動出力に変換する神経メカニズムを明らかにすることを目的とした。特に、視覚刺激をもとに、異なる運動を選択する行動課題を学習させたマウスにおいて脳の情動および運動関連領域のニューロン群の活動を測定・操作し、情動をコードした神経活動が運動の発現にどのように関与しているのかを明らかにすることを目指した。前頭前野や前帯状皮質（Anterior cingulate cortex, 以下 ACC）は、意思決定、報酬価値、さらには目的指向行動時の際の運動制御に関与していることが知られている（Fuster 2008）。特に、ACCは運動野と脊髄に出力しており、運動の発現と制御に重要な役割を担っていること示唆されている（Dum と Strick 1991）。さらに ACC は情動や報酬価値の情報処理に重要な扁桃体、側座核や腹側被蓋野と解剖学的、機能的に強く結びついており、ラットを用いた研究では、ACC の活動は報酬獲得のための目的指向行動中の情動や動機づけによって調節されることが示されている（Euston and McNaughton 2006; Cowen et al.2012）。以上のことから、ACC は情動に関する情報と、上記の運動関連領域からの信号を統合しているハブとしての役割を

担っていると想定されている。しかし、ACCニューロンが情動に基づいて運動とその結果を、状況の変化に応じてダイナミックに符号化しているのかは不明であった。本研究では、マウスを用いた自発的に運動を開始することが求められる報酬課題中のACCニューロンの活動を記録し解析することで、情動と運動の情報をいかに統合しているのかを調べた。

3. 研究の方法

まずマウスに 1)トレッドミルの上で、自発的に歩き出した後に一旦停止する（準備歩行）と、視覚刺激を二秒間提示される。2) キューとなる視覚刺激が提示されている間に、歩行を開始し、一秒間以上歩き続ける（報酬獲得歩行）と報酬（スクロース水）を獲得できる。3) 歩行を開始しなかった場合、開始しても歩行が一秒に満たなかった場合には報酬は獲得できない、という行動課題を学習させた。次に、この行動課題を遂行中に、歩行速度やなどの運動パラメータと、報酬獲得回数などの行動課題遂行パフォーマンスに関連したパラメータを測定記録した。それと同時に、ACCに慢性的に埋め込んだテトロッド電極を用いて、多数のニューロンの活動を同時に測定・記録した(図1)。

図1



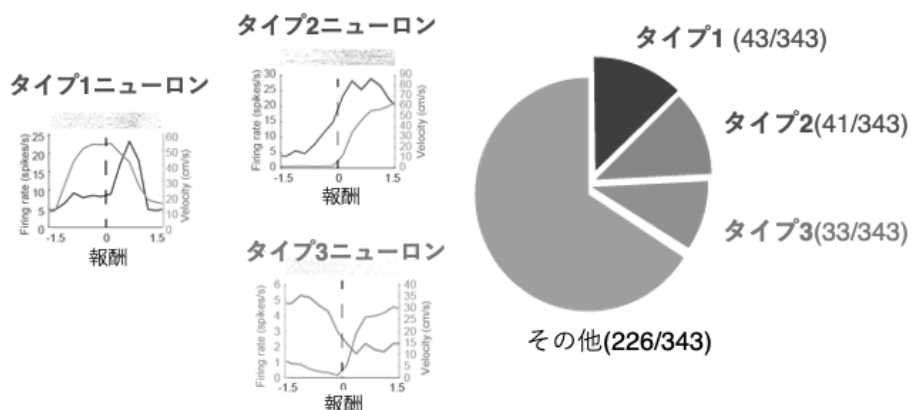
得られたデータをもとに、行動のパフォーマンスや、行動課題の鍵となるイベント（歩行運動の開始と終了、視覚的手がかりの提示、報酬の獲得）のタイミングと記録された個々のニューロンおよび全てのニューロンの関連を調べた。

4. 研究成果

以下の結果が明らかになった。

- 1) 行動パフォーマンスでは、報酬を獲得した試行と報酬獲得に失敗した試行の間で、視覚刺激に対する反応潜時や歩行速度には有意な差は見られなかったが、先行する試行で報酬を得た場合の方が、得られなかった場合に比べて次の試行が開始するまでの時間的間隔が有意に短かった。また、報酬を獲得できた試行では、準備歩行の時間が有意に短かった。この結果は報酬獲得の有無が行動パフォーマンスに影響を及ぼしていることが示唆された。

図2



- 2) AACで記録された343個のニューロンのうち、40%以上(143個)のニューロンが行動課題の重要なイベント(運動開始と終了、および報酬に関連する情報)を符号化していた。このうち、報酬獲得の前後に有意に活動が変化したニューロン(23.6%、81/343、タイプ1ニューロン)、マウスが準備歩行を開始したときに発火率が有意に上昇したものの(10.0%、36/343、タイプ2ニューロン、そして準備歩行を開始したときに発火率が有意に低下したものが26個(7.6%、26/343、タイプ3ニューロン)あった(図2)。この結果は、ACCには運動課題の重要な要素(準備運動、報酬運動、報酬)をコード化するニューロンが存在することを示している。
- 3) 上記のニューロンのうち、直前の試行の結果(報酬を受け取ったかどうか)で発火率が有意に異なっていたものが見られた(タイプ1の32.1%、タイプ2の22.2%、タイプ3の26.9%、その他のニューロンの27.0%)。この結果は、直前の歩行運動をともなう行動の結果(報酬の有無)が現在行っている歩行運動中のACCニューロンの活動を修飾していることを示唆していた。
- 4) また、タイプ1の35.8%、タイプ2の66.7%、タイプ3の76.9%のニューロン、その他のニューロンの42.5%が、結果として報酬を得ることになる試行と結果として報酬を得られない試行の間で発火率が異なっていた。この結果は、遂行中の歩行運動の際のACCニューロンの活動が報酬獲得の有無と関連している可能性を示唆していた。
- 5) 最近Kobakらによって開発された、特定の課題パラメータを分離しつつ次元縮約をおこなうことができる主成分分析の変法(demixed principal component analysis, dPCA, Kobak et al.2016)を用いて、記録された343個すべてのACCニューロンが集団として表現している情報を解析したところ、行動課題遂行中の歩行速度の時間経過に関連した主成分、視覚刺激に関連した成分、そして過去と現在の行動の結果(報酬の有無)と関連した主成分を分離することができた。これらの結果は、ACCニューロンが集団として、課題遂行中の歩行運動の開始と終了のタイミング、および過去と現在の行動結果を符号化していることを示唆している。

参考文献：

Cowen, S. L., Davis, G. A., and Nitz, D. A. (2012). Anterior cingulate neurons in the rat map anticipated effort and reward to their associated action sequences. *Journal of Neurophysiology* 107, 2393–2407. doi:10.1152/jn.01012.2011

Dum, R. P., and Strick, P. L. (1991). The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J. Neurosci.* 11, 667–689. doi:10.1523/JNEUROSCI.11-03-00667.1991.

Euston, D. R., and McNaughton, B. L. (2006). Apparent encoding of sequential context in rat medial prefrontal cortex is accounted for by behavioral variability. *J. Neurosci.* 26, 13143–13155. doi:10.1523/JNEUROSCI.3803-06.2006.

Fuster (2015). *The Prefrontal Cortex - 5th Edition*. New York: Academic Press

Grillner, S., and El Manira, A. (2020). Current Principles of Motor Control, with Special Reference to Vertebrate Locomotion. *Physiological Reviews* 100, 271–320. doi:10.1152/physrev.00015.2019.

Kobak, D., Brendel, W., Constantinidis, C., Feierstein, C. E., Kepecs, A., Mainen, Z. F., et al. (2016). Demixed principal component analysis of neural population data. *eLife* 5, e10989. doi:10.7554/eLife.10989.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Sachuriga, Nishimaru Hiroshi, Takamura Yusaku, Matsumoto Jumpei, Ferreira Pereira de Araujo Mariana, Ono Taketoshi, Nishijo Hisao	4. 巻 15
2. 論文標題 Neuronal Representation of Locomotion During Motivated Behavior in the Mouse Anterior Cingulate Cortex	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Systems Neuroscience	6. 最初と最後の頁 655110
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnsys.2021.655110	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

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 西丸 広史, Sachuriga, 高村 雄策, 松本 惇平, 小野 武年, 西条 寿夫
2. 発表標題 マウス前帯状皮質ニューロンにおける報酬獲得行動の際の歩行運動の情報表現
3. 学会等名 第43回日本神経科学学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西丸 広史
2. 発表標題 マウス背内側前頭前野における目的指向的歩行運動の情報の符号化
3. 学会等名 第98回日本生理学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroshi Nishimaru, Sachuriga, Yusaku Takamura, Jumpei Matsumoto, Taketoshi Ono, Hisao Nishijo,
2. 発表標題 行動課題のパフォーマンスに関連したマウス前帯状皮質ニューロン活動の解析
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020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		
ブラジル	Federal University of Espirito Santo		