

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 19 日現在

機関番号：24402

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K20074

研究課題名（和文）知覚運動学習中に線条体の局所領域間で生じる機能変化と情報表現の解明

研究課題名（英文）Functional shifts and neural representations between striatal subregions during sensory-motor learning

研究代表者

瀬戸川 将（Setogawa, Susumu）

大阪市立大学・大学院医学研究科・特任助教

研究者番号：30760508

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）：我々は、先行研究にて知覚運動学習中に前部線条体と後部線条体が関与することを見出した。本研究では、薬理学的実験により、小動物脳機能イメージング法により特定した前部・後部線条体と知覚運動に対する学習機能の間に因果関係があることを明らかにした。更に、大規模神経活動記録法を用いて学習中における線条体2領域の情報処理の違いを調べ、前部線条体では行動結果を表象するニューロンタイプが多く存在し、後部線条体では刺激-反応応答に関わる情報を持つニューロンタイプの割合が学習に応じて増加することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

先行研究では、線条体の前方部における可塑性が知覚運動学習において重要な役割を果たしていると考えられてきた。一方、本研究では、線条体の前部と後部が知覚運動学習の異なる学習段階において機能することが重要であることを新たに発見した。この成果は、大脳基底核における学習メカニズムの更なる理解に貢献する。

研究成果の概要（英文）：In our previous study, we showed that anterior and posterior striatal regions are involved during sensorimotor learning. In this study, we used pharmacological experiments to identify the causal relationship between the anterior/posterior regions which was previously identified by the small animal neuroimaging techniques and the function for sensorimotor learning. In addition, we used multi-unit recordings to examine differences in information processing between the two striatal regions during the learning. We found that the anterior striatum has more neuron types that represent behavioral outcomes, whereas the posterior striatum has a greater proportion of neuron types with information related to stimulus-response responses.

研究分野：スポーツ科学

キーワード：大脳基底核 線条体 手続き記憶 知覚運動学習

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

球技スポーツの熟達には、知覚情報を手掛かりに適切な行動を選択し、目的に合う動作を実行する能力が必要不可欠である。しかしながら、運動技能の獲得能力には個人差があり、場合によっては獲得自体が困難な場合もある。この学習困難性は、運動に対する動機づけを低下させ、結果的に運動嫌いをつくる原因の一つになると考えられている。この問題を根本的に解決するためには、新規のトレーニング法や言語教示法など様々な運動学習指導法の開発だけでなく、学習困難性の原因となる神経生理学的メカニズムの解明を目指す基礎研究の推進が急務である。

我々は、これまで小動物脳機能イメージング法を用いた新規の実験系の確立に従事し、“感覚情報をもとにした適切な行動の選択・実行を学習(知覚運動学習)する際の大脳基底核・線条体にて生じる神経可塑性”について研究を進めてきた。その中で、ラットが音情報をもとに適切な行動選択を獲得する課題において、線条体前部(aDLS)の神経活動が学習初期に増加し、後部(pVLS)の活動が学習後期に増加することを発見した。この結果から我々は、線条体と運動学習に関する多くの先行研究にて支持される“線条体の前方部に位置する機能的な神経回路の変化が学習に重要である”という仮説とは異なり、線条体の前部・後部が、それぞれ異なる学習段階において機能することが知覚運動学習の達成に必要であるという独自の仮説を提案するに至った。本研究では、前述の仮説を実証するために、小動物脳機能イメージング研究により発見した線条体の前・後部領域を対象とした薬理的破壊実験および大規模神経活動記録実験を行った。

## 2. 研究の目的

本研究では、小動物脳機能イメージング法により特定した aDLS および pVLS と知覚運動における学習機能の因果関係を明らかにする。更に、電気生理学的手法を用いて、知覚運動学習中における線条体 2 領域の情報処理の違いについて検討する。

## 3. 研究の方法

### 薬理的破壊実験による線条体前部・後部と学習機能における因果関係の検討

実験は野生型ラット (Long-Evans rats) を用いた。また、行動課題は聴覚弁別課題を用いた。aDLSあるいはpVLSの慢性的破壊にはイボテン酸を用いた。具体的には、実験開始1週間前にイボテン酸溶液を線条体に微量注入し、神経細胞を破壊した。その後、ラットが手術より回復したことを確認した後に行動実験を開始し、学習行動(学習速度、行動パターン)に対する影響を調べた。実験終了後、免疫組織化学法 (NeuN染色) により破壊部位を同定した。

### 大規模神経活動記録法を用いた線条体前部・後部における情報処理機構の解明

実験は野生型ラット (Long-Evans rats) を用いた。また、行動課題は聴覚弁別課題を用いた。神経活動記録は、Neuronexas 社のシリコンプローブ (Buzaki 64spL) を用いて実施した。具体的には、聴覚弁別課題の訓練開始 1 週間前に左半球の aDLS および pVLS にシリコンプローブを設置した。ラットが手術より回復したことを確認した後に、記録実験を開始した。実験終了後、免疫組織化学法 (DAPI および TH 染色) により記録部位を正確に同定した。神経活動は、Kilosort、Phy、KlusterKwik を用いて検出し、行動課題中の神経応答の解析を行った。

#### 4. 研究成果

小動物脳機能イメージングにより同定した線条体の活動変化が、実際に知覚運動学習に関与しているかどうかを調べるため、ラットの aDLS あるいは pVLS にイボテン酸 (IBO) またはコントロール (PBS) 溶液を注射し、行動試験を実施した。聴覚弁別課題開始前に実施した単一レバー押しの回数は、aDLS および pVLS への PBS 投与群と IBO 投与群の間で差は認められなかった。一方で、弁別学習では aDLS および pVLS への IBO 注入群において、PBS 注入群よりも正答率の上昇が遅延することが明かとなった。また、aDLS 破壊群では弁別学習課題中の反応時間は変化しなかったが、pVLS 破壊群では慢性的な反応時間の遅延が生じた。一方で、オMISSION率や反応バイアスは、破壊群と対照群との間で同様であった。これらの結果は、聴覚識別学習の獲得には aDLS と pVLS が必要であることを示している。

知覚運動課題中の線条体領域における情報処理機能に関して、マルチユニット記録法を用いて調べた。4 日間レバー押し課題を行った後、14 日間の聴覚弁別課題を行った。我々は、トレーニング期間中の正答率変化にシグモイド関数をフィッティングし、初期、中期、後期に対応する 3 つのグループに分類した (2~3 sessions / group)。グループ化された各学習段階の成功率は、初期、中期、後期でそれぞれ  $52.7 \pm 0.8\%$ 、 $61.6 \pm 0.7\%$ 、 $86.1 \pm 1.6\%$  (Mean  $\pm$  S.E.M.) と有意に増加した。一方で、反応時間、オMISSION率、反応バイアスは学習段階の間で変化しなかった。行動実験後に電極位置を確認し、記録部位が aDLS または pVLS 内に局在することを確認した。本実験では、aDLS と pVLS から、それぞれ 1,062 個と 423 個のニューロンを記録した。また、本研究では線条体において主要なニューロンである中型有棘細胞 (Medium spiny neuron (MSN)、aDLS と pVLS についてそれぞれ 1,019 と 387 ニューロン) に関して解析を行った。記録した MSNs の平均発火率は aDLS と pVLS において差は認められなかった。本実験では、まず聴覚弁別課題中に生じる行動を音とレバー押しの組み合わせによって 4 種類の試行に分類し、スパイクデータの解析を行った ((1)高頻度音/右レバー押し(HR)と低頻度音/左レバー押し(LL)が正解、(3)低頻度音/右レバー押し(LR)と高頻度音/左レバー押し(HL)が誤答)。その後、課題に関連するニューロンを同定するために、ベースライン発火頻度と聴覚刺激呈示、レバー押し、報酬呈示タイミング周辺の発火頻度を比較した。本実験では HR トライアルにおける課題関連ニューロンを中心に解析を実施した。

その結果、aDLS の報酬提示のタイミングにて発火頻度を上昇させるタイプのニューロンは、右レバー押しに対する行動の結果 (正解、不正解) に応じて神経活動を変化させることが明らかとなった。また、このニューロンは左レバーを押す際には発火頻度の変化を示さなかった。一方で、pVLS の報酬提示のタイミングにて発火頻度を上昇させるタイプのニューロンは、行動の結果 (正解、不正解) に応じた神経活動変化を示さなかった。更に、aDLS の行動結果を示すニューロンの数は学習の進行に伴い減少した。次に音刺激とレバー押しの周辺で発火頻度が上昇するタイプのニューロンに関して調べたところ、pVLS において発火頻度が増加するニューロンが多く検出されることが明らかとなった。この発火パターンは、先行研究の結果を踏まえると、刺激 - 反応応答に関与していると考えられる。また、この活動と同様のパターンを示すニューロンは、aDLS からは検出されなかった。更に、pVLS における音刺激とレバー押しの周辺で発火頻度が上昇するタイプのニューロンは、学習進行に応じて細胞数が増加することが明らかとなった。これらの結果は、聴覚弁別行動の獲得時に aDLS と pVLS が異なる役割を担っていることを示唆している。

本研究では、薬理的破壊実験により aDLS および pVLS が知覚運動の学習に必須であることを明らかにした。更に、電気生理学的実験により、aDLS と pVLS が知覚運動学習の過程で

異なる情報処理を行っていることを明らかにした。今後は、本実験にて特定した課題に関連する神経活動が、どのように知覚運動学習に貢献するか解明をする予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 瀬戸川将、小林和人
2. 発表標題 認知・運動スキルの獲得を支える大脳基底核の神経回路シフト
3. 学会等名 日本体力医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 瀬戸川 将
2. 発表標題 弁別行動の獲得過程における線条体局所領域間の機能シフト
3. 学会等名 生理研研究会「行動の多様性を支える神経基盤とその動作様式の解明」（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Setogawa S, Okauchi T, Hu D, Sakayori N, Shigeta M, Hikishima K, Onoe H, Cui YL, Kobayashi K
2. 発表標題 Different function of striatal sub-regions during acquisition of the auditory discrimination task
3. 学会等名 Neuroscience2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sakayori N, Higuchi O, Fukabori R, Iguchi Y, Setogawa S, Eitsuka T, Miyazawa T, Kobayashi K
2. 発表標題 Innately induced palatable feeding by dietary imbalance of essential fatty acids
3. 学会等名 Neuroscience2019
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 真鍋清則、柳原大、瀬戸川将、大槻暁、川手洋幸、渡邊裕文、鈴木三央、立松さゆり、中澤優子、三浦教一、森高良樹、藤井崇典、金子断行、砂古口雅子	4. 発行年 2022年
2. 出版社 市村出版	5. 総ページ数 380
3. 書名 姿勢・運動制御と運動学習理論に基づく機能的活動	

〔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
---------	---------