

令和 5 年 6 月 11 日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K15942

研究課題名（和文）ゼブラフィッシュの予測に基づいた意思決定における大脳皮質-基底核回路の機能の解明

研究課題名（英文）Functional analysis of cortico-basal ganglia circuit for prediction and decision-making in adult zebrafish

研究代表者

谷本 悠生（Tanimoto, Yuki）

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・研究員

研究者番号：80815184

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000 円

研究成果の概要（和文）：動物は絶えず変化する周囲の状況に応じて適切な意思決定を行う。本研究ではゼブラフィッシュのコンパクトな大脳皮質-基底核回路を活かして、予測に基づいた意思決定中の神経活動を計測した。その結果、線条体では学習依存的な予測情報の出現が、淡蒼球の出力細胞ではそれらの予測情報が統合された活動が生じることが確認された。これらの結果と所属研究室で過去に得られた結果を統合的に解釈し、大脳基底核が大脳皮質を不安定化させることで行動状態を遷移させ、最終的に魚を到達すべき適切な状況下へ導くことのできる神経回路モデルを作成した。以上の成果により、脊椎動物の大脳皮質-基底核回路の基本的な計算原理を提唱した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大脳皮質-基底核回路はヒトにおいても学習や意思決定に関与しており、その障害はパーキンソン病、ハンチントン病、様々な依存症などを引き起こす。理論神経科学的研究からは、大脳皮質-基底核回路は強化学習と、強化学習により学習された行動の誘起を行うとされているが、その計算原理が神経回路としてどのように実装されているかについては未だ不明な点が多い。本研究では、シンプルな魚の大脳皮質-基底核回路の包括的な神経活動のイメージング結果をもとに、この回路がどのように予測性の情報を学習依存的に獲得し、全体としてどのように機能することで最終的に適切な行動を引き起こすのかをモデル化したという学術的意義がある。

研究成果の概要（英文）：Animals make appropriate decisions according to their surrounding environment. In this study, we used the compact cortico-basal ganglia circuit of adult zebrafish to image neural activity during prediction-based decision-making. We confirmed that learning-dependent predictive information appeared in the striatum, and that these predictive information were integrated in the output neurons in the zebrafish globus pallidus internus. Based on these results and ones previously obtained in our laboratory, we propose a computational model where the basal ganglia output destabilizes the cerebral cortex for transition of the behavioral states, which leads the fish to a learned appropriate sensory situation. This model provides a basic computational principle of the vertebrate cortico-basal ganglia circuit.

研究分野：神経科学

キーワード：ゼブラフィッシュ 意思決定 大脳基底核 カルシウムイメージング

1. 研究開始当初の背景

所属研究室では近年、仮想空間で Go/No-go 課題中のゼブラフィッシュの終脳を大規模に Ca^{2+} イメージングする実験系を確立した(参考文献)。この課題では、魚は青色領域に留まると電気ショックによる罰を受けるので、次第に Go 課題開始時に青色領域に置かれると赤色領域へと移動して罰を回避するようになる。これを学習した魚の大脳皮質相当領域からは、視野の流れ・赤などルールに基づいた到達すべき状況と、知覚される現在の状況との誤差をコードする活動が複数発見された。実際に仮想空間への視覚フィードバックをなくし、期待される視野の流れ・赤などを見られなくすると(open-loop 条件)、これらの誤差は増大し持続的に活動した。以上から、学習後の魚はルールに基づいた到達すべき状況の予測と、現在の状況との予測誤差を計算していることが判明した。

2. 研究の目的

動物は絶えず変化する周囲の状況に応じて、適切な行動を選択するために意思決定を行う。これまで意思決定においては、線条体や海馬、扁桃体などに蓄積された過去の経験によって適切な行動が引き起こされる仕組みが研究されてきた。一方、動物は過去に経験した状況だけでなく、未知の状況においても到達すべき状況を予測し、適切な行動を選択することができる。この予測に基づいた意思決定は、我々ヒトの精神活動においても根幹をなす脳機能の一つであるが、その生物学的メカニズムは殆ど分かっていない。本研究では、ゼブラフィッシュのコンパクトな大脳皮質-基底核回路に先端的なイメージング・光遺伝学技術を適用し、予測に基づいた意思決定中の神経活動を計測・操作することで、予測情報が統合され適切な行動選択に反映される神経回路機構の解明を目指す。

3. 研究の方法

大脳皮質の活動を行動に反映する経路として、大脳基底核が考えられる。ゼブラフィッシュ終脳では大脳皮質、線条体、淡蒼球の各相当領域が約 $500\mu\text{m}$ 以内に近接しており、予測誤差最小化の計算原理を Ca^{2+} イメージングや光遺伝学により網羅的に解明できる可能性を秘めている。研究課題開始前の予備的結果から、ゼブラフィッシュの淡蒼球には淡蒼球外節マーカーの Nkx2.1b 陽性細胞に加え、 Npy 陽性の抑制性細胞が存在し、この細胞は線条体の直接路から投射を受けるため淡蒼球内節に相当すると考えられた。さらに、この Npy 陽性細胞は大脳皮質全体に直接投射していた。この投射の軸索末端は学習後には Go 課題開始時に活性化するようになり、さらに Open-loop 条件では活動が増強された。この結果は淡蒼球内節が大脳皮質相当領域同様に予測誤差をコードしているという条件を満たしている。本研究課題では、この淡蒼球内節の大脳皮質への情報出力の機能について、以下の仮説を立てた。

- ・淡蒼球内節は間接路を介して大脳皮質の複数の予測誤差を受容し、それらを統合するインテグレーターとして働く。
- ・淡蒼球内節から出力された統合された予測誤差の情報は、大脳皮質で実行中の行動を他の行動に切り替わり易くすることで、各予測誤差を最小化する行動を引き起こす。

仮説が正しいければ、予測誤差を高くして淡蒼球内節の活動を上げる行動は、大脳皮質によって速やかに他の行動に切り替えられる。反対に、予測誤差を低くして淡蒼球内節の活動を下げる行動は相対的に維持される。これにより、予測誤差をより小さくする行動が選択され、やがてゴールに辿り着くと考えた。この可能性を実験的に検証する。

4. 研究成果

初年度においては、この淡蒼球内節に相当する細胞の活動を制御している上流の神経核と考えられる、線条体の直接路・間接路細胞が仮想空間での Go/No-go 課題学習中にどのような活動を示すかをカルシウムイメージングにより計測した。このタスクでは、ゼブラフィッシュは仮想空間において青色領域に留まると電気ショックによる罰を受け、赤色領域に留まると罰を免れるという経験を繰り返すと、そのルールを学習して青色領域に置かれると事前に赤色領域へと回避するようになる。線条体は終脳の深い部分にあり、これまでは麻酔下で頭蓋骨を取り除かなければイメージングできなかったが、より強く遺伝的カルシウム指示薬を発現する系統を作成し頭蓋骨とイメージング面を水平に撮影することで、仮想空間において学習中の線条体活動の計測を可能にした。以上の成果により、ゼブラフィッシュの線条体の学習中の活動パターンの変化を初めて計測することに成功した。以上から、この淡蒼球内節に相当する細胞の活動を制御

している上流の神経核である線条体の直接路・間接路細胞が仮想空間での Go/No-go 課題学習中にどのような活動を示すかをカルシウムイメージングにより計測する方法を確立した。

2 年度目においては、線条体直接路・間接路のイメージング実験を継続および統計的な解析を行い、学習依存的なクラスター活動の変化を計測することに成功した。さらに、淡蒼球内節、線条体の直接路・間接路細胞に加えて、所属研究室で過去に計測された大脳皮質相当領域のイメージング結果を統合的に解釈し、ゼブラフィッシュの大脳皮質－基底核回路が全体としてどのような計算を行い、最終的に特定の状況下で適切な予測や行動をとることができるかの神経回路モデルを検討した。その結果、ゼブラフィッシュの淡蒼球内節に相当する細胞から大脳皮質への情報出力においては、線条体で学習依存的に表現される「青は危険である」「青のなかに居るのに、期待される視野の流れが得られていないという予測誤差」などの予測性の情報が、1 つの値に統合されて出力されていることが示唆された。

3 年度目においては、2 年度目に引き続き、これまでに得られた大脳皮質、線条体の直接路・間接路細胞、淡蒼球内節のタスク中の活動パターンを統合的に解釈し、神経回路モデルの検討を行った。その結果、ゼブラフィッシュの大脳基底核が統合された予測誤差の情報に基づいて大脳皮質を不安定化させ、行動状態を望ましい視覚的フィードバックが得られるまでアップデートすることで適切に遷移させ、最終的に魚を目標とするゴールの状況下へ導くことのできる神経回路モデルを作成した。以上の成果により、脊椎動物の大脳皮質－基底核回路が、適切な到達すべき状況の予測と、それに基づいた行動選択を行う基本的な計算原理を提唱した。

参考文献:

Zebrafish capable of generating future state prediction error show improved active avoidance behavior in virtual reality

Makio Torigoe, Tanvir Islam, Hisaya Kakinuma, Chi Chung Alan Fung, Takuya Isomura, Hideaki Shimazaki, Tazu Aoki, Tomoki Fukai, Hitoshi Okamoto

Nature Communications 12(1) 2021 年 12 月

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 0件 / うち国際学会 0件）

1 . 発表者名 Yuki Tanimoto, Makio Torigoe, Islam Tanvir, Ryo Aoki, Toshiyuki Shiraki, Hisaya Kakinuma, Hitoshi Okamoto
2 . 発表標題 Learning of value information by the basal ganglia circuit in goal-directed behavior of adult zebrafish
3 . 学会等名 第44回日本神経科学大会
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Yuki Tanimoto, Makio Torigoe, Islam Tanvir, Ryo Aoki, Toshiyuki Shiraki, Hisaya Kakinuma, Hitoshi Okamoto
2 . 発表標題 Learning of value information by the basal ganglia circuit in goal-directed behavior of adult zebrafish
3 . 学会等名 The 27th Japanese Medaka and Zebrafish Meeting
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 谷本悠生, 鳥越万紀夫, イスラム タンビル, 青木亮, 柿沼久哉, 岡本仁
2 . 発表標題 意思決定中のゼブラフィッシュの大脳基底核－皮質経路は正と負の報酬予測値をコードする
3 . 学会等名 第43回日本神経科学大会
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 Yuki Tanimoto, Makio Torigoe, Tanvir Islam, Ryo Aoki, Hisaya Kakinuma, Hitoshi Okamoto
2 . 発表標題 Basal ganglia output to cortex bi-directionally encodes positive and negative values for goal-directed behavior in adult zebrafish
3 . 学会等名 11th Zebrafish Meeting 2020
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
---------	---------