

令和 4 年 5 月 13 日現在

機関番号：12601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K23339

研究課題名(和文)モデルベース行動選択の神経回路基盤の解明

研究課題名(英文)Neural substrate of model-based action selection

研究代表者

船水 章大(Funamizu, Akihiro)

東京大学・定量生命科学研究所・講師

研究者番号：20724397

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトや動物は、過去の経験から習慣的に行動を決めるだけではない。与えられた感覚情報と経験から、現在の状況を推定し、目的志向的に柔軟に行動を決定する。本研究は、目的志向行動の神経基盤解明に向けて、マウスの行動課題である状態推定課題を実施した。この課題時に、マウスの神経活動を光遺伝学で操作し、行動決定に寄与する脳領域を検証した。制御理論での行動モデル化の結果、マウスの選択行動が、単純なモデルフリー戦略ではないことを確かめた。また、光遺伝学での神経活動抑制で、前外側運動皮質がマウスの行動選択に寄与することを確かめた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、ヒトや動物の習慣的・本能的な行動ではなく、目的志向の複雑な行動選択時の脳機能をマウスで検証した。本研究は、まず、最先端の遺伝子改変技術を活用できるマウスで、目的志向行動の神経基盤を検証可能なことを示す。今後の詳細な神経基盤解明につながる。また、本研究は、前外側運動皮質の行動選択への寄与を確認した。本研究は将来、脳の意思決定機構を反映した脳型人工知能の構築や、意思決定に変調を伴う脳疾患の基礎的理解につながる。

研究成果の概要(英文)：Humans and animals decide behavior not only based on past experiences (i.e., habit), but also make choices by estimating a current context from sensory inputs and experiences. This context-dependent complex behavior is known as a goal-directed behavior. To investigate the neural substrate of goal-directed behavior, our study proposed a context-estimation behavioral task in mice. During the task, we opto-genetically inactivated the neural activity of mouse dorsal cortex, and found that the anterior lateral motor cortex (ALM) was involved in selecting the left or right spout.

研究分野：ニューロAI

キーワード：強化学習 機械学習 マウス 光遺伝学

### 1. 研究開始当初の背景

ヒトや動物は、過去の経験から習慣的に行動を決めるだけではない。与えられた感覚情報と経験から、現在の状況を推定し、目的志向的に柔軟に行動を決定する。この目的志向行動は、工学分野ではモデルベース戦略に分類される。これまでの神経科学研究の多くは、モデルフリー行動に注目してきた (Schultz et al, Science, 1997)。一方、モデルベース行動の神経科学研究は、主にヒトで実施された (Daw et al, Neuron, 2011)。ヒト研究では、実験手技の制約上、神経基盤の詳細な検証が難しい。げっ歯類での神経基盤研究も始まってきているが (Miller et al, Nature Neuroscience, 2017; Akam et al, Neuron, 2020)、モデルベース行動の詳細な神経基盤は、未だわかっていない。

モデルベース戦略では、(1) 現在の状況・状態を、感覚刺激や自らの運動・状態遷移確率から推定し、(2) 状態に適した行動を選択する必要がある。申請者はこれまで、ベイズ推定に基づく状態推定の神経基盤を、マウスで解明した (Funamizu et al, Nature Neuroscience, 2016)。この研究は、モデルベース行動の一部である状態推定に (1)、大脳新皮質の頭頂葉が寄与することを示した。そこで本研究では、(i) 大脳新皮質全体の各領野で、モデルベース戦略との関係を検証する。(ii) 状態推定だけでなく、推定後の行動選択に寄与する領野を同定する。これらの目的の達成に向けて、本研究は、光遺伝学用のレーザー走査型顕微鏡をマウスで用いる (Pinto et al, Neuron 2019)。モデルベース行動の必要な行動課題をマウスで実施し、光遺伝学とレーザー走査型顕微鏡で、大脳新皮質の各領野の活動を選択的に抑制する。モデルベース戦略に必須な領野を同定する。

### 2. 研究の目的

本研究は、大脳新皮質に注目し、モデルベース型行動選択の神経基盤を検証する。マウスのモデルベース型の行動実験と神経活動操作を用いる。

### 3. 研究の方法

モデルベース行動の神経基盤解明に向けて、マウスの行動実験「状態推定課題」を開発した。この課題では、まず、野生型マウス (CBA/J mouse) を用いた。頭部を固定したマウスをトレッドミル上に設置した。マウスは、音の周波数に応じて左右のスパウトを舐めることで、報酬のスクロース水を得た (図 1A)。具体的には、低周波数の音刺激では、左スパウト選択で、マウスに報酬を提示した。高周波数音では、右スパウト選択で、報酬を提示した。同課題では、現在の試行での音周波数が、直前試行の音周波数に依存する。音周波数の試行間での遷移確率を  $p$  とすると、 $p$  が 0.8 の場合、音周波数は 80% の確率で切り替わる。この場合、直前の経験に基づいて行動を決定するモデルフリー戦略では、行動を最適化できない。モデルベース戦略で状態遷移を推定し、行動を決定する必要がある。本研究は、この  $p = 0.8$  の状態遷移課題を野生型マウスで実施した。

次に、状態推定課題時での大脳新皮質の神経活動操作に向けて、光遺伝学用のレーザー走査型顕微鏡を構築した (Pinto et al, Neuron 2019)。顕微鏡は、2つのガルバノミラーの角度を操作することで、青色レーザーを所望の脳領野に照射できる。抑制性細胞に ChR2 を発現した遺伝子改変マウス (VGat-ChR2 mouse) を用いることで、背側皮質の任意の領野を、任意の時刻に抑制できる。本研究は、レーザー操作型顕微鏡を、Thorlabs 部品やカメラレンズで構築した。既製品を購入するよりも、安価・高性能に構築できる。今後、本研究の成果を公表後、顕微鏡の設計方法も公開し、日本の神経科学の発展に貢献したい。

遺伝子改変マウス (VGat-ChR2 mouse) では、 $p = 0.5$  の状態推定課題を実施した。同課題時に、レーザー操作型顕微鏡で、背側皮質の各領野を抑制し、各領野とモデルベース戦略の関係を検証した。

### 4. 研究成果

野生型マウスで、遷移確率  $p = 0.8$  の状態推定課題を実施した。マウスは音周波数に応じて左右のスパウトを舐め分けた。また、遷移確率に応じて、行動をバイアスさせる

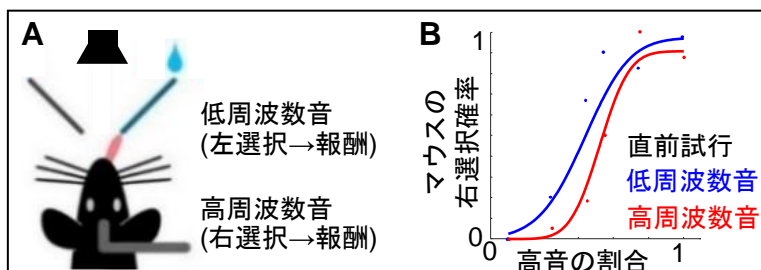


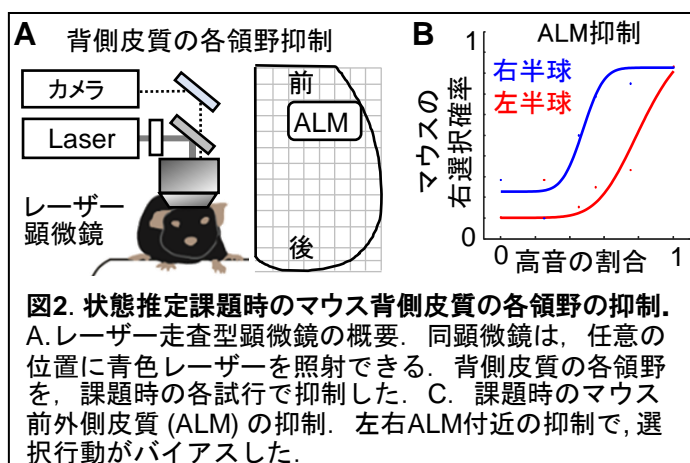
図1. 状態推定課題時のマウスの選択行動。A. 行動課題の概要。マウスは、音周波数に応じた左右スパウトの選択で、報酬の水を得た。B. 適応行動。マウスは、直前試行の音周波数から現在の状態を推定し、行動を適切にバイアスした。

ことがわかった。具体的には、直前に左スパウトで報酬を得た場合、次の試行では右を選択する頻度が上昇した (図 1B)。この結果は、マウスはモデルベース戦略で行動を適切に変化させることを示唆する。

行動戦略の検証で、マウスの選択行動を、状態推定モデルと単純な強化学習モデルで解析した。状態推定モデルは、状態の遷移確率 ( $p$ ) を、過去の感覚刺激や報酬の有無から予測する。一方、強化学習モデルは、遷移確率を予測しない。過去の経験から、各行動で得られる報酬の期待値を予測する。マウスの行動をモデル化した結果、 $p=0.8$  の状態推定課題時のマウスの行動は、強化学習モデルではなく、状態推定モデルに適合した。この結果は、マウスの選択行動が、単純なモデルフリー戦略ではないことを示唆する。

次に、 $p=0.5$  の状態推定課題を、遺伝子改変マウス (VGat-ChR2 mouse) で実施した。同マウスは、抑制性細胞に選択的に ChR2 を発現する。青色レーザーで脳領野を光刺激することで、対象領野を抑制できる。上述の行動課題時に、レーザー走査型顕微鏡で、マウスの背側皮質の任意の領野を光抑制した。その結果、前外側運動皮質 (anterior lateral motor cortex: ALM) の抑制で、マウスの選択行動が変化することを確かめた (図 2)。

今後、光抑制時のマウスの行動を精査することで、モデルベース戦略に必要な領野を同定する。特に、光抑制の時刻を (i) 音刺激提示時のみ・(ii) 報酬提示時のみ、(iii) 行動選択時のみと変えることで、各領野が、モデルベース戦略の更新・遂行や、感覚情報処理のどの段階に寄与するかを精査する。さらに、行動課題時に、マウスの大脳新皮質の神経活動を計測する。モデルベース戦略の脳内表現を解明する。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Funamizu Akihiro	4. 巻 27
2. 論文標題 Neural Substrate and Computation for Perceptual Decision Making	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Brain & Neural Networks	6. 最初と最後の頁 165 ~ 173
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3902/jnns.27.165	査読の有無 無
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 船水草大	4. 巻 39
2. 論文標題 計算論で読み解く意思決定の神経基盤	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 中学医学社・Clinical Neuroscience -意思決定と行動選択の神経科学-	6. 最初と最後の頁 937 ~ 942
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 無
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 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 2件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Akihiro Funamizu, Fred Marbach, Anthony M Zador
2. 発表標題 知覚意思決定における聴覚野の情報表現と情報発信
3. 学会等名 日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Akihiro Funamizu, Fred Marbach, Anthony M Zador
2. 発表標題 Encoding and decoding of auditory cortex during perceptual decision making
3. 学会等名 International Symposium on Artificial Intelligence and Brain Science（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 船水草大
2. 発表標題 "大脳新皮質における感覚情報と事前知識の統合", 神戸大学医学研究科薬理学分野
3. 学会等名 神戸大学医学研究科薬理学分野 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akihiro Funamizu
2. 発表標題 Integration of sensory inputs and prior knowledge in the cerebral cortex
3. 学会等名 IRCN science salon, University of Tokyo
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 船水草大
2. 発表標題 知覚意思決定における大脳新皮質の情報表現と発信
3. 学会等名 これからの神経回路研究会 (招待講演)
4. 発表年 2022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
---------	---------