

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02804

研究課題名（和文）予測的価値を行動に変換する神経機構

研究課題名（英文）Neural mechanism for predictive action selection

研究代表者

濱口 航介（Hamaguchi, Kosuke）

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：50415270

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,800,000円

研究成果の概要（和文）：柔軟な行動選択には、周囲環境の変化の様子を観察・学習し、変化を予測する事が重要である。本研究ではまず、マウスが予測に基づいて行動できる事を明らかにした。次にカルシウムイメージングによる皮質2次運動野の活動計測から、学習初期には過去の記憶に基づく期待、学習後期では予測に基づく期待が表現される事が明らかになった。光遺伝学により2次運動野の活動を抑制すると、予測的行動選択ができなくなった。これにより、皮質2次運動野が予測的行動選択に重要な脳領域であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでの研究から、条件が定期的に変化する課題では長期的な学習の結果、動物が報酬条件の変化するタイミングを予期してしまう、という報告が複数存在していた。このような予測的な行動選択に特徴的な神経活動を示す脳領域は複数知られていたが、それらの活動と行動選択との因果関係は明らかではなかった。我々は、課題の報酬条件が定期的に変化する課題を学習させたマウスは、予測的に行動を変化できる事を見出した。またカルシウムイメージングと光遺伝学を用いた本研究により、2次運動野が予測的な行動選択に因果的にも重要であることが明らかになった。この結果は、皮質が担う柔軟な行動選択のメカニズムの一端を明らかにするものである。

研究成果の概要（英文）：To achieve flexible action selection, it is important to learn the patterns of environmental changes and predict these changes. In this study, we first demonstrated that mice can act based on predictions. Next, by measuring neural activity through calcium imaging, we found that the activity in the secondary motor cortex reflects expectations based on past memories in the early stages of learning and expectations based on predictions in the later stages of learning. When the activity of the secondary motor cortex was inhibited using optogenetics, the mice were unable to make predictive choices. This indicates that the secondary motor cortex is a crucial brain region for predictive action selection.

研究分野：システム神経科学

キーワード：意思決定 予測 光遺伝学 カルシウムイメージング

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ヒトは高度な推論能力を持ち、予想に基づいて行動を決定できる。例えば、社会的な行動や、囲碁や将棋などのゲームでは、相手の行動を予測することで、最適な行動を選択する。このように自分の制御の及ばない現象（環境）を脳内でモデル化し、行動選択に取り入れる仕組みは、ヒトだけが持つ独自の能力なのであるか？

これまでの動物行動学と認知科学における研究から、サル・げっ歯類など哺乳類から、ハトなど鳥類に至るまで、単なる刺激-応答の連合学習を超えた推論能力を持つことが示されている。例えば、報酬条件が定期的に変化する課題は、two-arm bandit 課題や連続逆転学習課題（serial reversal learning）など複数存在するが、長期的な学習の結果、動物が報酬条件の変化するタイミングを予測してしまう、という報告が複数存在する。例えば、報酬が約40回出ると、報酬条件が確率的に変わる課題をサルに学習させると、獲得報酬数が40に近づくにつれ、報酬の低い選択肢を選ぶ確率が上昇する事が知られている。これは、サルが報酬条件の変更を予測しているから、と考えられた。

予測から価値を計算する神経メカニズムを理解するには、予測に基づく価値計算を行っている脳領域を同定する必要がある。近年のヒト fMRI 実験においては、前頭前野腹内側部や前頭眼窩野、腹側線条体では、予測に基づく価値と相関する信号が存在することがわかっている。ヒト以外では、皮質下において予測的な価値に関わる神経活動の記録がある。しかし、その神経活動が実際に行動に使われているのか、因果関係は不明であった。そのため、行動の予測的価値を計算し、行動選択を行う神経機構は未だ明らかではなかった。

2. 研究の目的

そこで本研究では、報酬条件が逆転する事を予測するマウスを用いて、予測に基づく価値を表現する神経細胞を同定する。それらの神経活動を抑制した際、予測的な行動が抑制されるかどうか調べる事で、予測的価値を行動に変換する神経機構を明らかにする。

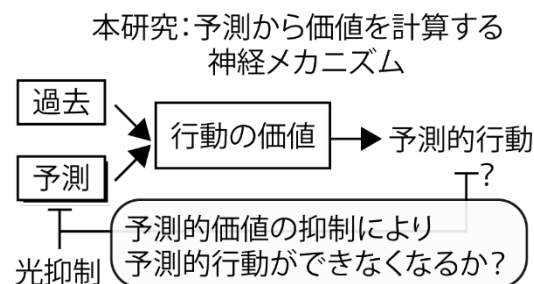


Figure 1: 本研究の目的と方法

3. 研究の方法

本研究では、頭部拘束され、左右の水スパウトから水を飲むマウスを用いて、予測的行動選択の研究を行う。本研究課題では、報酬10回目で必ず報酬条件が変わる連続逆転学習課題（Reward10）を採用する。決定論的に変化する報酬課題を用いる事で、予測的行動を誘導する。予測的行動を学習する前後で、カルシウムイメージングにより神経活動を計測し、報酬期待の変化を調べる。また光遺伝学による抑制を通じて、予測的行動に重要な脳領域を同定する。

4. 研究成果

予測的な行動選択 Reward10 課題の学習初期のマウス（Novices）は、報酬10回を獲得した後も、同じ水スパウトから水を得ようと多くの失敗を続けた。しかし学習後期のマウス（Experts）は、報酬10回目に近づくと、反対側の水スパウトから水を得ようとする行動を示した。すなわち、報酬獲得後、Win-shift（報酬を獲得した行動とは異なる行動を選択）行動が増えていた。Win-shift の増加率を Novice と Expert で比較した所、Novice は報酬を得るたびに

Win-shift の確率が減少した。その一方、Expert は有意に Win-shift の確率が増加した (Figure 2)。過去の報酬履歴だけから行動を決めるならば、報酬を得る毎に Win-shift は減ると期待される。一方で、もしマウスが報酬の獲得量を感じ、報酬条件の変化を予測しているならば、報酬を得る毎に増加する事も期待できる。

Win-shift が他の要因で憎悪する可能性を排除するため、報酬 5 回で報酬条件が変化する Reward5 課題を Reward10 の Expert マウスに行わせた所、より早く明確に Win-shift が増加するようになった。これは報酬 5 回目で報酬条件が変化する事を予測して行動を変化させているから、と考えられた。これらの結果から、マウスは同じ行動を続ける事への飽きや疲れから Win-shift を増加させるのではなく、報酬 5 回や 10 回といった環境のパラメータを学習し、予測から価値を計算し、Win-shift を適応的に変化させている事が明らかになった。

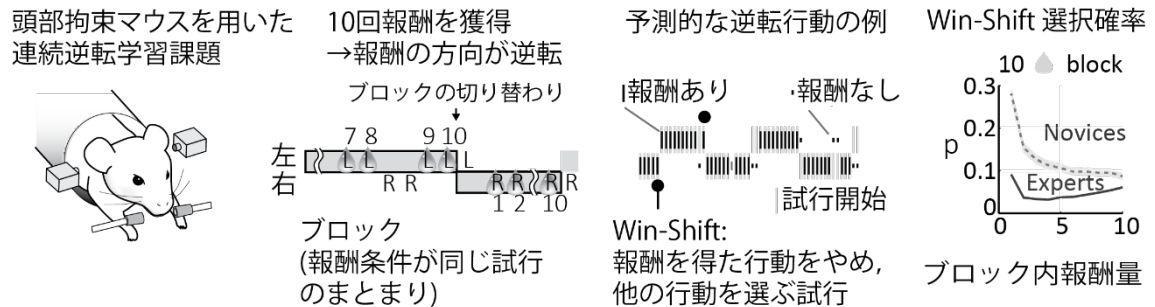


Figure 2: マウスの予測的行動。高正答率の Expert マウスは、ブロック切り替わりの前から逆転行動が増える。Win-shift 選択確率は、ブロックの終わりに向けて上昇する。

予測的な行動選択を担う神経活動 マウスを Reward10 課題でトレーニングすると、学習初期の Novice では報酬を得る毎に Win-shift が減少し、Expert では増加する。これは行動選択が報酬履歴に依存した選択から、予測に基づく選択へ変化していく事を示唆する。この変化を神経活動としてとらえるため、二光子カルシウムイメージング法を用いて、右舐め、左舐めの行動準備と実行に関わるとされる脳領域、2次運動野 ALM (Anterior Lateral Motor) から神経活動を記録した。ALM 5 層の神経細胞は、行動 (舐め) の開始に向けて活動が高まる準備活動ニューロンが 20~40%ほど含まれており、それらの神経活動は舐める方向と、報酬期待を同時に表現する事が示唆された。通常の学習では、報酬を得れば得るほど、報酬期待が高まると期待される。実際に初心者 (Novice) マウスでは、準備活動ニューロンの集団平均は、報酬が得られるほど高まった (Figure 3 右: Novice)。一方で、もしマウスが、「報酬が有限 (水 10 滴) であること」を学習したなら、報酬を得る毎に将来の報酬が減っていくため、報酬期待は低下するであろう。実際に、Expert マウスでは、報酬期待は一時的に高まるものの、ブロックの終わり (報酬 10 回目) に向けて低下する事が観察された (Figure 3 右: Expert)。

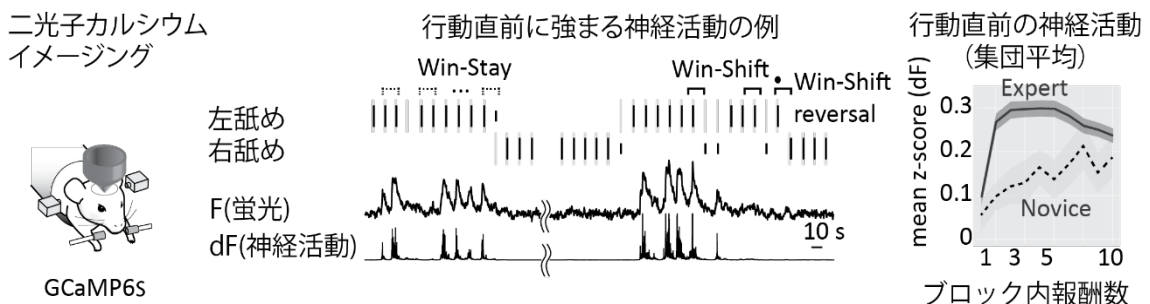


Figure 3: 2光子カルシウムイメージング法による意思決定の際(舐め行動の直前)の神経活動。行動直前の神経活動は、Novice では報酬を得る度に上昇する。Expert では一端上昇するが、10 回目の報酬にむけ低下する。

強化学習モデル この現象を説明するために、我々は過去の報酬履歴だけから構成される価値、後ろ向き価値 (Retrospective Value) と、予測によって計算される前向き価値 (Prospective Value)、それらを統合 (重みづけ和) した価値 (Integrated Value) によってマウスの行動がどの程度説明できるか、強化学習モデルを用いて解析した。その結果、従来のモデルフリーの強化学習と等価である後ろ向き価値だけを用いたモデルよりも、統合価値を用いたモデルのほうが、よりマウスの行動を説明できる事がわかった。統合価値モデルを動物行動にフィッティングさせると、予測的価値の重みづけ (貢献度) を測る事ができる。その結果、Novice では予測的価値の貢献度はほぼなく、Expert で有意に増加している事が明らかになった。また統合価値と同じ変化を示す神経細胞が、行動開始の直前で 40%程度、観測された。この結果は、予測的行動選択に前向き価値が、ALM の神経細胞で統合されている事を示唆していた。

光遺伝学による因果関係の証明

この結果から、ALM では行動の価値が表現されており、学習の経過に応じて、後ろ向き価値だけの表現から、前向き価値を統合した統合価値へ情報表現が変化する事が明らかになった。しかし ALM で表現されている価値情報が実際に行動選択に使われているのかは、明らかでなかった。神経活動と行動選択の因果関係を明らかにすべく、皮質を多点で光刺激できるデバイスを作成した。その結果、行動準備の間 ALM の神経活動を光抑制すると、予測的な Win-shift の増加がみられなくなった。また行動の変化に、より多くの失敗が必要になった。これは Expert があたかも Novice に戻ったかのような行動である。ALM が抑制されている時でも、初心者と同等程度のゆっくりとした学習は可能であった事から、ALM は環境に適応し、予測的な行動ができるように行動選択にバイアスをかける回路である事が示された。本研究成果は、Hamaguchi et al., PNAS 2022 で発表された。

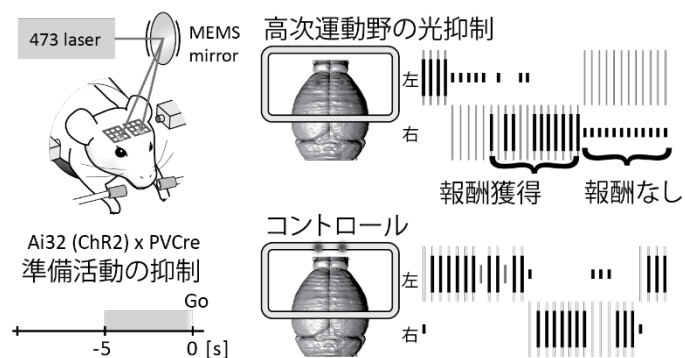


Figure 4: 光遺伝学による ALM の活動抑制。

<引用文献>

1. K. Hamaguchi, H. Aoki-Takahashi, and D. Watanabe, "Prospective and retrospective values integrated in frontal cortex drive predictive choice", *PNAS*, 119, e2206067119, doi:10.1073/pnas.2206067119 (2022).
2. T. Nishioka, M.S. Attachaipanich, K. Hamaguchi, M. Lazarus, A. d'Exaerde, T. Macpherson, and T. Hikida, "Error-related Signaling in Nucleus Accumbens D2 Receptor-expressing Neurons Guides Avoidance-based Choice Behavior in Mice", *Nature Communications*, 14, 2284 (2023)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Hamaguchi Kosuke, Takahashi-Aoki Hiromi, Watanabe Dai	4. 巻 119
2. 論文標題 Prospective and retrospective values integrated in frontal cortex drive predictive choice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2206067119
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.2206067119	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 Nishioka Tadaaki, Attachaipanich Suthinee, Hamaguchi Kosuke, Lazarus Michael, de Kerchove d' Exaerde Alban, Macpherson Tom, Hikida Takatoshi	4. 巻 14
2. 論文標題 Error-related signaling in nucleus accumbens D2 receptor-expressing neurons guides inhibition-based choice behavior in mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2284
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-023-38025-3	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7件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Kosuke Hamaguchi
2. 発表標題 Prospective Value Representation in Mouse Frontal Cortex Supports Predictive Choice Behavior
3. 学会等名 Annual Meeting of The Physiological Society of Japan（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 濱口航介
2. 発表標題 マウス前皮質の予測的価値表現は予測的な行動を担う
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 K. Hamaguchi
2. 発表標題 From Retrospective to Prospective: Integrated Value Representation in Frontal Cortex for Predictive Choice Behavior
3. 学会等名 International Symposium on Development and Plasticity of Neural Systems (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 濱口航介
2. 発表標題 予測的行動を可能にする前頭皮質の予測的価値表現
3. 学会等名 MiP/生物物理若手の会関西支部共催セミナー (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 濱口航介
2. 発表標題 力学系としての意思決定過程
3. 学会等名 生理研研究会「第3回 力学系の視点からの脳・神経回路の理解」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kosuke Hamaguchi
2. 発表標題 Neural Basis of Predictive Decision Making
3. 学会等名 46th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 濱口航介
2. 発表標題 経験に基づき予測する神経メカニズム：予測的行動の神経基盤
3. 学会等名 千里ライフサイエンスセミナーT4 「脳の情報処理研究の最前線：神経コーディングやオシレーションを中心として」（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
---------	---------