

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年05月31日現在

機関番号：82626

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22530806

研究課題名（和文） 定位行動の意思決定に関わる脳内機構の解明

研究課題名（英文） DECISION MAKING DURING ORIENTATION BEHAVIOR IN RATS.

研究代表者

長谷川 良平 (RYOHEI P. HASEGAWA)

独立行政法人産業技術総合研究所・ヒューマンライフテクノロジー研究部門・

研究グループ長

研究者番号：00392647

研究成果の概要（和文）：外界からの刺激に対して素早く適切に反応することは生物にとって重要な機能であり、脳幹に位置する上丘が重要な役割を担っているといわれている。本研究では、視覚刺激に基づく定位行動の意思決定の脳内メカニズムを明らかにするため、認知課題を訓練したラットの上丘を局所的に損傷することで発生する影響について検討を行った。その際、意思決定戦略の個体差や脳損傷後の機能回復過程について知見を得た。

研究成果の概要（英文）：For most animals, rapid reactions toward or away from unexpected, biologically salient events are crucial for survival in natural environments. The superior colliculus plays an important role on orientation behavior in mammals. In this study, we observed the effects of collicular ablation on the decision making behavior / spontaneous activity in rats. Unilateral lesion of SC was affect on harder visual orientation task, but not on easier ones. Bilateral lesion of anterior SC made animals more active. These results suggest that the SC plays an important role on decision making to ambiguous stimulus.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：実験心理学

科研費の分科・細目：基盤研究（C）

キーワード：定位行動、意思決定、上丘

1. 研究開始当初の背景

食物への接近行動や外敵からの逃走行動は、外から与えられた感覚情報の適切で素早い処理を必要とする、動物にとって不可欠な機能である。ヒトを含む多くの動物は視覚情報を主な情報源としており、実際、視覚に基づく定位行動は、反射的に誘発されるもの

けでなく、高度な認知的判断を要するものも数多く観察されており、動物の特性を表現する一角をなしているといえる。

このような視覚定位行動の中でも特に急速眼球運動は、霊長類を対象として比較的よく研究されており、高度な認知判断を伴う意思決定の中核として、大脳皮質および上丘が

有力視されている。

この有力候補のうちの一つ、上丘には、機能局在があるとされ、運動の振幅と方向が一定の配列で配置されている運動地図の存在が複数の生物種で知られている。特に霊長類では、詳細な運動地図に加え、上丘前方部に眼球を一か所に留めて注視する役割に関わる固視領域の存在が明らかになっており、前方部と後方部の相互作用により眼球運動の制御が行われているとされている。げっ歯類においては、眼球運動に加え、頭部定位行動が上丘の役割として重要な位置を占めており、上丘後方部の電気刺激により定位行動が誘発されることが先行研究から知られている。上丘内の機能局在間での相互作用により定位行動が発現しているとするれば、霊長類における固視領域に相当する機能がげっ歯類にも備わっていたとしても不思議ではないが、現在のところその存在ですらまだ明らかになっていない。

そこで本研究では、定位行動の制御機構のうち、上丘が果たす機能を明らかにするため、課題遂行中のげっ歯類を用いて上丘損傷が与える影響について主に解析を行った。

2. 研究の目的

本研究の目的は、視覚刺激に基づく定位行動の意思決定機構を明らかにすることである。そのために、以下の4点について解析を行った。

- (1) 視覚弁別を伴う意思決定課題に難易度が加わった際の課題解決戦略の個体差。
- (2) 上丘損傷が、意思決定課題遂行能力に与える影響。
- (3) 上丘損傷が、自発活動に与える影響。
- (4) 上丘内フィードバック回路の存在と特性。

3. 研究の方法

- (1) 視覚弁別を伴う意思決定課題。

左右に呈示された光刺激に基づいて直下のレバーを押す課題をラットに訓練した。その際、左右に呈示される光刺激量を調節することで、課題に難易度をもうけた。各試行は、ラットが中央のレバーを500ミリ秒以上押し続けることで左右に光刺激が呈示され、ラットは中央レバーを離して左右いずれかのレバーを選択することで、正解の場合は報酬を得た。難易度は妨害刺激の数に応じて3段階（易、中、難）設定し、各々の正答率と反応潜時（刺激呈示開始から中央レバーを離すまでの時間）を各条件/個体間で比較した。

- (2) 上丘損傷の作成。

視覚弁別を伴う意思決定課題訓練が完了したラットに、外科手術で電極を埋め込んだ。回復後、埋め込んだ電極を通じて微小電気刺激を行い、誘発される行動を記録した。その後、麻酔下にて同じ電極から通電を行い熱損

傷を作成した。

- (3) 自発活動の計測。

2種類の回転かごを設置した開放空間内において、ラットが回転かごを自発的に回した回数を計測し、自発活動の指標とした。

- (4) 組織学解析。行動データ取得が終了した個体すべてについて、上丘切片標本のニッスル染色を行い、損傷個所の特定を行った。

- (5) 電位イメージング。

マウスの上丘前額断スライス標本を作成し、電位感受性色素を用いて、上丘中間層への刺激の伝搬様式を計測した。

4. 研究成果

- (1) 難易度を伴う視覚弁別意思決定課題への課題解決戦略の個体差。

より自然環境下に近い意思決定課題を行うときの個体の行動戦略をあきらかにするため、課題に難易度を導入し、易条件と難条件で行動様式が変化するかを比較した。その結果、すべての個体で難易度が高くなるにつれ正答率が低くなる傾向が見られた（図1）。

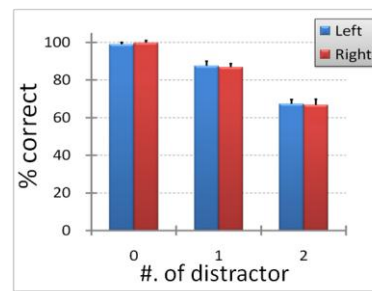


図1 難易度別の正答率

妨害刺激の数が増える(0~2)ごとに課題の難易度は上昇し、正答率は低下する。左と右で正答率にバイアスは存在しない。

反応潜時については、難易度の影響は見られなかったが、潜時の左右差が大きい群があることが明らかとなった。上記反応潜時に基づき、タイプ1（反応潜時への左右バイアスなし群）、タイプ2（反応潜時への左右バイアスあり群）、タイプ3（その他分類群）のそれぞれの割合を調べたところ、50%、33%、17%であった（図2）。

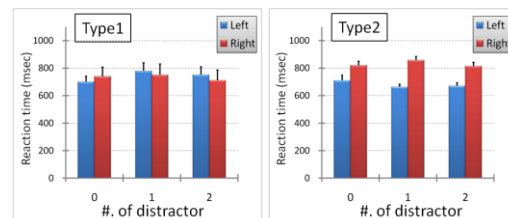


図2 難易度別反応潜時のパターン

妨害刺激の数が増えても反応潜時は変わらない。しかしながら、左右の反応潜時に差がない群 (Type1) と差が出る群 (Type2) がある。

これらの結果から、本研究で使用した Wistar ラットおよび Long-Evans ラットは、

難易度の高い試行のときに時間をかけて正答するよりむしろ、一試行に費やす時間を短縮することを重視する傾向にあることが明らかとなった。加えて、その中の4割ほどの個体が、反応潜時に左右バイアスをかけることにより、正答方向を予測する戦略を取っていると推察された。

(2) 上丘損傷が意思決定課題遂行能力に与える影響。

定位行動の制御に深くかかわるとされる上丘において、定位行動の意思決定過程への関与を明らかにするため、課題学習後に上丘を損傷させた個体の行動を損傷前と比較した。そのため、視覚弁別意思決定課題を十分訓練された個体の上丘に電極を固定する外科手術を行った。課題の成績が術前と同程度まで回復した個体について、自由行動下で上丘の微小電気刺激を行い、誘発される運動を観察した。

上丘の微小電気刺激により、約半数の個体で、前方への走行と刺激と対側側の回り込みが同時に発生し、残りの半数の個体では刺激と同側側に対するすくみ反応が見られた。これら電気刺激によって誘発される行動は、先行研究で記述されたものと合致しており、上丘内に電極が正確に配置されていることが確認された。

微小電気刺激による行動観察後に、深麻酔下で通電による上丘一側損傷個体を作成した。損傷後、すべての個体で損傷と対側側の課題成績が著しく低下し、その傾向は難易度が高いほど低下の割合が高くなった。成績の低下は、易条件では数日で術前と同程度まで回復したが、難条件では損傷後2週間で損傷前の7割程度までに達した以上は回復しなかった(図3)。

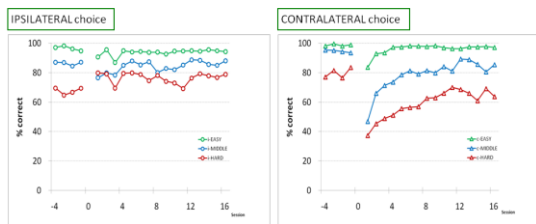


図3 上丘損傷前後の課題正答率の変化

損傷日を0として、難易度ごと(易:緑、中:青、難:赤)に正答率を表している。損傷と同側側が正解の場合(グラフ左)と対側側が正解の場合(グラフ右)。対側側の正答率は、損傷後大きく低下している。低下した正答率は易条件下では数日で回復するが、難条件では12セッション経過後も75%程度の回復率である。

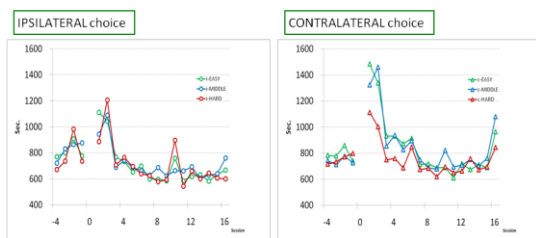


図4 上丘損傷前後の反応潜時の変化

損傷日を0として、難易度ごと(易:緑、中:青、難:赤)に反応潜時を表している。損傷と同側側が正解の場合(グラフ左)と対側側が正解の場合(グラフ右)。同側側、対側側ともに反応潜時は、損傷後一過性に大きく低下している。

また、損傷後数日は、損傷と対側側の反応潜時が顕著に長くなったが数日で損傷前と同程度に回復した(図4)。

また、すべての行動記録を終了した個体について、脳切片標本を作成し、損傷位置の同定を行い、上丘一側の組織が限局して破壊されていることを確認した。このことから、難易度が高い視覚定位行動中の意思決定過程において、上丘が関わっている可能性が示唆された。今後、上丘内における機能局在の可能性を探るため、損傷位置を限局し、内外側ないしは前後方部での比較を行う予定である。

(3) 上丘損傷が自発活動へ与える影響。

上丘内における機能局在のうち自発性に関わる領域を明らかにするため、損傷部位を前方部に限局して作成し自発性に与える影響を調べた。具体的には、回転かごを2台設置した開放空間にラットを入れ、行動を観察した。回転かごの一つにはかご内部にハードルを3つ設置し、スムーズに回転かごを回すために特殊な努力や技術が必要な条件とした。回転かごの回転数は赤外線センサーを用いて自動計測し、自発活動の指標とした。また、上丘損傷による視覚や意思決定への影響を比較するため、易条件の視覚に基づく意思決定課題を同時に訓練した。1セッションの回転かご走行量が安定し、易条件の意思決定課題を学習した個体について、深麻酔下で上丘前方部ないしは後方部の両側損傷を作成した。易条件の意思決定課題の正答率は、損傷直後に一過性に低下したが数日で損傷前と同程度に回復した。回転かご走行量の変化については、損傷前と比較して増加群、減少群、維持群の3群に分かれた(図5)。

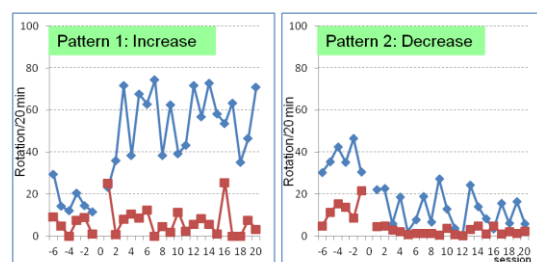


図5 上丘両側損傷前後の回転かご走行量の変化

損傷日を0として、ハードル無(青線)、ハードル有(赤線)ごとの回転かごの回転数を表す。損傷により回転数が増加した群を左のグラフ、減少した群を右のグラフで表している。

すべての行動観察が終了した時点で、脳切片標本を作成し、損傷位置の同定を行った。その結果、回転かご走行量増加群には、上丘前方部の組織が損傷を受けた個体が多いことが明らかとなった。回転かご走行量減少群・維持群ともに上丘前方部の組織が損傷を

受けている個体もあったが、組織の損傷が上丘のみならず前額側に広く及んでいるものが多く、他の脳領域の影響を排除できないことから、考察から除外した。以上の結果から、げっ歯類の上丘前方部のみを限定的に損傷すると自発活動量が増加することが示された。今後、上丘後方部が自発活動に関わるかどうかを検証するため、後方部のみを限局的に損傷した個体の行動を調べ、本結果と比較する予定である。

(4) 上丘内フィードバック回路の存在と特性。

視覚に基づく定位行動には、上丘浅層へ入力された感覚情報を中間層に伝達し、運動情報へと変換する回路の存在が指摘されている。近年、中間層から浅層への経路の存在が発見され、定位行動のフィードバック回路として機能する可能性が示唆されているが、その経路の活動様式や役割についてはまだ十分に明らかになっていない。そこで、上丘中間層から浅層への集団の電位変化を、前額断面スライス標本を用いて電位イメージング法で調べた。具体的には、乳児期と若年期のマウス前額面上丘標本を作成し、中間層を刺激した時の刺激伝搬を計測した。その結果、乳児期においては、中間層への刺激は中間層内に留まり浅層へ伝搬されることはなかったが、若年期では中間層に与えられた刺激は短時に浅層へ伝搬し浅層内で大きく広がるのが観察された (図 6)。

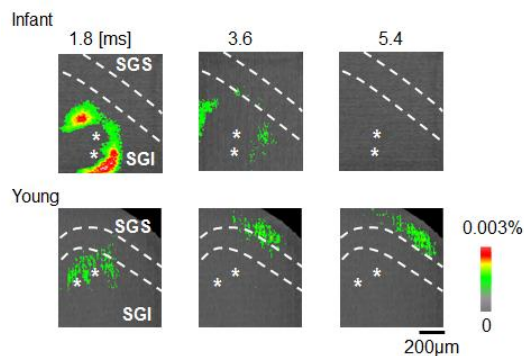


Fig.6.1 乳児期と若年期の刺激伝播パターンの違い

このことから、上丘中間層から浅層への経路は、開眼前後で大きく発達することが明らかとなった。今後、この経路の伝搬様式について、さらなる解析を進める予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 6 件)

① 森田奈々、長谷川良平、村瀬一之、池田弘、ラット上丘における層間抑制回路の集団神経活動イメージングによる解析、Neuro2013、2013年6月21日、国立京都国際

会館 (京都府)

② 森田奈々、長谷川良平、池田弘、サッケードに関わる上丘内抑制性経路、平成 24 年度日本生体医工学会北陸支部大会、2012 年 12 月 1 日、福井市地域交流プラザ (福井県)

③ 森田奈々、長谷川良平、池田弘、Development of local neural circuit in superior colliculus analysis of propagation of neuronal excitation from intermediate to superficial layers、Neuro2012、2012 年 9 月 21 日、名古屋国際会議場 (愛知県)

④ 野田康剛、長谷川由香子、長谷川良平、Role of the anterior superior colliculus in rats、Neuro2011、2011 年 9 月 16 日、パシフィコ横浜 (神奈川県)

⑤ 野田康剛、長谷川由香子、長谷川良平、ラット上丘の両側性破壊による自発運動への影響、平成 22 年度 LS-BT 合同研究発表会、2011 年 2 月 1 日、産業技術総合研究所共用講堂 (茨城県)

⑥ 野田康剛、長谷川由香子、長谷川良平、Effects of bilateral lesion of superior colliculus on spontaneous movement in rats、Neuro2010、2010 年 9 月 3 日、神戸国際会議場 (兵庫県)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長谷川 良平 (RYOHEI P. HASEGAWA)

独立行政法人産業技術総合研究所・ヒューマンライフテクノロジー研究部門・研究グループ長

研究者番号：00392647