

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 20 日現在

機関番号：32639

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24700425

研究課題名(和文) 視床 大脳基底核回路における行動に対する期待の処理機構

研究課題名(英文) Monitoring action bias and external demands through the basal ganglia-thalamic loops

研究代表者

山中 航 (Yamanaka, Ko)

玉川大学・脳科学研究所・嘱託研究員

研究者番号：40551479

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：視床正中中心核の細胞が行動選択に伴う期待の処理にどのような関与をするか調べた。視床正中中心核の中に感覚刺激に応答するLLF細胞と感覚刺激に応答しないNSF細胞を同定した。逆行性刺激法を用いてこのうち少なくともLLF細胞は線条体に投射することが確かめられた。このLLF細胞は行動に対する期待が状況に適したものであるかを知らせる外的信号に応答した。一方NSF細胞は内的な期待の大きさをモニターしていることが示された。これらの細胞タイプ特異的な応答は異なる神経回路を介して行動選択に寄与する可能性を示唆する。

研究成果の概要(英文)：We examined how thalamic centromedian (CM) neurons involve in the processes of action selection with internal-motivation-based and external-demand-based action bias. We recorded activity of CM neurons from two Japanese monkeys performing behavioral bias task. CM neurons were classified into two types based on sensory responsiveness: LLF (Long-latency facilitation) and NSF (Non-sensory facilitation) types, and we found striatum-projecting LLF neurons ($n = 4/13$), but not NSF type ($n = 0/9$) using antidromic stimulation method. During the behavioral task, LLF neurons responded to externally instructed action-reward signals under reward based action bias. On the other, NSF neurons showed sustained activity before action-reward instruction was presented in the context of a particular action associated with large reward, suggesting action bias signal. These results suggest that LLF and NSF types of CM neurons may monitor action bias and external demands through distinct neural circuits.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：脳神経科学・融合社会脳科学

キーワード：視床 線条体 報酬期待 行動選択 行動バイアス

1. 研究開始当初の背景

行動の結果を予測することは動的な環境で生きていくために重要であるが、我々の日常生活においていつでも予測通りに事が運ぶとは限らない。このような予測と異なる、いわゆる期待はずれな状況に陥ったときの適応的な行動の切り替え過程に視床の正中中心核は重要であると考えられてきた (Kimura et al., 2004; Minamimoto et al., 2005, 2009; Ding et al., 2010)。解剖学的研究から、視床正中中心核からは主に大脳基底核の線条体に投射し、一部は大脳皮質にも投射していることがわかっているが (Smith et al., 2004)、これらの投射の違いが行動選択の過程にどのような影響を及ぼしているのかは不明である。これまで視床正中中心核の中には、非予測的な感覚刺激 (光・音など) に対して長い潜時を持って応答する LLF (長潜時応答型; Long-latency facilitation) 細胞と呼ばれるタイプが存在することが報告されてきた (Matsumoto et al., 2001)。近年、申請者はニホンザルを対象とした研究で、この正中中心核の中に、LLF 細胞の他に感覚刺激に対して興奮性応答を示さない NSF (非感覚応答型; Non-sensory facilitation) 細胞が数多く存在することを示した。また報酬に基づく行動選択の過程においても、LLF 細胞が期待はずれな状況のときにその行動に対する期待のキャンセルに関与するのに対して、NSF 細胞は期待通りの状況のとき、その行動に対する期待を促進する役割を担うことを示した (Yamanaka et al., SFN abstr., 2010)。これらの応答特性の違いは LLF 細胞と NSF 細胞が異なる神経回路の入出力を持つことを示唆する。

2. 研究の目的

本研究課題では、期待はずれな状況のときに LLF 細胞が線条体を介してその行動に対する期待をキャンセルし、期待通りである状況のときに NSF 細胞がその行動に対する期待を促進するという仮説を提案し、検証することを目的とした。

3. 研究の方法

研究目的で提唱した、「正中中心核の LLF 細胞および NSF 細胞は、それぞれ異なる神経回路を介して、報酬期待に基づく行動期待のキャンセルおよび行動期待の促進の役割を担う」という仮説を以下の 2 ステップで検証を行った。

(1) 視床 大脳基底核神経回路の同定:

LLF 細胞および NSF 細胞がそれぞれ異なる神経回路を構成しているかどうか逆行性刺激法を用いて同定した。被験者であるニホンザルの線条体および視床正中中心核にそれぞれ刺激電極と記録電極を刺入し、線条体の電気刺激を行った。もしその刺激した領域に視床からの投射があるならば、視床に刺入し

た記録電極から逆行性スパイクが短潜時で記録できるはずである。また逆行性スパイクと記録した細胞の自発スパイクが衝突するかどうかの試験 (collision test) も行った。

(2) 同定した線条体投射細胞が行動に対する期待の処理を行っているかどうかの検証:

(1) の逆行性刺激法によって同定した線条体に投射を持つ細胞タイプが行動の期待のキャンセルと促進の過程にどのような役割を持っているのかを明らかにするために、特定の行動に期待をかけるような行動バイアス課題 (図 1) をニホンザルに訓練し、各々の細胞タイプの神経活動を記録・解析した。

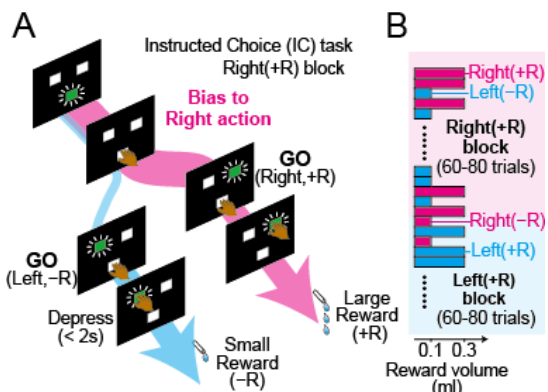


図 1. 行動バイアス課題。(A) 課題の手続き。動物は緑色に点灯したボタンを押すことで報酬が得られる。右もしくは左行動と報酬の大きさ (大報酬・小報酬) が連合している。右行動が大報酬、左行動が小報酬と連合した Right(+R) block の例を示した。(B) 行動報酬の連合は 60~80 試行からなるブロックの中では一定であるが、ブロックが変わるとその連合が逆転する。

4. 研究成果

(1) 線条体投射正中中心核細胞の逆行性刺激法による同定

逆行性刺激法と衝突試験によって同定した (図 2) 線条体細胞の感覚刺激に対する応答性を調べた結果、4/13 個 (31%) の LLF 細胞、0/9 個 (0%) の NSF 細胞が線条体投射細胞と同定された。従って、少なくとも LLF 細胞は線条体に投射することが初めて実験的に確認された。

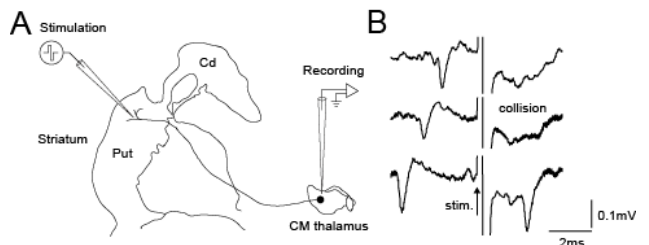


図 2. (A) 逆行性刺激法による線条体投射細胞の同定の模式図。(B) 衝突試験の例。

(2) 行動バイアス課題中の動物の行動

結果として得られる報酬の大きさを実験者が操作することで動物の特定の行動（左行動もしくは右行動）に対する期待の大きさをコントロールした。右行動が大報酬と連合した Right(+R) block においては右行動の反応時間が左行動よりも有意に早く、左行動が大報酬と連合した Left(+R) block では左行動が右行動よりも有意に反応時間が早かった（図3）。このような動物の行動の結果から、大報酬と連合した行動に対して期待（行動バイアス）をかけていることが示唆された。

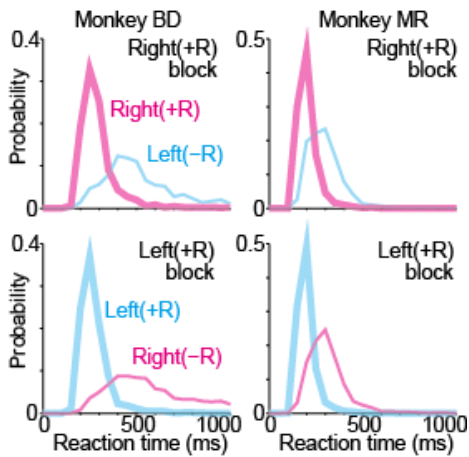


図3. 反応時間の分布。Right(+R)block(上図)、Left(+R)block(下図)における右行動(マゼンタ)および左行動(シアン)の反応時間を二頭の動物それぞれで示した。

(3) 行動バイアス課題中の LLF および NSF 細胞の活動解析

行動結果の解析から、動物は特定の行動が大報酬と連合する文脈(ブロック)において行動バイアスをかけていることが示唆された。そこでまず、その試行で要求される行動(左行動か右行動か)と結果として得られる報酬の大きさが判明する GO 信号の直前(pre-GO 期間)に注目した。この pre-GO 期間に多くの NSF 細胞は特定の行動が大報酬と連合している文脈においてより強い持続放電を示した(図4B)。一方で LLF 細胞はそのような細胞はほとんどみつからなかった(図4A)。

さらにこの pre-GO 期間の持続的活動の大きさは、バイアスの方向と一致した方向が要求されたとき(例えば Right(+R) block で強い活動を示した図4B のような細胞の場合は Right(+R) block で右行動が要求されたとき)のみ、その後の反応時間と負の相関を示した。

以上の結果から、NSF 細胞は「特定の行動に対する期待(バイアス)を反映した活動」を示すことが示唆された。

次に、要求される行動およびその行動の結果得られる報酬の大きさが GO 信号によって提示された後(post-GO 期間)の活動を解析した。Post-GO 期間において、LLF 細胞の多く

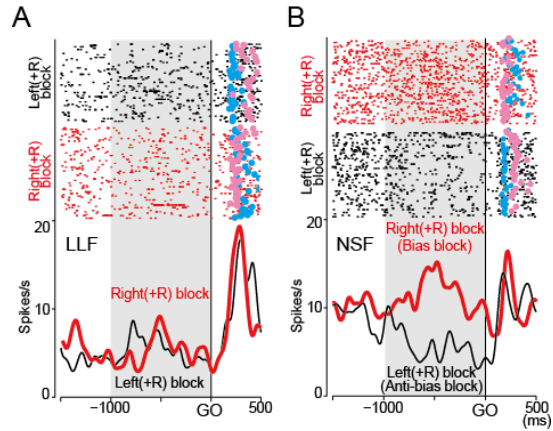


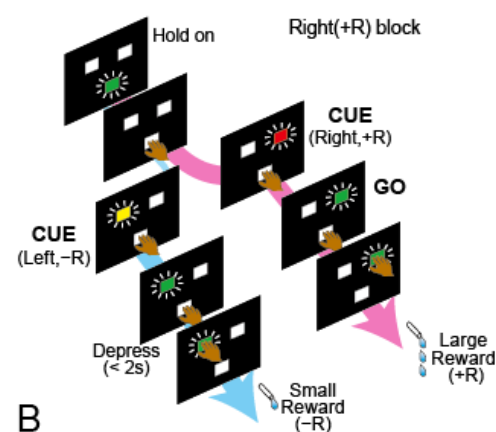
図4. バイアスをかけている pre-GO 期間中の LLF 細胞および NSF 細胞の典型例。

は一過性の活動増加を示したが、報酬の大きさ(5/28 個)や要求された行動(5/28 個)に対して有意な選択性を示した細胞はあまり多く見られなかった。

この LLF の post-GO 期間の活動をより詳しく調べるために、行動と報酬の結果を示す CUE 信号と、実際にターゲットボタンを押すことを要求する GO 信号を時間的に分離したコントロール課題を設定した(図5A)。

その結果、LLF 細胞の GO 信号に対する応答は顕著な違いを示した。事前に内的な期待がかかっている行動バイアス課題の GO 信号に対しては強い一過性応答を示したのに対し、外的な CUE によって事前にどちらに行動するかまた得られる報酬の大きさがわかっているコントロール課題では有意に GO 信号に対する応答を減弱させた(図5B)。

A コントロール課題



B

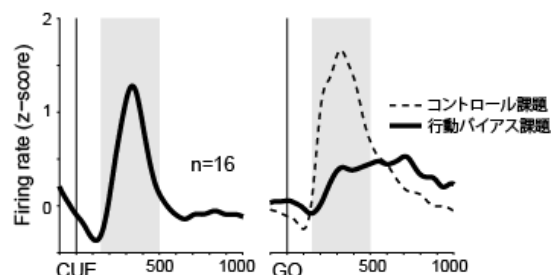


図5.(A)コントロール課題の手続き。(B)LLF 細胞の CUE 信号および GO 信号に対する活動の集合ヒストグラム。

このコントロール課題の結果は、LLF 細胞が行動に対する内的な期待が存在する状況下において、適応的な行動選択を行うために外的な要求(行動バイアス課題における GO 信号、コントロール課題における CUE 信号)に従った期待の調節を行っている可能性を示唆するものである。

(4) 潜時の解析

(1)~(3)の結果から、NSF 細胞の活動が行動の期待(バイアス)の大きさを反映し、LLF 細胞の活動は外的要求を受けてその期待を調節している可能性を示唆するものであった。最後に、これらの神経活動が行動の発現に影響するかどうかを確かめるために活動潜時の解析を行った。

その結果、LLF 細胞の post-GO 活動は、期待外れの行動を要求された小報酬試行においては有意に行動に先行して活動していたが、期待通りの行動を要求された大報酬試行においては有意な先行を示さなかった。一方、NSF 細胞は大報酬・小報酬のどちらの試行においても有意な活動の先行は示さなかった。

以上の結果は、期待外れの行動を要求されたとき LLF の活動のタイミングはその試行の行動に影響を与える可能性がある。また、NSF 細胞の活動は行動に影響を与えるには潜時としては遅すぎるため、仮説として考えていたような行動バイアスの促進というよりもむしろ行動バイアスのモニター活動と考えべきであろう。

(5) 結果のまとめと考察

以上の結果をまとめると、視床正中中心核の中には2種類の細胞タイプ(LLF と NSF)が存在し、これらの細胞タイプは感覚刺激に対して異なる応答性を示すため、異なる神経ネットワークを形成している可能性がある。このうち、逆行性刺激法によって、少なくとも LLF タイプの細胞は線条体に投射していることが確かめられた。正中中心核のこれらの細胞タイプは特定の行動に対する期待を伴う課題中において、異なる役割を担うと考えられる：NSF 細胞はその期待(バイアス)のモニター、LLF 細胞は外的要求に基づいた期待の処理に関与する可能性が示唆された。

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)

[雑誌論文](計2件)

Minamimoto T, Hori Y, Yamanaka K, Kimura M. Neural signal for counteracting pre-action bias in the centromedian thalamic nucleus. *Front Syst Neurosci*, 8(3): 1-11 (2014)、査読有
DOI: 10.3389/fnsys.2014.00003

[学会発表](計4件)

Yamanaka K, and Kimura M. Optimization of reward-based response bias through the CM-striatum projection. *Neuro2013*(第36回日本神経科学大会), 2013年6月22日, 京都国際会館, 京都

Yamanaka K. Optimization of action selection by resetting response bias through CM-striatum projection. 11th International Basal Ganglia Society, March 3-7, 2013, Eilat, Israel

Yamanaka K, and Kimura M. Signals projected from the centromedian nucleus of thalamus to the putamen during reward-based action selection in monkey. 42th annual meeting of Society for Neuroscience, October 13-17, 2012, New Orleans, USA

Yamanaka K, Hori Y, Ueda Y, Minamimoto T, Kimura M. Role of non-sensory type neurons of the centromedian nucleus of thalamus in action selection. 第36回日本神経科学大会, 2012年9月21日, 名古屋国際会議場, 愛知

[図書](計1件)

山中 航, 木村 實, 大脳基底核の内ループ, *Annual Review 神経*, 68-74 (2013)

山中 航, 木村 實, 気になる脳部位(第16回)視床髄板内核, *分子精神医学*, 12: 121-6 (2012)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

山中 航 (YAMANAKA KO)

玉川大学脳科学研究所・嘱託研究員

研究者番号: 40551479