

令和 4 年 5 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K15930

研究課題名(和文) 神経路選択的な化学遺伝学手法を用いたジャッジメント行動の人為的操作

研究課題名(英文) Pathway-selective chemogenetic manipulation of judgement behaviors

研究代表者

網田 英敏 (Amita, Hidetoshi)

京都大学・霊長類研究所・特定助教

研究者番号：80845321

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：「視覚図形 報酬」連合の古典的条件づけ課題において、サルが報酬を予測しているかを行動レベルで調べるため、図形の提示後から報酬が出てくるまでの期間における眼球運動パターンを解析した。100%報酬と連合した図形を提示した条件では0%報酬と連合した図形を提示した条件よりも注視頻度が有意に高かった。一方、50%報酬の図形を提示した条件では中間的な注視頻度を示した。つぎに被殻前部ニューロンの神経活動を記録した。「図形-報酬確率」の連合学習において、被殻前部ニューロンは報酬予測活動および報酬応答活動を示した。一方、逆転学習課題では、被殻前部ニューロンの神経予測活動はブロック切り替えの後、徐々に変化した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は状況依存的なジャッジメントにかかわる脳領域および神経路を調べるうえで重要である。本研究において、眼球運動を計測することにより報酬出現を予測しているかを読み取ることができることを示した。この行動指標は、ヒトや動物の内的状態を調べるための言語以外の指標として有用である。また、本研究において、大脳基底核の被殻前部ニューロンが報酬予測活動と報酬応答活動の両方を示すことを明らかにした。報酬予測と報酬の両方の信号が同一ニューロンによって表現されていることにより、学習に必要な報酬予測誤差信号の生成に寄与している可能性がある。本研究成果は大脳基底核疾患メカニズムの解明に貢献している。

研究成果の概要(英文)：To examine whether a monkey predicted upcoming reward with an "object-reward" association classical conditioning task, we analyzed eye movement patterns during the period between object presentation and reward presentation. The monkey more significantly fixated at the objects associated with 100% reward than objects associated with 0% reward. On the other hand, the monkey showed intermediate looking behavior at objects associated with 50% reward. Next, we recorded anterior putamen neurons activities. In the "object-reward probability" association task, the anterior putamen neurons showed both reward-prediction and reward-response activities. On the other hand, in the reversal learning task, the reward-prediction activity gradually changed after the block switch.

研究分野：システム神経科学

キーワード：神経科学 霊長類 大脳基底核 報酬 ドーパミン 価値 予測 ウイルスベクター

1. 研究開始当初の背景

大脳基底核には逆転学習によって柔軟に価値が切り替わる領域と、反復学習によって価値が徐々に形成される領域がある。とくに前部大脳基底核は「視覚図形 報酬」の逆転連合学習において速やかに図形の価値が更新されるが、その価値記憶は長続きせずに消失してしまう (Kim and Hikosaka, *Neuron* 2013)。一方の後部大脳基底核は逆転連合学習による価値の更新は起きにくい、反復連合学習によって徐々に価値記憶が形成され、いったん形成された価値記憶は1年以上にわたって持続することが知られている (Yamamoto et al., *J. Neurosci.* 2013)。しかし、これら2つの神経路が状況依存的ジャッジメントと経験依存的ジャッジメントにそれぞれどのように寄与しているのかについては未解明である。

2. 研究の目的

本研究では、状況依存的ジャッジメントを遂行する脳領域において報酬の予測がどのようにおこなわれているかを調べるため、前部大脳基底核の線条体領域、被殻前部の報酬予測活動を計測する。

3. 研究の方法

アカゲザル (*Macaca mulatta*) に対し、古典的条件づけによる「視覚図形 報酬確率」連合学習課題をおこなった。100%報酬と連合させた図形、50%報酬と連合させた図形、0%報酬と連合させた図形を用意し、報酬確率の異なる図形間で眼球運動パターンに違いがあるかを調べた。ディスプレイ中央部に視覚図形を0.5秒間提示し、1秒間の遅延ののち報酬としてジュースを与えた。眼球運動計測にはアイトラッカー (Arrington Research) を、課題制御にはMATLAB (MathWorks) ベースのソフトウェア (NIMH MonkeyLogic) を、報酬提示にはコンピュータ制御型報酬提示装置 (Crist Instrument) をそれぞれ用いた。眼球運動はMATLABで解析した。

上記課題に加え、古典的条件づけによる「視覚図形 報酬」の逆転学習課題を用いた。この課題では、2種類の図形を用い、一方は100%報酬と連合させ、もう一方は0%報酬と連合させた。20試行のちに予告なく一方の図形を100%報酬から0%報酬に、もう一方を0%報酬から100%報酬に切り替えた。

上記課題遂行中のサル線条体 (被殻前部) から神経活動を記録した。神経活動記録にはタングステン電極 (FHC) を使用し、神経生理学システム (Tucker Davis Technologies) により信号を増幅・単離し、シングルユニット活動を記録した。記録した神経活動はMATLABで解析した。

4. 研究成果

視覚図形の提示後から報酬が出てくるまでの期間における眼球運動パターンの違いを比較したところ、100%報酬と連合した図形を提示した条件では0%報酬と連合した図形を提示した条件よりも注視頻度が有意に高かった(図1a)。一方、50%報酬の視覚図形を提示した条件では中間的な注視頻度を示した(図1b)。提示された図形によりサルは報酬の有無を予測していることが行動レベルで明らかになった。本研究成果により、注視頻度という行動パラメータを用いることでサルがどれだけ報酬の出現を予測しているか調べられることが判明した。

被殻前部から神経活動を記録し、報酬の予測活動および報酬への応答活動を記録した。「図形 報酬確率」連合課題では、報酬確率によって報酬が出現する前の被殻前部ニューロンの神経活動に違いが見られた(図2a)。このことは、被殻前部において、報酬予測活動および報酬応答活動の両方が表現されていることを示唆する。

一方、「図形 報酬」の逆転学習課題では、無報酬ブロック(青:0%報酬)から報酬ブロック(赤:100%報酬)への切り替えに伴い、報酬応答がすみやかに変化した(図2b)。一方、報酬予測活動の変化はブロックすぐに起こるわけではなく、およそ10試行かけて徐々に起きていることがわかった。本研究により、前部線条体の被殻前部ニューロンが実際に得られた報酬と報酬予測の両方を表現していることがわかった。今後、この領域の神経ネットワークをターゲットにすることにより、報酬予測がどのように形成され、状況依存的ジャッジメントを制御しているのかを調べていきたい。

<引用文献>

Kim and Hikosaka (2013) Distinct basal ganglia circuits controlling behaviors guided by flexible and stable values. *Neuron* 79, 1001–1010.

Yamamoto S., Kim H., and Hikosaka O. (2013) Reward value-contingent changes of visual responses in the primate caudate tail associated with a visuomotor skill. *J. Neurosci.* 33, 11227–11238.

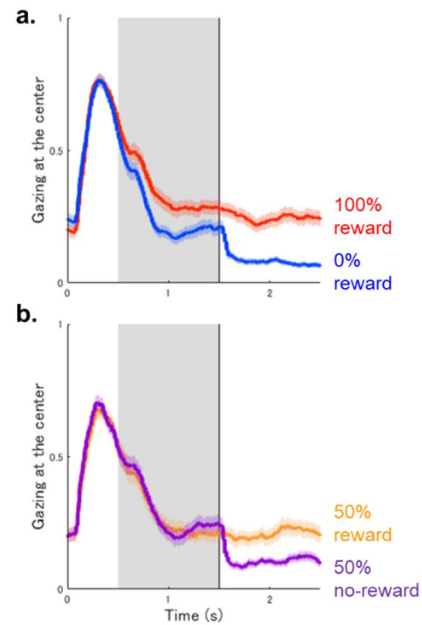


図1: 報酬確率と注視頻度
視覚図形提示0.5秒後から報酬確率によって注視頻度に違いが見られた。1.5秒後に報酬が提示された。

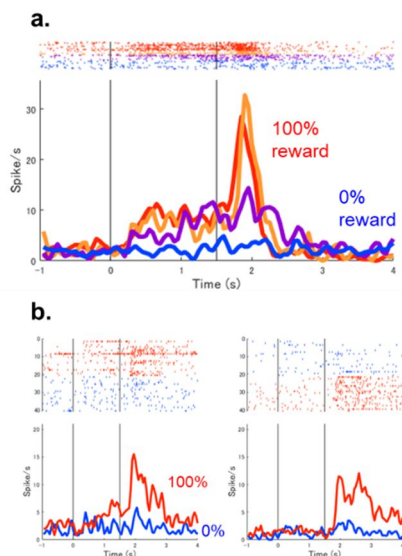


図2: 被殻ニューロンの報酬予測活動

- 「図形-報酬確率」連合課題。神経活動は報酬予測と相関していた。
- 「図形-報酬」の逆転学習課題。報酬応答はすぐに切り替わったが、報酬予測活動は徐々に変化した。

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 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tremblay Sebastien, Acker Leah, Afraz Arash, Albaugh Daniel L., Amita Hidetoshi et al.	4. 巻 108
2. 論文標題 An Open Resource for Non-human Primate Optogenetics	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuron	6. 最初と最後の頁 1075 ~ 1090.e6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuron.2020.09.027	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 該当する

1. 著者名 Amita Hidetoshi, Kim Hyoung F., Inoue Ken-ichi, Takada Masahiko, Hikosaka Okihide	4. 巻 11
2. 論文標題 Optogenetic manipulation of a value-coding pathway from the primate caudate tail facilitates saccadic gaze shift	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1876
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-020-15802-y	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 該当する

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Hidetoshi Amita
2. 発表標題 The role of the substantia nigra pars lateralis in object skill learning
3. 学会等名 第10回 生理研 霊長研 新潟脳研 合同シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021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
研究協力者	ヤン ガオゲ (Yan Gaoge)	京都大学・霊長類研究所・大学院生 (14301)	

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
---------	---------