

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 26 日現在

機関番号：32639

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26290009

研究課題名(和文) 視床CM核 線条体系による行動選択の学習と制御の神経回路基盤

研究課題名(英文) Neuronal basis of projection from CM thalamus to striatum for action selection and learning

研究代表者

木村 實 (Kimura, Minoru)

玉川大学・脳科学研究所・教授

研究者番号：40118451

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,700,000円

研究成果の概要(和文)：今年度の研究によって2つの成果を挙げた。第一に、電気生理学の手法によって背側線条体に投射する視床CM核細胞を同定した。感覚刺激に長い潜時で応答し、刺激と運動を連結する役割を持っていた。第二に、感覚刺激に短潜時で応答する細胞は、文脈(行動と報酬の連合)や報酬を得るまでの手続きが変更されて Surprise “びっくり” が起こった時に、特異的に活動をするを見出した。

研究成果の概要(英文)：We obtained two lines of new findings about the functional roles of thalamo-striatal projection in behavioral learning and selection. First, we examined which functional class of neurons in the centromedian (CM) nucleus of thalamus project their axons to the dorsal striatum. By electrical stimulation of putamen and we observed antidromically activated action potentials in 4 CM neurons among 13 neurons tested. These thalamo-striatal neurons were activated by visual stimuli asking reward- and no-reward-associated behavior at differential latency. Second, CM neurons with short latency (< 50 ms) responses to visual stimuli responded to external events which occurred against prediction of action-outcome contingency or order of event sequence toward reward. This indicated involvement of these neurons in signaling unexpectedly occurred external events and in associating the events with behavioral context.

研究分野：神経科学

キーワード：神経科学 生理学 意志決定 大脳基底核 視床

1. 研究開始当初の背景

木村らは、ドーパミン細胞が報酬予測誤差と動機づけ信号、ゴール到達までに長期的な報酬予測を表現すること、更に、背側線条体細胞が行動選択枝の価値、ゴールに至る長期的報酬予測を表現することを明らかにした。しかし、多数の選択枝の価値を試行錯誤だけで学習(強化学習)することは途方もなく時間がかかるという欠点がある。一方、皮質基底核ループの中継核のひとつである視床髄核 CM/PF は、大脳基底核のバイアス情報を受け取ると共に、上丘などから顕著な外的刺激の情報を受け取り、主要な出力を線条体に投射している。視床線条体系の機能が線条体におけるドーパミン依存的試行錯誤学習とどのように協調するか、貢献するかは不明である。木村らは、これまでの研究で、CM/PF 核が外界の刺激で生じる注意や、動物が価値の高い行動にバイアスをかけている時に、外界の顕著な刺激によってバイアスをかけていなかった行動への切り替えに介入することを証明した。

2. 研究の目的

新しい環境でゴールが変わった時に視床 CM/PF 核が果たす適応の仕組みは不明である。試行錯誤による強化学習は長い時間を要するという欠点がある。本研究では、作業仮説『基底核出力を受ける視床 CM/PF 核が、価値の高い選択枝にバイアスをかけると共に、バイアスの矛盾を知らせる刺激を検出し、線条体に投射する』を検証し、視床線条体機能の神経回路基盤の理解を目指す。

3. 研究の方法

視床線条体投射による線条体機能の補完と行動選択機能の神経回路メカニズムを明らかにするために、以下の2つのメカニズムに焦点を当て、検証するための実験を行う。

(1) 視床CM核には、特定の行動へのバイアス信号、バイアス行動から非バイアス行動への切り替え(ミスマッチ)信号が表現されるか。その信号は、感覚刺激に短潜時で応答する細胞、長潜時で応答する細胞、または応答しない細胞が担うか。

(2) 教示選択課題では、これらの信号の中のどの信号が線条体に伝達されるか。特に、バイアス行動から非バイアス行動への切り替えの情報が視床CM核から線条体に投射しているかに注目する。

4. 研究成果

(1) 視床 CM 細胞が線条体に伝達する神経情報を同定するために、線条体(被殻)に刺入している電極から電流パルスを送ることによって、視床 CM 細胞が逆行性活動電位を発生させるかどうかを調べた。

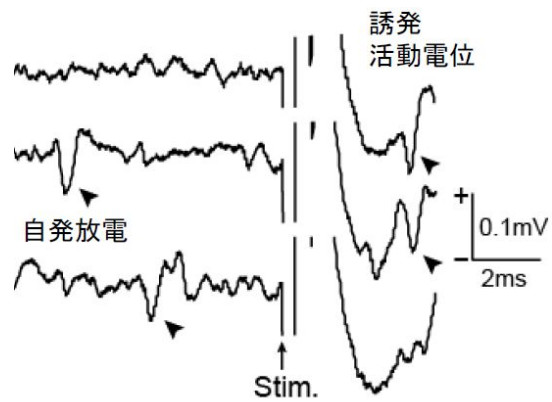


図1 視床 CM 核から被殻に投射する細胞の衝突試験による同定。

木村らのこれまでの研究によって、視床 CM 核には感覚刺激に長い潜時で応答する LLF 細胞、短い潜時で応答する SLF 細胞、感覚刺激に応答しない NSF 細胞が存在することが知られている。LLF、SLF、NSF の中いずれの細胞が線条体に投射するかを調べた。13 個の LLF 細胞についてこのテストを行い、4 個の LLF 細胞の活動電位が被殻の刺激によって逆行性に伝道する活動電位と衝突することを確認し(図1)、視床線条体投射細胞であることを明らかにした。9 個の NSF 細胞については線条体への投射が確認できなかった。また SLF 細胞についても今回の研究でテストした細胞数が少ないために結論することができず、今後の課題として残された。線条体への投射が確認された LLF 細胞の示す長い潜時の視覚(LED)刺激への応答は、クリック音やビーブ音などの複数の刺激と混在して与えられると確実に現れるが、LED 刺激だけを繰り返し提示し続けるとやがて消失した。

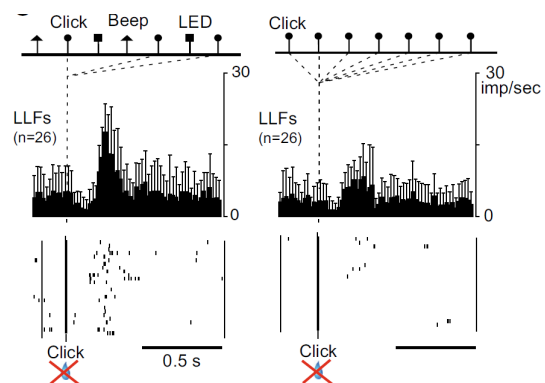


図2 視床 CM 核の LLF 細胞の感覚応答は、同じ刺激が繰り返し現れると消失した。(Matsumoto et al., 2001, Yamanaka et al., 2017)

感覚刺激の持つ行動文脈の情報を担っていると考えられる。

(2) SLF 細胞について、GO/NOGO 課題、HOLD-GO 課題、HOLD-CUE-GO 課題で放電活動を調べた結果、文脈（行動と報酬の連合）や報酬を得るまでの手続きが変更さ

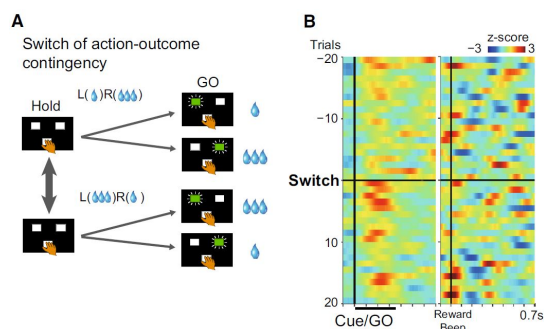


図3 SLF 細胞は HOLD-GO 課題で、行動と報酬との連合関係が切り替わった後数試行だけで活動し、その後消失した。(Yamanaka et al., 2017)

れて Surprise “びっくり” が起こった時に、特異的に活動をするを見出した。例えば、HOLD-GO 課題で、行動と報酬との連合関係が切り替わった後数試行だけで、連合を教示する刺激に対して応答し、その後消失した（図3）。この活動が線条体に投射されて、刺激 - 行動 - 報酬の連合学習に導くことを示唆する（図4）。

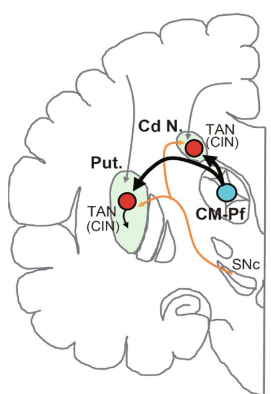


図4 視床 CM/Pf 核から被殻への視床線条体投射系の機能のモデル。CM 核から線条体のコリン作動性介在細胞に Surprise 信号が伝達され、刺激と行動文脈との連合学習を実現する。刺激と行動文脈との連合が、数回の経験で学習されると、黒質線条体ドーパミン系と線条体の投射細胞との間で実現する試行錯誤学習を早める。(Yamanaka et al., 2017)

すなわち、CM 核から線条体のコリン作動性介在細胞に Surprise 信号（予測の違いで生じる刺激と文脈との連合性、associability）が伝達され、刺激と行動文脈との連合学習を実現する。刺激と行動文脈との連合が、数回の経験で学習されると、黒質線条体ドーパミン系と線条体の投射細胞との間で実現する試行錯誤学習を早めるという新しい概念を生み出した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計4件)

Yamanaka K, Hori Y, Minamimoto T, Yamada H, Matsumoto N, Enomoto K, Aosaki T, Graybiel AM, Kimura M. (2017). Roles of centromedian parafascicular nuclei of thalamus and cholinergic interneurons in the dorsal striatum in associative learning of environmental events. *Journal of neural transmission*, 124(518), 1-13, doi:10.1007/s00702-017-1713-z. 査読有

Minamimoto T, Hori Y, Yamanaka K, Kimura M. (2014). Neural signal for counteracting pre-action bias in the centromedian thalamic nucleus. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8(3), doi: 10.3389/fnsys.2014.00003. 査読有

〔学会発表〕(計11件)

Minoru Kimura, Roles of thalamostriatal projection from posterior intralaminar nuclei in associative learning of external events. 国際シンポジウム Computational Basal Ganglia, 2016年12月14日, National Institute for Physiological Science 自然科学研究機構生理学研究所（愛知県岡崎市）

Minoru Kimura, Roles of nigrostriate and thalamostriate systems in motivation and learning. The Third CiNet Conference Neural mechanisms of decision making: Achievements and new directions, 2016年2月5日, NICT, Center for information and Neural Networks(CiNet/NICT)(大阪府吹田市)

Kimura M, Yamanaka K, Minamimoto T, Hori Y, Ueda Y., Roles of the centromedian nucleus of thalamus and its projection to the striatum in cognitive and behavioral biases. Neuroscience 2015, SfN's 45th annual meeting, 2015年10月21日, McCormick Place, Chicago, Illinois USA

山中 航, 堀 由紀子, 上田 康雄, 榎本 一紀, 南本 敬史, 木村 實, Centromedian nucleus of thalamus exhibits neuron circuit-specific signals during a new learning of action-outcome associations 視

床正中中心核の細胞は行動と報酬の連合学習において神経回路特異的な活動をする, 第 38 回日本神経科学大会, 2015 年 7 月 28 日, 神戸国際会議場(兵庫県神戸市)

木村 實, 大脳基底核による行動選択と学習機能, 第 30 回日本大脳基底核研究会, 2015 年 7 月 19 日, 名鉄犬山ホテル(愛知県犬山市)

Kimura M., Yamanaka K., Minamimoto T., Hori T., Ueda Y, Neural basis of cognitive control of behavior in the centromedian nucleus of thalamus and its projection to the striatum. Thalamus and Corticothalamic Interactions, 2015 年 4 月 27 日, Janelia Research Campus, Virginia, USA

木村 實, 大脳基底核の機能におけるドーパミンの役割, エピリファイ発売 8 周年記念講演会 第 2 回ドーパミンシステムを再考する, 2014 年 11 月 29 日, 京王プラザホテル(北海道札幌市)

上田 康雅, 岡崎 哲, 山中 航, 鮫島 和行, 榎本 一紀, 狩野 方伸, 木村 實, The role of endocannabinoid signaling in the striatum for reinforcement learning 強化学習に基づいた、サル線条体に存在する内因性エンドカンナビノイドの意志決定に関する役割, 第 37 回日本神経科学大会, 2014 年 9 月 12 日, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

榎本 一紀, 松本 直幸, 春野 雅彦, 木村 實, Heterogeneous reward signals of midbrain dopamine neurons in over-trained monkeys サル中脳ドーパミン細胞によるオーバートレーニング時の部位特異的な将来報酬表現, 第 37 回日本神経科学大会, 2014 年 9 月 11 日, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

山中 航, 堀 由紀子, 上田 康雅, 南本 敬史, 木村 實, Monitoring action bias and external demands in the centromedian nucleus of thalamus 視床正中中心核における行動バイアスのモニター, 第 37 回日本神経科学大会, 2014 年 9 月 11 日, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

木村 實 (KIMURA, Minoru)
玉川大学・脳科学研究所・教授
研究者番号: 40118451

(2) 連携研究者

榎本 一紀 (ENOMOTO, Kazuki)
玉川大学・脳科学研究所・特任助教

研究者番号: 10585904

(3) 連携研究者

山中 航 (YAMANAKA, Ko)
順天堂大学・スポーツ健康科学部・助教
研究者番号: 40551479