

令和 2 年 6 月 30 日現在

機関番号：21601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K13114

研究課題名（和文）学習依存的に神経回路シフトを誘導する神経基盤の解明

研究課題名（英文）Neural substrates for the functional shift of neural circuit during learning

研究代表者

瀬戸川 将 (Setogawa, Susumu)

福島県立医科大学・医学部・博士研究員

研究者番号：30760508

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）：「できなかった」ことが「できるようになる」過程で、“行動の学習・実行を担う特定の神経回路が異なる神経回路へシフトすること”が示唆されているが、どのような生理学的メカニズムにより達成されるか殆ど分かっていない。本研究では、習慣形成に関わる神経メカニズムを明らかにするために、行動解析、小動物脳機能イメージング法、および薬理学的手法を用いて実験を行った。その結果、基底核は習慣形成に寄与し、小脳は習慣形成後の行動の実行に関与することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

習慣形成に関わる神経基盤の破綻は、薬物依存症など様々な疾患と関与することが分かっている。そのため、本研究成果は依存症等の精神疾患に対する新たな治療法の開発や発症メカニズムの解明に向けて基礎的知見を提供しうるものと期待できる。

研究成果の概要（英文）：To reveal the neural mechanisms underlying the habit formation, we performed behavioral, pharmacological, and small-animal neuroimaging analysis using rats. This study suggests that the dorsal striatum and cerebellum contribute to the habitual learning and outputs of learned behavior respectively.

研究分野：スポーツ科学

キーワード：学習 習慣形成 手続き記憶 大脳基底核

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

研究目的(概要) 当該研究計画の目的について、簡潔にまとめて記述してください。

ヒトや動物の行動は、繰り返し行われる事で“柔軟な意思決定が可能な目標指向性行動”から、“意思決定が固定化される習慣行動”へと変化する(習慣形成)。これまで、ヒトを対象とした非侵襲脳機能画像法を用いた研究から、習慣形成に伴い賦活化する脳領域が遷移する可能性が報告されてきた。これは、複数の脳領域で構成される行動の実行を担う神経回路が学習段階に応じて別の神経回路へシフトする、回路レベルの可塑性(回路シフト)の存在を示唆する。ただし、ヒトを対象とした脳機能イメージング研究は全脳領域を対象とした神経回路レベルの解析を得意とする一方で、生体内の細胞・分子レベルの機能的役割の解明には不向きである。そのため、学習依存的に生じる回路シフトがどのような生理学的メカニズムにより達成されるかについては未解明の点を多く残してきた。

2. 研究の目的

本研究では、小動物脳機能イメージング法による全脳レベルの神経活動パターン解析と薬理学的手法を用いた局所脳機能の解析により、手続き記憶の獲得を支える生理学的メカニズムを明らかにする。

3. 研究の方法

実験動物には野生型ラットを用いた。行動課題は、1回レバーを押すと1粒のペレットが報酬として与えられる単一レバー押し課題を14日連続で行った。この課題は繰り返し行われる事で“柔軟な意思決定が可能な目標指向性行動”から、“意思決定が固定化される習慣行動”へと変化する習慣形成を促すことが出来る。本研究では、前述の行動課題と小動物脳機能イメージング法(^{18}F -FDG-PET)を組み合わせた実験系を確立し、学習中の脳神経回路シフトについて調べた。 ^{18}F -FDG-PETによる脳神経活動の測定は、訓練前、および訓練中に合計4回行った。また、ラットの学習段階(目標指向性行動または習慣行動)を行動学的に明らかにするために、 ^{18}F -FDG-PET測定後に報酬価値低下テストを行った。

小脳と学習行動の因果関係を明らかにするために薬理学的実験を行った。事前に特定した学習関連領域である小脳局所領域を神経毒素イボテン酸により、不可逆的に微小破壊し行動への影響を調べた。破壊部位は、実験終了後に組織解析により同定した。

4. 研究成果

^{18}F -FDG-PETを用いて、ラットが自由行動下で単一レバー押し課題を学習する際の脳内課題関連領域の学習依存的な脳活動パターンを測定した。その結果、14日間の継続的な訓練に伴いラットの行動が目標指向性行動から習慣行動へ遷移することを確認した。目標指向性行動から習慣行動の獲得過程において、先行研究と同様に背内側線条体の脳活動が増加することが明らかとなった。更に、習慣行動獲得後にはFDGの蓄積が一次運動野、体性感覚野、小脳にて上昇し、視床にて低下する事が明らかとなった。また、線条体および小脳の神経活動はレバープレス頻度やレバープレス間隔と高い相関関係にあることが明らかとなった。これらの結果より、習慣形成の獲得過程において、全脳レベルでダイナミックに脳活動領域が変化している事が示唆された。

更に習慣形成過程の小脳の神経活動増加に着目し、薬理学的手法を用いて小脳外側半球部と習慣形成との因果関係を調べた。小脳破壊はイボテン酸の微量投与により行い、破壊群とコントロール群の行動への影響を比較した。その結果、小脳微小破壊群では習慣形成を阻害しないことが明らかになった。また、行動の詳細な追加解析を実施した。習慣化に伴う動作

学的変化の指標として、課題中にレバー押し間隔が減少し、短期間にレバー押しが頻発する期間（バウト期）を定量的に評価した。その結果、野生型ラットのバウト期の長さは訓練回数に伴い増加する一方で、小脳破壊群は学習に伴うバウト数の増加が生じなかった。この結果より、小脳は習慣形成に伴うに伴う行動出力のステレオタイプ化に寄与していることが示唆された。

ヒト脳機能イメージングにおける先行研究では、しばしば習慣行動時に小脳の活動が亢進することが報告されており、習慣行動への関与が示唆されてきた。しかしながら、本結果ではヒト脳機能イメージング研究と同様に小脳と習慣形成の間に相関関係は認められたが、薬理学的実験により因果関係は確認できなかった。これまで習慣形成の神経基盤の破綻は、薬物依存症など様々な疾患と関与することが分かっている。本研究成果は各種依存症に対する新たな治療法の開発や発症メカニズムの解明に向けて基礎的知見を提供しうるものと期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1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 Sakayori, N., Kato, S., Sugawara, M., Setogawa, S., Fukushima, H., Ishikawa, R., Kida, S., and Kobayashi, K.,	4. 巻 12
2. 論文標題 Motor skills mediated through cerebellothalamic tracts projecting to the central lateral nucleus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13041-019-0431-x	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 -

1. 著者名 瀬戸川将	4. 巻 22
2. 論文標題 運動・認知スキルの学習基盤としての線条体	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 バイオメカニクス研究	6. 最初と最後の頁 65-72
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 1件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Setogawa, S., Okauchi, T., Hu, D., Shigeta, M., Hayashinaka, E., Onoe, K., Wada, Y., Hikishima, K., Onoe, H., Cui, YL., Kobayashi, K.,
2. 発表標題 Dynamic shifts of striatal activation pattern during acquisition of an auditory discrimination task
3. 学会等名 Neuroscience 2018（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 瀬戸川将
2. 発表標題 聴覚弁別行動の獲得過程における線条体内の機能シフト
3. 学会等名 次世代脳プロジェクト冬のシンポジウム2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 瀬戸川将
2. 発表標題 The functional shift of striatal circuits during an acquisition of auditory discrimination
3. 学会等名 平成30年度第2回大脳基底核研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 瀬戸川将, 加藤成樹, 小林和人
2. 発表標題 線条体における学習依存的な神経回路シフトの解明
3. 学会等名 第33回日本大脳基底核研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 瀬戸川将, 柳原大
2. 発表標題 腹側被蓋野破壊が歩行時の障害物回避動作へ及ぼす影響
3. 学会等名 第16回姿勢と歩行研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 瀬戸川将, 岡内隆, 井口善生, 和田康弘, 林中恵美, 疋島啓吾, 崔翼龍, 小林和人
2. 発表標題 小動物脳機能イメージング法を用いた行動の習慣化における脳活動の網羅的解析
3. 学会等名 次世代脳プロジェクト冬のシンポジウム2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Susumu Setogawa, Shigeki Kato., Yoshio Iguchi, Inoue K., Masahiko Takada, Keigo Hikishima, Ylong Cui, Hirotaka Onoe, and Kazuto Kobayashi
2. 発表標題 Development of improved viral vectors for the pathway-specific manipulation and analysis of the brain areas activated during the auditory discrimination learning
3. 学会等名 International symposium on Adaptive circuit shift (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 瀬戸川将, 岡内隆, 胡迪, 重田美香, 疋島啓吾, 崔翼龍, 小林和人
2. 発表標題 知覚 - 運動学習の過剰訓練による脳活動領域の動的シフト
3. 学会等名 第72回日本体力医学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 瀬戸川 将, 加藤 成樹, 井口 善生, 井上 謙一, 高田 昌彦, 崔 翼龍, 尾上 浩隆, 小林和人
2. 発表標題 経路選択的操作へ 向けたウイルスベクターの性能向上と聴覚弁別学習の獲得プロセスにおける神経活動領域の解析
3. 学会等名 適応回路シフト・領域班会議
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

Templates for Long-Evans Rat Brain, Keigo Hikishima, Susumu Setogawa, Hiroshi Mizuma, Yilong Cui, Kazuto Kobayashi, Hirotaka Onoe, データベース 2018年11月
--

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