

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：32612

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B)）

研究期間：2018～2020

課題番号：18KK0070

研究課題名（和文）行動の構造：比較認知神経科学によるアプローチ

研究課題名（英文）Structure of behavior: comparative cognitive neurobiological approach

研究代表者

兔田 幸司 (Toda, Koji)

慶應義塾大学・文学部（三田）・助教

研究者番号：60794948

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究計画では、行動を担っている心理学および神経生物学的基盤について解明することを目標として研究を行った。遺伝子改変マウスを利用可能な頭部固定を用いた実験系を用いて、様々な嗜好性および嫌悪性の古典的条件づけおよびオペラント条件づけ課題を新規に確立することができた。また、この課題を用いて、行動薬理学、光遺伝学、化学遺伝学の手法を用いて、神経細胞の活動を操作することにより、各種の行動に及ぼす影響について明らかにした。さらに、計算論的なアプローチを用いて、行動を変化させる要因について詳細に解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって、伝統的な学習心理学の手法を、現代の最先端の分子生物学および画像解析などの技術と融合させることによって、いわゆる「こころ」を調べるための様々な行動課題をアップデートし、「時間」、「学習」、「社会性」、「情動」などといった様々な行動の構造について明らかにした。今後は、こうした行動課題を分子生物学、行動薬理学、神経生理学などの手法と組み合わせることによって、様々な精神疾患の背後に潜む要因の解明などへの応用にもつながることが大いに期待できる。

研究成果の概要（英文）： In this project, we aimed to understand psychological and neurobiological mechanisms of the behavior. We established novel behavioral experiments including appetitive and aversive classical/operant conditioning tasks for head-fixed mice. Using these tasks, we measured and manipulated neuronal activities with genetical, histological, pharmacological, optogenetic, and chemogenetic approaches. We also applied computational approach to understand the mechanism of the behavior.

研究分野：行動神経科学

キーワード：行動 学習 記憶 社会 認知 時間 オプトジェネティクス マウス

1. 研究開始当初の背景

実験心理学はその歴史において、様々な関連分野の思想や技術を援用しながら発展を遂げてきた。近年の計算理論や画像解析の技術の進展によって、ヒトを含めた動物の行動の詳細かつ徹底的な分析が可能になってきている。遺伝子改変技術を含めた分子生物学的技術の神経科学分野における発展は、行動をしている最中の脳の神経細胞の活動の計測と操作に革新をもたらしている。オープンソース技術の発展によって、実験装置や実験設備の構築も安価かつ柔軟に行えることが可能になりつつある。そうした現代においても、今なお、行動を生み出す心理学的および生物学的な構造については不明なままである。

2. 研究の目的

本研究では、行動の心理学的・生物学的・制御理論的な構造の理解のために、比較認知神経科学による分野横断的アプローチを用いて、分子生物学、神経生理学、行動薬理学、画像解析などを駆使した最先端のアプローチを融合することによって、行動を生み出す生物学的な要因と心理学的な要因について、包括的に解明することを目的とした。具体的には、心理学がその歴史において洗練させてきた行動課題を、画像解析や計算理論などの技術を用いてアップデートし、神経生物学的な技術と融合させることを通して、行動を担っている心理学的および神経生物学的基盤について解明することを目標として研究を行った。

3. 研究の方法

「時間とは何か」という疑問は、古来より、心理学者だけではなく、芸術家、小説家、哲学者、科学者、そして一般高等市民の心を捉えてやむことのなかった、根元的で深遠な、人類史上の最重要課題の一つである。その「時間」を認識する心や意識の働きとされるような認知機能が、物質である脳の電気化学的な活動の結果として、どのように生じているのかという疑問は、現代においても依然として謎に包まれたままである。こうした「時間の認識」は、視覚や聴覚など他の知覚系とは異なり、時間だけを処理する受容体や、時間の情報のみを担っている脳の部位が存在しない。ヒトを含めた動物は、自らを取り巻く外部の世界から受け取る感覚情報と、自己の感覚と運動の情報を統合することによって、時間の認識を生み出さなくてはならない。

これまで心理学では、数秒から数分の時間の認識について研究が行われ、時間に関する仮説が積み重ねられてきた (Buhusi & Meck, 2005)。しかしながら、動物の時間の認識を検証するために用いられてきた従来のオペラント条件づけ手続きは、訓練に長期間を要し、動物が課題中に自由に行動できるために時間の認識と行動の表出の側面が混同されるといった問題点を包含していた (Machado & Keen, 1999)。この問題を解決するため、研究代表者は近年、国際共同研究先のデューク大学 Henry Yin 博士や Warren Meck 博士らと共に、動物の時間の認識を効果的に調べる画期的な手法を開発した。頭を固定したマウスを用い、リッキング (舐める行為) を反応として利用することで、身体の運動による要因をできる限り排除し、試行ごとの動物の主観的な時間の認識の開始と終了のタイミングを計算理論によって切り出すことに成功した。数ヶ月以上の訓練を要した従来の課題に比べ、本課題では、1-2 週間の訓練によって、動物の時間の認識を検出することが可能になった。

本研究においては、研究代表者が自ら開発した頭部固定によるマウスの行動実験系、画像解析を用いた自由行動下での実験系、行動遂行直後の最初期遺伝子の発現を調べることによる全脳の網羅的な神経活動についての探索、光遺伝学および化学遺伝学による神経活動の操作を通じて、行動を生み出す心理学的および神経生物学的な構造について明らかにした。

4. 研究成果

研究費の助成を受けていた 3 年間を通して、遺伝子改変マウスを利用可能な実験系を用いて、頭部固定および自由行動下において、多くの新規な行動課題を確立させた。

まずは、研究費の助成を受けて、Vgat-Cre、DAT-Cre、Ai32、Ai40D といった遺伝子改変マウスを導入し、繁殖および交配させていくことによって、光遺伝学による神経細胞の活動の操作を行うことが可能になった。また、現代の画像解析技術やリアルタイム画像処理に基づいたフィードバック制御に適した実験環境を構築するために、実験装置や実験プログラムを根本的なデザインから刷新することになった。新しく着任した慶應義塾大学文学部において、手術機器、レーザー、顕微鏡などを整備することにより、最先端の学習心理学と神経生物学の融合研究を可能とするような研究設備を構築することができた。

行動実験に関しては、古典的な条件づけとオペラント条件の両方において、嗜好性、嫌悪性

ともに、短期間で訓練可能な学習課題を開発した。頭部固定に関しては、これまでに主として行ってきた時間条件づけの実験系だけではなく、延滞条件づけ、痕跡条件づけ、オペラント条件づけの各種強化スケジュール、その獲得・消去・再獲得の過程を捉える実験系を次々と構築していった。自由行動下における実験についても、オープンフィールド課題、条件性場所選好課題、社会的インタラクション課題、社会的順位課題、動物の位置情報を記録しながらのオペラント条件づけ課題などに関して、現代的な技術によるアップデートを行った。また、各種の課題を遂行している最中に、瞳孔、瞬き、心拍、身体の動きなどといった動物の生体指標を記録することを可能にした。こうした技術の開発により、様々な環境の要因によって変化する多彩な動物の「行動」に関して、網羅的なデータの取得が可能となった。データ解析についても、複数のデータを加算した平均値を捉えるだけではなく、単一試行での詳細なデータ解析を通じて、「行動」や「反応」といったものを形成している、行動の詳細な「構造」についても明らかにした。こうした新しいアプローチを用いて、「学習」、「記憶」、「運動」、「行動の柔軟性」、「時間」、「習慣」、「社会性」などといったテーマについて、学習と行動において重要な役割を持つドーパミン受容体、アセチルコリン受容体、オキシトシン受容体の拮抗薬や作動薬の投与を始めとする行動薬理学、チャンネルロドプシンを用いた神経細胞の活動の興奮と、アーチロドプシンを用いた神経細胞の活動の抑制をはじめとする光遺伝学、DREADDsの技術を用いた化学遺伝学の手法を用いて、神経細胞の活動を様々な時間スケールで操作することによって、神経活動の変化が様々な行動に及ぼす影響について解明した。課題中の特定の神経細胞の種類や経路を選択的に操作し、単一ではなく複数の行動課題で操作が行動に及ぼす影響について比較することができるようになった結果、「行動」を生み出す心理学的および神経生物学的な「構造」について、これまで以上に包括的な理解が可能となった。

こうした研究の成果として、(1) 頭部固定マウスの時間知覚課題および延滞条件づけ課題の獲得・維持・消去におけるムスカリン性アセチルコリン受容体阻害薬であるスコポラミン投与の影響 (Ujihara et al., 2020, 日本動物心理学会にて発表, 現在、論文投稿準備中) (2) 頭部固定マウスの時間知覚課題遂行中の瞳孔および目のサイズ、瞬きの回数の変化 (Niki et al., 論文投稿準備中) (3) 頭部固定マウスにおける条件性抑制 (Niki et al., 2020, 日本動物心理学会にて発表) (4) 頭部固定マウスにおける逆転学習課題 (Toda et al., 2020, 日本動物心理学会にて発表) (5) 頭部固定マウスにおける時間知覚課題の遂行中の最初期遺伝子の発現 (Yatagai et al., 2020, 日本動物心理学会などにて発表) (6) 海馬を中心とした神経回路の光遺伝学的な操作が頭部固定マウスにおける時間課題の遂行に及ぼす影響の検討 (Yatagai et al., 2019, 日本動物心理学会などにて発表) (7) オキシトシンの阻害薬および作動薬がマウスの社会的順位に及ぼす影響 (Nasukawa et al., 2020, 日本動物心理学会にて発表) (8) ドーパミンの阻害薬および作動薬が頭部固定マウスの様々な学習の側面に及ぼす影響 (Yamada et al., 2020, 日本動物心理学会にて発表) などの成果を挙げた。

国際共同研究としては、画像解析を駆使した新しい行動実験系を開発し、分子生物学、光遺伝学、カルシウムイメージングなどの技術を駆使して社会性を生み出す神経回路について明らかにするなど (Kim et al., 2020, Cell Reports) 多くの実りある成果が得られた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 7件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Hua T, Chen B, Lu D, Sakurai K, Zhao S, Han BX, Kim J, Yin L, Chen Y, Lu J, Wang F.	4. 巻 23
2. 論文標題 General anesthetics activate a potent central pain-suppression circuit in the amygdala.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Neuroscience	6. 最初と最後の頁 854-868
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41593-020-0632-8.	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 Tschida K, Michael V, Takatoh J, Han BX, Zhao S, Sakurai K, Mooney R, Wang F.	4. 巻 103
2. 論文標題 A specialized neural circuit gates social vocalizations in the mouse.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuron	6. 最初と最後の頁 459-472
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuron.2019.05.025	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 Sato F, Kado S, Tsutsumi Y, Tachibana Y, Ikenoue E, Furuta T, Uchino K, Bae YC, Uzawa N, Yoshida A.	4. 巻 1739
2. 論文標題 Ascending projection of jaw-closing muscle-proprioception to the intralaminar thalamic nuclei in rats.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 146830-146830
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2020.146830	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 -
1. 著者名 Haruwaka K, Ikegami A, Tachibana Y, Ohno N, Konishi H, Hashimoto A, Matsumoto M, Kato D, Ono R, Kiyama H, Moorhouse AJ, Nabekura J, Wake H.	4. 巻 20
2. 論文標題 Dual microglia effects on blood brain barrier permeability induced by systemic inflammation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5816-5816
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-13812-z.	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

1. 著者名 Kato D, Wake H, Lee PR, Tachibana Y, Ono R, Sugio S, Tsuji Y, Tanaka YH, Tanaka YR, Masamizu Y, Hira R, Moorhouse AJ, Tamamaki N, Ikenaka K, Matsukawa N, Fields RD, Nabekura J, Matsuzaki M.	4. 巻 68
2. 論文標題 Motor learning requires myelination to reduce asynchrony and spontaneity in neural activity.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Glia	6. 最初と最後の頁 193-210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/glia.23713.	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 Murakami J, Tachibana Y, Akiyama S, Kato T, Taniguchi A, Nakajima Y, Shimoda M, Wake H, Kano Y, Takada M, Nambu A, Yoshida A.	4. 巻 34
2. 論文標題 Oral splint ameliorates tic symptoms in patients with tourette syndrome.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Movement Disorders	6. 最初と最後の頁 1577-1578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mds.27819.	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 -

1. 著者名 Kim IH, Kim N, Kim S, Toda K, Catavero CM, Courtland JL, Yin HH, Soderling SH	4. 巻 -
2. 論文標題 Dysregulation of the synaptic cytoskeleton in the PFC drives neural circuit pathology leading to social dysfunction.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 107965-107965
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 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

1. 著者名 Takahashi TM, Sunagawa GA, Soya S, Abe M, Sakurai K, Ishikawa K, Yanagisawa M, Hama H, Hasegawa E, Miyawaki A, Sakimura K, Takahashi M, Sakurai T.	4. 巻 583
2. 論文標題 A discrete neuronal circuit induces a hibernation-like state in rodents	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 109-114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-020-2163-6.	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 -

1. 著者名 Lou Tingting, Ma Jing, Wang Zhiqiang, Terakoshi Yuka, Lee Chia-Ying, Asher Greg, Cao Liqin, Chen Zhiyu, Sakurai Katsuyasu, Liu Qinghua	4. 巻 14
2. 論文標題 Hyper-Activation of mPFC Underlies Specific Traumatic Stress-Induced Sleep/Wake EEG Disturbances	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 883-883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2020.00883	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

1. 著者名 Liu Can, Lee Chia-Ying, Asher Greg, Cao Liqin, Terakoshi Yuka, Cao Peng, Kobayakawa Reiko, Kobayakawa Ko, Sakurai Katsuyasu, Liu Qinghua	4. 巻 12
2. 論文標題 Posterior subthalamic nucleus (PSTh) mediates innate fear-associated hypothermia in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2648-2648
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-22914-6	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14件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Toda, K., Yatagai, S., Yamada, K., Yamamoto, K., Sakurai, K., Meck, WH. & Yin, HH.
2. 発表標題 Neural mechanism of time perception.
3. 学会等名 日本生理学会第97回大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tamai, Y., Uenaka, M., Ito, Y., Furuyama, T., Horinouchi, K., Murashima, N., Mithimoto, I., Toda, K., Hiryu, S. & Kobayasi, KI.
2. 発表標題 Laser induced auditory perception in Mongolian gerbil (<i>Meriones unguiculatus</i>).
3. 学会等名 日本比較生理生化学会第43回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yatagai, S., Yamada, K., Yamamoto, K., Sakurai, K. & Toda, K.
2. 発表標題 Neural correlates of time perception in head-fixed mice.
3. 学会等名 日本動物心理学会第79回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamada, K. & Toda, K.
2. 発表標題 Understanding the properties of learning by extracting behavioral elements with machine learning in mice.
3. 学会等名 日本動物心理学会第79回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 兔田幸司
2. 発表標題 比較認知神経科学の挑戦
3. 学会等名 日本比較生理生化学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nasukawa, D., Ujihara, Y., Yamada, K., Yatagai, S. & Toda, K.
2. 発表標題 Effects of systemic oxytocin manipulations on social hierarchy in mice.
3. 学会等名 日本動物心理学会第80回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Niki, Y., Ujihara, Y., Yamada, K., Yatagai, S. & Toda, K.
2. 発表標題 Conditioned licking suppression in head-fixed mice.
3. 学会等名 日本動物心理学会第80回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Toda K., Yamamoto K., Yamada, K., Niki, Y., Nasukawa, D., Yatagai, S. & Ujihara, Y.
2. 発表標題 Reversal learning in head-fixed mice.
3. 学会等名 日本動物心理学会第80回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yamada, K., Ujihara, Y. & Toda, K.
2. 発表標題 Effects of pharmacological manipulations of dopamine receptors on learning and memory in head-fixed mice.
3. 学会等名 日本動物心理学会第80回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yatagai, S., Ujihara, Y., Niki, Y., Yamada, K., Sakurai, K. & Toda, K.
2. 発表標題 Effects of optogenetic manipulations of GABAergic neurons in the hippocampus on interval timing in head-fixed mice.
3. 学会等名 日本動物心理学会第80回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Uenaka, M., Tamai, Y., Ito, Y., Toda, K., Hiryu, S. & Kobayasi, KI.
2. 発表標題 Developing new auditory prosthesis: auditory perception evoked by trans-tympanic laser stimulation in Mongolian gerbil.
3. 学会等名 日本比較生理生化学会第42回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Uenaka, M., Tamai, Y., Ito, Y., Toda, K., Hiryu, S. & Kobayasi, KI.
2. 発表標題 Let there be sound: auditory perception evoked by trans-tympanic laser stimulation in Mongolian gerbils.
3. 学会等名 日本動物心理学会第80回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ujihara, Y., Yatagai, S., Niki, Y., Yamada, K. & Toda, K.
2. 発表標題 Effects of pharmacological manipulations on interval timing in head-fixed mice.
3. 学会等名 日本動物心理学会第80回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tamai, Y., Uenaka, M., Ito, Y., Toda, K., Furuyama, T., Hiryu, S. & Kobayasi, KI.
2. 発表標題 Does laser irradiation of auditory nerves create auditory perception?
3. 学会等名 日本神経科学学会第43回大会
4. 発表年 2020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 分担者	櫻井 勝康 (Sakurai Katsuyasu) (70507920)	筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・助教 (12102)	
研究 分担者	橘 吉寿 (Tachibana Yoshihisa) (50373197)	神戸大学・医学研究科・准教授 (14501)	

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			
米国	Duke University	University of Tennessee		
トルコ	Koc University			
カナダ	University of Manitoba			