

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K06882

研究課題名（和文）遅延報酬を我慢して待つための意思決定から行動制御に至る神経基盤の解明

研究課題名（英文）Unraveling decision-to-action circuits involved in waiting for delayed rewards

研究代表者

村上 誠祥（Murakami, Masayoshi）

山梨大学・大学院総合研究部・特任助教

研究者番号：00831025

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では遅延報酬を我慢して待つか、諦めるかの意思決定において、意思決定に関与する脳領域の活動が最終的に運動出力にどのように影響を与えるのか調べる目的で研究を行った。

まず、頭部固定マウスが、大量の遅延報酬を我慢して待つか諦めて少量の報酬を取るかの選択を行う行動課題を確立した。次にこの課題で用いる行動出力である「歩行運動」に関与する中脳領域を同定した。さらに、複数の意思決定関連領域がこの中脳の歩行誘発領域に連絡していることを明らかにした。

本研究により、遅延報酬を動かさずにじっと待つか、諦めて歩き出すかの選択に関わる、「意思決定から運動制御に関わる神経回路」の候補を明らかにすることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

動物にとって歩行・走行運動を使って空間を動き回することは、個体の生存や子孫の繁栄に極めて重要であり、様々なシチュエーションで歩行運動に関わる行動選択を適切に行っていくことは脳の最も重要な機能の一つである。本研究ではこの行動選択に関わる神経回路基盤を同定した。このことは、今後さらに行動選択時の情報処理メカニズムの詳細を明らかにするための礎となると考える。

また、歩行運動はパーキンソン病をはじめとした様々な神経疾患で影響を受ける運動である。歩行運動に関わる神経回路とそこへ神経連絡を持つ脳領域を明らかにした本研究は、これらの神経疾患の新たな治療法の開発に大いに役立つと考える。

研究成果の概要（英文）：We aimed at understanding how decision-related activities regulate motor-outputs in decisions regarding whether to keep waiting for delayed rewards or give up waiting.

We first established a behavioral task in which a head-restrained mouse must decide whether to keep waiting for delayed rewards by staying still on a treadmill, or give up waiting by initiating locomotion. Next, we identified a brain region involved in a motor output used in this task, namely, forward locomotion. Optogenetic stimulation of a specific region in the midbrain reliably evoked locomotion, and neural recordings revealed this region contained many locomotion-activated neurons. Finally, we found neurons in several decision-related areas send outputs to this identified locomotor region.

In summary, we identified candidate decision-to-action circuits that involve in decision regarding whether to stay still for delayed rewards or give up waiting by initiating locomotion.

研究分野：神経生理学、システムズ神経科学

キーワード：意思決定 歩行誘発野 神経回路 電気生理学 光遺伝学

1. 研究開始当初の背景

我々は日々、将来の大きな目標をとるか、目先の利益をとるかという行動選択にせまられ、このような状況で、目先のものを我慢する能力は、動物の適応的行動に重要である。また衝動制御障害など種々の精神疾患でこの行動が影響を受ける。

研究代表者はこのような行動選択時の意思決定の神経メカニズムを調べるため、独自の遅延報酬課題を開発し(図1上)、前頭皮質の機能を研究してきた(Murakami et al. 2014 Nat. Neurosci.; Murakami et al. 2017 Neuron)。前頭前皮質内側部(mPFC)と二次運動皮質(M2)がこの行動選択に関する異なる情報を保持することを明らかにし、特にM2では図1下のような活動をはじめとした、待つのを諦めるタイミングの決定に関連した多種多様な神経活動を発見した。

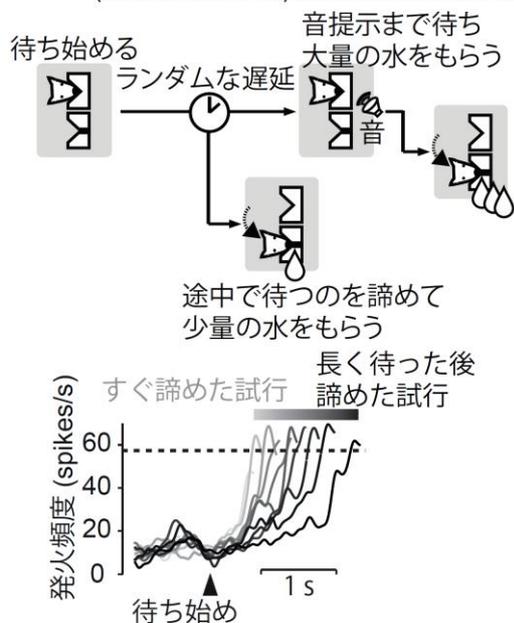
では、この意思決定に関わる前頭皮質の神経活動は最終的にどのように行動の選択・発現を制御するのだろうか。様々な行動選択課題を用いた近年の研究により、図2に示すように互いに神経連絡を持つ前頭前皮質や大脳基底核、さらには上丘、視床、小脳など様々な脳領域が意思決定に関与することが明らかになり(Gold and Shadlen, 2007 Annu. Rev. Neurosci.; Brody and Hanks, 2016 Curr. Opin. Neurosci.; Kopec et al., 2015 Neuron; Guo et al., 2017 Nature; Gao et al., 2018 Nature)、これらの領域が互いに依存し合ってその機能を果たしていることが示されてきている。しかしこの意思決定ネットワーク上の多種多様な神経活動のうち、どの活動が実際に下流の行動出力領域で利用され、またどのように運動指令を引き起こす神経活動を制御するのか、まだ明らかになっていない。これを明らかにするために、本研究では光遺伝学やウィルストレーシング法と電気生理学、行動実験を組み合わせられるマウス頭部固定下の実験系を用い、下記の目的を掲げて実験を行った。

2. 研究の目的

(1): 頭部固定マウスを用いた遅延報酬課題の確立

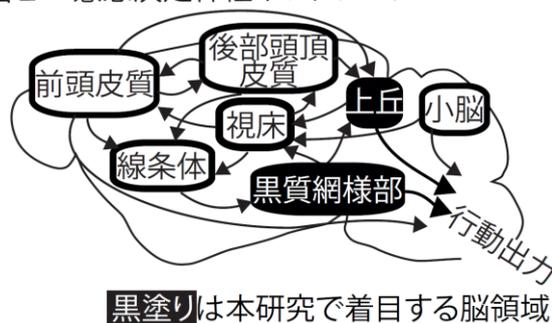
(2): 遅延報酬課題に用いられる行動出力を担う脳領域の同定とそこへ投射する意思決定関連脳領域の同定

図1 ラット遅延報酬行動課題(上)と課題中のM2の神経活動(下)(Murakami et al., 2014 Nat. Neurosci.)



- ・活動増加の傾きが緩やかなほど待ち時間が長い
- ・閾値(---)に達する時間と待ち時間に高い相関

図2 意思決定神経ネットワーク



黒塗りは本研究で着目する脳領域

3. 研究の方法

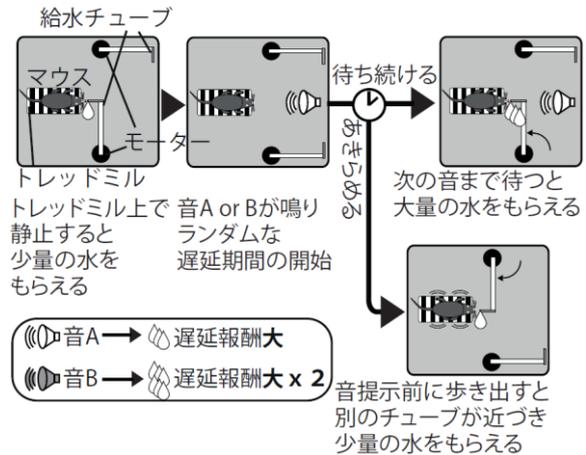
(1) 頭部固定マウスを用いた遅延報酬課題の確立

遅延報酬を我慢して待ち続けるか途中で諦めるかという行動選択の神経メカニズムを明らかにするために、**図3**のような頭部固定マウスの遅延報酬課題を確立した。将来の報酬の大きさに従い動物が適応的に待ち時間を変化させる神経メカニズムを調べるために、遅延報酬の大きさを試行ごとにランダムに変え、遅延期間の開始時にマウスにそれを音で知らせた。

(2) 遅延報酬課題に用いられる行動出力を担う脳領域の同定とそこへ投射する意思決定関連脳領域の同定

本研究で用いる遅延報酬課題では、遅延報酬を我慢するかどうかを動物に答えさせるための行動出力として、歩行運動を用いる。そこで、まず、歩行運動の開始に関与する脳領域を特定するため、光遺伝学的手法を用いて、歩行を誘発できる脳領域を同定した。さらに、歩行誘発領域に逆行性ウィルストレーサーを注入し、歩行誘発脳領域を制御しうる意思決定関連脳領域を特定した。

図3 頭部固定マウスの遅延報酬課題



4. 研究成果

(1) 頭部固定マウスを用いた遅延報酬課題の確立

遅延報酬を我慢して待ち続けるか途中で諦めるかという行動選択の神経メカニズムを明らかにするために、**図3**のような頭部固定マウスの遅延報酬課題を確立した。遅延報酬の大きさを試行ごとにランダムに変え、遅延期間の開始時にマウスにそれを音で知らせたところ、遅延報酬がより大きい試行では、マウスが待つ時間が長くなり、遅延報酬が来るまで待ち続けられる確率が高くなった。このように、マウスが遅延報酬の大きさに従い、適応的に待つか諦めるかの意思決定を行う行動課題が確立された。

(2) 遅延報酬課題に用いられる行動出力を担う脳領域の同定とそこへ投射する意思決定関連脳領域の同定

この行動課題では、遅延報酬を我慢するかどうかを動物に答えさせるための行動出力として、歩行運動を用いる。そこで、歩行運動出力に関連する脳領域を特定するために、光遺伝学的手法を用いた神経細胞の活性化実験を行い、歩行を誘発できる脳領域を探索した。光刺激により、再現性良く歩行を誘発できる領域が中脳の限局した領域に存在することが明らかとなった。

また、この中脳の歩行誘発にかかわる脳領域を制御する意思決定関連脳領域を調べるために、この中脳の歩行誘発領域に逆行性ウィルストレーサーを注入した。これにより、前頭皮質、頭頂皮質、大脳基底核、小脳など、これまで意思決定への関与が示唆される複数の脳領域が中脳の歩行誘発領域に投射していることが明らかになった。この実験により、歩行を開始するかしないかの意思決定にかかわる新たな神経経路の候補を同定することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 6件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 The International Brain Laboratory, Aguilon-Rodriguez Valeria, Angelaki Dora E., Bayer Hannah M., ... , Murakami Masayoshi et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 Standardized and reproducible measurement of decision-making in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 1-28
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7554/eLife.63711	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 Recanatesi Stefano, Pereira-Obilinovic Ulises, Murakami Masayoshi, Mainen Zachary, Mazzucato Luca	4. 巻 110
2. 論文標題 Metastable attractors explain the variable timing of stable behavioral action sequences	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuron	6. 最初と最後の頁 139 ~ 153.e9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuron.2021.10.011	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 Cazettes Fanny, Murakami Masayoshi, Morais Joao P., Renart Alfonso, Mainen Zachary F.	4. 巻 -
2. 論文標題 A repertoire of foraging decision variables in the mouse brain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1101/2021.04.01.438090	査読の有無 無
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 Cazettes Fanny, Murakami Masayoshi, Renart Alfonso, Mainen Zachary F.	4. 巻 2021.04.01.438090
2. 論文標題 Reservoir of decision strategies in the mouse brain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 1-30
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1101/2021.04.01.438090	査読の有無 無
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 Recanatesi Stefano, Pereira Ulises, Murakami Masayoshi, Mainen Zachary, Mazzucato Luca	4. 巻 2020.01.24.919217
2. 論文標題 Metastable attractors explain the variable timing of stable behavioral action sequences	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 1-40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2020.01.24.919217	査読の有無 無
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 The International Brain Laboratory, Aguilon-Rodriguez Valeria, Angelaki Dora E., Bayer Hannah M., ... , Murakami Masayoshi et al.	4. 巻 2020.01.17.909838
2. 論文標題 A standardized and reproducible method to measure decision-making in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 1-25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2020.01.17.909838	査読の有無 無
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 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Masayoshi Murakami, Fanny Cazettes, Zachary F. Mainen, Kazuo Kitamura
2. 発表標題 Neural substrates for deciding timing of self-initiated locomotion
3. 学会等名 第99回 日本生理学会大会 (国際学会)
4. 発表年 2022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
---------	---------------------------	-----------------------	----

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