

令和 4 年 5 月 18 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16299

研究課題名（和文）脳アルゴリズム推定に向けた大規模神経活動データからの脳状態抽出法の開発

研究課題名（英文）Development of brain state extraction method from large-scale neural activity data for brain algorithm estimation

研究代表者

吉澤 知彦（Yoshizawa, Tomohiko）

北海道大学・歯学研究院・助教

研究者番号：70825744

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）：多数の神経細胞に由来する大規模神経活動データを電気生理学的手法を用いて取得し、動物の意思決定の機能を実現する神経基盤の解明を目指した。左右二択課題遂行中の神経活動データに対して、独自に開発したポアソン回帰手法を適用したところ、ラットが連続的に選択行動を行う状況では大脳皮質-基底核ループの運動系ループに直前に選んだ選択肢とその結果についての情報が強く保持されており、ワーキングメモリを活用した意思決定戦略が実行されていることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、良い結果となった場合は同じ選択肢を選び続け、悪い結果となった場合には別の選択肢に切り替えるというwin-stay lose-switch(WLS)のようなワーキングメモリ型の意思決定戦略は、大脳皮質-基底核ループの運動系ループで処理されることが大規模神経データの解析によって示された。この研究成果は、ワーキングメモリの障害がしばしば併発し適応的な行動に影響が及ぶ統合失調症やうつ病などの精神疾患に対する理解の深化に貢献が期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we tried to identify the neuronal basis of decision making using the large-scale neuronal activity data recorded by electrophysiological techniques. We developed a poisson regression analysis of neuronal spikes and applied it to the neuronal data during a choice task with two options. The analysis revealed encoding of the previous action and reward before action choice and during action execution specifically when rats were continuously performing choice behaviors. A striking finding was that the primary motor cortex and the dorsolateral striatum in the motor cortico-basal ganglia loop carried substantial working-memory information about previous choice, reward, and their interactions.

研究分野：神経科学

キーワード：マルチユニット記録 ポアソン回帰 一次運動野 前頭前野 線条体 ワーキングメモリ

## 1. 研究開始当初の背景

脳のしくみを理論的に理解するには、脳機能がどのような法則で実現されているのかを調べるアルゴリズムの研究が重要である。脳のアルゴリズムを研究する方略の一つが動物の行動の数値モデル化であり、意思決定が研究対象としてよく用いられてきた。意思決定とは複数の選択肢の中から一つを選ぶ認知プロセスであり、今何を選択するかは、過去の経験によって変化する。この変化のプロセスを説明する数値モデルとして強化学習モデルが注目されてきた。このモデルの要点は、将来の報酬を逐次予測することであり、報酬が確率的に与えられる左右の二択課題では、サルやラットの選択行動は強化学習モデルで高い精度で推定できることが知られていた。一方で、強化学習型の意思決定戦略だけではなく、良い結果となった場合は同じ選択肢を選び続け、悪い結果となった場合には別の選択肢に切り替えるという win-stay lose-switch (WLS) のようなワーキングメモリを活用する戦略も知られていた。しかし、こうしたワーキングメモリ型の意思決定戦略がどのような神経基盤で実現されるのかは不明であった。

また、シリコンプローブによる多チャンネルのマルチユニット記録法や *in vivo* カルシウムイメージング法が近年目覚ましく発展したことで、行動中の動物の神経活動を 100-1000 個の規模で同時に複数の脳部位から大規模に記録することができるようになった。我々は強化学習理論に基づいた数値モデル実験に、げっ歯類を用いた行動実験や電気生理実験、微小内視鏡を用いた *in vivo* カルシウムイメージングなどの動物実験を組み合わせ、意思決定を実現する脳のアルゴリズムに迫ってきた (Yoshizawa *et al.*, 2018) が、大規模神経活動データをどのように活用して脳機能のアルゴリズム解明に繋げるかは大きな課題であった。

## 2. 研究の目的

短い時間間隔で連続的に選択するような、単純な意思決定課題では直前に選んだ選択肢とその結果得られた成果をワーキングメモリに保持して行動選択が行われることが知られている。

本研究では、左右二択課題遂行中のラットから数百個規模の神経細胞に由来する神経活動データを取得した上で、そのデータからワーキングメモリ型の意思決定戦略を実行する際の脳状態を抽出する方法を開発し、ワーキングメモリ型の意思決定戦略を担う神経基盤の解明を目指すした。

## 3. 研究の方法

### (1) 行動実験

ワーキングメモリが行動選択に影響しているかを調べるための左右二択選択課題をラット用に設計した (図 1)。1つの壁面に3つの穴とその正面に餌皿が設置された実験箱でラットの選択課題を行った。各試行は start tone の提示により開始された。ラットが中央の穴に鼻を入れる (ポウキング) と、cue 音として choice tone または no-choice tone の提示された。ラットがポウキングを終えた時点、または一定時間 (1000-1500 msec) が経過した時点のうち、早い時点で cue 音の提示をやめた。

Choice tone が提示された試行 (choice trial) でラットが取るべき行動は中央の穴へのポウキングを終えた時点から 2000 msec 以内に左右の穴のどちらかを選択してポウキングすることである。この行動をとることができなければ、error tone が提示され choice trial が繰り返された。ポウキングにより左右どちらかを選択できた場合は、自動給餌装置から餌皿へのスクロースペレットの放出を知らせる reward tone またはスクロースペレットが放出されないことを知らせる no-reward tone が確率的に提示された。この際、放出するスクロースペレットは 1 個とした。

一方、no-choice tone が提示された試行 (no-choice trial) でラットが取るべき行動は中央の穴へのポウキングを終えた時点から 2000 msec の間に左右の穴へポウキングを行わないことである。この行動をとることができた場合には、一定時間 (2000-4000 msec) 経過後に choice trial が開始された。もし 2000 msec 以内にポウキングを行った場合には error tone が提示さ

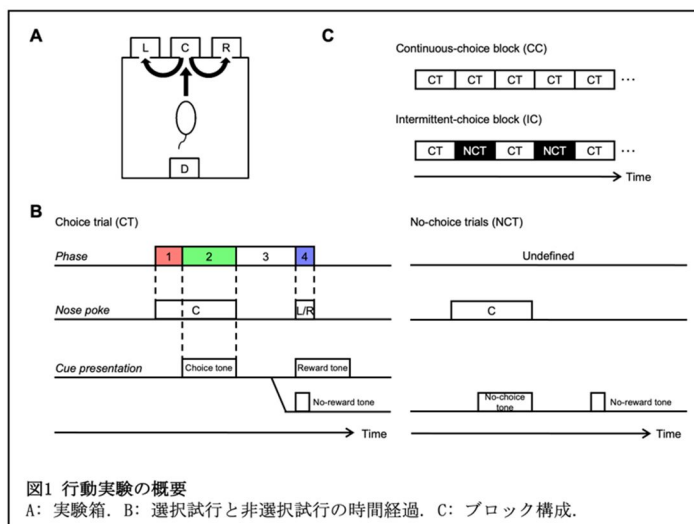


図1 行動実験の概要  
A: 実験箱。B: 選択試行と非選択試行の時間経過。C: ブロック構成。

れ、no-choice trial が繰り返された。No-choice trial の挿入によって、ラットのワーキングメモリに負荷を与え、直前の choice trial での選択と報酬の有無が忘却されることを期待した。

Choice trial における左右の報酬確率は、左: 75%、右: 25%、または、左: 25%、右: 75%とした。また 1 つのブロックでは報酬確率は不変とした。ブロックは choice trial が連続する continuous-choice block (CC)と、choice trial と no-choice trial が交互に繰り返される intermittent-choice block (IC)の 2 種類とした。

## (2) 神経活動記録実験

選択課題遂行中のラットの神経活動を大脳皮質-基底核ループの内、運動系ループを構成する一次運動野(M1)と背外側線条体(DLS)、および前頭系ループを構成する内側前頭前野(mPFC)と背内側線条体(DMS)からマルチユニット記録した。電極からの信号は頭部のヘッドアンプで増幅させてからメインアンプへ送ってさらに増幅させた後、バンドパスフィルタ(50-3000Hz)をかけてデータ収集システム(Power1401; CED)へ送った。そして PC 上で閾値以上の振幅の波形が出現した時刻(サンプリングレート:20kHz)を神経活動記録・解析用ソフトウェア(Spike2; CED)により記録した。各チャンネルの振幅の閾値は 活動電位に類似した波形が閾値内に収まるように手動で設定した。記録後、ノイズを除去するためと複数の異なる神経細胞からの信号を分離するために Spike2 を使ってスパイクソーティングを行った。まず、波形よりノイズとみなされる信号を除去した。次に主成分分析を波形のデータに適用し、異なる神経細胞由来とみなされたものにはデータを分離した。1 日の実験終了後には、次の実験日に別の神経細胞から活動を記録するために電極を 62.5 μm または 125 μm 腹側方向に進めた。

## 4. 研究成果

### (1) 行動実験

ワーキングメモリの行動選択への影響を見るために、CC と IC で報酬を得た次の choice trial で同じ行動を選んだ割合  $P(\text{win stay})$  と報酬を得なかった次の choice trial で行動を変えた割合  $P(\text{lose switch})$  を実験日毎に計算し、横軸  $P(\text{win stay})$  と縦軸  $P(\text{lose switch})$  とした二次元平面にプロットした(WSLS index; 図2)。その結果、CC での WSLS index は右上に偏って分布し、IC では中央付近から右下にかけて広く分布した。この 2 つの分布の重複はほとんどなかった。CC では、 $P(\text{win stay})$  も  $P(\text{lose switch})$  も比較的高い値をとる傾向があり、WSLS 戦略に近いものとして捕らえることができる。一方、IC では、 $P(\text{win stay})$ 、 $P(\text{lose switch})$  とともに CC よりも小さくなっており、CC とは異なる戦略で行動選択を行っていた。

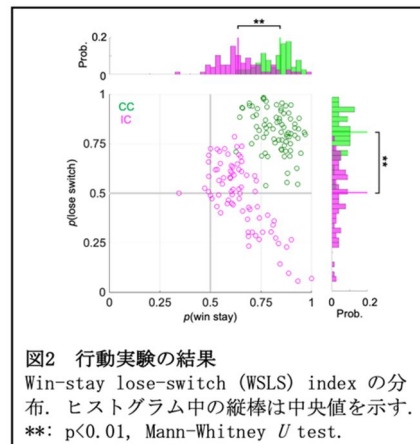


図2 行動実験の結果  
Win-stay lose-switch (WSLS) index の分布。ヒストグラム中の縦棒は中央値を示す。  
\*\*: $p < 0.01$ , Mann-Whitney  $U$  test.

### (2) 神経活動記録実験

微小電極を埋め込んだ 4 つの脳領域から合計 935 個 (DMS: 320 個、DLS: 210 個、mPFC: 158 個、M1: 247 個) の神経細胞の活動を選択課題遂行中に計測した。全ての神経細胞について peri-event time histogram を作成し、活動が最大となるピーク時刻の順番に細胞を並べると、ピークは試行時間全体に渡って幅広く連続的に分布していた(図3)。個々の神経細胞の活動パターンを見ると、行動課題中に発生したイベントに依存した複数のピークを持つ複雑な活動パターンを示しており、その試行で選んだ行動や報酬の有無といった課題イベントに応じて活動パターンが変化していた。また、CC と IC で活動を変化させる細胞も存在していた。

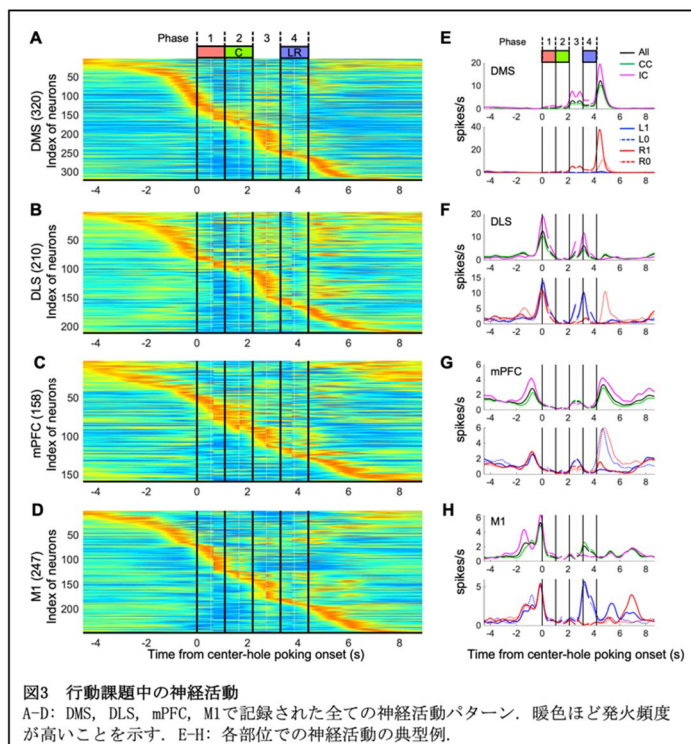
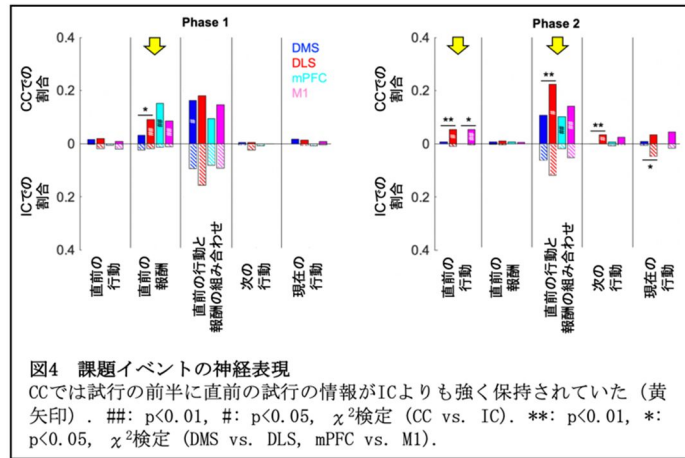


図3 行動課題中の神経活動  
A-D: DMS, DLS, mPFC, M1 で記録された全ての神経活動パターン。暖色ほど発火頻度が高いことを示す。E-H: 各部位での神経活動の典型例。



CC で観察されたワーキングメモリ型の意思決定戦略を担う神経基盤に迫るため課題遂行中の集団神経活動から、試行時間中に設定した各 phase における脳状態を抽出して CC と IC で比較することとし、独自のポアソン回帰分析手法を開発した。具体的には、各 phase での様々な課題イベントと神経細胞の発火頻度の相関をみる従来手法を、各 phase に要した時間が試行毎に異なる場合に対応するよう拡張した。その結果、IC と比較して CC の脳状態では運動系ループに直前の行動や報酬の有無、それらの組み合わせの情報が保持されていることがわかった（図4）。

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 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yoshizawa Tomohiko、Funahashi Makoto	4. 巻 62
2. 論文標題 Effects of methyl methacrylate on the excitability of the area postrema neurons in rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 306 ~ 309
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.job.2020.09.003	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 Hamada Shun、Nagase Masashi、Yoshizawa Tomohiko、Hagiwara Akari、Isomura Yoshikazu、Watabe Ayako M.、Ohtsuka Toshihisa	4. 巻 4
2. 論文標題 An engineered channelrhodopsin optimized for axon terminal activation and circuit mapping	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 461
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42003-021-01977-7	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 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 吉澤 知彦
2. 発表標題 大脳基底核による報酬予測と強化学習
3. 学会等名 第12回 CBIR/ONSA/大学院セミナー共催 若手インスパイアシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉澤 知彦、野々村 聡、Alain Rios、川端 政則、坂入 朋美、酒井 裕、磯村 宜和
2. 発表標題 腹側被蓋野の神経活動に対する交互報酬の影響
3. 学会等名 第12回 CBIR/ONSA/大学院セミナー共催 若手インスパイアシンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tomohiko Yoshizawa, Satoshi Nonomura, Alain Rios, Masanori Kawabata, Tomomi Sakairi, Yutaka Sakai, Yoshikazu Isomura
2. 発表標題 VTA neuronal activity represents trial- and block-based reward prediction errors
3. 学会等名 The 4th Research Area Meeting of Development and application of optical technology for spatiotemporal control of biological functions
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoshizawa Tomohiko, Ito Makoto, Doya Kenji
2. 発表標題 Neuronal representation of working memory-based decision strategy in the prefrontal and motor cortico-basal ganglia loops
3. 学会等名 The 44th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉澤 知彦、伊藤 真、船橋 誠、銅谷 賢治
2. 発表標題 作業記憶に基づく意思決定戦略の大脳皮質-基底核回路における神経表現
3. 学会等名 第101回日本生理学会北海道地方会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

〔受賞〕 計1件 1. 吉澤 知彦. 作業記憶に基づく意思決定戦略の大脳皮質-基底核回路における神経表現. 第101回日本生理学会北海道地方会 優秀発表賞. 2021年9月11日.
---

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