

令和 4 年 4 月 26 日現在

機関番号：24303

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K15934

研究課題名（和文）げっ歯類の大脳皮質における左右前肢運動の制御回路機構の解明

研究課題名（英文）Neuronal representations of right and left forelimb movement in the rodent brain

研究代表者

相馬 祥吾（Shogo, Soma）

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・助教

研究者番号：00723256

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）：過去の経験に基づいて自発的に左右前肢のどちらか一方を動かす神経基盤の解明に取り組んだ。独自開発したラットの左右前肢による行動実験系・多細胞同時発火記録・光遺伝学を組み合わせることで、海馬-嗅内皮質回路の細胞は学習の進行に伴って前肢の運動発現が報酬の獲得もたらすという行動-結果の随伴性を示す機能的活動を獲得していくことを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

先行研究では、運動野から筋肉へと運動信号が送られることで左右の手を緻密に制御していることを解明してきたが、本研究では、内発的動機づけにより左右どちらの手を動かすのかを決定する神経メカニズムの解明に取り組んだ。運動野の細胞が学習初期から「手を動かす」という機能的活動を示した一方で、報酬を獲得するために、「どちらの手を動かすのか」という内発的な情報を海馬・嗅内野の細胞が学習の進行に伴って表現することを明らかにした。この成果は、私たちが過去の経験に基づき未来の選択を判断する脳の仕組みの理解を一步進めるものである。

研究成果の概要（英文）：We recorded spiking activities of neurons in the hippocampal-entorhinal circuit with an optogenetic-assisted cell-type identification method while head-fixed rats performed our original left-right pedal releasing task. The combination of these contemporary techniques revealed that hippocampal and entorhinal neurons developed action-outcome contingency after learning.

研究分野：神経科学

キーワード：左右前肢運動 独立運動 海馬-嗅内皮質回路 運動野

1. 研究開始当初の背景

左右の手を協調的に使うことは日常生活では欠かせないが、左右前肢の運動計画・実行の神経基盤の全容は未解明のままである。霊長類の先行研究により、一次運動野や高次運動野の独立・協調運動における役割が異なることが知られている。例えば、運動前野や補足運動野の神経細胞は両側性に(対側・同側ともに)前肢の運動を表現する一方、大脳皮質の最終出力の場である一次運動野の神経細胞は対側の情報表現を行う。また、高次運動野を傷害したサルでは協調運動が実行できなくなることから、高次運動野が協調運動に重要な役割を果たしていることが示唆されてきたが、各運動野内の種々の神経細胞、また、複数の運動野同士がどのように相互作用し、独立・協調運動を制御しているのかは未解明のままである。この点を明らかにするためには、神経回路・細胞の種類を同定、さらには、その神経活動を操作可能である最先端技術(遺伝子改変動物・光遺伝学・化学遺伝学など)を利用できるげっ歯類による研究が最適であるが、これまでげっ歯類の前肢左右の独立・協調運動について研究されてこなかった。その主な理由としては、げっ歯類の多くの研究は自由行動下で行われてきたため、左右前肢の動きを独立して観察・制御することが難しく、独立・協調運動を定量的に解析することが困難であったためである。そこで本研究に先立ち、げっ歯類において前肢の独立運動を定量的に解析可能な行動実験装置を開発し、神経活動記録に光遺伝学の技術を導入することで、独立運動の制御機構を脳からの最終出力の場である一次運動野やより高度な処理を実行する高次運動野で解明してきた(Soma et al., J Neurosci, 2017; Soma et al., J Neurosci, 2019)。

2. 研究の目的

本研究では、運動野から筋肉への実際の運動コマンドの出力に関する情報処理の上位に位置している、「どのような運動をするのか」、「どちらの手を動かすのか」という運動計画に関与する情報処理の解明に取り組んだ。特に本研究では、内発的動機づけによる運動の意思決定に着目し、過去の報酬獲得の経験に基づいて自発的に左右前肢のどちらか一方を動かす場合の神経基盤の解明を目指した。

3. 研究の方法

本研究では、頭部固定下のげっ歯類が左右の前肢により2つのペダルを操作するオペラント行動装置において、内発的動機づけによる運動発現をモニターするための課題を実装した。本行動実験課題において、動物はペダルを操作することで報酬としての甘い水がもらえるが、報酬獲得のためには自発的な左右前肢どちらかの運動発現が必要である。すなわち、課題には報酬提示のレバーを教示する外部刺激が提示されず、動物は自身でどちらのペダルを操作するかを過去の報酬獲得の記憶情報に基づいて判断しなければならない。我々はこの課題を左右ペダル自発的リリース課題と名付け、この課題を遂行中の動物の脳から多細胞同時発火記録を実施することで運動計画の情報処理について解析した。さらに我々は、脳内の投射細胞に光駆動型陽イオンチャンネルであるチャンネルロドプシンを発現する動物を用いて、記録細胞の投射先を光遺伝学的

手法と電気生理学的手法を組み合わせることで同定し、回路レベルの情報処理の解明に取り組んだ。

4. 研究成果

左右ペダル自発的リリース課題では、報酬の得られるペダルがブロック単位で交互に入れ替わるルールを採用しているため、動物は報酬が得られた側のペダルを覚え、そちら側を操作しなければならない。本課題のルールを学習する前と学習した後の動物の脳から多領域・多細胞同時発火記録を行った。光遺伝学的細胞同定法により脳の深部に位置する外側嗅内皮質からの正確な記録法を確立し、外側嗅内皮質を浅層と深層に分離することに成功し、合計4領域(一次運動野・海馬CA1・嗅内皮質浅層・深層)の神経活動比較を実施した。その結果、「どちらの手を動かすのか」という内発的な情報を海馬・嗅内野の細胞が学習の進行に伴って表現することを明らかにした。具体的には、運動野の細胞が学習初期から「手を動かす」という機能的活動を示した一方で、海馬・嗅内野の細胞は、学習の進行に伴って運動発現、報酬獲得、その両方を表現するようになることを明らかにした。

さらに、頭部固定ラットを利用したことで高い時間解像度で神経活動のイベント表現をモニターすることが可能となり、解剖学的に示されている嗅内皮質浅層 海馬CA1 嗅内皮質深層という情報の流れだけではなく、解剖学的に見出されていない海馬CA1 嗅内皮質という情報の流れでイベントが表現されていることも明らかにした。運動発現の情報はこれら両者の流れで表現され、報酬獲得の情報は海馬CA1 嗅内皮質の流れで表現されていたことから、経験に基づいて運動発現を行うときの情報処理はモダリティに依存した別の回路が使われていることが示唆された。本研究では、過去の経験に基づいて運動を計画し、発現するための情報処理が異なる神経回路で実行されることを推察できる結果を示したが、今後は、このような情報が神経細胞種・神経回路特異的にどのように処理されているかを因果性の検証も含めて解明する予定である。この成果は、私たちが過去の経験に基づき未来の選択を判断する脳の仕組みの理解を一步進めるものである。

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 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Soma Shogo, Ohara Shinya, Nonomura Satoshi, Yoshida Junichi, Suematsu Naofumi, Pastalkova Eva, Sakai Yutaka, Tsutsui Ken-ichiro, Isomura Yoshikazu	4. 巻 -
2. 論文標題 Hippocampal CA1 represents action and reward events instantly compared to the superficial and deep layers of the lateral entorhinal cortex	5. 発行年 2022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） 10.1101/2022.03.31.485431	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 Soma Shogo, Suematsu Naofumi, Sato Akinori Y, Tsunoda Keisuke, Bramian Allen, Reddy Anish, Takabatake Koki, Karube Fuyuki, Fujiyama Fumino, Shimegi Satoshi	4. 巻 183
2. 論文標題 Acetylcholine from the nucleus basalis magnocellularis facilitates the retrieval of well-established memory	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurobiology of Learning and Memory	6. 最初と最後の頁 107484 - 107484
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.nlm.2021.107484	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

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 相馬祥吾、大原慎也、野々村聡、吉田純一、末松尚史、酒井裕、筒井健一郎、磯村宜和
2. 発表標題 海馬と嗅内皮質におけるイベント表現タイミング
3. 学会等名 第99回日本生理学会
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
---------	---------