

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 19 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24370030

研究課題名(和文)水波一宇ノ木学習モデルの検証と展開

研究課題名(英文) Demonstration and extension of Mizunami-Unoki learning model.

研究代表者

水波 誠 (Mizunami, Makoto)

北海道大学・理学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：30174030

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、3つの重要な成果がえられた。第1に、コオロギで「ブロッキング」と呼ばれる重要な学習現象が成立することがわかった。ブロッキングを説明する理論として報酬予測誤差仮説と選択注意説の2つがあるが、コオロギのブロッキングは「報酬予測誤差」によるものであることがわかった。第2に、過剰な訓練を行うと報酬や罰の経験の想起なしに学習行動が遂行されること、すなわち「学習行動の習慣化」が起こることがわかった。第3に、ゴキブリのキノコ体垂直葉のニューロンの一部が、学習による匂い応答の変化を示すことが明らかになった。これらは水波一宇ノ木学習モデルを大きく展開し、またその神経基盤に迫る成果であった。

研究成果の概要(英文)：I obtained three major results in this study. At first, I demonstrated the validity of the prediction error theory. In associative learning in mammals, it is accepted that the error between actual and predicted reward determines whether learning occurs: This theory stems from the finding of a blocking phenomenon, but blocking can also be accounted for by other theories. I demonstrated blocking in classical conditioning in crickets and obtained evidence to support the prediction error theory. Second, I found evidence of "habit formation", which make the conditioned response insensitive to devaluation of the US. The results demonstrate, for the first time, habit formation in classical conditioning in any animals. Thirdly, I performed intracellular recordings from many of output neurons of the lobes of the mushroom body in cockroaches. Some of these neurons exhibited changes in their responses to an odor presentation after pairing of the odor with sucrose reward.

研究分野：行動生理学

キーワード：学習 記憶 予測誤差 ドーパミン オクトパミン 昆虫 視覚 嗅覚

1. 研究開始当初の背景

申請者は、コオロギの嗅覚や視覚の学習において、オクトパミンニューロンが報酬情報を担い、ドーパミンニューロンが罰情報を担うことを、また、オクトパミンニューロンやドーパミンニューロンの活動が、報酬記憶や罰記憶の想起にも必要であることを明らかにした。これらを説明するため、新たに Mizunami-Unoki 学習モデルを提案した。

2. 研究の目的

本研究の第1の目的は、ブロッキングや無条件刺激価値引下げなどの高次学習現象に関する水波-宇ノ木学習モデルの予測を検証することである。第2に、本モデルから予測される「学習行動の習慣化」について検証すること。第3に、昆虫の連合中枢であるキノコ体のニューロンの学習に伴う神経活動の変化について明らかにする。

3. 研究の方法

(1) ブロッキング実験による報酬予測誤差仮説の検証

ブロッキングとは、あらかじめ US と対呈示された条件刺激(CS2)を別の条件刺激 CS1 と同時に提示して無条件刺激 (US) と対呈示すると、CS1 の条件付けが阻害されるという現象である。本研究ではブロッキングがコオロギでも成立するかを調べた。さらにモデルから予測される「オートブロッキング」の検証のため、第一段階訓練の前にオクトパミン受容体阻害剤を投与し、ブロッキングが成立するかを調べた。

(2) 「学習行動の習慣化」の検証：無条件刺激価値引下げ実験

コオロギを材料に、「無条件刺激価値引下げ課題」とよばれる学習課題を用いて「学習行動の習慣化」の実験的な検証を行った。無条件刺激価値引下げ課題とは、CS と報酬(US+)

との条件付け(訓練1)の後に、US+を罰(US-)と連合させてUS+の価値を引下げる(訓練2)ことが、CS に対する行動応答に影響を与えるかを調べる課題である。

(3) 細胞内記録法による学習遂行中のゴキブリキノコ体出力ニューロンの活動解析

Mizunami-Unoki モデルおよびこれまでの研究から、キノコ体垂直葉出力ニューロン(の一部)は、学習の成立に伴いCS への応答を示すようになり、記憶の読み出しの際にもCS への応答を示すことが予想された。キノコ体垂直葉出力ニューロンの神経活動をガラス管微小電極を用いて細胞内記録し、細嗅覚学習の成立および記憶の読み出し時の神経活動の変化について調べた。

4. 研究成果

本研究では第一に、コオロギでブロッキングが成立することが初めて明らかになった。ブロッキングを説明する理論として報酬予測誤差仮説と選択注意説の2つがあるが、コオロギのブロッキングが「選択的注意」ではなく「報酬予測誤差」によるものであることを示す明確な証拠が得られた。さらに私達が提案した神経回路モデルは、「オートブロッキング」という新規学習現象を予測した。実際にこの現象がコオロギで見つかった。

さらに、過剰な訓練を行うと報酬や罰の経験の想起なしに学習行動が遂行されるようになること、すなわち「学習行動の習慣化」が起こることが、無条件刺激価値引下げ課題を用いた研究によりわかった。本研究により、学習行動の習慣化が古典的条件付けでも起こることが初めて明らかになった。

さらに本研究ではキノコ体垂直葉の幾つかのタイプの出力ニューロンの匂い応答とその形態について細胞内記録・染色法により解析した。これらのニューロンの一部は、学習による匂い応答の変化を示した。それらは

外側前大や内側前大脳に投射し、主にキノコ体での情報を脳の出力系に伝えるものと考えられた。これは今後の Mizunami-Unoki モデルの神経回路レベルでの実体を解明するための第一歩となる重要な成果であった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 11 件)

Nishino H, Watanabe H, Kamimura I, Yokohari F, Mizunami M. (2015) Coarse topographic organization of pheromone-sensitive afferents from different antennal surfaces in the American cockroach. *Neurosci. Lett.* 595: 35-40. 査読有, doi: 10.1016/j.neulet.2015.04.006.

Terao K, Matsumoto Y, Mizunami M (2015) Critical evidence for the prediction error theory in associative learning. *Sci. Rep.* 5: 8929. 査読有, doi: 10.1038/srep08929.

Mizunami M, Hamanaka Y, Nishino H. (2015) Toward elucidating diversity of neural mechanisms underlying insect learning. *Zool. Letters.* 1:8. 査読有, DOI 10.1186/s40851-014-0008-6.

Mizunami M, Nemoto Y, Terao K, Hamanaka Y, Matsumoto Y. (2014) Roles of calcium/calmodulin-dependent kinase II in long-term memory formation in crickets. *PLoS One* 9: 9. 査読有, doi: 10.1371/journal.pone.0107442.

Matsumoto Y, Sandoz JC, Devaud JM, Lormant F, Mizunami M, Giurfa M (2014) Cyclic nucleotide-gated channels, calmodulin, adenylyl cyclase and calcium/calmodulin-dependent kinase II are required for late but not early long-term memory formation in the honey bee. *Learning & Memory* 21:

272-286. 査読有, doi: 10.1101/lm.032037.113.

Matsumoto Y, Hirashima D, Terao K, Mizunami M. (2013) Roles of NO signaling in long-term memory formation in visual learning in an insect *PLoS One* 8:e68538. 査読有, doi: 10.1371/journal.pone.0068538.

Matsumoto Y, Hirashima D, Mizunami M. (2013) Analysis and modeling of neural processes underlying sensory preconditioning. *Neurobiol. Learn. Mem.* 101: 103-113. 査読有, doi: 10.1016/j.nlm.2013.01.008.

Matsumoto CS, Kuramochi T, Matsumoto Y, Watanabe H, Nishino H, Mizunami M. (2013) Participation of NO signaling in formation of long-term memory in salivary conditioning of the cockroach. *Neurosci. Lett.* 541: 4-8. 査読有, doi: 10.1016/j.neulet.2013.01.010.

Nishino H, Iwasaki M, Kamimura I, Mizunami M (2012) Divergent and convergent projections to the two parallel olfactory centers from two neighboring, pheromone-receptive glomeruli in the male American cockroach. *J. Comp. Neurol.* 520:3428-3445. 査読有, doi: 10.1002/cne.23111.

Nishino H, Iwasaki M, Yasuyama K, Hongo H, Watanabe H, Mizunami M. (2012) Visual and olfactory input segregation in the mushroom body calyces in a basal neopteran, the American cockroach. *Arthropod Struct. Dev.* 41:3-16. 査読有, doi: 10.1016/j.asd.2011.08.005.

Matsumoto CS, Matsumoto Y, Watanabe H, Nishino H, Mizunami M. (2012) Context-dependent olfactory learning

monitored by activities of salivary neurons in cockroaches. *Neurobiol. Learn. Mem.* 97: 30-36. 査読有、doi: 10.1016/j.nlm.2011.08.010.

[学会発表] (計 33 件)

松本幸久、松本千尋、水波誠、中野真樹、服部淳彦、加齢コオロギにみられる長期記憶障害に対するメラトニンの抑制効果、日本動物学会 東北大学(仙台市) 2014年9月13日

浜中良隆、水波誠、ワモンゴキブリにおけるドーパミン免疫陽性ニューロンの脳内分布、日本動物学会 東北大学(仙台市) 2014年9月13日

蝦名宥輝、水波誠、コオロギの他個体観察による学習、日本動物学会 東北大学(仙台市) 2014年9月11日

寺尾勘太、松本幸久、水波誠、予測誤差に基づく昆虫の学習、日本動物学会 東北大学(仙台市) 2014年9月13日

水波誠 昆虫の学習は予測誤差に基づくのか? 日本動物学会 東北大学(仙台市)、2014年9月12日

Hamanaka Y, Mizunami M. Dopaminergic neurons in the brain of the cockroach, *Periplaneta americana*. 2014 ICN/JSCP, Sapporo Convention Center (Sapporo), July 29, 2014

Hosono S, Mizunami M. Conditioning parameters for long-term memory formation in the cockroach. 2014 ICN/JSCP, Sapporo Convention Center (Sapporo), July 28, 2014

Ebina H, Mizunami M. Observational learning in crickets. 2014 ICN/JSCP, Sapporo Convention Center (Sapporo), July 29, 2014

Terao K, Matsumoto Y, Mizunami M. Critical evidence for the prediction

error theory in associative learning. 2014 ICN/JSCP, Sapporo Convention Center (Sapporo), July 29, 2014

Ewen-Campen B, Wakuda R, Terao K, Matsumoto Y, Mizunami M, Extavour C. Oskar functions in adult neural stem cells to influence long-term memory formation in the cricket *Gryllus bimaculatus*. 2014 ICN/JSCP, Sapporo Convention Center (Sapporo), July 29, 2014

Nishino H, Iwasaki M, Yoritsune A, Kamimura I, Mizunami M. Sensing the structural architecture of odor plumes with a single antenna. 2014 ICN/JSCP, Sapporo Convention Center (Sapporo), July 29, 2014

Mizunami M, Roles of aminergic neurons in insect learning. Hokkaido Neuroethology workshop: Learning and memory in invertebrates. Hokkaido University (Sapporo), July 27, 2014

Hamanaka Y, Mizunami M. Dopaminergic neurons in the brain of the cockroach, *Periplaneta americana*. Hokkaido Neuroethology workshops: Learning and memory in invertebrates. Hokkaido University (Sapporo), July 27, 2014

Ebina H, Mizunami M. Observational learning in crickets. Hokkaido Neuroethology workshops: Learning and memory in invertebrates. Hokkaido University (Sapporo), July 27, 2014

Terao K, Matsumoto Y, Mizunami M. Critical evidence for the prediction error theory in associative learning. Hokkaido Neuroethology workshops: Learning and memory in invertebrates. Hokkaido University (Sapporo), July 27, 2014

- 松本幸久、松本 -佐藤千尋、水波誠、中野真樹、服部淳彦、昆虫の加齢性記憶障害に対する一酸化窒素とメラトニンの回復効果、日本抗加齢医学会、大阪国際会議場(大阪市)、2014年6月8日
Mizunami M, Matsumoto Y, Hirashima D, Analysis and modeling of sensory preconditioning in crickets,日本比較生理生化学会、2013年7月13日、イーグレひめじ(姫路市)
Mizunami M, Intelligence with microbrains: Cognitive processes underlying insect learning. International workshop on animal instinctive and intelligent behaviors. Hokkaido Univ. (Sapporo). February 20, 2014,
 寺尾勘太、松本幸久、水波誠、コオロギの古典的条件づけにおけるブロッキング、日本動物学会、岡山大学(岡山市)2013年9月26日、
 廣緒翔、松本幸久、水波誠、コオロギ古典的条件づけにおける習慣形成とオクトパミンニューロンの関係の解明、日本動物学会、岡山大学(岡山市)2013年9月26日、
- ②① 和久田亮、中村太郎、松本幸久、野地澄晴、三戸太郎、水波誠、RNA 干渉法によるコオロギの学習・記憶の分子メカニズムの解析、日本動物学会、岡山大学(岡山市)2013年9月26日、
- ②② 松本幸久、松本-佐藤千尋、中野真樹、服部淳彦、水波誠、フタホシコオロギの加齢性記憶障害における飼育環境の影響、日本動物学会、岡山大学(岡山市)、2013年9月26日、
- ②③ 細野翔平、松本幸久、水波誠、MER を用いたゴキブリの学習、日本動物学会、岡山大学(岡山市)、2013年9月26日
- ②④ 寺尾勘太、松本幸久、水波誠、コオロギにおけるブロッキング現象の確認、日本動物学会北海道支部会、北海道教育大学(札幌市)2013年8月24日、
- ②⑤ 細野翔平、松本幸久、水波誠、ゴキブリを用いた新しい学習実験系の確立、日本動物学会北海道支部会、北海道教育大学(札幌市)2013年8月24日、
- ②⑥ 和久田亮、松本幸久、水波誠、RNAi によるコオロギの記憶形成に関わる分子機構の解明、日本動物学会北海道支部会、北海道教育大学(札幌市)2013年8月24日
- ②⑦ Matsumoto Y, Matsumoto C, Mizunami M. Memory molecules in insects: from behavioral pharmacological studies of olfactory learning in crickets. Symposium: Potential of insect neuroscience. Japanese Society for Neuroscience, 日本神経科学学会、名古屋コンベンションセンター(名古屋市)2012年9月20日
- ②⑧ 廣緒翔、松本幸久、水波誠、コオロギ古典的条件づけにおける習慣形成の行動学的証明、日本動物学会、大阪大学(大阪市)、2012年9月15日
- ②⑨ 川中子沙織、松本幸久、水波誠、フタホシコオロギの嗅覚学習における PKC シグナルの役割解析、日本動物学会、大阪大学(大阪市)、2012年9月15日
- ③⑩ 廣緒翔、松本幸久、水波誠、コオロギ古典的条件づけにおける習慣形成、日本動物学会北海道支部会、北海道大学(札幌市)、2012年8月25日
- ③⑪ Mizunami M, Matsumoto Y, Hirashima D. Analysis and modeling of sensory preconditioning in crickets. 10th International Congress of Neuroethology, Univ. Maryland (USA), July 19, 2012.
- ③⑫ Matsumoto Y, Matsumoto C, Mizunami M. Olfactory conditioning of mandible

elevation response in cricket. 日本比較生理生化学会、総合研究大学院大学(葉山市) 2012年7月7日

- ③③ Mizunami M. Roles of aminergic neurons in memory acquisition and retrieval in crickets. International Symposium: Biogenic Amines in Insects, Frie Univ. Berlin (Germany), July 7, 2012.

[図書] (計8件)

水波誠(2015) 動物の事典、末松他編「感覚器」を担当、朝倉書店(印刷中)

Taya M, Vonkenburgh Ev, Mizunami M, Nomura S. (2015) Bioinspired Actuators and Sensors, Cambridge Univ. Press (in press).

松本幸久、水波誠、松本千尋(2015)「昆虫に匂いを覚えさせよう」、藍浩之他編、研究者が教える動物実験、第3巻 行動、共立出版(印刷中)

水波誠(2015)「脳画像集」、藍浩之他編、研究者が教える動物実験 第2巻 神経・筋、共立出版、(印刷中)

水波誠(2013) 行動生物学辞典、上田恵介他編、自己受容器などの項目や付録1を担当、東京化学同人、総ページ数637ページ

水波誠(2013) 微小脳と巨大脳(項目担当) 高校生物教師用指導書(DVD版)、東京書籍

Mizunami M, Matsumoto Y, Watanabe H, Nishino H. (2013) Chapter 41: Olfactory and visual learning in cockroaches and crickets. In: Invertebrate Learning and Memory, eds by R. Menzel and P.R. Benjamin, Springer, pp. 547-558.

松本幸久、水波誠(2012) マダガスカルゴキブリの飼育(分担執筆) 針山孝彦他編、研究者が教える動物飼育 第2巻「昆虫とクモの仲間」、共立出版(pp. 31-34)

[その他]

ホームページ

<https://www.sci.hokudai.ac.jp/~mizunami/MICROB-2/>

[新聞報道] (計3件)

北海道新聞、コオロギ驚いて学習、2015年3月23日夕刊

朝日新聞グローブ、「脳の不思議、鳥や虫の脳もすごい！」(取材協力)2014年3月16日

朝日新聞、「トンボの目玉はどうなっている？」(取材協力)2012年6月9日

[アウトリーチ活動] (計4件)

2014 ICN/JSCPB 市民公開講座、「神経科学と動物行動学の最前線に触れてみよう！」、組織委員、北海道大学(札幌市) 2014年8月2日

企画展「ホタルの脳と虫の脳」への展示協力、豊田ホタルの里ミュージアム(下関市) 2013年5月31日-9月7日

北海道大学オープンキャンパス、高校生限定プログラム、「昆虫の学習を体験しよう！」、北海道大学(札幌市)、2013年8月5日

日本生物教育会全国大会実験研修「“脳”をみんなの教材に」講師、北海道大学(札幌市) 2012年8月4日

6. 研究組織

研究代表者 水波 誠 (MIZUNAMI, Makoto)

北海道大学・大学院理学研究院・教授

研究者番号: 30174030