

行動選択を支える高次情報の統合メカニズムの解明

大阪公立大学大学院医学研究科神経生理学教室

宮脇 寛行

研究の背景と目的

ヒトを含む動物は、音・光・匂い・味などさまざまな刺激を受容し、これらを統合して次を取る行動を決定している。この過程を詳しく見ると、まず様々な感覚入力から「場所や時間といった状況の認識」や「嫌悪感や快感などの情動」といった、生体にとって意味のある情報が抽出される。次に、これらの抽出された情報を統合し実際の行動が選択される。このような過程を経て動物の行動が決定されていることを鑑みると、「状況認識や情動などの高次情報を統合し行動の選択へと至るプロセスの理解」が、動物を「様々な感覚入力を統合して行動を選択する主体」と捉えて理解するために重要であることが分かる。しかし、従来の研究は、場所情報や情動など特定の高次情報について「その高次情報を処理している脳領域はどこか」あるいは「その高次情報は脳においてどのように表現されているのか」という点に注力して進められてきた。その結果、感覚入力と同様に高次情報にも中枢となる領域が存在し、たとえば場所の情報は海馬が、恐怖感などの負の情動は扁桃体が、それぞれ中心的に処理していることが明らかにされてきた。また、それぞれの脳領域における情報表現は、「比較的少数の、同期して活動する細胞集団（セル・アンサンブル）の活動」によって担われていることが示されてきた。しかし、これらの並列的に処理されている高次情報がどのように統合され、どのように行動選択に結びつくのかは、未だ十分に解明されていない。

この点を明らかにするため、研究代表者はこれまでに、げっ歯類の脳の3領域から同時にセル・アンサンブルの活動を記録する手法を開発し（Miyawaki and Mizuseki 2022, *Nature Communications*）、学習により脳領域横断的なセル・アンサンブルの同期活動が生じるようになることを明らかにした。これは、高次情報を統合するネットワークが経験依存的に変化することを示唆するものである。さらに、申請者は脳波上に見られる速いオシレーションが同期活動の際に強く生じることを発見した（Miyawaki and Mizuseki 2022, *Nature Communications*; Mizuseki and Miyawaki 2023, *Neuroscience Research*）。このような脳波の高速オシレーションは神経ネットワークの変化の引き金となる（Miyawaki and Diba 2016, *Current Biology*）ことから、脳波の高速オシレーションを介した脳領域横断的な同期活動により、高次情報を統合するネットワークが可塑的に変化することが経験依存的な行動選択の変化の基盤となっている可能性が考えられる。本研究では、この可能性を検討することを目的とし、このために必要となる研究手法の開発を行った。

研究の方法と進捗

高次感覚を統合するネットワークの動態を評価するためには、異なる脳領域で処理される高次情報を外界の状況に応じて適切に統合する課題が必要である。また、神経活動への介入の有無によるネットワークや行動の変化を同一個体内で比較するためには、同一個体で繰り返し実施可能な行動課題であるこ

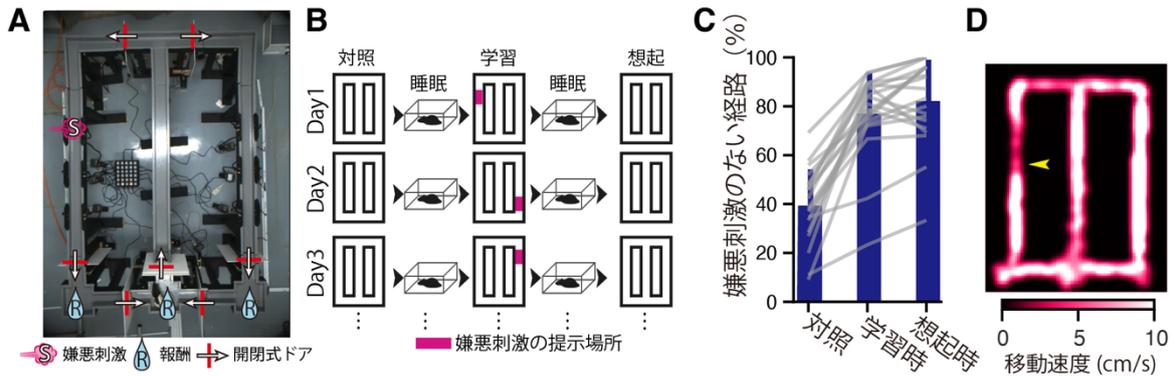


図1 新規に開発した「嫌悪刺激を避けつつ報酬を得ることを学習する」行動課題

- (A) 行動課題装置の外観。7つの開閉式ドア、3つの報酬ポート、6つの嫌悪刺激（エアパフ）提示装置を備えており、嫌悪刺激の提示位置を変更しながら実験を行うことができる。図では使用可能な嫌悪刺激提示位置のうち、1つのみを示している。
- (B) 行動実験スケジュール。1日3回の行動実験セッションを行い、その前後はホームページで睡眠・休息を取らせる。日ごとに嫌悪刺激の提示位置を変化させることで、嫌悪刺激位置を学習し、れにもとづいて行動選択を変える課題を同一個体で複数回実施可能である。
- (C) 嫌悪刺激のない経路を選択した割合。学習セッションの提示位置により、実際には嫌悪刺激が提示されない想起セッションでも嫌悪刺激の無かった経路を好んで選択するようになる。
- (D) 想起セッションにおけるラットの場所ごとの平均移動速度の例。学習セッションで嫌悪刺激が提示された位置（黄色矢頭で示した）の近辺で移動速度が大きく低下している。

とが望ましい。そこで、8字型迷路とエアパフによる嫌悪刺激を組み合わせ、嫌悪刺激を回避しつつ報酬を獲得することを学習する行動課題を新たに開発した（図1 A,B）。8字型迷路課題では、動物はスタートボックスから一直線の道を進み、丁字路に到達する。丁字路で動物は左右の通路のうち一方を選択してさらに進み、その先で報酬を得る。今回開発した行動課題は「対照セッション」「学習セッション」「想起セッション」の3つからなり、エアパフは学習セッションでのみ提示される（図1 B）。エアパフ提示前である対照セッションでは、動物は左右の通路をほぼ同等の確率で選択していた。これに対し、想起セッションでは実際のエアパフ提示は行われなくてもかかわらず、学習セッションでエアパフが提示されていた通路の選択率が大幅に低下した（図1 C）。さらに、想起セッションではエアパフが提示された場所の近辺で動物の移動速度が大きく低下していた（図1 D）。これらは、動物が学習セッションの経験を記憶し、その記憶に基づき同じ丁字路にいるという状況であっても異なる行動を選択するようになったことを示唆している。また研究代表者は、この行動課題が同一個体で少なくとも5回程度は実施可能であることを確認している。

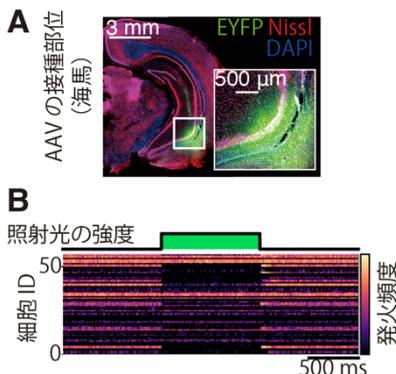


図2 光遺伝学を用いた腹側海馬の神経細胞の活動操作

- (A) アデノ随伴ウイルスベクターを用いたラット腹側海馬への抑制性オプシンの導入。
- (B) シリコン製多点電極を用いた大規模電気生理学記録と、光ファイバーを用いたタイミング特異的な光照射の組み合わせ。光を照射したタイミングで、発火頻度の顕著な低下が見られる。

また、シリコン製多点電極を用いた電気生理学的記録と光遺伝学的手法による神経活動操作を組み合わせ、特定のタイミングで神経活動を選択的に抑制できる実験系を構築した。具体的には、まずアデノ随伴ウイルスベクターを用いて抑制性オプシンを腹側海馬に導入した（図2A）。次に、シリコン製多点電極に光ファイバーを貼り付けることで記録部位への光照射を可能にした電極を腹側海馬に留置した。これにより、多数の神経細胞の活動の記録と操作を同時に行うことが可能となった（図2B）。

今後の展望

本研究により、脳領域横断的な情報統合と行動選択の関係を評価するための行動実験課題と、多数の神経細胞の活動をモニターしつつ、その細胞の活動をタイミング特異的に阻害する手法を確立することができた。これらの手法は併用が可能であるため、今後はこの2つを組み合わせることにより、高次情報を統合するネットワークが可塑的に変化することが経験依存的な行動選択の変化の基盤となっている可能性を検討していきたい。

最後に、本研究の実施あたり多大なご支援を賜りました、アステラス病態代謝研究会および関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。

参考文献

Miyawaki, H. and K. Diba (2016). "Regulation of Hippocampal Firing by Network Oscillations during Sleep." **Current Biology** 26(7): 893-902.

Miyawaki, H. and K. Mizuseki (2022). "De novo inter-regional coactivations of preconfigured local ensembles support memory." **Nature Communications** 13(1): 1272.

Mizuseki, K. and H. Miyawaki (2023). "Fast network oscillations during non-REM sleep support memory consolidation." **Neuroscience Research** 189: 3-12.