

光の特性を活用した生命機能の時空間制御技術の開発と応用
2017 年度採択研究代表者

2021 年度 年次報告書

渡邊 大

京都大学 大学院医学研究科
教授

自由行動下での神経情報操作・解読技術の開発と
意思決定の神経基盤解明への応用

§ 1. 研究成果の概要

多機能イメージングと高精度の光操作を可能とする内視顕微鏡技術を開発し、さらに本技術を駆使して自由行動下での意思決定の神経基盤の解明を目指している。渡邊、石川グループは密接に連携して、以下の研究項目 1~3 を実施した。

研究項目 1. 内視顕微鏡による高速・高感度イメージング技術の確立

生体での膜電位計測を可能とする高速・高感度な内視顕微鏡技術の確立を最終目標として、撮像ユニット及び励起光源ユニットの条件検討及び GEVI の開発を行った。以上の技術を組み合わせた結果、神経細胞の活動電位計測が可能な膜電位イメージング技術の開発に成功した。開発した GEVI をウイルスベクター等により脳深部(線条体)神経細胞に発現させて、認知課題実施中の膜電位イメージングを実施したところ、数週間にわたり同一神経細胞の課題実施中の活動電位の検出に成功した。

研究項目 2. 光操作技術の内視顕微鏡イメージングへの応用

内視顕微鏡の視野内での単一細胞精度での光遺伝学的操作技術、及び内視顕微鏡に最適化した構造化照明技術の基盤として、DMD による励起光照射の時空間パターン制御技術の改良を行った。さらに本手法の DMD 制御技術と同様な手法をミラーデバイス制御に適用した。ミラーデバイス制御により光遺伝学的神経活動制御を行い、研究項目 3 において、認知課題実施中のマウス個体での両側前頭葉 M2(ALM)脳領域の神経活動抑制に成功した。

研究項目 3. 自由行動下の意思決定の神経基盤

ヒトを含む高等生物は、試行錯誤 (trial and error) を繰り返し徐々に適応するだけでなく、やがて外的環境の変化を事前に予測し、error を回避、すなわち trial without error 型の行動選択も可能となる。このような trial without error 型の行動選択が可能となるのは、脳が過去の履歴から行動価値 (retrospective action-value) を計算するだけでなく、環境変化の規則性を学習し未来の行動価値 (prospective action-value) を計算するからであると考えられてきた。しかしながら、これらの異なる価値情報がどのように統合されて、最終的に適応的な行動選択に結びつくのか明らかではない。そこで行動学的に retrospective な計算をする "trial and error" 型の行動戦略に加えて prospective な計算に基づく "trial without error" 型の行動を検出可能な認知課題として reward10 学習課題を開発した。

次に関与が想定される前頭葉 M2(ALM)脳領域の神経活動を Ca^{2+} イメージングにより計測、解析したところ、reward10 学習課題中の行動選択に先立つ準備運動神経活動が retrospective 及び prospective action-value を統合して表現していることを見出した。この統合的な行動価値を表現する ALM 神経細胞の準備運動神経活動と trial without error 型行動選択の因果関係を調べるために、ALM の抑制性インターニューロン選択的な光刺激を行い、ALM 局所の準備神経活動の摂動操作を行なった。ALM 局所の準備運動神経活動を抑制すると、マウスの行動そのものが障害されるのではなく、retrospective な価値計算を特徴とする trial without error 型の行動選択を示すことが明らかとなった。

以上の結果は、premotor cortex (ALM) には、retrospective な価値計算に加えて、prospective な価値計算を統合し、環境変化 (state transition) を予測し適応的な行動選択に寄与するという新し

いメカニズムを示唆する。

§ 2. 研究実施体制

(1) 渡邊グループ

- ① 研究代表者：渡邊 大（京都大学 大学院医学研究科 教授）
- ② 研究項目
 - ・研究項目 1. 内視顕微鏡による高速・高感度イメージング技術の確立
 - ・研究項目 2. 光操作技術の内視顕微鏡イメージングへの応用
 - ・研究項目 3. 自由行動下の意思決定の神経基盤

(2) 石川グループ

- ① 主たる共同研究者：石川 正俊（東京大学 情報基盤センター 特任教授）
- ② 研究項目
 - ・研究項目 1. 内視顕微鏡による高速・高感度イメージング技術の確立
 - ・研究項目 2. 光操作技術の内視顕微鏡イメージングへの応用
 - ・研究項目 3. 自由行動下の意思決定の神経基盤