

研究報告書

「柔軟な判断を可能にする神経回路の動作原理の解明と制御」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成23年10月～平成27年3月

研究者: 宇賀 貴紀

1. 研究のねらい

状況に応じて柔軟に判断をし、多様な選択を行うことはヒトの重要な認知機能のひとつである。これは、感覚入力から行動の生成までの神経回路が、反射のように固定しておらず、柔軟に切り替わることを示している。このような柔軟性の一部は、長期にわたる学習によって獲得され、その神経基盤としてシナプスの可塑性変化が対応すると考えられている。しかし、素早い判断の切り替えはシナプスの可塑性では説明できず、短時間でダイナミックにスイッチする神経回路を必要とする。このようなスイッチ機能は、ヒトの高度な認知機能の根幹を成していると考えられるが、その神経メカニズムは明らかではない。本研究では判断とその柔軟性の神経回路の動作原理の解明を目指す。

我々は、運動方向の判断課題と、奥行き判断課題を用いて知覚判断の切り替えメカニズムの研究を進めてきた。このような知覚判断の有効なモデルでは、感覚受容器からの情報が脳で蓄積(時間積分)され、一つの選択肢に合致する証拠が十分に貯まったら判断が確定すると仮定されている。実際、運動方向と奥行き判断の感覚情報は、大脳皮質 MT 野に表現され、これらの情報が LIP 野で蓄積されて判断を形成すると考えられている。我々は、これら2つの判断課題をランダムに切り替えるタスクスイッチ課題をサルに訓練した結果、運動方向の判断、奥行き判断、それぞれに特異的に使用される感覚ニューロン群が MT 野に存在し、その2群を使い分けることで判断の切り替えが実現されている可能性を発見した(Sasaki & Uka, Neuron, 2009)。従来、スイッチ機能の作用機序として、不必要な情報が判断に使われないように入力を遮断するという考え方(Gate 仮説)が主流であったが、本研究では一度貯めた情報を時間と共に廃棄する方法(Leaky integrator 仮説)を新たに検証するのがねらいである。

2. 研究成果

(1) 概要

本研究では、知覚判断の系を用いた素早い判断の切り替えの神経回路メカニズムを解明した。運動方向の判断課題と奥行き判断課題の2つの知覚判断課題をランダムに切り替えるタスクスイッチ課題をサルに訓練し、知覚・判断それぞれを担当する大脳皮質 MT 野・LIP 野から神経活動を記録、電気刺激し、どの段階でどのようにして素早い判断の切り替えが起きるかを検証した。MT 野には運動方向の判断、奥行き判断、それぞれに特異的に使用される感覚ニューロン群が存在し、2群を使い分けることで判断の切り替えが実現されていることを解明した。また、LIP 野では運動方向・奥行き情報のどちらも蓄積(時間積分)されるが、運動方向・奥行きのどちらかを答えなければならぬかに依存して必要な情報が蓄積され、不要な情報が除去されていること、すなわち、ルールに則って感覚情報の蓄積ゲインが変化し、最終的な判

断に必要な計算がなされていることを解明した。

(2) 詳細

タスクスイッチ課題

タスクスイッチ課題では、運動方向および奥行き判断課題を課した。試行ごとに注視点の色を変え、ランダムに2つの判断課題のどちらかを行なうように指示した(図1、左パネル)。視覚刺激として、CRTモニターにランダムドットステレオグラムを呈示した。運動方向判断の場合、ドットが上向きに動いていたら目を上に向け、ドットが下向きに動いていたら目を下に向けるよう訓練した。奥行き判断の場合、注視点よりもドットが奥にあれば目を上に向け、ドットが手前にあれば目を下に向けるよう訓練した(図1、中パネルと右パネル)。この課題で一番重要なのは、運動方向・奥行きのいずれに注目するかにより、行なう行動を「切り替え」なければならない点である。例えば、ドットが上向きに動いていて、手前に存在すれば(図1、中パネル、上から3段目)、運動方向判断を行っている時には上、奥行き判断を行っている時には下と答えなければならない。

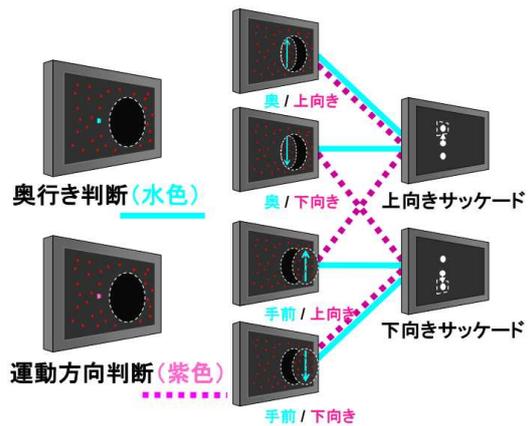


図1 タスクスイッチ課題

研究テーマA 「MT野の電気刺激による判断の切り替えの制御メカニズムの解明」

これまでの研究から、感覚情報表現を司るMT野の活動自体は、行う課題に依存して変化しないことがわかっていた。また、MT野ニューロンの活動と行動との関係については相関のみを解析していた。そこで、ランダムドットを提示中にMT野を電気刺激し、行動への影響を解析した。

従来の研究から、MT野を電気刺激すると、運動方向の判断、奥行きの判断、どちらにおい

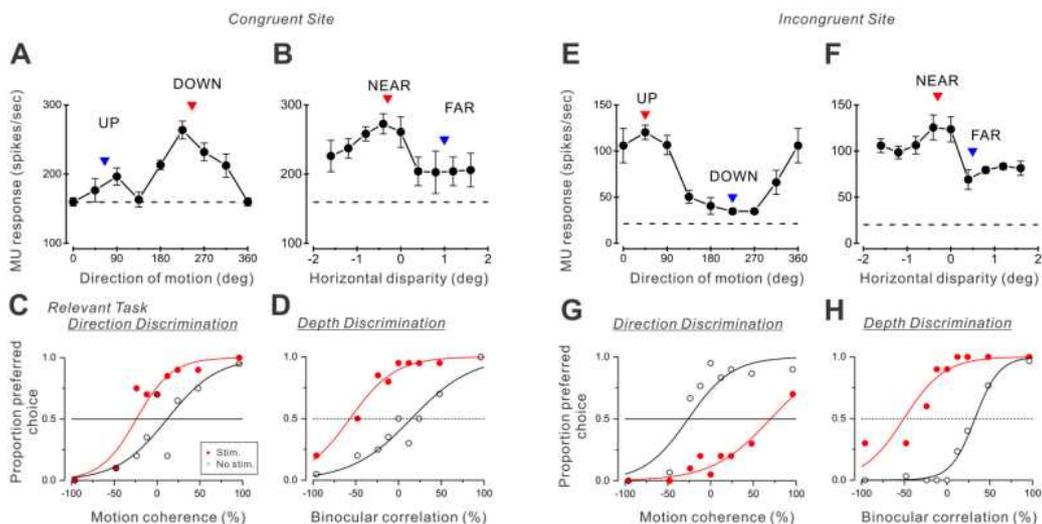


図2 タスクスイッチ課題においてMT野を電気刺激すると、特定の行動が誘発される

ても、刺激したニューロン群の最適方向に判断がバイアスされることが知られていた (Salzman et al., 1992; DeAngelis et al., 1998)。しかしタスクスイッチ課題では、刺激したニューロン群の最適運動方向、奥行きがどちらも同じ行動に関連している場合 (Congruent: 例えば、下/手前; 図 2A、B) は、どちらの判断を行っていても最適方向に判断がバイアスされた (図 2C、D) が、刺激したニューロン群の最適運動方向、奥行きが逆の行動と関連していた場合 (Incongruent、例えば、上/手前; 図 2E、F) は、片方の課題ではニューロン群の最適方向に判断がバイアスされたが、もう片方の課題では最適方向と反対方向に判断がバイアスされた (図 2G、H)。つまり、電気刺激は特定の行動 (例えば目を下に向ける) を誘発したのである。

以上の結果から、MT 野ニューロンの出力は行動特異的であると考えられる。これは、本タスクスイッチ課題を学習する過程で獲得した性質であろう。そして、本タスクスイッチ課題を解く際、脳は課題ごとに MT 野ニューロンを 2 群準備し、ルールに依存して不要な出力を遮断していると予想される。例えば、MT 野には同じ動き・奥行きに反応する領域が複数存在するが、それらの出力は特定の行動を誘発する専用回線として配線され、ルールによって不要な回路が MT 野の後段で遮断されると考えられる (図 3)。

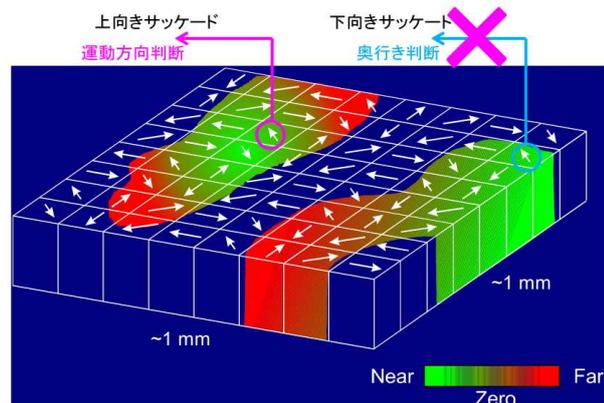


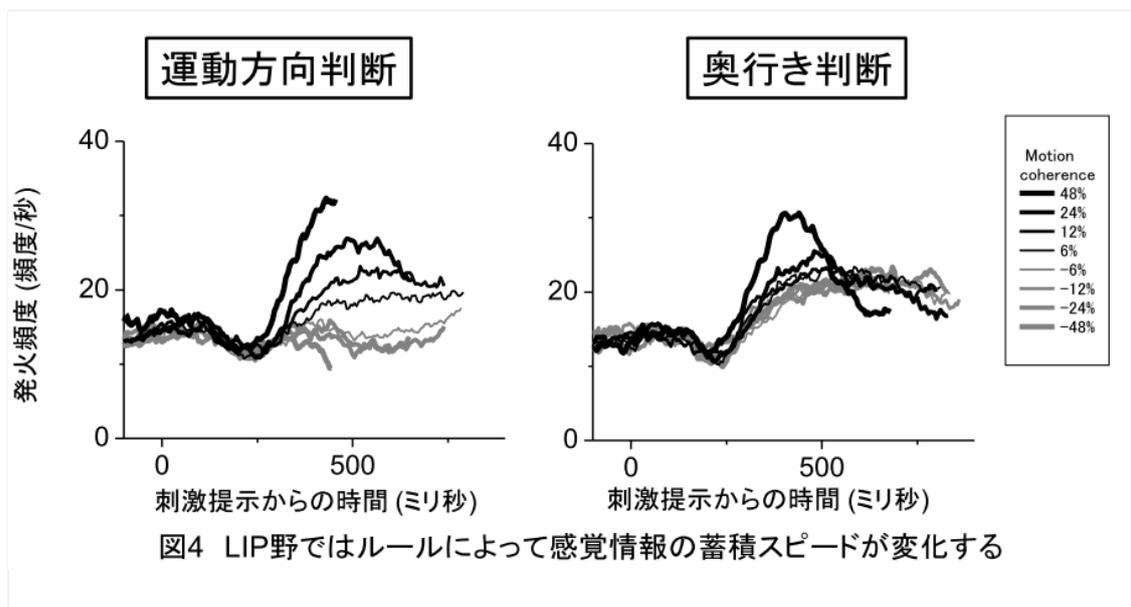
図3 MT野の出力は特定の行動を誘発する専用回線として配線され、ルールによって不要な回路が遮断される

研究テーマ B 「LIP 野の神経活動記録による判断の形成の実態の解明」

続いて、判断の形成過程が垣間見える頭頂葉の LIP 野から神経活動記録を行った。ここまでの研究では、一定時間視覚刺激を呈示した後にサルの判断を測定していたが、判断形成過程をニューロンレベルで見ると、反応時間を測定した方がよい。そこで、正解がわかった瞬間に答えられるよう、タスクスイッチ課題を改変した。

LIP 野ニューロンでは、感覚情報が時間積分される過程が見られ、その活動が一定の値に達すると判断が確定すると考えられている。その根拠として、LIP 野ニューロンは運動方向判断の反応時間課題において、刺激強度に依存した漸増 (build up) 活動を示し、判断の指標となる眼球運動の直前に活動がそろうことが挙げられる (Roitman & Shadlen, 2002)。

タスクスイッチ課題においては、運動方向判断と奥行き判断のどちらにおいても刺激強度に依存した漸増活動が見られた。また、どちらの課題を行っているときでも、眼球運動の直前に活動がそろっていた。さらに、刺激強度に依存した漸増活動、すなわち感覚情報の蓄積速度は、課題によって異なっていた (図 4)。これらのことは、課題に依存して必要な情報を蓄積し、不要な情報を除去した後、LIP 野ニューロンが運動方向・奥行き情報を統合し、サッケード方向の判断を行っている可能性を示唆している。すなわち、ルールに則って感覚情報の蓄積ゲインが変化し、最終的な判断に必要な計算がなされていると考えられる。



3. 今後の展開

判断の柔軟性の基盤となる積分器神経回路の分子メカニズムの解明を目標とする。積分器神経回路の最も一般的な神経回路モデルによると、積分器神経回路には①NMDA 受容体②再帰的回路③相互抑制が重要であると考えられている。そこで今後はそれぞれを制御することを目指す。最初に NMDA 受容体に着目し、NMDA 受容体拮抗薬の全身投与と神経活動記録の併用により、NMDA 受容体が積分器神経回路に重要であるのか、そうであれば判断のどの部分に作用するのかを drift diffusion model (DDM) と絡めて解明する。続いて、NMDA 受容体拮抗薬の局所投与と神経活動記録の併用により、どの脳領域の NMDA 受容体が重要なのかを解明する。

4. 評価

(1) 自己評価

(研究者)

当初目標に掲げた MT 野の電気刺激実験および LIP 野の神経活動記録実験は完了し、前頭前野 (PFC) の研究は最終準備段階に入った。よって、目標はおおむね達成できた。また、本研究を進めていく過程で、判断の柔軟性に必要な神経回路の動作原理のみならず、神経回路の実体の解明に関するアイデアも蓄えることができ、非常に有意義な期間であった。

マカクザルを用いたシステム神経生理学研究は、脳を情報処理器官として捉え、脳の中で行われている計算を理解するには重要な手法である。特に霊長類で発達した認知機能の計算原理の解明には必須である。本研究では霊長類で特に発達したと思われるタスクスイッチングを研究した。タスクスイッチ課題をサルーに訓練するのは難しく、世界でも成功している研究室は数少ない。そのためか、多くの研究室では数百試行のブロックごとにスイッチさせており、1 試行毎に課題をスイッチするのに成功しているのは私の研究室のみである。これまでに訓練方法に関する問い合わせを数多くいただいており、世界から注目されている。

今後、本研究の成果が認知症など認知機能障害の病態解明につながることを期待され

る。その目標達成に向け、日々精進していきたい。

(2) 研究総括評価(本研究課題について、研究期間中に実施された、年2回の領域会議での評価フィードバックを踏まえつつ、以下の通り、事後評価を行った)。

(研究総括)

状況に応じて適切な行動選択を判断することは反射行動や本能行動と異なり神経回路機能の最も高度なものの一つである。本研究はその神経回路基盤の解明に挑んだものである。サルにランダムドットステレオグラムを提示し、ドットの運動方向と奥行きを眼球運動により判定できる課題訓練を施し、大脳皮質 MT 野および LIP 野とから神経活動を記録して、柔軟で素早い判断の切り替えに伴う神経信号を解析したところ、MT 野には運動方向判断と奥行き判断それぞれに特異的に使用されるニューロン群が存在し、その 2 群を使い分けることで判断の切り替えが実現すること、さらに LIP 野では運動方向・奥行き情報がともに時間積分されるが、報酬によりランダムに要求される判断モードに柔軟に対応して必要な情報が蓄積され、不要な情報が除去されることを見出したことは非常に興味深い成果である。またこのような高難易度のタスクスイッチ課題をサルに課して成功したことは世界的にも追従を許さない成果と言える。今後 LIP 野での積分器の回路実体とその上流機構の解明が進展することが期待される。

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

1. Mitani A, Sasaki R, Oizumi M, Uka T. A leaky-integrator model as a control mechanism underlying flexible decision making during task switching. PLoS One. 2013, 8, e59670.

(2) 特許出願

研究期間累積件数: 0件

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

Takanori Uka, Studying flexible decision making using perceptual decisions. Symposium “Neural circuitry for visual cortical processing”, The 9th Asia-Pacific Conference on Vision (APCV 2013), Suzhou, China, July 5th-8th, 2013.

宇賀 貴紀、柔軟な判断の神経基盤、ブレインサイエンス・レビュー2014 pp39-56 (公財)ブレインサイエンス振興財団 廣川信隆編。