

学習に伴って変化する新たな脳内情報経路を発見

名古屋大学環境医学研究所 ストレス受容・応答研究部門 神経系分野Ⅱ の山下貴之助教は、スイス連邦工科大学ローザンヌ校の Carl Petersen 博士との共同研究により、連合学習により変化する新たな脳内情報経路を発見しました。この発見により、学習に伴って脳内の感覚情報の流れが大きく変化するメカニズムの一端が明らかになりました。

【ポイント】

- 投射脳領域ごとに神経細胞を区別しながら、課題遂行中のマウスから電気記録を行うことに成功しました。
- 大脳皮質の一次体性感覚野(S1)から二次体性感覚野(S2)に情報を送る神経細胞は学習前後で感覚刺激に対する反応性が上がることを発見しました。
- 大脳皮質の S1 から一次運動野(M1)に情報を送る神経細胞は学習前後で感覚刺激に対する反応性が下がることを発見しました。
- 学習に伴って、S1 を起点とする情報の流れが大きく変わり、S1 から S2 への情報の流れが強化され、逆に S1 から M1 への情報の流れは抑制されることが明らかになりました。

【背景】

私たちが日々行動している中で、脳は意識的にも無意識的にもいろいろな場面で意思決定をしています。その意思決定に根本的に関わってくるのは、これまでの経験に基づいて学習した行動パターンです。自分でもよくわからない行動をしてしまった場合でも、脳が無意識的に行動パターンを覚えてしまっていてそれが発動した結果である、ということもあるでしょう。こういったことは多くの動物にも見られます。動物は食べ物などの報酬を得るために必要な行動パターンを素早く学習することが出来ます。匂いなどの手がかりになる感覚を動物に与えると、以前に学習した行動パターン(目標指向行動)を引き起こすことも出来ます。しかしながら、学習に伴って脳にどのような変化が起きるのかはまだよく分かっていません。ごく簡単な目標指向行動(特定の感覚と報酬を連合させる課題など)を学習した動物の脳内で起きていることすら、よく分からないままです。

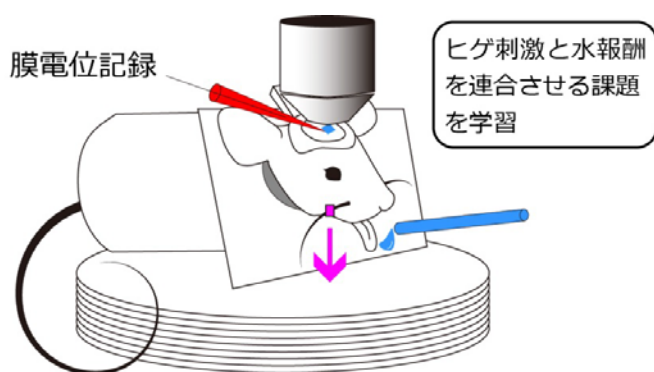
感覚情報は目や耳などの感覚器で受容されて、中枢に送られ、大脳皮質一次感覚野に到達するという事は良く知られています。感覚情報は、大脳皮質一次感覚野で大きく分岐し、さらに下流の脳領域へ伝播していきます。その情報分岐のメカニズムを調べることにより、感覚情報の流れを知ることが出来ます。今回の山下助教らの研究では、大脳皮質一次感覚野での情報分岐が学習によってどう変わるか、ということ調べました。

【研究の内容】

今回、山下助教らは、マウスを訓練し、ヒゲの触覚と飲水行動とを連合させ、ヒゲの感覚情報が脳内でどのように流れていくかを追跡しました。この行動課題では、マウスは喉が渇いており、1

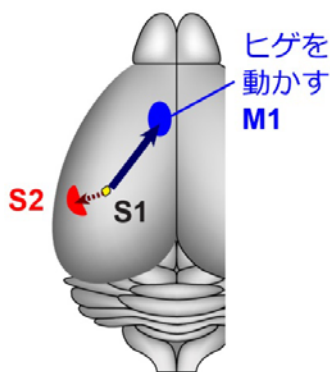
本のヒゲが触られたときに水舐め行動を起こすと少量の水が得られます。マウスはこの課題を数日から1週間程度で難なく覚えることができます(Sachidhanandam et al., Nature Neuroscience 2013)。山下助教らは、この行動課題を学習したマウスと学習する前のマウスを用いて、ヒゲの感覚を処理する大脳皮質の領域である一次体性感覚野(S1)バレル領域^{注1}から電気記録を行いました。ヒゲの感覚情報はS1で大きく分岐し、下流の二次体性感覚野(S2)や一次運動野(M1)などの脳領域へと送られていきます。

山下助教らは、以前の研究により、覚醒行動中のマウスを用いてM1やS2に情報を送出するS1の神経細胞から特異的にホールセル・パッチクランプ記録^{注2}を行う手法を開発していました(Yamashita et al., Neuron 2013)。そこで、今回の研究では、行動課題を遂行中のマウスにこの手法を応用して、S1からS2に情報を送るS2p細胞とS1からM1に情報を送るM1p細胞からホールセル・パッチクランプ記録を行いました。そして、学習の成立後のS2p細胞とM1p細胞のヒゲ感覚刺激に対する反応性を比較すると、S2p細胞がより反応性が高いことがわかりました。学習成立前のマウスでは、逆に、M1p細胞のほうがS2p細胞に比べて感覚刺激に対する反応性がより

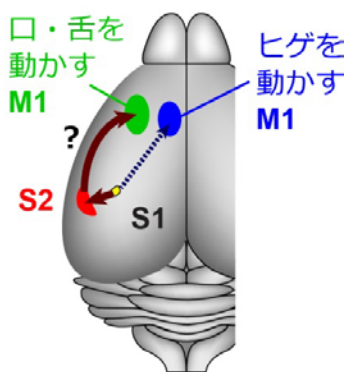


高かったことから、学習成立前後においてS1から送出される情報の方向性が変化していることが示唆されました。さらに詳細に調べると、課題の成功/失敗と関連した細胞活動が、学習後にはS2p細胞に見られてM1p細胞に見られないのに対し、学習前にはM1p細胞に見られてS2p細胞に見られないということも明らかになりました。

学習前



学習後



また、興味深いことに、S2p細胞は学習成立後にのみ、水舐め行動と関連する活動を示しました。こういった活動は、学習成立前のS2p細胞には見られず、M1p細胞には学習状態に関わらず見られませんでした。この結果は、学習に伴って運動に相関する投射特異的な活動が表出したことを示しており、このような現象が観察されたのは初めてです。

図1 学習前後で変化する脳内情報経路

S1→M1(ヒゲ領域)への情報は学習によって抑制されるが、S1→S2への情報は強化される。S2はM1(口・舌領域)と連結があり、行動出力を促すシグナルを送っている可能性がある。

【成果の意義】

今回のヒゲ触覚—水報酬の連合学習が成立すると、S1 から S2 を経て、口や舌を動かす脳領域への情報が流れやすくなっていることが予想されます(図1)。このように、大脳皮質一次感覚野から情報を送出する神経細胞の反応性の変化が、広範囲の脳内情報の流れをダイナミックに変化させているのです。行動中の動物から細胞レベルで電気信号を記録する従来の研究には、様々な細胞を雑然とひとまとめにしている場合が多くありますが、今回の結果は、神経細胞をその投射先に着目してカテゴライズして解析していく必要があることを示しています。このようなボトムアップ的な研究の積み重ねによって、将来的には学習に関わる脳内情報経路の全貌が明らかとなり、私たちの意思決定のメカニズムが分かってくるのが期待できます。私たちの無意識に潜む行動パターンが何故出来てしまったのか、いつか分かる日が来るのかもしれない。

【用語説明】

注1: **一次体性感覚野バレル領域**: 洞毛(頬にあるヒゲ)の触覚を処理する大脳皮質の領域。マウスなどのげっ歯類で特に発達しており、ヒゲ一本ごとに対応する領域があることから入力系が単純で操作・観察しやすいことが特長です。脳感覚情報処理の実験モデルとして扱いやすく、よく研究されています。

注2: **ホールセル・パッチクランプ記録**: 1991 年にノーベル生理学・医学賞を受賞した Erwin Neher と Bert Sakmann が開発したパッチクランプ法の一形態。先端の内径を $2\mu\text{m}$ 程度に加工したガラス電極を細胞に押し当て、細胞膜と吸着させた後に電極内に陰圧をかけて膜を穿孔し、細胞内の膜電位等を記録します。

【論文名】

“Target-specific membrane potential dynamics of neocortical projection neurons during goal-directed behavior.”

Takayuki Yamashita*, and Carl C.H. Petersen*

eLife 5, e15798, 2016. (*, 責任著者)