

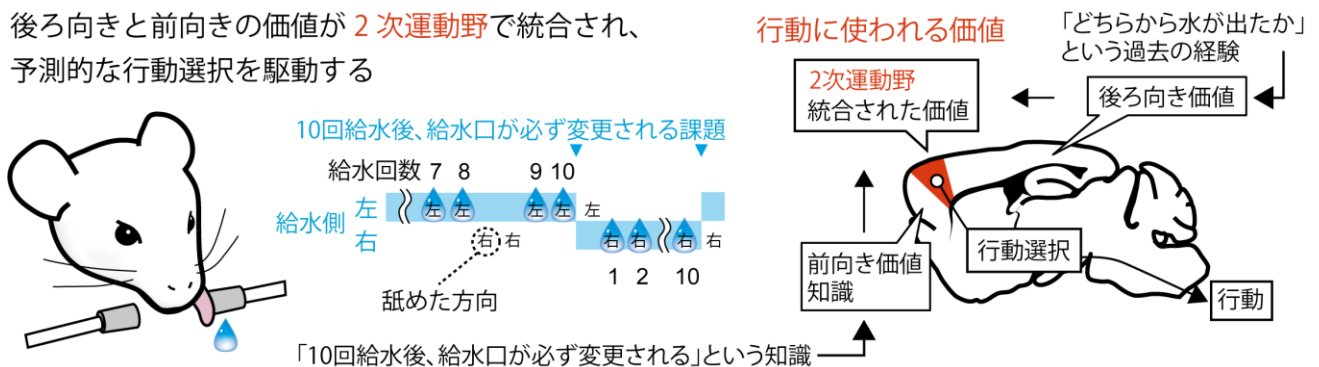
予測に基づいて行動を選ぶ脳の回路の発見

— 2次運動野が担う予測的な行動選択 —

概要

濱口航介 医学研究科講師、高橋（青木）裕美 同技術補佐員、渡邊大 同教授らの研究グループは、予測に基づいて行動を選ぶための脳の回路を突き止めました。環境が変化する事を学習した動物は、報酬がもらえて今までに良かった行動をずっと続けるのではなく、変化を予測して行動を変化させます。2次運動野において、この予測に基づいて価値を計算する細胞たちが発見されました。この2次運動野の神経活動を行動の数秒前から抑制するだけで、予測的な行動ができなくなりました。この結果から、予測に基づいて行動する時には2次運動野の神経活動が重要であることがわかりました。本成果は、2022年11月23日午後3時（米国東部時間）に国際学術誌「Proceedings of the National Academy of Sciences」にオンライン掲載されました。

後ろ向きと前向きの価値が2次運動野で統合され、予測的な行動選択を駆動する



1. 背景

ヒトや動物が慎重に行動を選ぶ時、より良い事（食物が得られる、安心できる場所に移動する、等）が起こる行動を選ぶと考えられています。どの行動が良い行動か知るには、いくつかの方法があります。一つには、過去に良かった行動に高い価値を割り当てる、後ろ向き（過去）の価値を使った方法です。しかし後ろ向きの価値に依存した方法では、環境が変化する度に間違え、再び良い行動を探す必要があります。一方で、環境の変化にルールがある場合には、これを学習し、予測的に行動を変える事が可能です。これを行うには、予測から価値を計算する、前向き（未来）の価値が必要です。これら2種類の価値が、脳内の異なる領域で表現されている事は知られていました。しかし最終的に行動が一つ選ばれる時、異なる脳領域がそれぞれ異なった行動選択を行おうとするのか、あるいは2種類の価値が脳のどこかで統合されて行動選択が行われるのかは、わかっていませんでした。

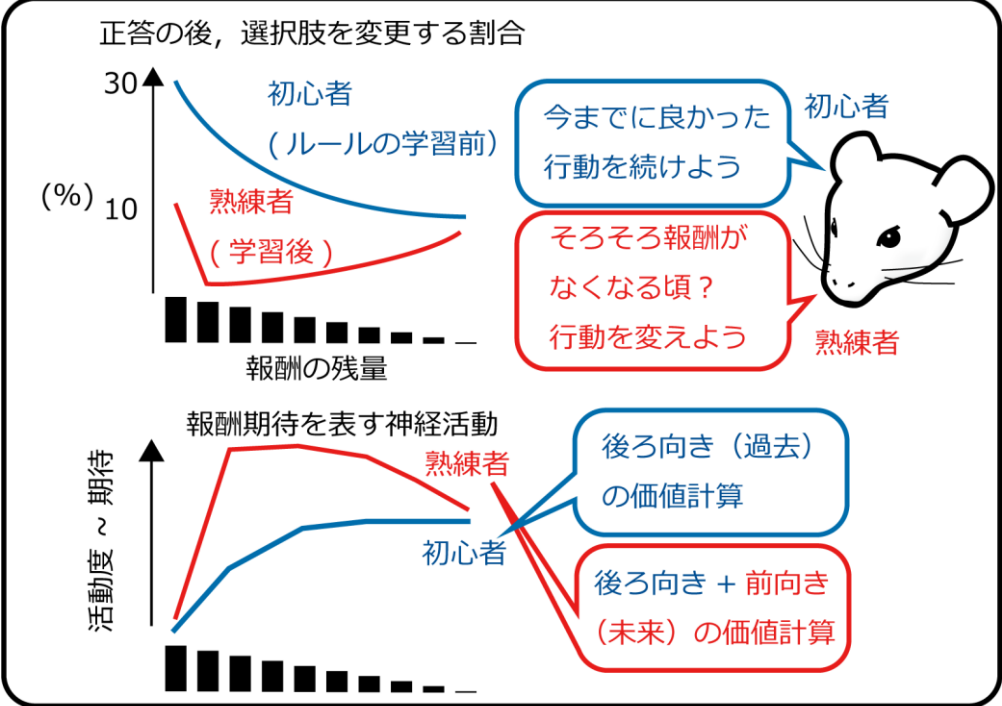
2. 研究手法・成果

本研究では、まずわかりやすい変化をする環境にマウスを置き、変化のルールを学習させました。この環境には、飲み口が左右に2つあり、ある時期には、どちらか一方だけから水がでます。水が出る方向は提示されないため、マウスは水を飲むために試行錯誤しなければいけません。私たちが設定した変化のルールは、「10回水を飲むと水の出る飲み口が必ず変更される」、というものです。

この環境で水を飲み続けるためには、10回ごとに飲み口を変更する必要があります。マウスが初めてこの環境に置かれた時（初心者）、水が出なくなった飲み口から何度も水を飲もうとし、水がでない経験を何度もした後、別の飲み口を選ぶ行動が続きました。しかしマウスがルールを学習した後（熟練者）は、10回目の水を飲んだ後、間違えず速やかに別の飲み口から水を飲む予測的な行動が増えました（予測的な逆転行動）。これはマウスが環境変化のルールを学習し、予測的に行動が変更できる事を示しています。

この変化のルールを学習する前後で、運動の企画に関わるとされる2次運動野の神経活動を2光子カルシウムイメージング法という方法で観察しました。2次運動野では行動の数秒前から将来の運動を予

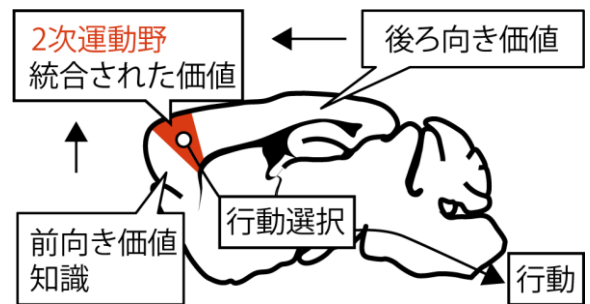
2つの選択肢の一方だけから報酬が得られる行動課題
ルール：一定数の報酬を獲得すると、必ず報酬の得られる選択肢が逆転
ルールを学習すると、決まった報酬獲得数に近づくにつれ、予測的に行動を変更できるようになる。では、脳のどの領域が予測的行動を担っているのだろうか？



2次運動野において、初心者では後ろ向きの価値が表現され、熟練者になると後ろ向き+前向きの価値が統合された。2次運動野を抑制すると予測的な行動選択ができなくなった事から、2次運動野が予測的行動に重要であることがわかった。

見する準備活動の存在が知られていましたが、行動の良し悪しがどの程度表現されているかは不明でした。2次運動野の脳活動を調べた結果、準備活動は今から行う行動の価値を表しているという結果が得られました。さらに学習初期の初心者では、行動価値を表現する神経細胞の活動は、水が貰える毎に強くなり、「今までに良かった行動」を高く評価する後ろ向き（過去の方）の価値を表現していました。一方で、ルールを学習した熟練者では、最初の数回、水が貰えた後で神経活動は強くなりましたが、それ以降は水が得る毎に、神経活動は弱くなっていきました。この熟練者の神経活動は、過去の価値も考慮に入れながら、「そろそろ報酬がなくなる」と予測に基づいて価値を表現する前向き（未来方向）の価値を併せ持っていました。これらの結果は、2次運動野では、過去の経験に加え、予測に基づいた行動の価値が統合され、行動直前に現れている事を示しています。

さらに光遺伝学と呼ばれる技術を用いて、熟練者の2次運動野の神経活動を、行動の直前2秒ほど抑制すると、水が出なくなった飲み口から何度も水を飲もうとするようになり、予測的に行動を変える事もなくなりました。すなわち、2次運動野の活動が抑制されると、熟練者が初心者のように振舞いました。これらの結果から、最終的に行動が一つ選ばれる時、後ろ向きと前向きの行動価値が2次運動野で統合され、予測的な行動選択を駆動することがわかりました。



3. 波及効果、今後の予定

私たちの生活においては、車の運転のように見えない危険を予想したり、直接観測できない他人の気持ちを想像して行動するなど、予測を用いた意思決定が必要な場面が数多くあります。本研究では予測に基づいて行動を選ぶ時には2次運動野の活動が重要であることがわかりました。予測には環境の知識が必要であり、予測の間違ひにはこれを修正するメカニズムが必要です。今後は環境の知識が表現されている脳領域や修正に重要な脳領域が、2次運動野とどのように相互作用するか調べていくことで、予測を含めた意思決定のメカニズムの全貌を解明したいと思っています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、科研費（19H04983, 21H02804, and 22H05495, 濱口; JP18H04014 JPMJCR1756, 武田科学振興財団、渡邊）の支援を受けて行われました。

<研究者のコメント>

これまで、後ろ向きの価値と、前向きの価値を分離するには、脳がコンピュータと同じようなアルゴリズムを実装しているという強い仮定に基づいた解析が必要でした。本研究では、環境が決定論的に変化するようにデザインすることで、前向きの価値が解析的に計算でき、そのため特定のアルゴリズムに依存せず、わかりやすい形で、後ろ向きと前向きの価値の分離が可能になりました。その結果、予測に基づく行動選択に重要な神経回路を明らかにすることができました。本研究のデザインを用いる事で、予測的な行動を行う際、様々な脳領域がどのように貢献しているのか、今後明らかにできると考えています。

<論文タイトルと著者>

タイトル：(日本語訳)

Prospective and retrospective values integrated in frontal cortex drive predictive choice

(前頭皮質において統合される前向き価値と後ろ向き価値が、予測的行動を駆動する)

著者：Kosuke Hamaguchi, Hiromi Takahashi-Aoki, and Dai Watanabe

濱口航介、高橋(青木)裕美、渡邊大

掲載誌：Proceedings of the National Academy of Sciences

DOI：doi/10.1073/pnas.2206067119

<用語解説>

2光子カルシウムイメージング法 2光子顕微鏡は、通常の蛍光顕微鏡(1光子で蛍光励起を行う)より厚みのある組織の奥深くから、蛍光観察が可能な顕微鏡です。神経細胞にはカルシウム濃度に応じて蛍光が強くなる蛍光たんぱく質が発現しており、電気的な神経活動に伴い流入するカルシウムイオンを検出することで、間接的に神経活動を検出します。本研究では、これを大脳皮質の深さ500マイクロメートル程度の深さ(おおよそ皮質5層に相当)での観察に用いました。

光遺伝学 遺伝子操作によって、光感受性のイオンチャネルを神経細胞の膜に発現させることで、光を当てただけで神経活動を亢進させたり、抑制させる技術。薬剤による操作とは異なり、数十ミリ秒オーダーでの神経活動の操作が可能。