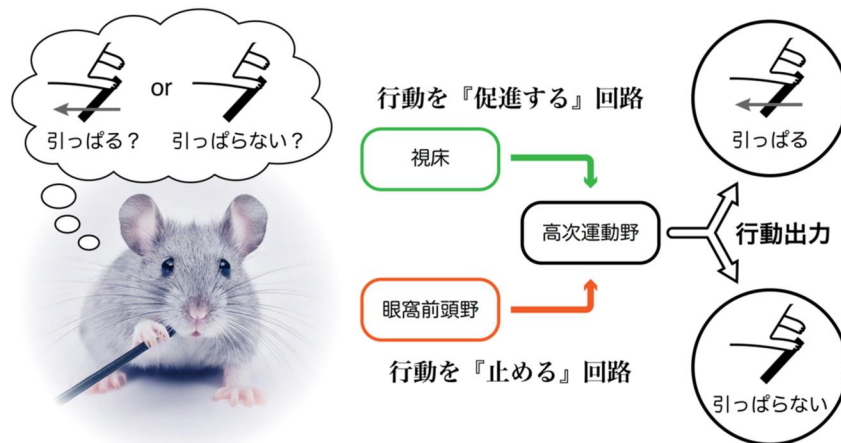


『行動するか？しないか？』は、高次運動野へ入力する二つの脳内経路の相反する信号によって決定される ——To act or not to actの脳回路を解明——

発表のポイント

- ◆マウスが行動するかしないかという意思決定を行っている時の大脳皮質高次運動野（M2）の活動を明らかにしました。
- ◆視床からの入力は行動することを促し、外側眼窩前頭野からの入力は行動しないことを促し、これらが統合されてM2で行動するかしないかが決定されることを見出しました。
- ◆私たちの行動変容を促す手法の開発や、行動決定異常に関わる疾患の理解への貢献が期待されます。



行動するかしないかを決定する脳内回路

概要

東京大学大学院医学系研究科の吉田恵梨子大学院生（当時）、近藤将史助教、松崎政紀教授（理化学研究所脳神経科学研究センター脳機能動態学連携研究チーム チームリーダー、東京大学大学院理学系研究科教授 兼担）、中江健特任准教授（当時、自然科学研究機構生命創成探索センター）、石井信教授（京都大学大学院情報学研究科）、小林憲太准教授（自然科学研究機構生理学研究所）らによる研究グループは、行動するかしないかを決定する大脳皮質回路機構を解明しました。マウスを用いた神経活動の計測・操作と、行動履歴と神経活動の数理解析によって、行動するかしないかに関する相反する信号が大脳皮質内と皮質下から高次運動野（M2）へ入力され、M2の神経細胞がこれらの信号を統合することで、行動開始信号が生成されるかが決まることがわかりました。自律的なより良い行動を促す（行動変容）手法の開発や、行動決定異常に関わる疾患の理解への貢献が期待されます。

本研究成果は、米国のシュプリンガー・ネイチャー社（Springer Nature）が発行する学術雑誌『Nature Communications（ネイチャー・コミュニケーションズ）』のオンライン版に2025年4月4日（英国夏時間）に公開されました。

発表内容

行動をするかしないかは、私たちを含めたすべての動物が日常的に、かつ絶え間なく行っている根源的な意思決定過程です。行動すると罰が与えられる時や行動をやめると報酬が得られる時に行動しなくなることは理解しやすいですが、行動してもわずかな報酬しか得られない場合や報酬を得られないことが多い場合にも、行動しないと報酬が得られる可能性がゼロにもかかわらず、私たちは行動しないことがしばしばあります。しかしこの時の意思決定を司る脳の回路はわかっていませんでした。

私たちのグループは、頭部固定したマウスに、A音が鳴り終わった後にレバーを引くと100%の確率で水報酬が与えられ、B音が鳴り終わった後にレバーを引くと20%の確率で水報酬が与えられる課題(図1)を7セッション(1日1セッション)程度訓練させました。そうするとマウスはA音の後にはほぼ100%の試行でレバーを引きますが、B音の後には30~50%の試行のみレバーを引きました。M2を薬理的に不活性化するとマウスはレバーを引かなくなることから、M2が引くか引かないかに強く関与していると考え、M2へシナプス入力するふたつの軸索経路に注目しました。ひとつは、行動価値の計算を行っていると考えられている大脳基底核(大脳皮質より深い部位に位置する)の信号をM2へ伝達する視床(thalamus)からの皮質経路(Th→M2)です。もうひとつは、前頭野の前方下部で目の上に位置する眼窩前頭野の外側からM2へ軸索投射する経路(LO→M2)です。マウスのLOの活性化は、同じ行動を続けてしまう強迫性障害を抑制することが示されています。まずそれぞれの経路の活動を光遺伝学的手法(注1)によって、音が鳴って2秒間、増加または減少させると、Th→M2経路の活動増加ではB音後のレバー引き率が上昇し、活動減少では、レバー引き率が減少しました。逆に、LO→M2経路の活動増加ではA,B音ともレバー引き率が大きく下がり、活動減少では、B音でのレバー引き率が上がりました。このことはこれらの経路がレバーを引く、引かない、を誘導する相反する活動を示すことを示唆します。

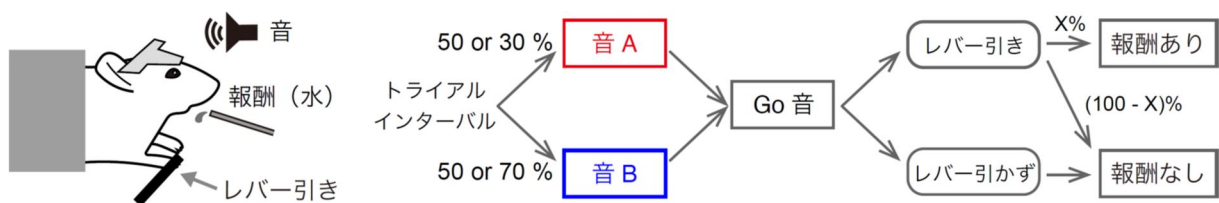


図1: マウス行動課題

頭部固定マウスがGo音に反応して右前肢でレバーを引くと、Go音前1秒間程度提示されている音がAかBかで異なった確率で水報酬が与えられる。音Aの後でレバーを引くと100%($X = 100$)の確率で報酬を得られ、音Bの後でレバーを引くと20%($X = 20$)の確率で報酬が得られる。レバーを引かないときは報酬も罰も与えられない。

そこで、2光子カルシウムイメージング法(注2)を使って、2光子顕微鏡の下で頭部固定マウスにこの課題を行わせているときの、これらの経路の活動を単一軸索レベルで計測しました(図2)。個々の軸索はさまざまな活動を示しましたが、平均すると、両方の軸索でレバーを引く時には活動が上昇しますが、音提示期間中は、Th→M2軸索は活動が上がり、LO→M2軸索はレバーを引く前に下がることを見出しました(図3)。個々の軸索の活動パターンを詳しく解析すると、80%のTh→M2軸索では、B音提示中(すなわち、レバーを引く前)の活動がレバーを引かない試行よりレバーを引く試行で平均として高いことがわかりました。一方、50%のLO→M2軸索では、レバーを引く試行では音提示中およびレバー引き中に平均活動が下がり、

レバーを引かない試行では平均活動が音刺激前と変わりませんでした（図 3b 下段）。Th→M2 軸索と LO→M2 軸索の活動は大きく異なっていました。Th→M2 軸索活動はレバー引きを正にバイアスし、LO→M2 軸索活動はレバー引きを負にバイアスしていると考え、光遺伝学の結果をよく説明できます。

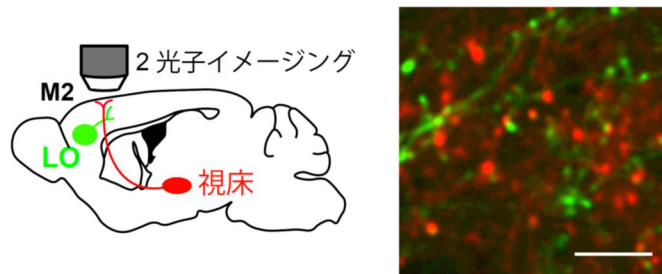


図 2 : Th→M2 軸索と Th→M2 軸索の M2 における 2 光子カルシウムイメージング

この動物では LO に緑色カルシウムセンサーを、視床に赤色カルシウムセンサーを発現させ、これらを発現している神経細胞の軸索を M2 で 2 光子イメージングを行った。右図はイメージング画像の拡大図。緑色と赤色の小さなスポットそれぞれが、Th→M2 軸索上と Th→M2 軸索上のシナプス前終末である。スケールバーは 10 μm。

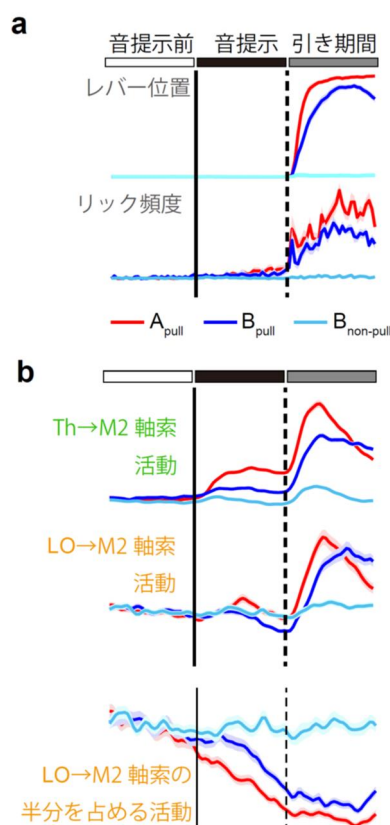


図 3 : 各試行でのレバー運動と軸索活動

a. レバーの軌道（引くと上にいく）とリック（舌舐め）頻度の時間経過。赤は A 音提示後レバーを引いた試行、青は B 音提示後レバーを引いた試行。水色は B 音提示後レバーを引かなかった試行。b. a で示した 3 つの試行タイプそれぞれでの Th→M2 軸索（上段）と LO→M2 軸索（中段）の平均活動。下段には、LO→M2 軸索（中段）の半分を占める活動パターンを示す。

次に、セッション途中で B 音後のレバー引き時の報酬投与確率を 100% に急に变化させると、B 音後のレバー引き確率はその後の試行を続ける間にどんどん上昇しました (図 4a)。これは B 音が提示された後のレバー引きの価値 (Q) (レバーを引かないことに比べた相対的価値) が上がったことで、レバーを引く試行が増えたと解釈できます。そこでレバー引きの履歴を、報酬の履歴と Q の変化を含む遷移モデルによってフィットし、B 音提示の各試行での Q を推定しました (図 4a)。さらに、このセッションでの軸索活動イメージングデータとつぎ合わせることで、Q の変化と、レバー引き時に活動を上昇させる Th→M2 軸索の活動の変化がよく一致していることを見出しました (図 4b)。このことは Th→M2 軸索が各試行で Q を M2 へ伝達していることを意味します。一方で、レバー引き時に活動を下げる LO→M2 軸索の活動変化は Q とは無関係で、各試行で引くか引かないかという情報を M2 へ伝えていることがわかりました。

さらに、ある細胞からシナプス入力を受ける細胞にだけ遺伝子を発現させる方法 (注 3) を用いて、Th→M2 軸索のシナプス入力を受ける M2 神経細胞 (M2←Th 細胞) と、LO→M2 軸索のシナプス入力を受ける M2 神経細胞 (M2←Lo 細胞) の活動を 2 光子カルシウムイメージングによって計測しました。この結果、M2←Th 細胞は Th→M2 軸索と類似した活動を示すことがわかりました。さらに詳しく活動パターンを調べると、レバー引き開始時点で一番強く活動する細胞の割合が Th→M2 軸索よりもより高くなっていました。M2←Lo 細胞の活動パターンは LO→M2 軸索と似て、レバー引き時に活動を下げるパターンの割合が最も高いこともわかりました。これらの結果から、視床は毎試行更新される行動価値を M2 へ伝え、その価値が高ければ M2 の運動開始細胞が駆動されること、LO は各試行での引きたいか引きたくないかといったムードを M2 へ伝え、引きたい試行では不適切な運動を起こさないように常時活動している M2 活動を下げることで、運動開始を行いやすい状態に M2 活動をスイッチさせていることが示唆されました。

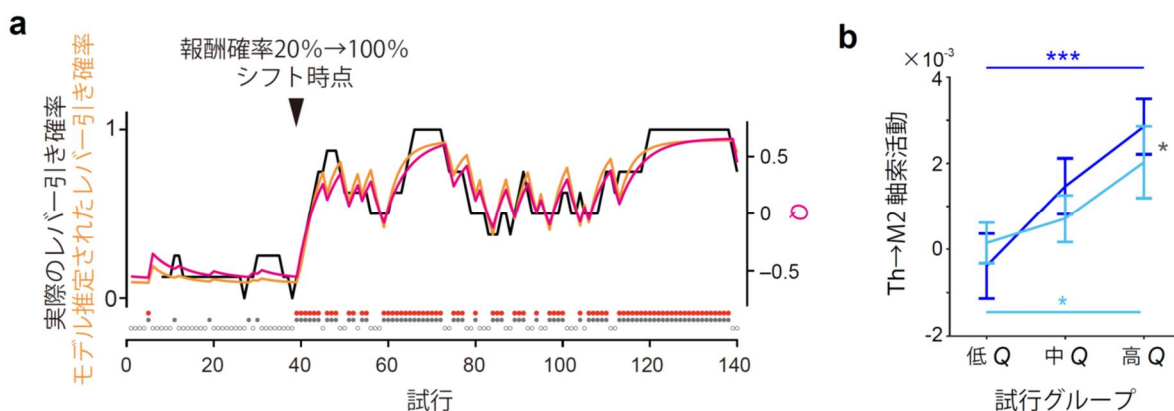


図 4 : B 音後レバー引き報酬確率を 100% にした際のレバー引き確率、行動価値、Th→M2 軸索活動の変化

a. 矢頭の時点で B 音後レバー引き報酬確率を 20% から 100% にシフトしたときの、レバー引き確率 (黒線) の遷移。ひとつの実験セッションの例を示す。このレバー引き履歴をモデル推定したときのレバー引き確率 (オレンジ線) と行動価値 Q (赤線) の変遷も表示している。下の ● は報酬が得られた試行、● はレバーを引いた試行、○ はレバーを引かなかった試行。b. a と同様の実験を行ったときの B 音提示中の Th→M2 軸索活動を Q の高さで試行を 3 タイプに分けて平均化して示してある。青色は B 音後にレバーを引いた試行。水色は B 音後にレバーを引かなかった試行。青色も水色も Q が高くなると活動が上昇するが、青色と水色は同じタイプの中では近い値を示しているため、この活動は実際に引くか引かないかではなく、その試行が引く価値が高いか低いかを表現していることを意味している。

本研究は、行動するのかもしれないのかという脳内意思決定過程において、異なる経路の入力がM2で統合されるという回路メカニズムを明らかにしたものです。本研究成果は、この異なった経路の信号の相対的な強さが変わる環境を提供することで、強制的な方法によらない自律的な行動変容を促すことができる可能性を示唆しています。やりすぎと思いつつも同じ行動を続けてしまう強迫性障害や、逆に何もしたくなくなってしまう引きこもりやうつ病では、この回路に異常が起こっている可能性があります。この回路メカニズムを分子レベルも含めてさらに調べていくことで、私たちの根源的な意思決定メカニズムの理解が進むだけでなく、行動決定異常と関わりを持つ疾患の理解と治療の開発への貢献が期待されます。

発表者・研究者等情報

東京大学大学院医学系研究科

吉田 恵梨子 研究当時：博士課程大学院生

近藤 将史 助教

松崎 政紀 教授

兼：理化学研究所脳神経科学研究センター チームリーダー

兼：東京大学大学院理学系研究科教授

福井大学学術研究院工学系部門

中江 健 准教授 研究当時：自然科学研究機構生命創成探索センター 特任准教授

京都大学大学院情報学研究科

石井 信 教授

自然科学研究機構生理学研究所

小林 憲太 准教授

論文情報

雑誌名：「Nature Communications」

題名：Whether or not to act is determined by distinct signals from motor thalamus and orbitofrontal cortex to secondary motor cortex

著者名：Eriko Yoshida, Masashi Kondo, Ken Nakae, Rie Ako, Shin-ichiro Terada, Natsuki Hatano, Ling Liu, Kenta Kobayashi, Shin Ishii, and Masanori Matsuzaki*
(*は責任著者)

DOI: 10.1038/s41467-025-58272-w

URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-025-58272-w>

研究助成

本研究は、科研費学術変革領域研究 (A) 『行動変容生物学』 (課題番号: 22H05160; 22H05163; 22H04676)、基盤研究 (A) (課題番号: 19H010370; 23H00388)、日本医療研究開発機構 (AMED) 「脳とこころの研究推進プログラム (脳科学研究戦略推進プログラム) (JP22dm0107150)」

「同（革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト）（課題番号：JP22dm0207001; JP18dm0207027）」、などの支援により実施されました。

用語解説

（注1）光遺伝学

チャンネルロドプシン-2 やハロロドプシンなどの光活性化タンパク質を神経細胞に導入し、これに光を照射（光刺激）することによって、神経細胞の活動を活性化したり抑制したりする方法。

（注2）2光子カルシウムイメージング

カルシウムイオンと結合したときに蛍光を発するタンパク質（カルシウムセンサー）を細胞に遺伝子導入することで、細胞内のカルシウム濃度を光に変換して計測する方法。神経細胞が活動すると、同時に細胞内のカルシウム濃度が上昇するため、光の強度を顕微鏡で観察することで神経細胞の活動を測定することができる。長波長・超短パルスレーザーを用いる2光子顕微鏡は空間解像度に優れており、この顕微鏡を用いると、脳組織内の個々の神経細胞の活動のみならず、1マイクロメートル以下の細い軸索の活動も一本一本のレベルで観察できる。

（注3）ある細胞からシナプス入力を受ける細胞にだけ遺伝子を発現させる方法

本研究でカルシウムセンサーを遺伝子導入するために用いたアデノ随伴ウイルス（AAV）のセロタイプであるAAV1を神経細胞に導入すると、低い確率であるがその神経細胞の軸索シナプス前終末からシナプス後細胞へAAV1が移動する。これを利用して、Creリコンビナーゼの遺伝子を持つAAV1を視床へ注入すると、視床軸索からシナプス入力を受けるM2神経細胞の一部でCreリコンビナーゼが発現する。Creリコンビナーゼによって遺伝子組換えが起こるDNA配列とその下流にカルシウムセンサー遺伝子を組み込んだ、他のAAVセロタイプをM2へ注入することで、視床からのシナプス入力を受けるM2神経細胞のみでカルシウムセンサーを発現させることができる。

問合せ先

（研究内容については発表者にお問合せください）

東京大学大学院医学系研究科

教授 松崎 政紀（まつざき まさのり）

Tel : 03-5841-3471 E-mail : physiol2@m.u-tokyo.ac.jp

東京大学大学院医学系研究科 総務チーム

Tel : 03-5841-3304 E-mail : ishomu@m.u-tokyo.ac.jp