

■ 実験方法

直接路または間接路細胞に光受容体分子チャンネルロドプシンを特異的に発現させることができる遺伝子組み換えラット (Tac1-Cre・Drd2-Cre ラット) を独自に作成し、目標に向けた判断や試行錯誤によって行動を改善するモデルとして、前肢を使ったレバーの「押す」または「引く」を自分の意志で選択する行動課題をラットに行わせました (図1 A)。レバーの押し引きは、一方の選択で8割の確率で報酬を得られ、他方の選択では2割の確率でしか報酬が得られないように設定されており、ラットは10回程度の試行錯誤を経て報酬確率の高い方を選んで選ぶようになります (図1 B)。しかし、この報酬確率の関係は40回程度で突然入れ替えるように設定されており、ラットは報酬確率の変化に応じて行動選択を変化させる必要があります。

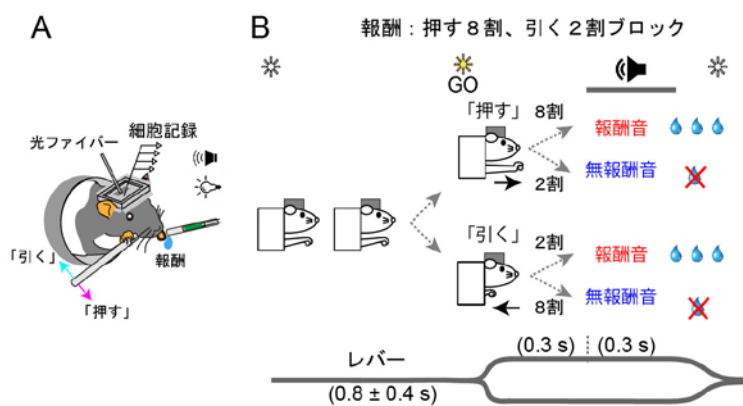


図1. 実験方法 (ラットの行動選択課題)

- (A) 頭部を固定した遺伝子組み換えラットによるレバーの「押す」・「引く」行動課題
- (B) 視覚刺激(GO)を合図にレバーを「押す」と、8割の確率で報酬を知らせる音と水が与えられる (残り2割は無報酬)。「引く」を選択すると報酬確率は2割 (8割は無報酬)。

これらのラットの大脳基底核に多チャンネル電極を使う神経活動記録と細い光ファイバーを介する光刺激を組み合わせた新技術「Multi-Linc法」(マルチリンク法)を適用することによって、直接路と間接路細胞の活動を同定し解析する手法を確立しました (図2)。

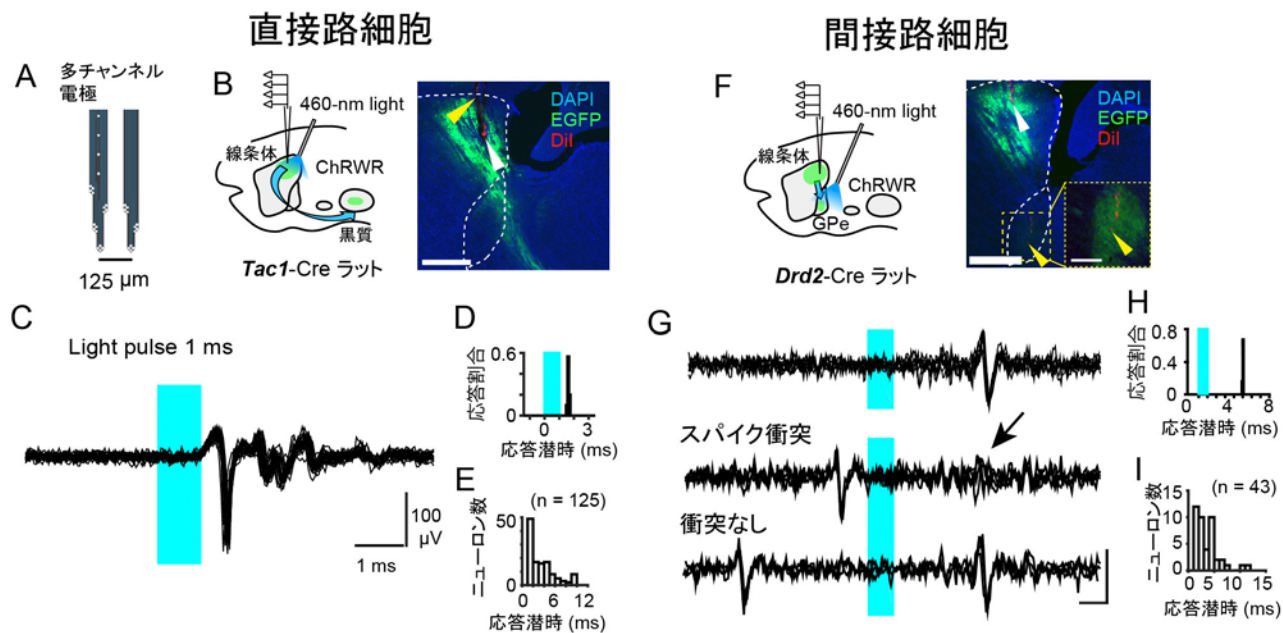


図2. Multi-Linc法 (マルチリンク法) による大脳基底核の直接路細胞と間接路細胞の同定

(A,B) Tac1-Cre ラットの線条体に多チャンネル電極と光ファイバーを刺入した。B の写真は、チャンネルロドプシン (ChRWR) を発現する直接路細胞とその投射線維の蛍光像 (EGFP)。 (C, D, E) 光刺激で誘発された直接路細胞のスパイクと応答潜時。 (F) Drd2-Cre ラットの間接路細胞を同定するセットアップ。 (G) 自発スパイクと刺激で誘発されるスパイクが衝突して消失すること (矢印) によって線条体から淡蒼球に投射する間接路細胞を同定する。 (H, I) 淡蒼球(GPe)刺激によって誘発されるスパイクの応答潜時。

## ■ 実験結果

直接路細胞は選択後に報酬を得て次に同じ選択をする時に活動し、間接路細胞は期待した報酬が得られず次に選択を切り替える時に活動することが判明しました (図3, 4)。

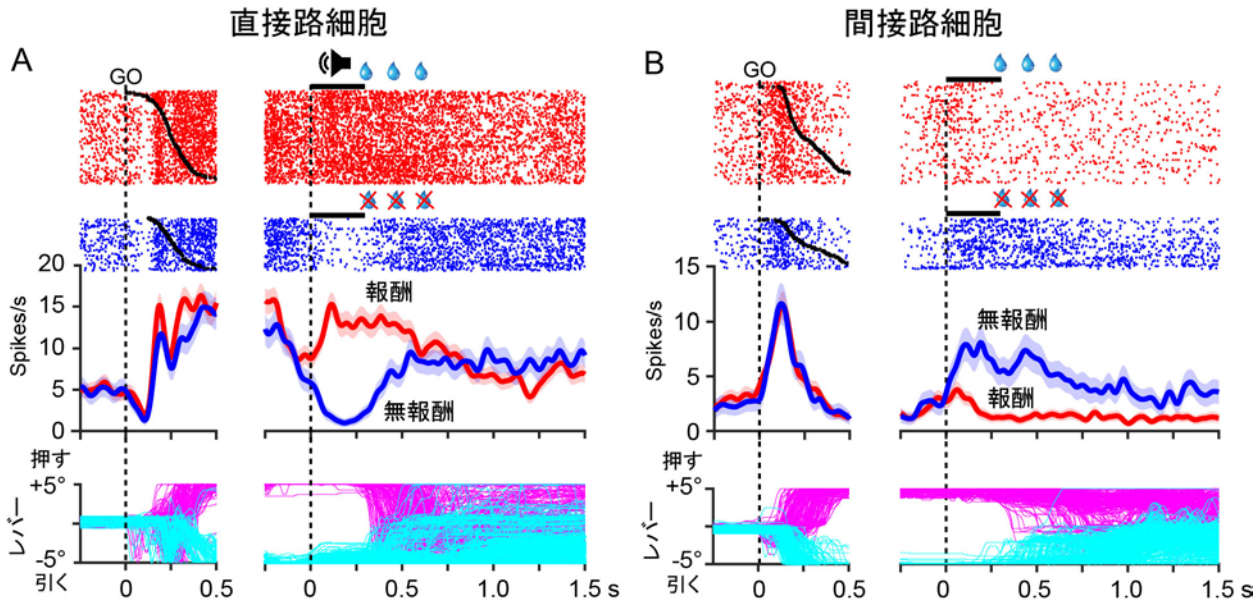


図3. 直接路細胞と間接路細胞の活動の代表例

(A) 直接路細胞は、報酬を得たときに無報酬と比べて活動を増大させた (ラットは次に行動を再選択する)。(B) 間接路細胞は、無報酬のときに活動を増大させた (次に行動の選択を切り替える)。

直接路細胞 (n = 67)

間接路細胞 (n = 47)

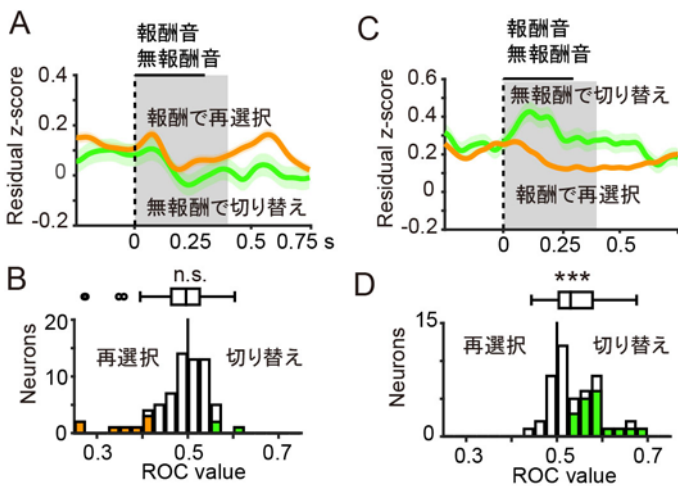


図4. 直接路細胞と間接路細胞の活動比較

(A,B) 直接路細胞群では、報酬を得た後に次の行動を再選択した場合に活動が増大していた。(C,D) 間接路細胞群では、無報酬で次の行動の選択を切り替えた場合に活動が増大していた。

実際に、光で直接路を刺激すると同じ行動を再選択する頻度が増大し、間接路を刺激すると選択の切り替えが増大することが再現され、直接路と間接路が伝達する信号が、望ましい行動の再選択と結果が悪い時の選択の切り替えを生み出すことを実証することができました (図5)。

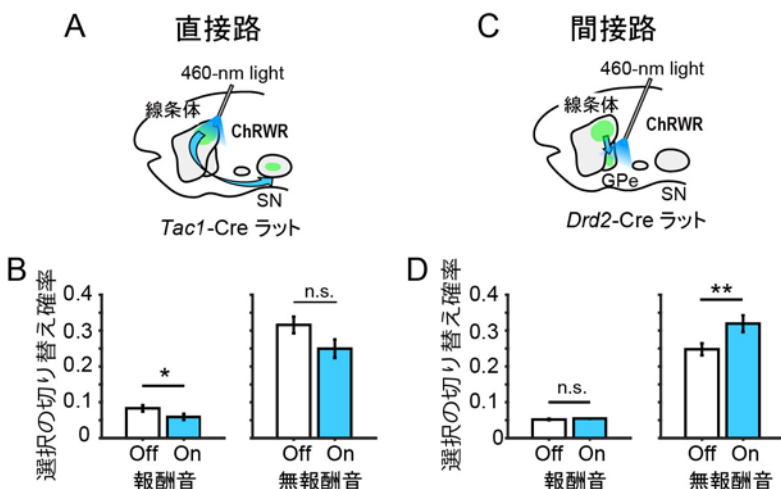


図5. 直接路と間接路の刺激による行動選択の変化

(A,B) 直接路を光照射で刺激すると、報酬を得た後に行動の選択を切り替える確率が減少した。(C,D) 間接路を光照射で刺激すると、無報酬で行動の選択を切り替える確率が増加した。