

目標に向けて行動選択を更新する大脳基底核・直接路と間接路の神経基盤

Satoshi Nonomura, Kayo Nishizawa, Yutaka Sakai, Yasuo Kawaguchi, Shigeki Kato, Motokazu Uchigashima, Masahiko Watanabe, Ko Yamanak, Kazuki Enomoto, Satomi Chiken, Hiromi Sano Shogo Soma, Junichi Yoshida, Kazuyuki Samejima, Masaaki Ogawa, Kazuto Kobayashi, Atsushi Nambu, Yoshikazu Isomura, Minoru Kimura

Monitoring and Updating of Action Selection for Goal-Directed Behavior through the Striatal Direct and Indirect Pathways
Neuron. 2018 Sep 19; 99 (6): 1302-1314.e5.

PubMed PMID: 30146299, DOI: 10.1016/j.neuron.2018.08.002,

目標に向かってある行動を選択し、結果が望ましいものであったらその行動は次も再び選択され、期待はずれだったら切り替えられる確率が高くなる。大脳基底核のシグナル伝達は、「直接路」と「間接路」と呼ばれる二つの神経経路によって行われる。従来、この二つの経路は、拮抗的な活動のバランスによって、適切な運動発現に関わると考えられていた。本研究では、目標指向行動における直接路と間接路の役割に着目することで、望ましい行動の再選択には直接路が関与し、一方、結果が望ましくない選択からの切り替えには間接路が関与していることを発見した。

目標に向けた行動選択の更新に関与する直接路と間接路の役割を調べるために、ラットを対象に前肢でレバーを「押す」または「引く」ことで報酬（音と水）を得る行動課題を用いた（図 A）。レバーの押し引き一方の選択では 8 割、他方の選択では 2 割の報酬確率を設定すると、ラットは試行錯誤を通じて報酬確率が高い行動を選択するようになる。その後、これまでの行動と報酬確率の関係を突然変更すると、より多くの報酬を得るために、ラットは行動と報酬確率の関係の変更に対応して 10-30 回の試行錯誤で行動選択を切り替えるようになった。

遺伝子組み換え動物の背内側線条体を対象に、光遺伝学と逆行性活動電位記録を組み合わせて特定の神経細胞から選択的に記録を行う「Multi-Linc 法」を導入し、67 個の直接路細胞と 47 個の間接路細胞の神経活動を同定した（図 B）。行動課題を遂行中の直接路と間接路の神経活動を調べると、行動選択した結果報酬を得て、次試行で同じ行動を再選択するときに直接路細胞が、報酬を得られず次試行で行動を切り替えるときに間接路細胞が神経活動を上昇させていた（図 C）。実際に、報酬音に続いて直接路細胞に光連続パルスを与えて人工的に神経活動を賦活化すると、次に再選択をする割合が増え、一方、無報酬音に続いて間接路細胞を光刺激すると、次に

選択を切り替える割合が有意に増加し、神経活動と行動再選択・切り替えの因果性が確認されました。

以上の結果は、大脳基底核の二つの経路の相補的な活動が、目標に向けた行動選択の更新に関与していることを示唆している。この成果は、心理学の基礎理論「行動は報酬と懲罰によって形成される」の脳内メカニズム理解に一步近づくと共に、パーキンソン病などの行動障害を特徴とする大脳基底核疾患の病態理解のための手がかりとなる。

（東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科
細胞生理学分野 野々村聡）

