......

動物の意図の神経基盤解明

reduction substrate of denote intention in mouse									
			2221026						
	研究代表者	東京大学	定量生命科学研究所	講	師	船	水	幸早	大

Neural substrate of action intention in mouse

[研究の目的]

ヒトと機械の協調行動では、機械がヒトから の要望に受動的に応えるだけでなく、ヒトの次 の行動を「意図」から読み取り、能動的に対応 することが重要である。しかし、現在の機械で は、ヒトには備わっている「意図を読む力・空 気を読む力」が足りないのではないだろうか。

それでは, 脳は, どのように意図を読み取る のか。本研究は, 意図を理解する機械の構築を, 脳の神経基盤解明というボトムアップ手法から 目指す。意図の神経基盤の解明は, ヒトと協調 行動する機械の開発だけでなく, 脳活動でヒト の行動を支援するブレイン・マシン・インター フェイス (BMI)の向上に直結する。また, 行 動や意思決定に変調を持つ統合失調症など, 脳 疾患の基礎的理解に貢献する。さらに将来, 脳 活動計測による脳疾患の定量的評価・診断につ ながると考える。

意図を読む機械の実現に向けて、本研究は、 ヒトではなく、マウスの脳で、意図の神経基盤 を解明する。理由を以下にまとめる。(1) 脳の 感覚情報処理(例:事象関連電位や視覚野の回 路)に比べて、行動を起こす前の脳では、意図 がいつ・どこで始まるかがわかっていない。意 図の神経基盤は、未だ不明瞭である。

(2)動物実験では、ヒト研究に比べて、外乱 が少ない。マウスでは、均一な遺伝子や飼育条 件,行動実験といった統制された環境で,意図 の神経基盤を検証できる。一方ヒトでは,脳状 態が環境に左右される。行動の意図の個体差が 大きい可能性がある。なお,マウスでは,他の 哺乳類に比べて,豊富な遺伝子改変技術や神経 活動計測技術で,侵襲的・高精度に神経基盤を 検証できる。

本研究の目的は,意図の神経基盤解明に向け て,マウスの神経活動から,行動選択を最も早 くできる脳領野を同定することである。この目 的に向けた第1歩として,本研究は,マウスの 行動実験中に,聴覚野の神経活動を計測した。 同活動から,情報学的デコーディング手法で, マウスの左右選択を予測した。その結果,5秒 以上前の神経活動から,マウスの行動選択を予 測できた。ただし,マウスの身体運動では,聴 覚野の神経活動よりも高精度に,行動選択を先 読みできた。今後,複数の脳領野の神経活動を 計測し,行動予測の精度と時刻を,領野間で比 較する。行動選択の意図が,どの領野から始ま るかを検証する。

[研究の内容,成果]

[手法]

行動実験系の構築

本研究は,意図の神経基盤の解明に向けて, マウスの身体運動と脳活動の両方を,網羅的に

- 1 -



図の中央に、マウスを設置するトレッドミルがある。手前がマウス の前方である。手前の3台のカメラで、マウスの左右の目やヒゲの 動きを計測した。中央のカメラで、リック行動を計測した。後方2 台のカメラで、マウスの胴体の動きを計測した。

図1 行動実験装置

計測する実験系を構築した(図1)。同実験系 で、マウスは、頭部を固定されて、円柱状のト レッドミルの上に設置された。マウスの前方に、 水の出るスパウトを、左右2つ設置した。本研 究は、左右スパウトの選択を、何秒前の身体運 動・神経活動から予測できるかを検証した。

マウスの身体運動計測では、行動課題中のマ ウスの動きを、5台のビデオカメラで同時計測 した。3台のビデオカメラを、マウスの前方に 設置した。前方の左右のカメラで、主にヒゲや 眼球の動きを計測した。先行研究では、これら の動きが神経活動に大きく影響する[1]。また、 前方中央のカメラで、スパウトを舐める舌の動 き(リック行動)を計測した。左右スパウトの 選択(デジタル)を、アナログで取得した。後 方の2台のカメラで、マウスの胴体や尻尾の動 きを計測した。カメラ2台での計測で、マウス の身体運動の3次元計測を目指した。

上記の実験系で、本研究は、マウスの音周波 数弁別課題を実施した[2,3]。なお、この行動 課題は、代表者の他の研究テーマである行動戦 略の神経基盤解明にも用いた。本研究は、脳の 各領野の神経活動で、マウスの行動選択を予測 し、予測の精度と時刻から、意図の神経基盤解 明を目指した。

音周波数弁別課題で、マウスは、音刺激の周

波数(低・高)に応じた左・右スパウトの選択 で,報酬の水を得た。音刺激の周波数(低・ 高)と左・右スパウト報酬との連合は,各マウ スで異なった。この行動課題では,各試行の音 周波数が,直前の試行の音周波数に確率的に依 存した。そのため,行動課題を学習したマウス は,直前試行の音周波数から,次の試行の音周 波数をある程度予測できる。この音予測が,身 体運動・神経活動からの行動選択予測に,寄与 した可能性がある(後述,考察)。

行動課題で、マウスは、0.6 秒の音刺激の後、 0.5 秒の無音区間を得て、スパウトを選択した。 本研究は、音刺激の始まる前から(行動選択の 1.1 秒前から)、マウスの行動選択を予測できる かを検証した。

行動課題の各試行では、スパウトが前後に移 動した。また、各試行の初めに、高波長の LED 刺激(マウスの可視光外)を提示した。 スパウトの動き、または、LED 刺激で、5 台 のビデオカメラの動画を同期させた。

神経活動計測

行動課題時に、マウスの神経活動を電気生理 学的に計測した。同計測では、Neuropixels 電 極を用いた[4]。Neuropixels は、384の計測点、 30 kHz のサンプリング周波数で、神経活動を 多細胞同時計測できる。本研究は、実験の第一 段階として、聴覚野の神経活動を計測した。

マウスの身体運動と神経活動の解析

5 台のビデオカメラで計測した動画を解析し た。まず,動画から,マウスの主要な身体部位 の軌道を,DeepLabCut で抽出した[5]。舌・ 四肢・胴体など,合計 34 部位の 2 次元軌道 (X・Y:合計 68 次元)を抽出した。

本研究は、各試行のマウスの左右スパウト選 択を、何秒前の身体運動から予測できるかを検 証した。具体的には、マウスの行動選択を、5 秒前から1秒後の身体運動で予測した(時間 窓:0.197秒)。識別器には、Sparse Logistic Regression (SLR)を用いた(Stanford University, glmnet) [6]。SLR は,正則化係数で, 識別に寄与する身体部位を自動で抽出する。過 学習を回避して,高次元データから,左右選択 を識別できる。SLR の識別性能は,10-fold cross validation (交差検証:CV)で評価した。 なお,SLR の正則化係数も,CV の訓練データ 内での交差検証で決定した。

身体運動解析と同様に、Neuropixels で計測 した神経活動で、マウスの左右スパウト選択を SLR で予測した。さらに、身体運動と神経活 動の両方から、身体運動を予測する識別器も構 築した。

[結果]

マウスの行動課題:音周波数弁別課題

マウスの左右スパウト選択の詳細な結果は, 他の研究成果に記述する。ここでは概要のみを 記述する。音周波数弁別課題で,マウスは,音 周波数に応じて,左右のスパウトを選択した。 また,マウスは,直前の音周波数から,次の試 行の音周波数を先読みし,行動を適切にバイア スした。

マウスの身体運動と神経活動の解析

DeepLabCut で抽出したマウスの身体部位の 軌道を,主成分分析で次元縮約した。主要な3 主成分・10 主成分でそれぞれ,81.9%・95.4% の身体運動を説明できた(図2)。

なお、本研究の識別器 (SLR)の入力では、 次元縮約したデータではなく、マウスの各身体 部位の軌道を、そのまま用いた。Neuropixels では、1 セッションで、聴覚野の 306 細胞の神 経活動を計測した。

機械学習によるマウスの行動選択の予測

SLRで、マウスの身体運動や神経活動デー タから、マウスの左右スパウト選択を予測した (図3)。まず、身体運動では、左右スパウトの 選択直後に、行動選択をほぼ100%予測できた。 これは、舌の動きをカメラで計測したためだと 考える。また、音刺激提示中だけでなく、それ 以前の身体運動でも(選択行動の1.1 秒以上



81.9%と 95.4%を説明できた。

図2 主成分分析での次元縮約による身体運動解析



マウスの行動選択を,何秒前から予測できるかを検証した。聴覚野 の神経活動よりも,身体運動の方が,行動予測に優れた。

前), 選択行動を予測できた。行動選択の0か ら5秒前では, 50% (チャンスレベル) 以上の 精度で, 身体運動を予測できた。

聴覚野の神経活動でも,身体運動と同様に, マウスの左右スパウト選択を予測できた。ただ し,神経活動での識別精度は,身体運動での精 度よりも低かった。また,聴覚野の神経活動で の予測精度は,スパウト選択から 0.4 秒後に最 大だった。

最後に身体運動と神経活動の両方で,マウス の身体運動を予測した。両方での識別精度は, 身体運動のみでの精度とほぼ同等だった。この

図3 身体運動と神経活動によるマウスの左右スパウト 選択の予測

結果は,聴覚野の神経活動は,マウスの行動選 択に関して,身体運動と重複した表現しか持た ない可能性を示す。

[考察・今後の方針]

本研究は、意図を読み取る機械の構築に向け て、マウスの神経活動から、マウスの行動選択 の先読みを目指した。頭部固定下のマウスで、 音周波数弁別課題を実施した。同課題時に、身 体運動と聴覚野の神経活動から、マウスの左右 スパウト選択を、機械学習の sparse logistic regression (SLR)で予測した。その結果、身 体運動と聴覚野の双方で、5秒前から、マウス の行動選択を予測できた。この報告では、身体 運動での行動選択の予測は、聴覚野での予測よ りも優れていた。意図は、身体運動よりも早く、 行動選択を決定する要素だと考える。脳活動か らの意図の抽出に向けて、聴覚野以外の複数脳 領野で、神経活動を計測する必要がある。

本研究の行動課題では,各試行の音周波数が, 直前の試行の音周波数に依存した。そのため, 十分に訓練されたマウスは,各試行の音周波数 を,直前試行から予測できる。この音予測に伴 う行動準備が,本研究の身体運動・神経活動で の行動選択予測に影響した可能性がある(図 3)。今後,直前の音周波数で予測できる行動選 択を定量化し,ベースラインを明確にする。身 体運動や神経活動での行動予測と,ベースライ ンの予測精度を比較する。

本研究は,意図の抽出に向けた神経活動計測 の第一弾として,聴覚野の神経活動を計測した。 代表者はこれまで,聴覚野での神経活動計測を 多く実施した[2]。しかし,聴覚野の神経活動 では,身体運動に基づく行動選択予測の識別精 度を超えなかった(図3)。今後,運動野や線 条体など,行動を司る領野での神経活動計測が 必要である[7]。また,先行研究は,脳の一領 野の情報を余すことなくデコードするには、数 千細胞の活動が必要なことを示した[8]。広視 野二光子顕微鏡で、一度に計測できる細胞数を 増やすことが重要である[9]。

[結論]

本研究は、マウスの意図を司る脳領野の同定 に向けて、行動課題中のマウスの身体運動と神 経活動を大規模計測した。これらの計測データ から、5秒後のマウスの行動選択を機械学習で 予測した。その結果、身体運動でも、聴覚野で の神経活動でも、5秒後の行動選択の予測に成 功した。ただし、聴覚野の神経活動は、身体運 動の予測精度を超えなかった。意図とは、身体 運動よりも早く、行動選択を準備する脳活動だ と考える。今後、運動野や線条体など、脳の複 数領野の活動を大規模計測し、意図の神経基盤 の解明に繋げる。

[引用文献]

- [1] Musall et al, "Single-trial neural dynamics are dominated by richly varied movements". Nat Neurosci. 22, pp. 1677–1686 (2019).
- [2] Funamizu et al, "Stable sound decoding despite modulated sound representation in the auditory cortex". bioRxiv, (2023).
- [3] Funamizu, "Integration of sensory evidence and reward expectation in mouse perceptual decisionmaking task with various sensory uncertainties".
 iScience, 24(8): 102826 (2021).
- [4] Jun et al, "Fully integrated silicon probes for high-density recording of neural activity". Nature, 551, pp. 232–236 (2017).
- [5] Mathis et al, "DeepLabCut: markerless pose estimation of user-defined body parts with deep learning". Nat Neurosci, 21, pp. 1281-1289 (2018).
- [6] https://glmnet.stanford.edu/index.html
- [7] Nonomura et al, "Monitoring and Updating of Action Selection for Goal-Directed Behavior through the Striatal Direct and Indirect Pathways" Neuron, 99(6), pp. 1302–1304. e5 (2018).
- [8] Rumyantsev et al, "Fundamental bounds on the fidelity of sensory cortical coding". Nature, 580 pp. 100–105 (2020).
- [9] Yu et al, "Diesel2p mesoscope with dual inde-

pendent scan engines for flexible capture of dynamics in distributed neural circuitry". **Nat Commu 12**: 6639 (2021).

.....

[成果の発表, 論文など]

- [1] Funamizu A, "Multi-scale analysis of Bayesian neuronal computation."次世代脳, オンライン. 2022/12/14.
- [2] Funamizu A, "Theory-based behavioral task for understanding neural substrate of perceptual decision making." **Neuro2022**, 沖縄. 2022/6/30.