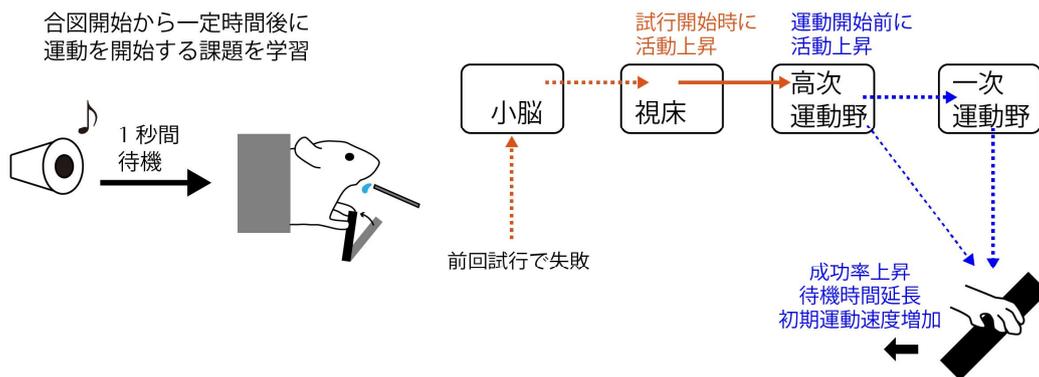


運動タイミング学習中に小脳が大脳皮質運動野へ報酬に基づく誤差信号を伝達することを解明

発表のポイント

- ◆音が鳴って1秒経ってからレバーを引くと報酬がもらえるという課題をマウスが行っているときの、小脳から視床を介して高次運動野へ伝わる神経活動を明らかにしました。
- ◆成功率が低い段階では、待てずに引いてしまった次の試行での音開始直後の神経活動が大きくなるとともに、待ち時間が長くなり成功率が上昇しました。この神経活動と行動の変化は成功率が十分高くなった段階では見られなくなりました。
- ◆新しい報酬誤差駆動型タイミング制御学習を提唱するものであり、リハビリテーションや神経疾患の治療への応用が期待されます。



学習中、小脳は大脳皮質運動野へ失敗試行の直後の試行開始時に強い信号を伝達する

概要

東京大学大学院医学系研究科細胞分子生理学分野の赤穂吏映特任研究員と松崎政紀教授(兼: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 チームディレクター、東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻 教授)らによる研究グループは、報酬に基づく誤差情報が小脳から大脳皮質運動野へ伝えられ、学習中の運動タイミング修正に寄与することを明らかにしました。

本研究では、マウスにタイミングを計りながらレバーを引く運動課題を訓練させ、課題実行中の小脳から視床を介して高次運動野へ伝達される神経活動を光計測しました。学習段階では、十分待てずにレバーを引いて無報酬だった試行の直後の試行のタイミング合図音開始直後に、これらの神経活動が高い一過性活動を示すとともに、待ち時間が長くなり成功率が上昇しました。一方、学習後期ではこのような失敗試行後の高い活動は消失し、代わって運動開始に向けた急峻な活動上昇が見られました。本研究結果は、報酬誤差駆動型学習の神経基盤の理解および、リハビリテーションや神経疾患の治療への応用が期待されます。

本研究成果は、米国の Springer Nature 社 (シュプリンガー・ネイチャー) 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 8 月 18 日 (英国夏時間) に公開されました。

発表内容

私たちが行動を起こす時、その行動を「いつ」行うかは、行動自体を「どのように」行うかと同様に重要です。単純な運動であっても、そのタイミングを制御するためには脳が感覚入力を処理し、経過する時間をカウントしながら、適切な運動開始タイミングに向けて準備をする必要があります。これまでの研究では、小脳は運動開始時に強く活動するがこの活動は運動開始の少し前から始まって上昇し、1秒以下のレベルで運動タイミングを調整していることが報告されていました。また、小脳は、運動しているときの感覚予測誤差（注1）信号を使って、これを小さくさせることで運動学習に関与していると考えられています。さらに最近では小脳でも報酬関連活動が報告されており、報酬予測誤差（注1）も小脳による運動学習に関連すると示唆されています。しかし、このような小脳での誤差信号が、誤差が生じた試行の次の試行以降での運動タイミング修正にどのように使われているのかは不明でした。

これを明らかにするために、本研究では、頭部固定マウスが音開始から1~1.7秒の間に右前肢でレバーを引くと水報酬が得られる課題を開発しました（図1）。

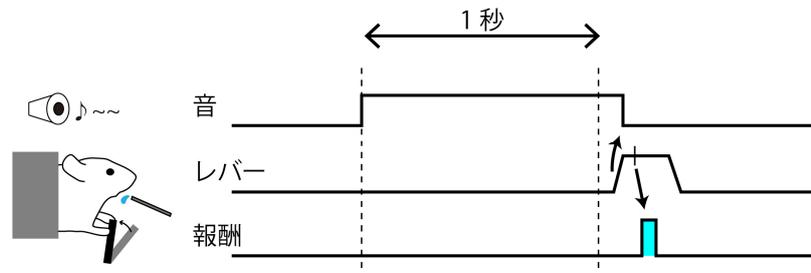


図1：マウス行動課題

頭部固定マウスが音開始の1~1.7秒後にレバーを引くと、水報酬が与えられる。1秒より早くレバーを引いたとき、1.7秒経過してもレバーを引かなかったときは報酬は与えられない。

この前肢レバー引きでは、大脳皮質運動野の活動が必須であり、運動準備には高次（二次）運動野（M2）が、運動実行には一次運動野（M1）が関わっていることが本研究グループのこれまでの研究からわかっています。小脳の出力核のひとつである深部小脳核外側部の神経細胞は視床へ投射し、そのシナプス入力を受ける視床神経細胞はその軸索をM2へ投射します。そこで本研究では、小脳のタイミング信号がM2の運動準備活動を制御していると作業仮説を立て、深部小脳核外側部→視床→M2経路に着目しました。この経路の活動を明らかにするために、順行性の越シナプス性のアデノ随伴ウイルス（AAV）を用いて、深部小脳核外側部からのシナプス入力を受ける視床細胞のみで蛍光カルシウムセンサーを発現させ（注2）、この細胞の投射軸索をM2において2光子カルシウムイメージング（注3）して、多数の軸索を単一軸索解像度で同時計測する方法を開発しました（図2）。

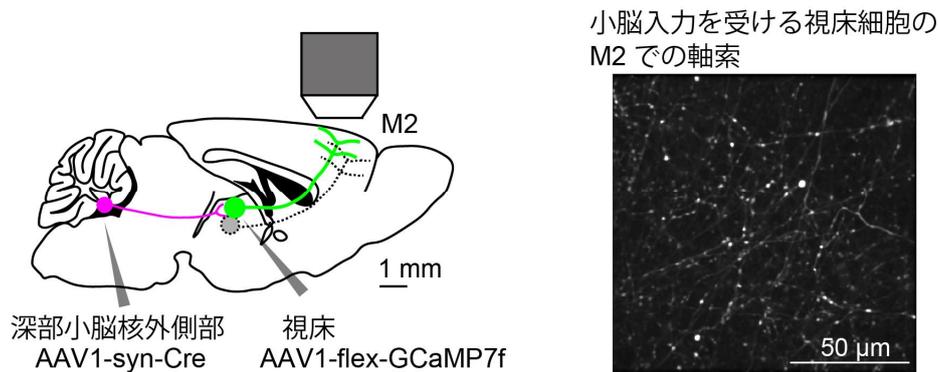


図 2 : 小脳由来の視床軸索の 2 光子カルシウムイメージング

深部小脳核外側部から入力を受ける視床細胞に、遺伝子コードされた蛍光カルシウムセンサー (GCaMP7f) を発現させ、これらの細胞の M2 へ投射する軸索のシナプス前終末の活動を 2 光子イメージングにより計測した。

8 動物から合計 42 セッション (1 日に 1 セッション) でイメージングを行いました。各軸索は課題実行中にさまざまな活動パターンを示しましたが、音開始直後に一過的に活動を上昇させる軸索群 (cue 軸索) と、レバーを引く前から活動が漸増して、レバー引き開始時に活動ピークを示す軸索群 (pull 軸索) が検出されました。小脳は学習に大きく関与していることから、学習段階によってこれらの活動が異なるのではないかと考え、セッションを 1 秒待てずに引いてしまう試行の割合で分類したところ、1 秒を待てずに引く試行の割合が多い **non-expert** セッションでは、1 秒待てずに引いて報酬が得られなかった試行 (失敗試行) の直後の試行の cue 軸索活動 (ポストエラー活動) が大きくなることを示しました (図 3)。そして、失敗試行の直後の試行では、成功試行の直後の試行に比べて、マウスはレバーを引くまでにより長い時間待機し、報酬獲得の成功率は高くなりました。失敗時にどれくらいの時間を待てなかったかは、ポストエラー活動の大きさとは関係なく、また 2 試行前の報酬の有無も関係ありませんでした。これらの結果は、小脳は報酬に基づく失敗の情報を利用して、次の行動のタイミングを調整していることを示唆します。一方、学習が進み、1 秒待ってから引く試行の割合が多い **expert** セッションでは、この大きなポストエラー活動は見られなくなり、レバー引きまでの待ち時間や成功率も 1 試行前の報酬の有無に依存しませんでした。一方で、**pull** 活動は **non-expert** セッションに比べて、その上昇開始時点は運動開始時点に近づき、急峻に運動開始時まで上昇するようになりました。これらの結果は、学習によりタイミング制御のための内部モデルが脳の中にできあがり、たまに失敗が起こってもこの内部モデルを使い続けること、それとともに、小脳は安定した動作開始信号を発するようになったことを示唆します。

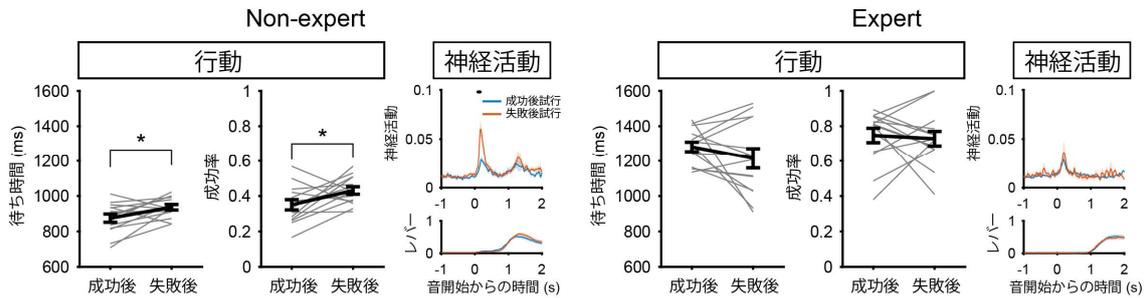


図 3 : Non-expert と expert セッションでの成功後試行と失敗後試行の行動と神経活動

Non-expert セッション (左) では、失敗試行直後の試行では音開始からレバーを引くまでに長い時間待てるようになり、成功率が上がる。音開始直後の cue 軸索活動は成功後試行 (青色) に比べて失敗後試行 (橙色) で大きい。expert セッション (右) では、成功試行後と失敗試行後の行動、神経活動、共に違いは見られない。

さらに、この学習中の深部小脳核外側部→視床→M2 経路の活動変化に対応して、M2 の活動がどうなっているかを、M2 の 5 層錐体細胞に蛍光カルシウムセンサーを発現させ、これを 2 光子イメージングすることで調べました。解析の結果、non-expert セッションの失敗試行直後の試行で、レバー引き開始時に活動ピークを示す細胞群 (pull 細胞) の活動が、成功試行直後の試行に比べてより大きくなり、かつレバー引きの初速度がより速くなることがわかりました。軸索活動同様、pull 細胞活動と行動の変化は expert セッションでは見られませんでした。このことから、学習中の動物では小脳由来のポストエラー活動は待ち時間のみならず、その後のレバー引き開始に関わる M2 神経活動にも影響を与え、次の行動の修正に寄与することが示唆されました。

本研究により、小脳は報酬の有無に基づく誤差情報をその誤差が生じた試行ではなく、次の試行の開始時に高次運動野へ伝達し、タイミング制御の学習に貢献している可能性が示されました。報酬誤差信号が次の試行で現れることは内側前頭野では検出されていましたが、小脳では初めての報告になり、小脳の運動学習則に新たな計算様式が加わったこととなります。今後、リハビリテーション訓練や神経発達障害、運動障害の治療戦略における新たな介入法開発や、ロボットへも応用可能な運動学習理論への展開が期待されます。

発表者・研究者等情報

東京大学大学院医学系研究科

赤穂 吏映 特任研究員

松崎 政紀 教授

兼：理化学研究所脳神経科学研究センター チームディレクター

兼：東京大学大学院理学系研究科 教授

論文情報

雑誌名：「Nature Communications」2025年8月18日

題名：A cerebello-thalamo-cortical pathway transmits reward-based post-error signals for motor timing correction during learning in male mice

著者名：Rie Ako, Shin-Ichiro Terada, and Masanori Matsuzaki*

DOI: 10.1038/s41467-025-62831-6

URL: <https://doi.org/10.1038/s41467-025-62831-6>

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）、新学術領域研究（課題番号：17H06309）、基盤研究（A）（課題番号：19H01037、23H00388）、特別研究員奨励費（20J12547）、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）』（JP22dm0207001）などの支援により実施されました。

用語解説

（注1）感覚（報酬）予測誤差

脳が予測した感覚（報酬）と実際感覚（報酬）入力との差異。脳は過去の経験に基づいて、外界の状態や自分の行動に対する予測を立てる。この誤差に応じて脳が予測を修正しようとすることで、運動学習や強化学習などが可能になる。

（注2）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

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が感染する。これを利用して、Creリコンビナーゼ遺伝子を持つAAV1を深部小脳核へ注入すると、小脳核細胞の軸索からシナプス入力を受ける視床細胞の一部で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（flex）とその下流に蛍光カルシウムセンサー遺伝子を組み込んだAAVを視床へ注入することで、深部小脳核からのシナプス入力を受ける視床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。

（注3）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（蛍光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。神経細胞で活動電位が生じると、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活動を測定できる。長波長・超短パルスレーザーを用いる2光子イメージングは空間解像度に優れており、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蛍光観察できる。

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