
原著論文

タッチスクリーンオペラント装置を用いた
マウスにおける視覚弁別能力の特徴

Characteristics of the ability of visual discrimination in mice
measured using a touch screen operant system

城宝 大輔 (早稲田大学人間科学研究科)^{1*}, 鈴木 健 (早稲田大学人間科学研究科)¹
京相 和貴 (早稲田大学人間科学部)², 山田 葵 (早稲田大学人間科学部)²
掛山 正心 (早稲田大学人間科学学術院)³

Daisuke Joho (Graduate School of Human Sciences, Waseda University)^{1*},
Takeru Suzuki (Graduate School of Human Sciences, Waseda University)¹,
Kazuki Kyoso (School of Human Sciences, Waseda University)²,
Aoi Yamada (School of Human Sciences, Waseda University)²,
Masaki Takeyama (Faculty of Human Sciences, Waseda University)³

(Received : March 23, 2023 ; Accepted : August 2, 2023)

Abstract

Understanding the neural mechanisms of visual information processing is crucial for elucidating and intervening in diseases that affect human's ability to make decisions including dementia. In order to understand the mechanism, it is necessary to perform discrimination tasks based on visual information and to assess discrimination ability. We performed visual discrimination tasks with a touch screen operant system in mice. Mice were presented with visual stimuli of different lengths, and they performed to compare them and answer a correct one. We found that depending on the combination of visual stimuli presented, there were some combinations that could be discriminative and that could not. It was suggested that mice are unable to discriminate between combinations above a certain length. We also obtained findings of evidence for the possibility of precisely assessing the discrimination ability by modifying the way visual stimuli are presented. The present study revealed a partial discriminative ability in mice. The results of this study will provide insight into the elucidation of mechanisms of visual information processing.

Key Words : Touch screen operant system, Visual discrimination, mouse

^{1*} Daisuke Joho (Graduate School of Human Sciences, Waseda University): joho0910@fuji.waseda.jp

¹ Graduate School of Human Sciences, Waseda University

² School of Human Sciences, Waseda University

³ Faculty of Human Sciences, Waseda University

1. 背景と目的

ヒトは日常生活において、形、色、大きさ、長さ、距離など様々な視覚情報にもとづいて素早い状況判断を行っている。このような視覚情報に含まれる物理量を実際よりも大きく、あるいは小さく見積もると、誤った状況判断を行う可能性があると考えられる。認知症においても、記憶障害のみならず視空間認知障害も認められている⁽¹⁾。したがって、視覚情報処理の神経機構を理解することは、認知症をはじめとする状況判断能力が低下する疾患の解明にきわめて重要である。そのためには、実験動物を用いて、視覚情報をもとにした弁別課題を行うことでどの程度の弁別能力を有しているのかを明らかにする必要がある。実験動物における視覚情報をもとにした弁別課題として、互いに異なる視覚情報を含む図形のどちらが正解かを学習させる課題^(2, 3, 4, 5)や、正解が変わったことに対応できるかなどの認知機能を評価する課題^(2, 3, 4, 5)が多く、正解を記憶するだけでも回答が可能のため、特定の物理量を手がかりに比較しないと回答できないような行動課題の開発も必要である。マウスはヒトと比べて視覚に依存しない動物であるものの、近年、マウスは線分の微妙な傾きの違いを弁別できること^(6, 7)、輪郭が存在してなくても存在しているように知覚する能力（主観的輪郭）をもっていることが報告されている⁽⁸⁾。したがって、マウスも高い視覚能力と視覚情報の抽象的な概念を持っている可能性があると考えられる。しかし、マウスに視覚情報を比較させることでどの程度の弁別能力があるのか不明な点が残されている。そこで本研究では、マウスを用いて異なる長さの図形をマウスに比較、選択させる認知行動課題を行うことで視覚弁別能力を評価した。認知行動課題では、タッチスクリーン装置を用いたオペラント課題を行った。マウスはスクリーン上に提示された視覚刺激のうち正解の方を選択することで報酬を獲得できるものである。本研究では、マウスが弁別可能な長さがどの程度であるかを明らかにするために、視覚刺激としてマウスに提示する長さやその組み合わせを変えることで検証し、行動課題における正答率をマウスの弁別能力の指標とした。

2. 方法及び材料

2.1. 実験場所と動物

本研究は早稲田大学所沢キャンパスにて実施された。日本チャールス・リバー社より雄C57BL/6マウス7匹を購入し、10週齢時に早稲田大学所沢キャンパスに搬入した。搬入から実験開始までは、中型プラスチック飼育ケージにて集団飼育した。動物飼育・実験は温度管理された動物飼育・実験室で行った。実験期間以外は餌と水を自由に得られる環境で飼育した（室温 22 ± 3 ℃、湿度40～70%、明暗周期12時間（明期8:00～20:00））。認知行動課題では餌を報酬とするため、行動試験開始時のマウス体重の80%以上を維持しながら制限給餌を行い、行動試験終了まで制限給餌を継続した。動物実験は早稲田大学実験審査委員会の指導と機関長承認のもと、早稲田大学の各種規則に則り行った。

2.2. 行動試験装置

タッチスクリーンオペラント実験装置（小原医科産業、東京）を用いた認知行動課題を行った。実験装置は防音箱内に設置されており、タッチスクリーン、カメラ、実験チャンバー、床板、インターフェース、報酬ディスペンサー、給餌口、ハウ斯拉ンプ、スピーカーが備えられている（Figure 1A）。チャンバーは、タッチスクリーン側（幅25.5cm）から給餌口側（幅6.0cm）までカバーする台形状の黒色アクリル（高さ19.5cm）であり、マウスはチャンバー内を自由に移動できる（Figure 1B）。給餌口はタッチスクリーンの反対側（17.5cmの距離）に設置されている。Figure 1Cは、給餌口側からみたタッチスクリーンの模式図とサイズを示している。タッチスクリーンは、15インチ有機ELディスプレイとタッチ検出ユニットから構成されている。ディスプレイの1.5cm手前には長方形の穴（以下スポットと表記）が3つあけられた黒色アクリル板が挟まれている。真ん中のスポットがスクリーンの中心となるように設置され、床板より3.5cmの高さを底面として縦12.5cm、横3.0cmのスポットが1.5cm間隔で設けられている。刺激提示される図形の底面は、床板から4.0cmの高さ（スポットの底面から0.5cmの高さ）に統一した。マウスはスポットを通して視覚刺激を見た後、3つのスポットのいずれかにnose-pokingによって選択する。正解すると正

解音とともに報酬ディスペンサーから給餌口へ1粒10mgのペレットが与えられた。Nose-pokingは各スポットとディスプレイ間（縦12.5cm、横3.0cm、奥行1.5cm）にて検出された。マウスの両眼視野範囲が40°であることを考慮し⁽⁹⁾、提示される視覚刺激は給餌口からタッチスクリーンへの垂直線に対して左右20°以内に収められている。スクリーン上に提示された視覚刺激は全て水平幅1cmに対して垂直方向に長さが異なる白色図形とした。チャンバーの左右には給水瓶が設けられ、マウスは課題中も自由に飲水できた。全てのセッションは1日1回行われた。視覚刺激以外の手がかりを排除するため、実験中はすべて防音箱内にて行うことで外部の音漏れを防止するとともに、毎日実験後に装置内の備品を解体、洗浄、消毒を行った^(3, 4)。

2.3. 実験手順

2.3.1. 順化 (Habituation phase)

マウスの実験装置と報酬に対する順化を目的としてHabituation phaseを行った。初めの15分間はチャンバー内を自由に探索させた。次の15分間では30秒ごとに正解音とともに報酬ペレット1粒が与えられた。1セッションあたり合計30分で構成されたHabituation phaseを4セッション行った。

2.3.2. 行動形成 (Shaping phase)

Habituation終了後、Shaping phaseを開始した。マウスがスポットにnose-pokingすることで報酬が得られる行動形成を獲得させるためである。3つのスポットのいずれか一つに、垂直方向に長さ3cmの白色図形を提示した (Figure 2)。マウ

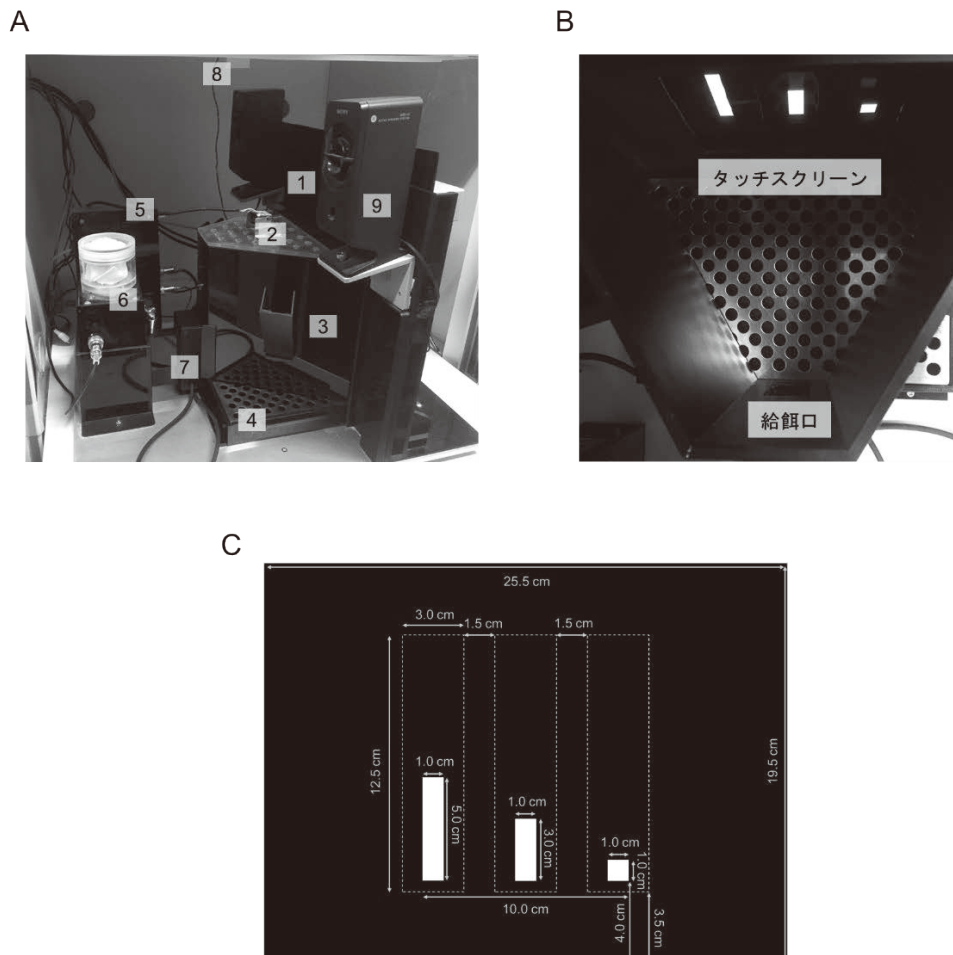


Figure 1 タッチスクリーンオペラント実験装置.

(A) 装置の外観. (1) タッチスクリーン (2) カメラ (3) 実験チャンバー (4) 床板

(5) インターフェイス (6) 報酬ディスペンサー (7) 給餌口 (8) ハウスランプ
(9) スピーカー

(B) 装置の上からみた実験チャンバー内の様子.

(C) 給餌口側からみたタッチスクリーンの模式図とサイズ. 床板の上面からの点線で囲まれた各スポットと刺激提示の例として白色図形を示している. 点線及び黄色の矢印と数字は説明のために記載したもので、スクリーン上には写っていない。

スは図形が提示されたスポットにnose-pokingにより選択した場合のみ、正解音とともに報酬ペレット1粒が与えられた。各スポット（左右中央）に図形を提示する割合は均一とのもとtrial間でランダムに提示された（以降、擬似ランダムと表記）。図形が提示されていない残りの2つのスポット（non-stimulus spots）にマウスがnose-pokingした場合は報酬が得られなかった。刺激提示から報酬獲得までのサイクルを1 trialと定義し、1セッションあたり96 trialもしくは60分経過時に終了とした。Shaping phaseは26セッション行った。

2.3.3. Discrimination task 1

Shaping phase 終了後、Discrimination task 1を開始した。3つのスポットそれぞれに対して垂直方向に長さ1 cm、3 cm、5 cmの図形を同時に提示した（Figure 3）。マウスは垂直方向に長さ3 cmの図形を選択した時を正解とした。正解した場合は正解音とともに報酬ペレットが与えられた。一方で、垂直方向に長さ1 cmもしくは5 cmの図形を選択した場合は不正解とし、不正解音とともにチャンバー内が10秒間消灯した後に次のtrialに移行した。提示された図形の並びはtrial毎に擬似ランダム化された。1セッションあたり96 trialもしくは60分経過

過時に終了とし、Discrimination task 1は18セッション行った。

2.3.4. Discrimination task 2

Discrimination task 1終了後、Discrimination task 2を開始した。3つのスポットのうち2つのスポットにそれぞれ垂直方向に長さ3 cmおよび5 cmの図形を同時に提示した（Figure 4）。これは、Discrimination task 1にて提示された垂直方向に長さ1 cmの図形を提示対象から外された状態である。Discrimination task 1と同じく、垂直方向に長さ3 cmの図形を選択した時を正解とし、正解音とともに報酬ペレットが与えられた。垂直方向に長さ5 cmの図形を選択した場合は不正解とし、不正解音とともにチャンバー内が10秒間消灯した後に次のtrialに移行した。提示された図形の並びはtrial毎に擬似ランダム化された。1セッションあたり96 trialもしくは60分経過時に終了とし、Discrimination task 2は8セッション行った。

2.3.5. Discrimination task 3

Discrimination task 2終了後、Discrimination task 3を開始した。被験体1匹がtask開始前に負傷したため、6匹で実施した。3つのスポットの

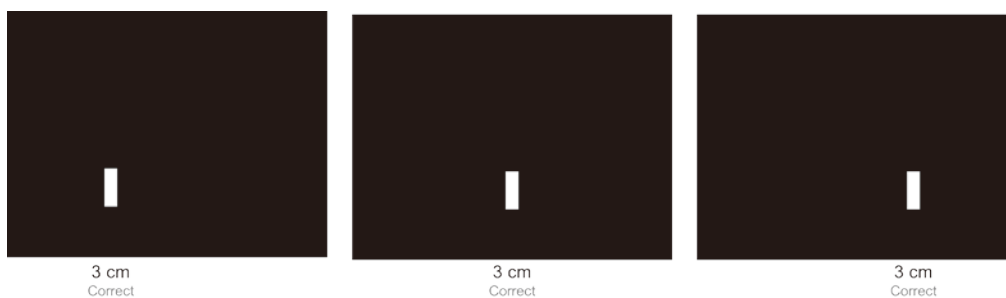


Figure 2 Shaping phaseにおいて提示された垂直方向に長さ3 cmの図形. 図形はTrial間で左右中央のいずれかのスポットにランダムに提示された。

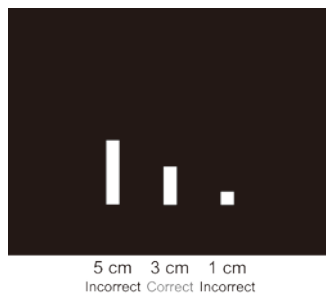


Figure 3 Discrimination task 1において提示された図形と配置の例. 各スポットに提示する図形はTrial間でランダムに並び替えられた。

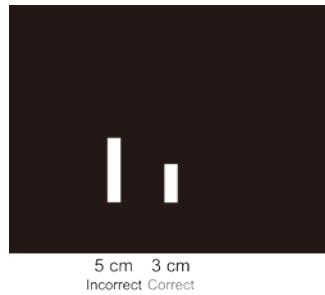


Figure 4 Discrimination task 2における図形と配置の例.
各スポットに提示する図形はTrial間でランダムに並び替えられた

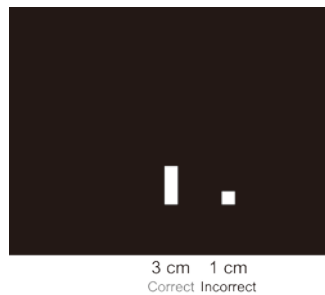


Figure 5 Discrimination task 3において提示された図形と配置の例.
各スポットに提示する図形はTrial間でランダムに並び替えられた。

うち2つのスポットにそれぞれ垂直方向に長さ1 cmおよび3 cmの図形を同時に提示した (Figure 5)。これは、Discrimination task 1にて提示された垂直方向に長さ5 cmの図形を提示対象から外された状態である。Discrimination task 1と同じく、垂直方向に長さ3 cmの図形を選択した時を正解とし、正解音とともに報酬ペレットが与えられた。垂直方向に長さ1 cmの図形を選択した場合は不正解とし、不正解音とともにチャンバー内が10秒間消灯した後に次のtrialに移行した。提示された図形の並びはtrial毎に擬似ランダム化された。1セッションあたり96 trialもしくは60分経過時に終了とし、Discrimination task 3は28セッション行った。

2.3.6. Discrimination task 4

Discrimination task 3終了後、Discrimination task 4を開始した。ここでは、被験体5匹 (Animal 1~5) を対象として、個体ごとに提示する図形の組み合わせを変えた。垂直方向に長さが3 cm未満と3 cm以上の組み合わせを提示する個体 (Animal 1~3) と3 cm以上同士の組み合わせを提示する個体 (Animal 4, 5) に分けた (Figure

6)。Animal 1では、3つのスポットに垂直方向に長さがそれぞれ、1 cm、1 cm、3 cmの図形を提示し、長さ3 cmの図形を正解とした。これは、Discrimination task 3にて提示した不正解の長さの図形が2つ提示された状態である。Animal 2~5では、これまで提示されていない長さの図形も提示し、正解も変更した。Animal 2では、2つのスポットに垂直方向に長さ2 cmおよび4 cmの図形を提示し、長さ4 cmの図形を正解とした。Animal 3では、2つのスポットに垂直方向に長さ2 cmおよび6 cmの図形を提示し、長さ6 cmの図形を正解とした。Animal 4では、2つのスポットに垂直方向に長さ3 cmおよび6 cmの図形を提示し、長さ6 cmの図形を正解とした。Animal 5では、2つのスポットに垂直方向に長さ3 cmおよび9 cmの図形を提示し、長さ9 cmの図形を正解とした。不正解の図形を選択した場合は不正解音とともにチャンバー内が10秒間消灯した後に次のtrialに移行した。提示された図形の並びはtrial毎に擬似ランダム化された。1セッションあたり96 trialもしくは60分経過時に終了とし、Discrimination task 4は14セッション行った。

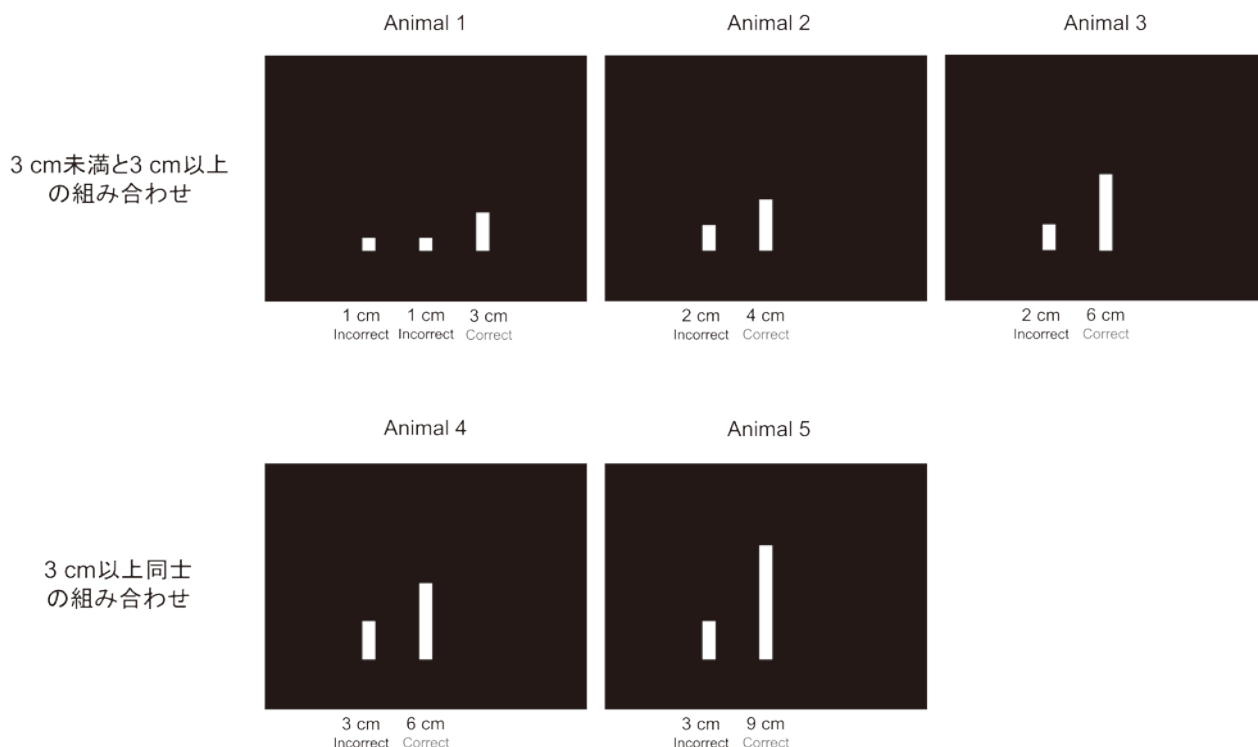


Figure 6 Discrimination task 4における各マウスに提示された図形と配置の例. スポットに提示する図形はTrial間でランダムに並び替えられた。

2. 4. 統計解析

各Discrimination taskにおいて、セッション毎の正答数をもとに正答率を算出した。統計解析にはGraphPad Prism 9 (GraphPad Software) を用いた。正答率の評価には、Repeated measures one-way ANOVAを用いた。多重比較ではBonferroni補正により、 $p < 0.05$ を有意水準とした。

3. 結果

3. 1. Discrimination task 1

Discrimination task 1では、マウスに3種類の垂直方向に長さ1 cm、3 cm、5 cmの図形を同時に提示し、長さ3 cmの図形を正解とした。マウスは3つの中から1つを選択するため、チャンスレベルは33.3%である。初日のセッションの正答率は $34.97 \pm 1.34\%$ であり、チャンスレベルと同等であった。しかし、セッション1からセッション18にかけて正答率の有意な上昇はみられず ($p = 0.3006$)、セッション18においてもチャンスレベルと同等の正答率であった ($35.82 \pm 1.57\%$) (Figure 7)。したがって、マウスは垂直方向に長さ1 cm、3 cm、5 cmの図形の中から3 cmの図形を弁別することは困難であった。

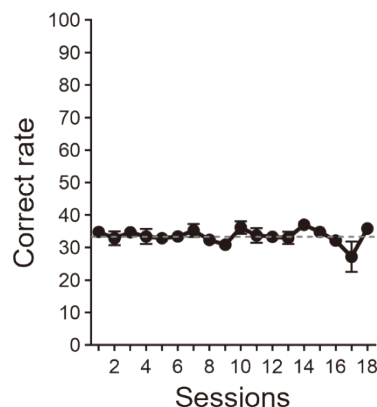


Figure 7 Discrimination task 1における正答率. Mean ± SEM. 灰色の点線はチャンスレベル (=33.3%) を示す。

3. 2. Discrimination task 2

Discrimination task 2では、マウスに2種類の垂直方向に長さ3 cm、5 cmの図形を提示し、長さ3 cmの図形を正解とした。マウスは2つの中から1つを選択するため、チャンスレベルは50%である。初日のセッションの正答率は $48.81 \pm 0.58\%$ であり、チャンスレベルと同等であった。しかし、セッション1からセッション8にかけて正答率の有意な上昇はみられず ($p = 0.1111$)、セッション8においてもチャンスレベルと同等の正答率であった ($51.04 \pm$

1.49%) (Figure 8)。したがって、マウスは垂直方向に長さ 3 cm と 5 cm の図形を弁別することは困難であった。

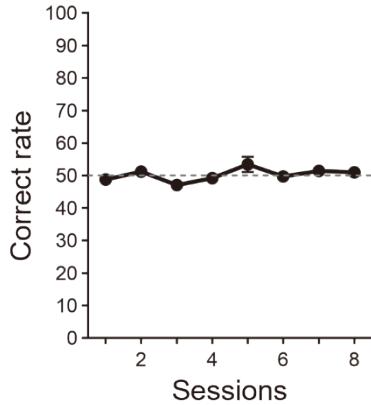


Figure 8 Discrimination task 2における正答率. Mean±SEM. 灰色の点線はチャンスレベル (=50%) を示す。

3.3. Discrimination task 3

Discrimination task 3では、マウスに2種類の垂直方向に長さ 1 cm、3 cm の図形を提示し、長さ 3 cm の図形を正解とした。マウスは2つの中から1つを選択するため、チャンスレベルは50%である。初日のセッションの正答率は $53.65 \pm 2.28\%$ であり、チャンスレベルと同等であった。しかし、セッション28にかけて正答率が有意に上昇し ($p=0.0006$)、セッション28の正答率は $81.77 \pm 3.75\%$ であった (Figure 9)。したがって、マウスは垂直方

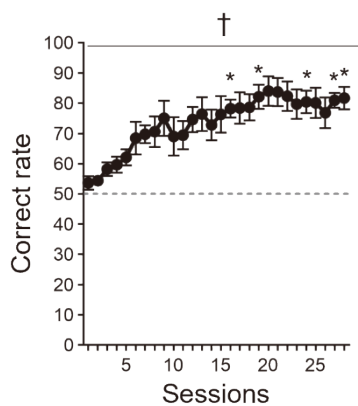


Figure 9 Discrimination task 3における正答率. Mean±SEM.

† $p < 0.05$, * $p < 0.05$ vs session 1, by repeated measures one-way ANOVA. 灰色の点線はチャンスレベル (=50%) を示す。

向に長さ 1 cm と 3 cm の図形を弁別できていることが示された。

3.4. Discrimination task 4

Discrimination task 4では、各個体の正答率を Figure 10 に示す。Animal 1～3では、垂直方向に長さ 3 cm 未満と 3 cm 以上の図形が提示された。Animal 1では、垂直方向に長さ 1 cm、1 cm、3 cm の図形を提示し 3 cm の図形を正解とした。セッション 1 の正答率が 82.30% であり、チャンスレベル (=33.3%) を大きく上回り、セッション 14 にかけて高い正答率を維持した。Animal 1 に提示した図形は Discrimination task 3 と同一であるが、不正解である垂直方向に長さ 1 cm の図形を 2 つ同時に提示しても長さ 3 cm の図形を弁別できることが示された。Animal 2 では、垂直方向に長さ 2 cm、4 cm の図形を提示し長さ 4 cm を正解とした。14 セッション中 11 セッションにおいて正答率がチャンスレベル (=50%) を 10% 以上上回る 60% 以上であった。Animal 3 では、垂直方向に長さ 2 cm、6 cm の図形を提示し長さ 6 cm の図形を正解とした。14 セッション中 12 セッションにおいて正答率はチャンスレベル (=50%) を 10% 以上上回る 60% 以上であった。したがって、垂直方向に長さ 3 cm 未満と 3 cm 以上の図形が提示された 3 匹のマウスは弁別可能であることが示された。Animal 4, 5 では、垂直方向に長さ 3 cm 以上同士の図形が提示された。Animal 4 では、垂直方向に長さ 3 cm、6 cm の図形を提示し長さ 6 cm を正解とした。すべてのセッションにおいて正答率がチャンスレベル (=50%) ±10% 未満であった。Animal 5 は、垂直方向に長さ 3 cm、9 cm の図形を提示し長さ 9 cm を正解とした。14 セッション中 13 セッションにおいて正答率がチャンスレベル (=50%) ±10% 未満であった。したがって、長さ 3 cm 以上同士の図形が提示された 2 匹のマウスでは弁別が困難であることが示された。

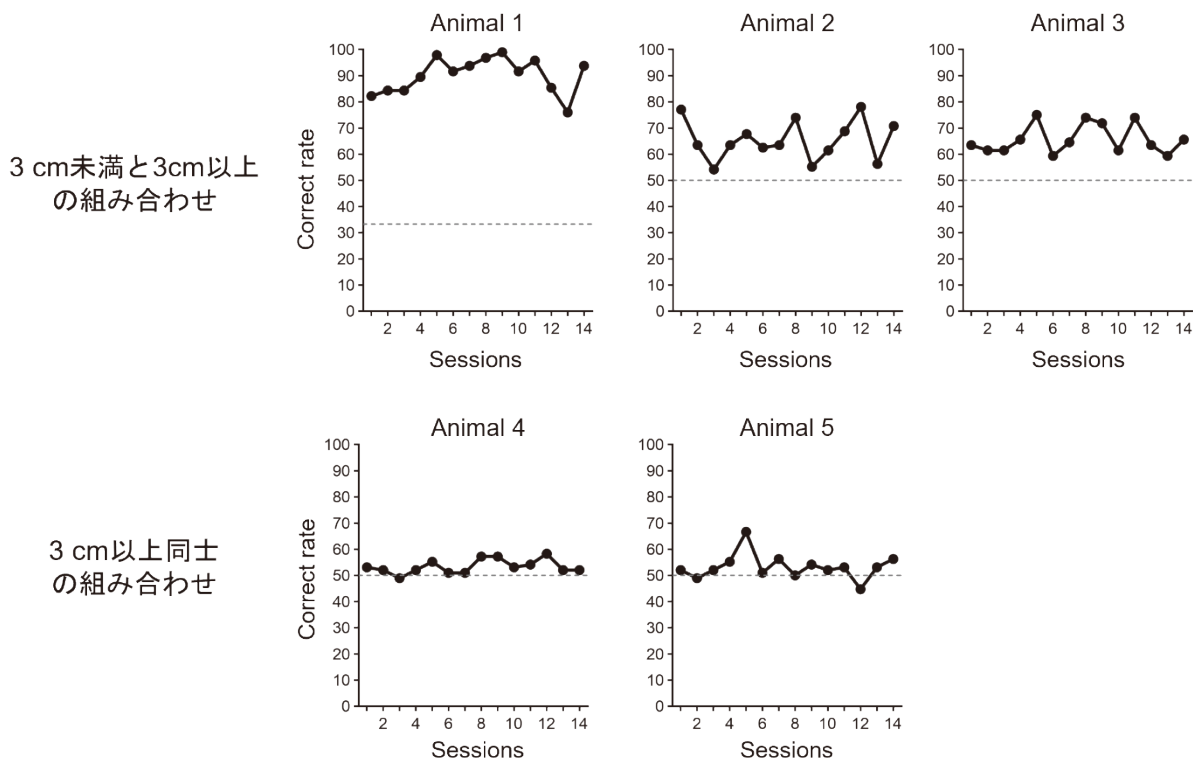


Figure 10 Discrimination task 4における正答率。灰色の点線はチャンスレベル（Animal 1は33.3%、それ以外は50%）を示す。

4. 考察

実験動物において視覚をもとにした多くの認知課題では、既に弁別可能な視覚刺激から二者択一によって回答することで学習記憶機能を評価する用途で用いられている^(6, 7)。視覚情報の弁別能力を評価するためには、提示する視覚刺激の物理量を変えるだけでなく、比較する視覚刺激間の物理的相対も変える必要がある。本研究では垂直方向の長さに着点をあて、垂直方向に長さが異なる図形や提示する視覚刺激の組み合わせを変えることで、マウスの弁別能力を検証した。

Discrimination task 1では、正答率の有意な上昇がみられなかったため、マウスが垂直方向に長さ1 cm、3 cm、5 cmの図形を弁別することは困難であった。同時に提示する視覚刺激が3つ以上の場合は弁別が困難である可能性が考えられたため、Discrimination task 2, 3では、同時に提示された視覚刺激を2つに減らし、どちらでも正解は変えずに不正解の垂直方向に長さを1 cmあるいは5 cmのみに変更した。Discrimination task 2では、Discrimination task 1にて不正解であった垂直方向に長さ1 cmの図形を提示対象から外した。垂直方向に長さ3 cmと5 cmの図形を提示し

たDiscrimination task 2においても正答率の上昇は見られなかったが、長さ1 cmと3 cmの図形を提示したDiscrimination task 3では、正答率の有意な上昇がみられた。つまり、正解が同じであっても比較する対象の長さによっては弁別が困難であることを示している。これらの結果から、マウスが弁別可能な長さに限界値があると考えられた。そこで、マウスの視覚弁別能力をより詳細に評価するために、Discrimination task 4では、個体ごとに提示する長さの組み合わせを変更した。Discrimination task 2, 3の結果から、マウスの視覚弁別可能な垂直方向の長さの組み合わせの限界値が3 cm付近である可能性を踏まえ、Discrimination task 4では、垂直方向に長さが3 cm未満と3 cm以上の図形を提示する個体と長さ3 cm以上同士の図形を提示する個体にわけた。Animal 1では、Discrimination task 3と提示した長さを変更せずに不正解を2つに変更しても、高い正答率が維持されていることが示された。つまり、マウスは視覚刺激が3つでも弁別可能であること、垂直方向に長さが1 cmと3 cmのみ提示されている場合は弁別できることを示している。Animal 2, 3ではそれぞれ、垂直方向に長さ2 cmと4 cmおよび長さ2 cmと6 cmの図形を提

示した場合でも、チャンスレベルより高い正答率が維持されていたため、長さ 3 cm未満と 3 cm以上の図形の組み合わせなら、弁別が可能であることが示された。さらに、Animal 2, 3では、今まで提示されたことのない長さの図形が提示されているにもかかわらず、初日のセッションからチャンスレベルより10%以上高い正答率が維持された。つまり、マウスは今まで正解だった図形の形を記憶して回答したのではなく、別の視覚情報を利用して弁別した可能性が考えられる。一方で、垂直方向に長さ 3 cm以上同士の図形の組み合わせが提示されたAnimal 4, 5では弁別が困難であったため、マウスの視覚弁別可能な組み合わせの限界値が長さ 3 cm付近であることが強く示唆された。

本研究において、弁別図形の長さという抽象的な視覚情報を利用して弁別したかどうかは明らかにならなかったが、次のような単独あるいは複合的な要因によりマウスの正答率がTaskによって変動した可能性が考えられる。1つ目は、マウスが輪郭を手がかりとして回答したことである。Discrimination task 3において比較対象図形を含めた輪郭の特徴を手がかりとして回答できたものの、Discrimination task 4では、個体によって正解の垂直方向の長さが変わり、マウスが獲得した手がかりを当てはめることがないため正答率が上昇しなかった提示の組み合わせがあった可能性がある。2つめは、マウスが図形の明るさを手掛かりに弁別したことである。80%以上の高い正答率が維持されたDiscrimination task 3およびDiscrimination task 4のAnimal 1では、提示された光量がそれ以外のtaskと比して少なく、高い正答率が維持されなかったDiscrimination task 1, 2およびDiscrimination task 4のAnimal 4, 5にて提示された視覚刺激の光量はそれ以外のtaskと比して多かった。つまり、一度に提示された光量が大きくなるほど、提示された図形外にも光が散乱したため弁別が困難だった可能性も考えられる。提示される視覚刺激の光量を抑えること、視覚刺激間の光量の差も抑制する必要があるだろう。3つ目は、課題中にマウスが実際に注視した視野範囲が提示された図形よりも狭かったことである。タッチスクリーン装置を用いた従来の二視覚弁別課題では、マウスが視覚刺激の一部（例えば図形の右下だけ）を注視した

だけでも回答できてしまうものが多い。しかし、本研究で提示された視覚刺激では、水平方向の長さが一定であること、図形の底辺を同じ高さ揃えていることから、マウスの弁別の手がかりとして図形上部の注視を必要とする。マウスの両眼視野範囲はマウスの目線より高いほど広がることが報告されている⁽¹⁰⁾。したがって、マウスに垂直方向に異なる長さを比較させるうえではより両眼視野が広がる位置に提示することが適していると考えられるが、マウスが課題中に注視した垂直方向の長さが図形の底辺から垂直方向に 3 cm付近（床上から 7 cm）に限られていた可能性を考慮すると、マウスの両眼視野範囲を限定した視覚刺激の提示方法を検討する必要があるだろう。例えば、垂直方向の長さを統一することで両眼視野範囲を統制させ、水平方向に異なった長さを提示する方法が考えられる。以上の考えられる要因をもとに刺激提示方法を改良することによって、さらに緻密なマウスの弁別能力を明らかにできる可能性がある。

本研究により、マウスが限定的な弁別能力を有していることが示された。マウスが弁別する手がかりとして図形の形以外の視覚情報を利用していることが示唆されたこと、視覚刺激の提示方法を変更すればマウスが抽象的な視覚情報を利用して弁別しているかをより緻密に評価できる可能性を示す知見が得られた。視覚情報処理の神経機構を理解するためには、弁別課題中と同期する神経細胞、回路を同定することが重要である。近年、神経細胞内にカルシウム指示薬を導入し神経活動をリアルタイムで測定する*in-vivo*イメージングや⁽¹¹⁾、光活性化タンパクを発現することで特定の神経細胞の活動を光操作する光遺伝学も確立されている⁽¹²⁾。タッチスクリーン装置を用いた視覚弁別課題では、マウスが弁別する瞬間の行動を捉えられるため、これらの実験技術との融合が可能であることも特徴である。本研究にて得られた知見は、マウスが視覚刺激を比較し回答に迷う瞬間の神経活動の特徴も明らかにするための実験パラダイムの開発に繋がる点で優位性があり、候補治療薬を効果検証するための新たなツールになる可能性がある。さらに認知症モデルマウスをはじめとした疾患モデルマウスと比較検証することで、視覚情報処理能力の低下に起因する神経細胞も同定され、治療介入の確立にも貢献できると期待される。

5. 研究倫理的な配慮

本研究はすべて早稲田大学動物実験審査委員会で承認済の機関承認実験である。関連法令ならびに日本学術会議、関連学会が作成した各種ガイドラインを遵守し、実験動物の飼育及び保管条件の遵守、苦痛の軽減、動物数と動物へのストレスを最小限にして実験を行った。

6. 利益相反

利益相反の有無：無

謝辞

本研究の遂行にあたり、実験に協力してくださった早稲田大学人間科学研究科の鈴木健様、所属研究室卒業生の京相和貴様、山田葵様に感謝申し上げます。また、早稲田大学人間科学学術院環境脳科学研究室の皆様には終始ご指導を賜り感謝申し上げます。

引用文献

-
- (1) Arvanitakis, Z., Shah, R. C. & Bennett, D. A. (2019) Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA* **322**, 1589-1599. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.4782>
- (2) Bussey, T. J. *et al.* (2008) The touchscreen cognitive testing method for rodents: how to get the best out of your rat. *Learn Mem* **15**, 516-523. <https://doi.org/10.1101/lm.987808>
- (3) Horner, A. E. *et al.* (2013) The touchscreen operant platform for testing learning and memory in rats and mice. *Nat Protoc* **8**, 1961-1984. <https://doi.org/10.1038/nprot.2013.122>
- (4) Mar, A. C. *et al.* (2013) The touchscreen operant platform for assessing executive function in rats and mice. *Nat Protoc* **8**, 1985-2005. <https://doi.org/10.1038/nprot.2013.123>
- (5) Talpos, J. C., Winters, B. D., Dias, R., Saksida, L. M. & Bussey, T. J. (2009) A novel touchscreen-automated paired-associate learning (PAL) task sensitive to pharmacological manipulation of the hippocampus: a translational rodent model of cognitive impairments in neurodegenerative disease. *Psychopharmacology (Berl)* **205**, 157-168. <https://doi.org/10.1007/s00213-009-1526-3>
- (6) Aoki, R., Tsubota, T., Goya, Y. & Benucci, A. (2017) An automated platform for high-throughput mouse behavior and physiology with voluntary head-fixation. *Nat Commun* **8**, 1196. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01371-0>
- (7) Lyamzin, D. R., Aoki, R., Abdolrahmani, M. & Benucci, A. (2021) Probabilistic discrimination of relative stimulus features in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* **118**. <https://doi.org/10.1073/pnas.2103952118>
- (8) Okuyama-Uchimura, F. & Komai, S. (2016) Mouse Ability to Perceive Subjective Contours. *Perception* **45**, 315-327. <https://doi.org/10.1177/0301006615614440>
- (9) Heesy, C. P. (2004) On the relationship between orbit orientation and binocular visual field overlap in mammals. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* **281**, 1104-1110. <https://doi.org/10.1002/ar.a.20116>
- (10) Drager, U. C. (1978) Observations on monocular deprivation in mice. *J Neurophysiol* **41**, 28-42. <https://doi.org/10.1152/jn.1978.41.1.28>
- (11) Grienberger, C. & Konnerth, A. (2012) Imaging calcium in neurons. *Neuron* **73**, 862-885. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.02.011>
- (12) Deisseroth, K. (2011) Optogenetics. *Nat Methods* **8**, 26-29. <https://doi.org/10.1038/nmeth.f.324>