

厚生労働科学研究補助金（化学物質リスク研究事業）  
総合研究報告書（分担2）

研究課題名

発生-発達期における低用量の化学物質暴露による成熟後の神経行動毒性の  
誘発メカニズム解明と、その毒性学的評価系構築に資する研究

(H27-化学一般-007)

分担研究課題名

「行動柔軟性/抑制課題試験の開発と毒性評価への応用」

研究分担者

掛山 正心（早稲田大学人間科学学術院・行動神経科学研究室・教授）

【研究要旨】

マウスを対象とした行動柔軟性課題と行動抑制課題について検討した。行動柔軟性課題は本事業（H20-化学一般-010）において作成したものを、無機ヒ素の曝露実験に適用し試験法の妥当性検証と修正を行った。通常の間隔認知課題では影響の頭われない低用量の無機ヒ素曝露の仔マウスにおいて行動柔軟性の低下を認め、行動柔軟性課題は認知・情動機能を鋭敏に検出する評価手法であることが明らかとなった。次に行動柔軟性課題をもとに、タッチスクリーン型オペラント実験箱を用いたGo/NoGo課題を開発した。Go/NoGo課題とは、ヒトにおいて認知機能を評価する課題として、例えば、認知症の程度や有無の検査などに使用されている。ADHD様の行動表現型を示すと考えられているDBA/2マウスを用い、同マウスもC57BL/6マウスと同様に課題の習得は可能であるが、反応までの時間が遅くなることが明らかとなった。本研究で確立したGo/NoGo課題は、ヒトにおけるそれと同様の指標を用いたものとして、世界初の課題だといえる。さらに既存のプロトコルに比べ、Pre-trainingを短縮した上で、Go正答率、NoGo正答率とも上昇させることに寄与する知見を得ることに成功した。

## A. 研究目的

発生発達期における化学物質の低用量暴露が成熟後に誘発する情動認知行動異常について、定量性をもって捕捉し、毒性学的な意味づけを明確にできる評価系を作出し、もって行政施策へ反映することが本研究の目的である。具体的には、マウスを用いての行動解析試験の成績を定量的な値として項目ごとに記録し、異常の定義を行う。項目ごとに定量化手法を決定し情動認知行動「毒性基準値」に対応する個々の神経科学的「異常基準値」を設定する。本分担研究では、行動柔軟性/抑制課題試験の開発と毒性評価への応用認知機能ならびに情動機能の評価手法について検討した。

## B. 研究方法

### 行動柔軟性課題

行動柔軟性課題は本事業（H20—化学—一般-010）において作成したものを用いた。集団型全自動行動・学習測定システム IntelliCage (New Behavior社, Zurich) (Galsworthy, Amrein, Kuptsov, Poletaeva, Zinn, Rau, Vyssotski, & Lipp, 2005)を用いたもので、マウスの皮下に ID チップを埋め込むことで、最大 16 匹のマウスを同じケージ内で飼育しながら、個々の動物の試験成績を自動測定することができる。ケージの 4 隅にはオペラント・チャンバー（コーナー・チャンバー）が設置され、ノーズ・ポーク反応により報酬となる飲水が提示される。我々が開発した行動柔軟性課題は、2 つのコーナー・チャンバー間を往復させる行動系列の獲得を伴う空間学習（behavioral sequencing task）と、その後の反復逆転課題からなる (Endo et al., Behav. Brain Res. 2011, H20—化学—一般-010 の成果)。

### ヒ素曝露実験による行動柔軟性課題の検証

疫学調査により、環境中に存在する無機ヒ素は比較的濃度曝露であっても IQ や認知機能の低下を引き起こすことが疫学調査結果から報告されている。そこで本研究では、発達期マウスに無機ヒ素を曝露し、後発的に行動にどのような異常が起るかを検討することで、行動柔軟性課題の妥当性検証と修正を行った。

妊娠 C3H マウス 8 日目から 18 日目まで、母マウスの飲水中に亜ヒ酸ナトリウム NaAsO<sub>2</sub> (85 ppm) を添加することで発達期無機ヒ素曝露群を作製した。飲水中に無機ヒ素を加えない母体から出生した仔を対照群として用いた。マウスが 60 週令に達した後、IntelliCage を用いて、マウスの行動量、飲水量、行動パターンの解析を行うと共に、空間学習

試験と行動柔軟性試験により行動異常の検出を試みた。行動試験終了後、脳を固定し、ゴルジ染色による大脳前辺縁皮質における神経突起長やスパイン数を計測した。

### タッチスクリーン型行動抑制課題の開発

行動柔軟性課題をもとに、よりヒトへの外挿性を高める課題を開発するため、タッチスクリーン型オペラント実験箱を用いた行動抑制課題を開発することとした。スクリーン映像を用いた視覚弁別課題はマウスではこれまで不可能とされてきた。しかし数年前に Nature Protocol 誌 (8:1961-84., 2013) で発表された「Bussey 装置」によりマウスでも視覚課題ができることが明らかとなった。本研究ではまず、「Bussey 装置」よりもさらにマウスの視覚課題成績が向上した新規のオペラント箱を作成することとした。

検証実験として、C57BL/6 マウス（以下、B6 マウスと記載）と ADHD 様の行動表現型を示すことが示唆されている DBA/2 D マウス（以下、D2 マウスと記載）を用いた（各 10 匹）。動物飼育・実験は温度管理された動物飼育・実験室 (P1A) で行った（室温 22±3℃、湿度 40～70%、明暗周期 12 時間（明期 8:00～20:00））。すべての動物実験は早稲田大学動物実験審査委員会の指導と機関長の承認（総長：鎌田薫）のもと、早稲田大学の各種規則に則り行った。課題では餌を報酬として用いたため、自由給餌時のマウスの体重曲線を参考に、平均体重の 80%以上を維持しながら制限給餌を行った。試験期間中、飲水は自由とした。

タッチスクリーンオペラント実験装置は、15 インチのタッチスクリーン、スピーカーと報酬ディスプレイを備えたタッチスクリーンオペラント実験装置を作製した。タッチスクリーンモニターは、15 インチの有機 EL ディスプレイとタッチ検出ユニットから構成される。実験チャンバーはタッチパネルモニター側 (240 mm) から報酬ディスプレイ側 (55 mm) に向けて狭まっている台形状の高さ 200 mm の不透明アクリル製である。チャンバーとタッチスクリーンの間には、直径 35 mm の穴が開けられた黒色のプラスチック板が設置されており、チャンバー内のマウスはこの穴よりスクリーンを見て nose poking により回答する。また、チャンバーの両側には給水瓶が設置され、試験中、マウスは自由に飲水できるようになっている。チャンバーの上部にはカメラが設置され、課題中のマウスの行動をリアルタイムでモニタリングした。報酬としては 1 粒 10mg のペレットを使用し、課題時、自動的に報酬ディスプレイより与えた。

行動課題は、1日1セッション行った。慣化 (Habituation) は30分を1セッションとした。初めの15分は、前もって報酬ディスペンサーに15粒の報酬ペレットが置かれており、投入されたマウスはチャンバー内を自由に探索できる。次の15分間は、30秒毎に高いビープ音 (Correct Sound) とともに1粒の報酬ペレットが報酬ディスペンサーから獲得できる。マウスをホームケージに戻した後、報酬ディスペンサーに残ったペレットの数を計測した。

行動形成 (Shaping) は全ての実験群で5セッション行った。全てのセッションは15分間に設定した。各画像が提示されてから、nose poking するまでには制限時間は設定しなかった。初めの2セッションでは、マウスが報酬ディスペンサーへ nose poking することで開始し、モニター上に刺激画像が提示される。モニター上の刺激画像にマウスが nose poking する (タッチ検出ユニットにおいて検出する) と、報酬ディスペンサーより Correct Sound とともにペレットが獲得できる。マウスをホームケージに戻した後、マウスが食べたペレット数を記録した。次の2セッションでは、報酬として獲得できるペレットが3つから1つに減少する以外は、前の2セッションと同一である。最後のセッションでは、nose poking することで報酬が獲得できる刺激画像よりも先に、十字型の固定点画像が提示される。固定点画像に nose poking しなければ、刺激画像は提示されない。

Pre-training では、全て Go トライアルのみのセッションを行った。

Go/NoGo 課題では、Go Cue と NoGo Cue の2種類の視覚刺激を用いた (図4)。Go Cue と NoGo Cue を擬似ランダム提示した。マウスが固定点画像に nose poking した後に、Go Cue もしくは NoGo Cue が提示された。提示された画像が、Go Cue の場合 (Go トライアル) はモニターへ nose poking すれば、NoGo Cue の場合 (NoGo トライアル) は nose poking をしなければ、Correct Sound とともに報酬を獲得することが出来る。Go Cue において nose poking しなかった場合、NoGo Cue において nose poking した場合はエラーとされ、報酬は得られない。

固定点画像提示から報酬獲得もしくはエラーまでを1トライアルとし、100トライアル終了もしくはマウスがチャンバーに投入されてから45分経過した時点で終了とした。

統計解析には GraphPad PRISM 7 (GraphPad Software) を用いた。各課題における正答率の推移には repeated measure 2-way ANOVA と repeated measure 1-way ANOVA を用いた。同一課題での最

初のセッションと最後のセッションの試行数もしくは正答率の比較には 1-way ANOVA と対応のある t 検定を用いた。多重比較は、Tukey 検定を用いて行った。P 値 0.5 以下を統計的有意とみなした。

(倫理面への配慮)

早稲田大学ならびに研究協力機関 (国立環境研究所、東京大学) の動物実験委員会、遺伝子組み換え実験委員会等の関連委員会の審査のもと、各機関長承認を得た上で研究を行った。日本学術会議動物実験に関する詳細指針に基づき、飼養及び保管条件を厳守、苦痛の軽減、動物数と動物へのストレスを最小限にすること、安楽死の方法に配慮して実験を行った

## C. 研究結果

### 行動柔軟性課題

この課題は全自動試験装置を用いて行われており、我々が作成したプログラムをインストールすることで、他の研究機関でもすぐに用いることができる。これまでに国内外の大学や研究所等に提供してきたが、そのうち3割ほどの研究機関では実験成績が一定しておらず、実験室の必要条件や管理に関する実験マニュアルの作成が求められていた。今回、経験者の指導のもと、同装置を初めて使用する大学院生がマニュアルをもとに作業を行い、成功することができた。すなわち同課題は、一般的なマウス飼育管理の経験をもつ担当者が実務作業を行うことが可能であることが実証された。

### ヒ素曝露実験による行動柔軟性課題の検証

対照群と発達期無機ヒ素曝露群間で、行動量、飲水量、行動パターンに違いは認められなかった。また、空間学習能力にも違いは認められなかった。一方、行動柔軟性試験では、発達期無機ヒ素曝露群において、有意に適応力の低下が認められた (図1)。

また、行動柔軟性との関連が報告されている大脳前辺縁皮質では、スパイン数には群間で違いは認められなかったが、発達期無機ヒ素曝露群で有意に神経突起長の低下が認められた (図2)。このような結果は、発達期無機ヒ素曝露群では、大脳前辺縁皮質における神経突起長低下が行動柔軟性の異常を誘導している可能性を示唆している。

### タッチスクリーン型行動抑制課題の開発

Pretraining における Go cue のみの課題において、B6 マウス D2 マウスともに90%以上の正答率を示したことから、すべてのマウスが pretraining を習得したとみなした。

ただし固定点画像から Cue 図形提示までの待機時間ごとに見てみると、D2 マウスにおいては、待機時間が長くなるほど正答率が有意に低下し、また Cue 図形提示後の反応までの時間が有意に長くなっていた (図 3)。この成績変化はごく些少ではあるが、個体ごとのデータのはらつきが少ないことから有意差が見出された。

Go/NoGo 課題においても、Go Cue 提示時の正答率 (Go Cue に反応して nose poke (正反応) した割合) は、B6、D2 マウスともに 90%以上を維持していた (data not shown)。

また、NoGo Cue 提示時の正答率 (NoGo Cue が提示された際に nose poke (誤反応) をせず報酬を受け取りにいくという正反応を示した割合) についても、課題開始 21 日目以降は 60%程度の正答率を示した (図 4)。B6 マウスと D2 マウスの正答率に違いはなく、すなわち両者ともに Go/NoGo 課題を習得していることが明らかとなった (図 4)。

次に Go/NoGo 課題中の、Go Cue 提示時の Cue 提示から反応までの時間について分析した。D2 マウスの Reward cue latency のピークは B6 マウスよりも遅く、またより長時間の Reward cue latency を示す反応が増えていた (図 5)。すなわち B6 マウスも D2 マウスは、Go Cue と No Go Cue の刺激の違いを視覚的に弁別し、それぞれに対して正しい反応を示すことができるようになるが、D2 マウスは Go Cue に対する反応が遅れることが明らかと鳴った。Go/NoGo Cue の提示時間が 1.2 秒であった第 1 から第 5 セッションブロックでは、Go/NoGo 正答率とも大きな変化はなく、どのセッションブロックでも、全ての実験群の正答率の順位は変化しなかった。Go 正答率では、実験群 1-2 と実験群 2 が約 75%を維持したが、実験群 1-1 では約 50%であった。NoGo 正答率では、実験群 1-1 が約 65%、実験群 1-2 が約 40%、実験群 2 が約 30%であった (図 3)。

Go/NoGo Cue の提示時間を 1.2 秒から 2 秒にして課題を行ったところ、全ての実験群で Go 正答率は上昇、NoGo 正答率は低下する傾向が見られた。第 15 セッションと第 18 セッションを比較すると、Go 正答率は全ての実験群において、10~15%程度上昇した。実験群 1-2 では、第 18 セッションの Go 正答率が 90%を超えた。第 18 セッションの NoGo 正答率は、第 15 セッションに比べ、実験群 1-2 で約 2 分の 1、実験群 2 で約 3 分の 1 に低下した。一方で、実験群 1-1 においては、NoGo 正答率の低下は約 3%に留まった (図 4)。

#### D. 考察

##### 行動柔軟性課題

IntelliCage 装置は 16 匹のマウスの同時測定が

可能であり、本研究により実験マニュアルも整備することができた。一台につき 1000 万円程度と高価であるが、理論上は作業員一名で飼育管理を含めて 30 台を管理することができるので、一人あたり一年あたり 4800 匹の行動解析が可能となる。ハイスループット試験系として普及を期待したい。

##### ヒ素曝露実験による行動柔軟性課題の検証

行動柔軟性課題については、これまでにダイオキシン等の曝露実験により、他の毒性指標よりも低用量の周産期曝露により行動柔軟性が低下することを明らかにしてきたが、今回は同試験法を無機ヒ素の曝露実験に適用し、その試験法の妥当性検証と修正を行った。通常的空間認知課題では影響の顕われない低用量の無機ヒ素曝露の仔マウスにおいて、行動柔軟性課題における有意な適応力低下を見出したことから、行動柔軟性課題は認知・情動機能を鋭敏に検出する評価手法であることが明らかとなった。

##### タッチスクリーン型行動抑制課題の開発

今回の実験では、我々の研究グループが先行研究において検討した Go/NoGo 課題のプロトコル最適化を主眼に、3 つの実験群に異なる Pre-training を実施し、Go/NoGo 課題の成績を測定した。

結果、Go 正答率が高い傾向にあるのは、Pre-training において、Go トライアルのみのセッションと NoGo トライアルのみのセッションを 1 日毎に繰り返した群 (実験群 1-2) と Go トライアルのみのセッションに限って行った群 (実験群 2) であった。このことより、Go トライアルで報酬を得るための手順をマウスに理解させるためには、始めから Go トライアルと NoGo トライアルが混在する課題ではなく、Go トライアルを繰り返し行うことが重要と思われる。

一方、対照的に NoGo 正答率が高い傾向にあったのは、始めから Go/NoGo 課題を行った実験群 1-2 であった。これは、NoGo トライアルを適切に学習しているとも考えられるが、NoGo トライアルの性質上、マウスが NoGo Cue 提示の際、スクリーンに注目していないにもかかわらず、制限時間をすぎれば報酬が得られてしまうため、学習を放棄、もしくは“何もしないこと”を習得してしまった可能性も多分にある。NoGo トライアルにおける、指標の鋭敏化は今後の課題である。今回の実験では、実験期間の短縮を目的とした。行動形成は、先行研究において 9 セッションかけていたが、5 セッションに短縮することが出来た。一方、Go/NoGo 課題では、正答率改善のため、プロトコルの修正していく必要があると考えられる。以下、個々の実

験群について考察する。

実験群 1-1 では、Pre-training 1 すなわち、行動形成後に直ちに Go/NoGo 課題を 24 セッション (8 セッションブロック) 行った。第 8 セッションブロックでは、Go 正答率は 51.3%、NoGo 正答率は 61.9%であった。Pre-training 1 の後には、Pre-training 3 (Visual discrimination task) を行っている。Pre-training 3 を経験しながらも、次の Go/NoGo 課題において、実験群 1-1 は、Go 正答率約 50%、NoGo 正答率約 65%で、Pre-training 1 と同程度であった。更に、Go/NoGo 課題の最後の 3 セッションで Go/NoGo Cue の提示時間が変更されても、NoGo 正答率の低下は 3.3%に留まっており、他の実験群と比しても、有意に NoGo 正答率が高かった。以上より、Go/NoGo 課題を長期間行うことで NoGo 行動が影響を受けにくくなると考えられる。

実験群 1-2 の最終セッションブロック (Go/NoGo それぞれの第 4 セッションブロック) における、Go 正答率は 61%、NoGo 正答率は 60.4%であった。Pre-training 3 を行った後の Go/NoGo 課題では、Go 正答率が約 75%、NoGo 正答率が約 40%で推移した。また、Go/NoGo Cue の提示時間の変更後、Go 正答率は 73%から 90%に上昇した一方で、NoGo 正答率は 47.9%から 25.8%に低下しており、Go トライアルのみで構成されるセッションと NoGo トライアルのみで構成されるセッションを 1 日毎に交互に行った場合、同じ試行数の Go/NoGo 課題を行った場合に比べ、Go 行動が優位になりやすいことが示唆される。

実験群 2 は Go/NoGo 課題の前に、Go トライアルのセッションだけを行い、NoGo トライアルは経験していない。Go トライアルのみのセッションでは、正答率は 76.3%に達しており、その後の Go/NoGo 課題でも、Go 正答率は約 75%で推移している。一方で、NoGo 正答率は、どのセッションブロックでも、全ての実験群中で最低であった。これは、Go/NoGo 課題までに NoGo トライアルを経験していないことが大きいと考えられる。

しかしながら、Go/NoGo 課題での NoGo 正答率において、第 1 セッションブロックでは 24.5%、第 5 セッションブロックでは 34.4%で、他の実験群に比して上昇幅も大きい傾向にある。試行を続けた場合、更に上昇していくことも考えられる。

また、Go 正答率において、実験群 2 は Pre-training 4 が 8 セッションのみにも関わらず、Pre-training 2 で Go トライアルのみを 12 セッション行った実験群 1-2 と同程度の Go 正答率であり、Go 正答率を上昇させるには、8 セッションで十分であると考えられる。

## E. 結論

本研究では、行動柔軟性課題の有効性を確認するとともに、ヒトにおける認知・情動行動課題と同様の成績指標を用いたマウス Go/NoGo 課題を開発した。実験群 2 が Pre-training を 8 日 (8 セッション) のみで、実験群 1-2 と同程度の Go 正答率を記録し、更に NoGo 正答率も上昇する傾向が見られている。今後は Pre-training としては Alternative task を採用し、Alternative task の期間を短縮・改良していくことが最善と思われる。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 1) 書籍

なし

#### 2) 雑誌

Aung KH, Kyi-Tha-Thu C, Sano K, Nakamura K, Tanoue A, Nohara K, Kakeyama M, Tohyama C, Tsukahara S, Maekawa F. Prenatal Exposure to Arsenic Impairs Behavioral Flexibility and Cortical Structure in Mice. *Front Neurosci.* 2016 Mar 31;10:137. doi: 10.3389/fnins.2016.00137. eCollection 2016.

Kimura E, Kubo KI, Endo T, Ling W, Nakajima K, Kakeyama M, Tohyama C. Impaired dendritic growth and positioning of cortical pyramidal neurons by activation of aryl hydrocarbon receptor signaling in the developing mouse. *PLoS One.* 2017 Aug 18;12(8):e0183497. doi: 10.1371/journal.pone.0183497. eCollection 2017.

Kubo KI, Deguchi K, Nagai T, Ito Y, Yoshida K, Endo T, Benner S, Shan W, Kitazawa A, Aramaki M, Ishii K, Shin M, Matsunaga Y, Hayashi K, Kakeyama M, Tohyama C, Tanaka KF, Tanaka K, Takashima S, Nakayama M, Itoh M, Hirata Y, Antalffy B, Armstrong DD, Yamada K, Inoue K, Nakajima K. Association of impaired neuronal migration with cognitive deficits in extremely preterm infants. *JCI Insight.* 2017 May 18;2(10). pii: 88609. doi: 10.1172/jci.insight.88609.

Kimura E, Kubo KI, Endo T, Nakajima K, Kakeyama M, Tohyama C. Excessive activation

of AhR signaling disrupts neuronal migration in the hippocampal CA1 region in the developing mouse. *J Toxicol Sci.* 2017;42(1):25-30. doi: 10.2131/jts.42.25.

## 2. 学会発表

掛山正心、「マウスを用いた前頭野依存性行動モデル：高次学習から実行機能へ」第45回日本神経精神薬理学会・第37回日本生物学的精神医学会シンポジウム 2015/09、東京.

Maekawa F, Htet Aung K, Sano K, Nakamura S, Tanoue A, Kakeyama M., Tohyama C., Nohara K, Tsukahara S. Prenatal arsenic exposure impaired behavioral flexibility and morphology of cortex in mice. 9th World Congress International Brain Research Organization. 2015/07, Rio de Janeiro, Brazil.

掛山正心、「環境と脳：ダイオキシン毒性実験からみた高次脳機能発達」第42回日本神経内分泌学会・第23回日本行動神経内分泌研究会合同学術集会 2015/09、仙台.

ベナー聖子・尾藤晴彦・掛山 正心・山末英典、「集団内行動の定量化に基づくオキシトシン効果判定指標の網羅的探索：マウスを用いた予備的検討結果」第42回日本神経内分泌学会・第23回日本行動神経内分泌研究会合同学術集会 2015/09、仙台.

掛山正心. 脳発達における AhR の役割とダイオキシン発達神経毒性. 環境ホルモン学会第19回研究発表会 (シンポジウム講演)、2016年12月、つくば.

宇治田和佳・遠藤のぞみ・小山博史・掛山正心. マウス早期離乳が成熟期における集団内社会性行動に及ぼす影響. 第25回日本行動神経内分泌研究会. 2016年9月、熱海.

牧野友祐・岡田絢・遠藤俊裕・等々力博恵・遠藤のぞみ・掛山正心. タッチスクリーン型オペラント実験装置によるマウス Go/NoGo 課題の開発. 第25回日本行動神経内分泌研究会. 2016年9月、熱海.

京相和貴・宇治田和佳・若菜茂晴・遠藤のぞみ・掛山正心. *Grin1* ミュータントマウスの社会性行動の解析. 第25回日本行動神経内分泌研究会. 2016年9月、熱海.

掛山正心. 子どもへの低用量化学物質ばく露評価

のための新たなマウス情動認知行動毒性試験装置の開発. 第44回日本毒性学会学術年会 (シンポジウム子ども期への低用量化学物質ばく露が誘発する情動認知行動影響の定量的解析法の開発状況と評価法確立への未来)、2017年7月、横浜.

掛山正心、マウスにおける早期環境要因操作による自閉スペクトラム表現型発現の検討. 第39回日本生物学的精神医学会・第47回日本神経精神薬理学会合同年会シンポジウム 2017/09、札幌.

掛山正心、集団生活下のマウス個体識別と行動計測. 日本動物行動関連学会 2017 (Koudou2017) (5学会・研究会合同シンポジウム) 2017/09、東京.

## H. 知的財産所有権の出願・登録状況

該当なし

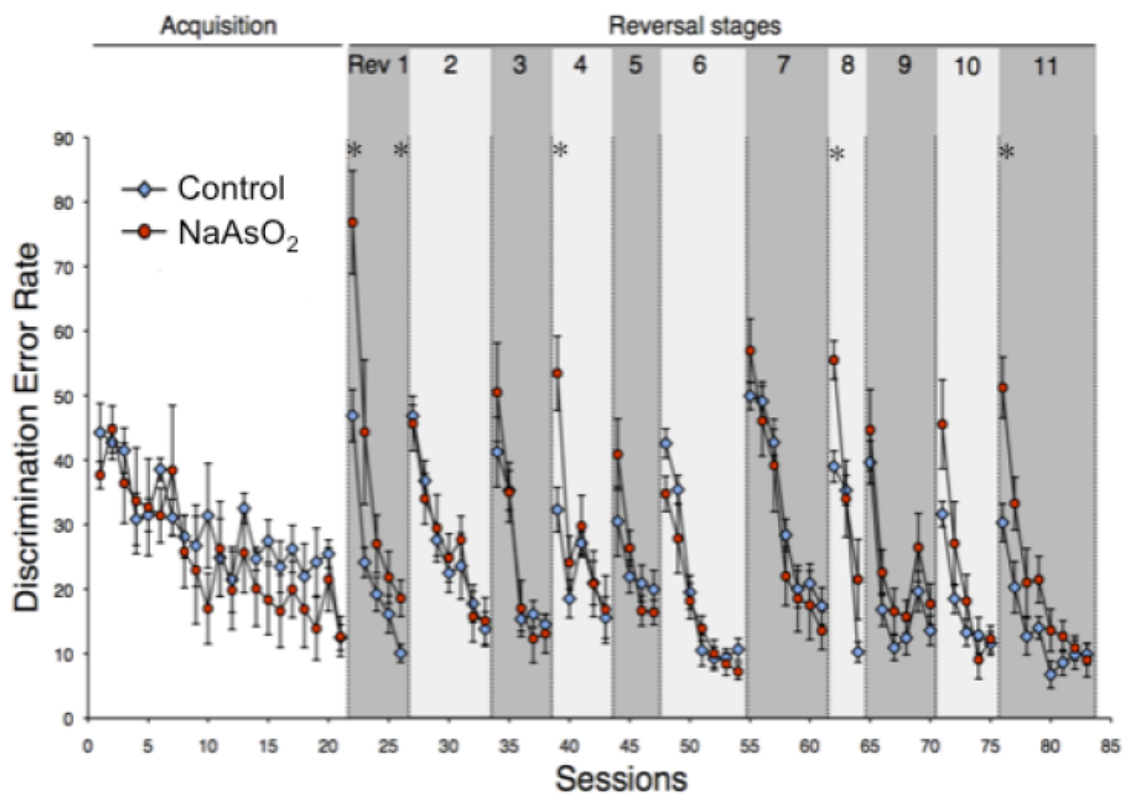


図1. マウス行動柔軟性課題による発達期の無機ヒ素曝露による後発的行動異常の検出 (各群 n=6)

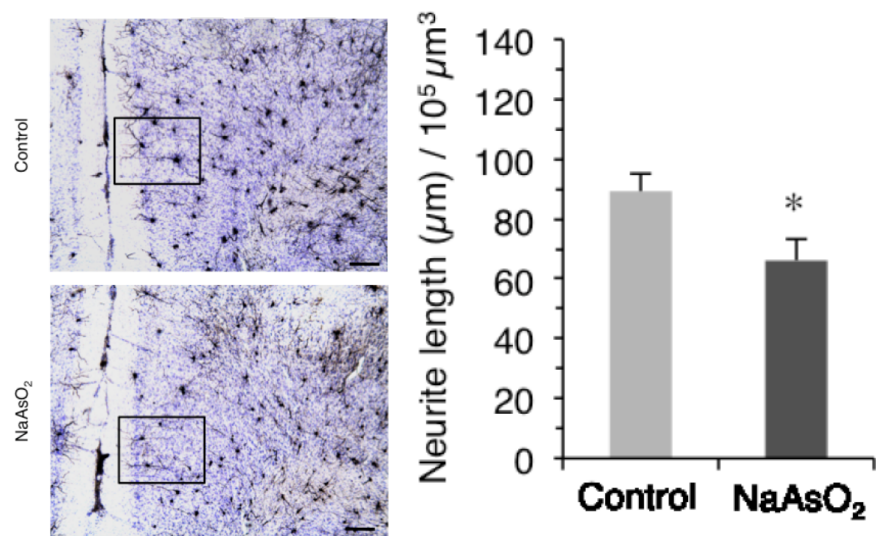


図2. 発達期ヒ素曝露による神経突起長の低下

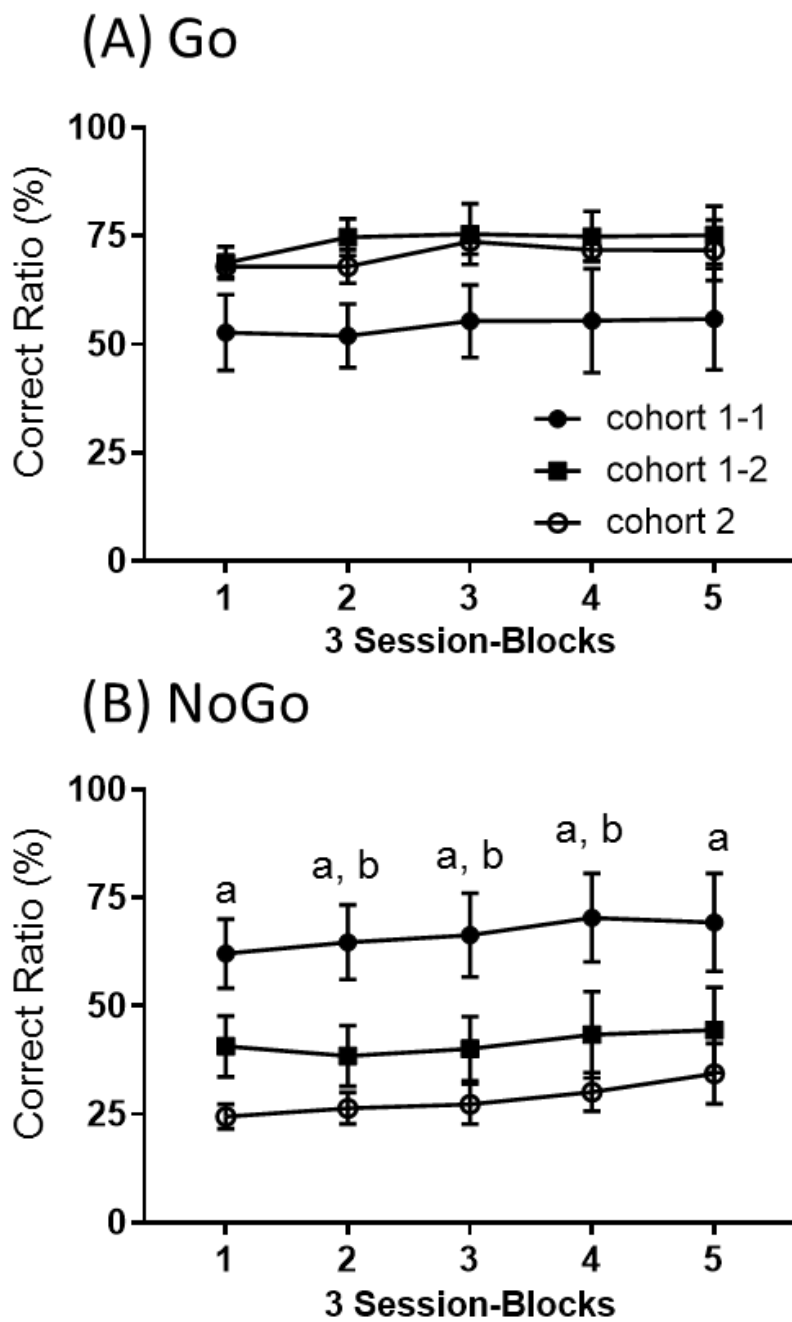


図 3. Go/NoGo 課題における (A)Go 正答率と (B)NoGo 正答率. a:  $p < 0.05$ , vs cohort 2, b:  $p < 0.05$ , vs cohort 1-2.



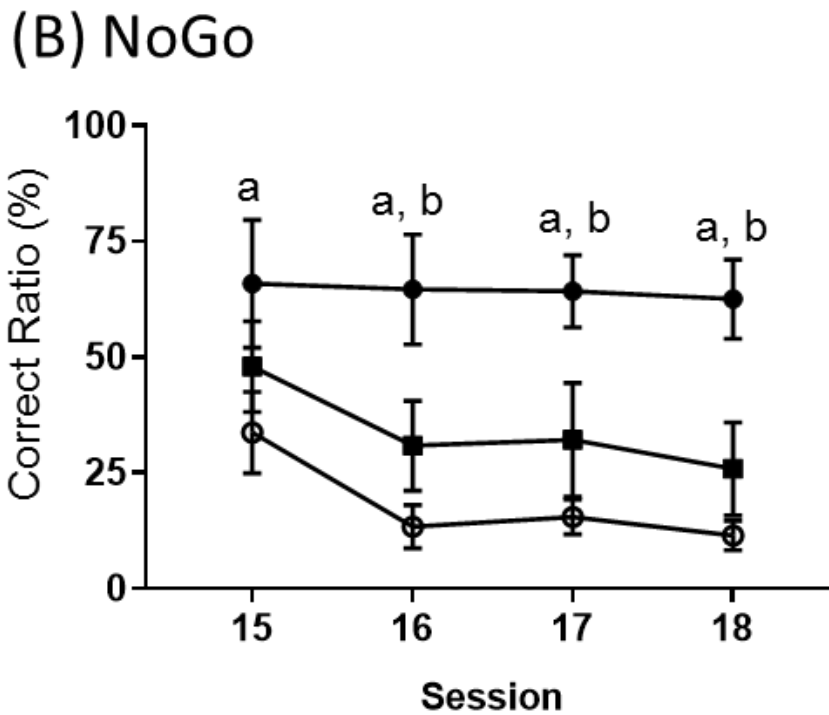
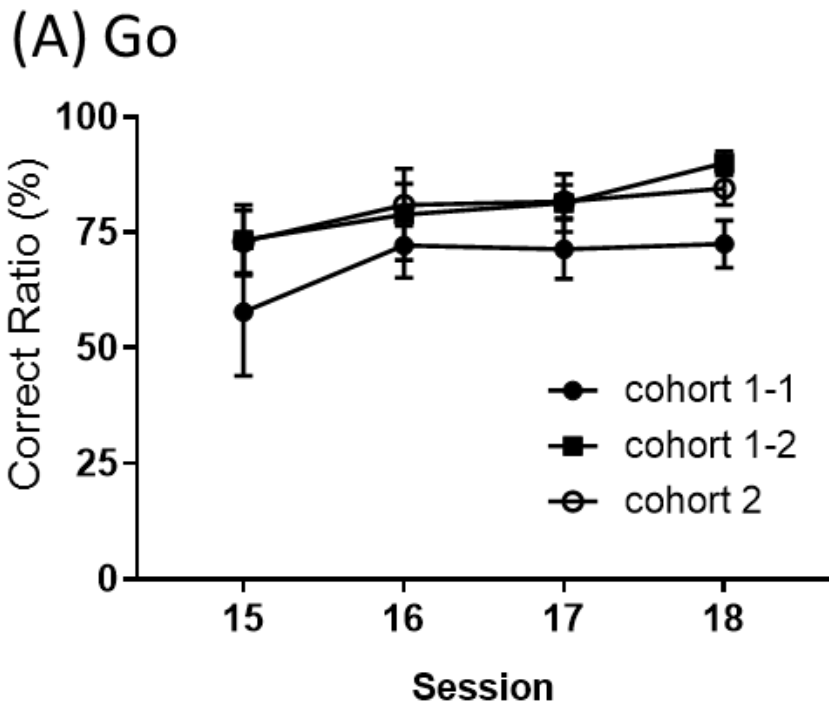


図 4. Go/NoGo 課題の最後の 4 セッションにおける (A)Go 正答率と (B)NoGo 正答率. a:  $p < 0.05$ , vs cohort 2, b:  $p < 0.05$ , vs cohort 1-2 ; 第 15 セッションは第 5 セッションブロックの最終日のデータ.

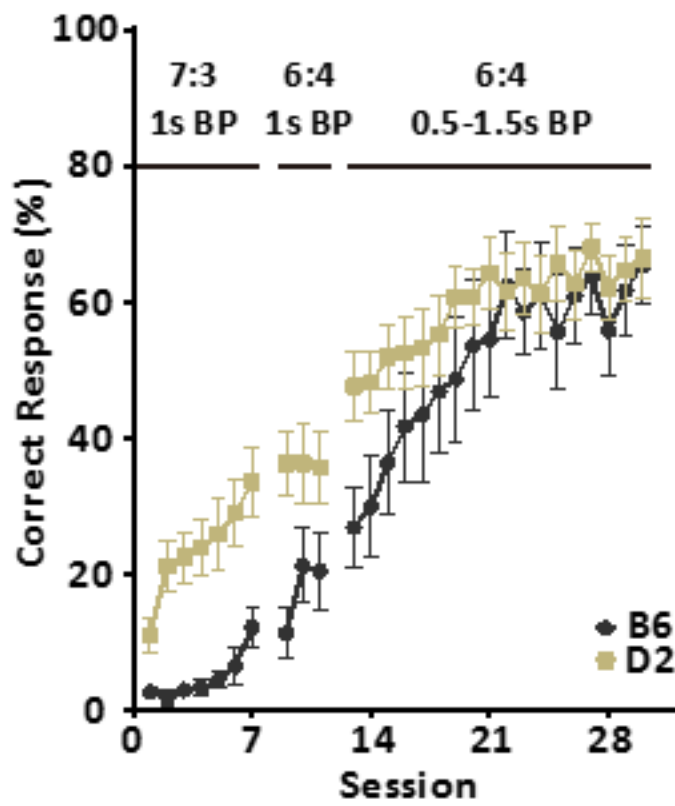


図 5. 長期間訓練による Go/NoGo 課題の NoGo Cue 提示時の正答率 (nose poke (誤反応) をせずに報酬を受け取りに行くという正反応を示した割合)。