

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 23 日現在

機関番号：32639

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2011～2015

課題番号：23120006

研究課題名（和文）モデルベース的意思決定を可能にする神経回路

研究課題名（英文）Neural Circuits Enabling Model-based Decision-making.

研究代表者

坂上 雅道（SAKAGAMI, Masamichi）

玉川大学・脳科学研究所・教授

研究者番号：10225782

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 74,000,000円

研究成果の概要（和文）：推移的推論（三段論法）機能の神経メカニズムを明らかにするために、推論課題遂行中のサル前頭前野と大脳基底核（尾状核）から神経活動を記録した。前頭前野には、尾状核とは異なり、カテゴリー形成メカニズムがあり、これが推移的推論を可能にしていることを明らかにした。また、ウイルスベクターを使って人工受容体（DREADDs）を発現させることにより、前頭前野から尾状核への情報伝達を遮断する実験も行った。この神経回路の選択的遮断により、長期的報酬予測を行う能力が低下することが明らかになった。

研究成果の概要（英文）：To investigate neuronal mechanisms of transitive inference, we recorded single unit activities from the lateral prefrontal cortex (LPFC) and caudate nucleus (Cd) of macaque monkeys while they performed a reward inference task. We found that prefrontal neurons, not basal ganglia neurons, coded the categorical information, which was shown to have a close relation to the ability of transitive inference. Also, we applied the DREADDs (the Designer Receptors Exclusively Activated by the Designer Drugs) technique to suppress the information transmission in the bilateral LPFC-Cd pathway in the macaque brain. Results suggest that the decrease in the signal transmission in the pathway led to the increase in the discount factor for the trial outcome.

研究分野：生理学

キーワード：前頭前野 推移的推論 選言的推論 ウイルスベクター 大脳基底核 意思決定 DREADD

1. 研究開始当初の背景

私たちの意思決定は、事象と報酬の経験的関係を客観的・確率的に結び付けて価値を計算するモデルフリーシステムと、直接経験によって形成された連合をカテゴリーや論理によって結びつけ、直接経験していない価値の予測を可能にするモデルベースシステムの協調と競合によって成り立っている、という理論に基づく仮説が提唱されるようになってきた (Doya, 1999; Daw et al., 2005)。しかし、それぞれのシステムの計算が、脳のどの部位で、どのように実現されているかは明らかでなかった。さらに、我々の意思決定は、最終的には2つのシステムの相互作用によって成り立っているはずで、それがどのように行われているかも明確ではなかった。

2. 研究の目的

(1) 多くの研究から、モデルベースシステムは前頭前野で、モデルフリーシステムは脳基底核線条体で担われていると考えられているが、その処理の本質的な違いは明確でなかった。我々は、前頭前野と線条体の本質的な違いは、情報の抽象化にあるという仮説のもと、推論課題遂行中のサル前頭前野外側部、並びに脳基底核線条体から、単一ニューロン活動の記録を行った。

(2) もし、ともに意思決定に重要な役割を果たす前頭前野と線条体が、異なる情報処理を行っているとするならば、その情報はどのように相互作用し、統合されているのか? この問いに答えるために、2つの部位からのニューロン活動の同時記録を行うとともに、2つの部位をつなぐ神経回路の遮断実験を行った。

3. 研究の方法

(1) 推移的推論 (三段論法) 課題をサルに学習させ、その課題遂行中に、前頭前野外側部と脳基底核線条体から単一ニューロン活動の記録を行った。

(2) 推移的推論課題遂行中のサル前頭前野外側部と線条体に 16 チャンネルの記録点を持つプローブ電極をそれぞれ刺入し、同時記録を行い、前頭前野から線条体への信号伝達を調べた。

ウイルスの 2 重感染法を使い、前頭前野外側部の線条体に投射するニューロン選択的に、人工受容体 (DREADDs) を発現させた。この DREADDs は、リガンド (CNO) を投与することにより、一時的に、発現したニューロンの活動を低下させる。この操作を、非対称性報酬課題遂行中のサルに行うことにより、前頭前野外側部-線条体の信号遮断の行動への効果を調べた。

4. 研究成果

(1) 推移的推論機能が必要な状況においては、サルは推論に従った行動を見せることができた。その時、前頭前野外側部ニューロンは、推移的推論機能を示したが、脳基底核

線条体ニューロンには、そのような機能はなかった。この成果は、Pan et al., (2014) に発表した。

推論機能を示す前頭前野ニューロンには、推論に必要なと思われる機能的カテゴリー情報をコードしているものがあつた。しかし、線条体のニューロンには、カテゴリー情報をコードするニューロンはなかった。このことは、前頭前野外側部ニューロンは、刺激情報のカテゴリー化を行うことにより、カテゴリー推論を可能にしていると考えられる。この成果は、Tanaka et al., (2015) に発表した。

(2) 推移的推論課題遂行中のサル前頭前野外側部から脳基底核線条体に、どのような信号が送られているかを調べるために、それぞれの部位に刺入したりプローブ電極から局所場電位 (LFP) を同時記録した。グランジャー因果分析、transfer entropy 解析により情報伝達量を計算したが、ともに、少ない報酬が予測される場合にその情報が大きくなることが明らかになった。この情報量は、サルが誤反応する場合に小さくなった。このことは、少ない報酬が予想される場合に、より長期的視点に立った行動を実行させるための信号が、前頭前野から線条体に送られていることを示唆している。この成果は、Ma et al., (2013) に発表した。

ウイルスベクターの 2 重感染法により、抑制性の DREADDs をサル前頭前野の線条体投射ニューロンに発現させることに成功した (Oguchi et al., 2015)。この DREADDs を活性化させ、一時的に前頭前野外側部から線条体への信号伝達を抑制すると、サルの非対称性報酬課題での成績が低下した。この低下は、少ない報酬が予測される時に、特に大きかった。短期記憶能力や反応時間、動機には大きな影響が見られなかった。このことは、前頭前野外側部から線条体への投射が抑制されることによって、報酬割引率が上昇したと解釈できる。現在、論文執筆中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 15 件)

Fermin, A. S. R., Sakagami, M., Kiyonari, T., Li, Y., Matsumoto, Y. & Yamagishi, T. (2016). Representation of economic preferences in the structure and function of the amygdala and prefrontal cortex. *Scientific Reports*, 6, 1-11. DOI: 10.1038/srep20982 査読有

田中慎吾 (2016) 「脳の科学 Up Date 大きさ恒常性の神経メカニズム」, 『脳21』, 19(1) 76-79.

Yamada H, Inokawa H, Hori Y, Pan X, Matsuzaki R, Nakamura K, Samejima K, Shidara M, Kimura M, Sakagami M, Minamimoto

T. (2016). Characteristics of fast-spiking neurons in the striatum of behaving monkeys. *Neurosci. Res.* 105, 2-18. DOI:10.1016/j.neures.2015.10.003 査読有

Taylor JE, Ogawa A, Sakagami M. (2015). Reward value enhances post-decision error-related activity in the cingulate cortex. *Neurosci. Res.* 107, 38-46. DOI: 10.1016/j.neures.2015.12.009 査読有

Oguchi, M., Okajima, M., Tanaka, S., Koizumi, M., Kikusui, T., Ichihara, N., Kato, S., Kobayashi, K., and Sakagami, M. (2015). Double virus vector infection to the prefrontal network of the macaque brain. *PLoS One.* 10(7):e0132825. DOI:10.1371/journal.pone.0132825 査読有

Tanaka S, Pan X, Oguchi M, Taylor J and Sakagami M (2015). Dissociable functions of reward inference in the lateral prefrontal cortex and the striatum. *Front. Psychol.* 6 (995). DOI:10.3389/fpsyg.2015.00995 査読有

Pan X, Fan H, Sawa K, Tsuda I, Tsukada M, Sakagami M. (2014). Reward inference by primate prefrontal and striatal neurons. *J. Neurosci.* 34(4), 1380-1396. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2263-13.2014 査読有

小口峰樹・田中慎吾・Xiaochuan Pan・坂上雅道 (2014). 「前頭前野におけるカテゴリー形成」『*Clinical Neuroscience*』、32、62-66.

Ma C, Pan X, Wang R, Sakagami M. (2013). Estimating causal interaction between prefrontal cortex and striatum by transfer entropy. *Cognitive neurodynamics*, 7, 253-261. DOI:10.1007/s11571-012-9239-4 査読有

Watanabe N, Sakagami M., Haruno M. (2013). Reward prediction error signal enhanced by striatum-amygdala interaction explains the acceleration of probabilistic reward learning by emotion. *J. Neurosci.*, 33(10), 4487-4493. DOI:10.1523/JNEUROSCI.3400-12.2013. 査読有

坂上雅道 (2013). 「意思決定にかかわる二つの神経回路」『*生体の科学*』64(4), 301-308. DOI:10.11477/mf.2425101459

Pan X., & Sakagami M. (2012). Category representation and generalization in the prefrontal cortex. *Eur J Neurosci.*, 35(7), 1083-1091. DOI:10.1111/j.1460-9568.2011.07981.x. 査読有

坂上雅道 (2012). 線条体と前頭前野における価値の表象. *Brain Nerve.* 64(8), 891-901. DOI:10.11477/mf.1416101264

Yotsumoto, Y., Seitz, AR., Shimojo, S., Sakagami, M.他 2 名. (2012). Performance

Dip in Motor Response Induced by Task-Irrelevant Weaker Coherent Visual Motion Signals. *Cereb Cortex.* 22(8), 1887-1893. DOI:10.1093/cercor/bhr270 査読有

Takemura, H., Samejima, K., Vogels, R., Sakagami, M., & Okuda, J. (2011). Stimulus-dependent adjustment of reward prediction error in the midbrain. *PLoS One*, 6(12), e28337. DOI:10.1371/journal.pone.0028337 査読有

〔学会発表〕(計 34 件)

Mineki Oguchi, Shingo Tanaka, Xiaochuan Pan, Takefumi Kikusui, Shigeki Kato, Kazuto Kobayashi, and Masamichi Sakagami. Elucidating the Function of the Prefronto-striatal Circuit of the Macaque Brain Using the Double Virus Vector infection. 包括脳ネットワーク 冬のシンポジウム、2015 年 12 月 17-19 日、一橋講堂(東京都千代田区)

小口峰樹・坂上雅道 Elucidating the Function of the Prefronto-striatal Circuit of the Macaque Brain Using the Double Virus Vector infection. 新学術領域研究「予測と意思決定」第 10 回公開領域会議、2015 年 12 月 17 日、一橋講堂(東京都千代田区)

坂上雅道 Functional differences of reward inference in the lateral prefrontal cortex and the striatum and its integration. International Symposium on Prediction and Decision Making 2015. 2015.11.1. 東京大学(東京都文京区)

S. Tanaka, K. Kawasaki, I. Hasegawa, T. Suzuki, & M. Sakagami. Decoding the value related signal represented in the multiple areas of the prefrontal cortex using the ECoG electrodes. Neuroscience 2015 Sfn's 45th Annual Meeting. 2015.10.17-21. シカゴ(アメリカ合衆国)

小口峰樹・岡島未来・田中慎吾・小泉昌司・菊水健史・市原伸恒・加藤茂樹・小林和人・坂上雅道 Double Virus Vector Infection to the Prefrontal Network of the Macaque Brain. 第 38 回日本神経科学大会、2015 年 7 月 28 日、神戸国際会議場(兵庫県神戸市)

Masamichi Sakagami, Pan, Xiaochuan. Signal interaction between primate prefrontal cortex and striatum in reward inference task. 第 38 回日本神経科学大会、2015 年 7 月 28 日、神戸国際会議場(兵庫県神戸市)

Fermin, A., Kiyonari, T., Matsumoto, Y.,

Li, Y., Sakagami, M., Yamagishi, T. Representation of social preferences in the structure and function of the amygdala and prefrontal cortex. International Conference on Social Dilemmas, 2015.6.23-26, 香港中文大学 (香港)

Sakagami, M. Neural Circuits Enabling Model-based Decision Making. The 5th International Conference on Cognitive Neurodynamics. 2015.6.3-2015.6.7. 三垂 (中華人民共和国)(招待講演)

Fermin, A.S.R., Kiyonari, T., Matsumoto, Y., Li, Y., Sakagami, M. & Yamagishi, T. Social value orientation and choice type dependent activity in the dorsal prefrontal cortex and amygdala. Annual Meeting of the Society for Neuroscience. 2014.11.18. ワシントン (アメリカ合衆国)

Shingo Tanaka, John P O' Doherty and Masamichi Sakagami. The enhancement of the reward prediction error signal in the midbrain dopamine neuron by the cost paid for the reward. 第91回日本生理学会大会、2014年3月16-18日、鹿児島大学 (鹿児島県鹿児島市)

Masamichi Sakagami. The enhancement of the reward value by the cost paid for the reward. Symposium on Human Cognitive Neuroscience: Neural Dynamics of Internal Switching, 2014年1月23日、九州大学 (福岡県福岡市)

坂上雅道 Reward inference by prefrontal and striatal neurons. Symposium on Human Cognitive Neuroscience: Neural Dynamics of Internal Switching, 2014年1月23日、九州大学 (福岡県福岡市)

Masamichi Sakagami. The enhancement of the reward prediction error signal in the midbrain dopamine neuron by the cost paid for the reward. Mini-Symposium on Neural Mechanisms of Value and Decision-Making. 2013年11月13-18日、Caltech (アメリカ合衆国)

Shingo Tanaka, John P O' Doherty and Masamichi Sakagami. The enhancement of the reward prediction error signal in the midbrain dopamine neuron by the cost paid for the reward. Society for Neuroscience 43rd Annual Meeting 2013. 2013年11月9-13日、San Diego Convention Center (アメリカ合衆国)

Hongwei Fan, Xiaochuan Pan, M. Sakagami. Monkey lateral prefrontal cortical neurons represent functional category of visual stimuli. International symposium on Prediction and Decision Making. 2013年10月13-14日、京都大学 (京都府京都市)

Shingo Tanaka, John P O' Doherty and Masamichi Sakagami. The effect of cost on the reward prediction error signal in midbrain dopamine neurons. 第36回日本神経科学大会、2013年6月20-23日、国立京都国際会館 (京都府京都市)

Masamichi Sakagami Reward inference by prefrontal and striatal neurons in primate, Grimshaw Seminar at Victoria University. 2013.3.19. ウェリントン (ニュージーランド)

Masamichi Sakagami The effect of cost on the reward prediction error signal in the midbrain dopamine neuron. Reward and Decision-making on Risk and Aversion. 2013.3.7. ハワイ (アメリカ合衆国)

Yokoyama O, Sakagami M. Neural activity in macaque prefrontal cortex during free choice based on reward preference. Joint Tamagawa-Caltech Lecture course on Reward and Decision-making. 2013.3.5-8. ハワイ (アメリカ合衆国)

Fan H., Tanaka S., Pan X., Sakagami M. Neurons in LPFD and striatum can predict reward based on different types of inference. Joint Tamagawa-Caltech Lecture course on Reward and Decision-making. 2013.3.5-8. ハワイ (アメリカ合衆国)

①Masamichi Sakagami Reward inference by prefrontal and striatal neurons in primate. 人間と動物の「意思決定・論理・認知」を探る-神経科学から哲学まで-国際・学際シンポジウム Decision Making, Logic and Cognition. 2013.2.27. 慶應義塾大学 (東京都港区)

②Masamichi Sakagami Reward inference by primate prefrontal and striatal neurons. 3rd International Symposium on Prefrontal Cortex. 2012.11.29. 京都大学 (京都府京都市)(招待講演)

③K Takaura, N Tsuchiya, M Sakagami and N Fujii. Towards the system-level understanding of conscious visual perception: A study with electrocorticogram recording in monkeys under continuous flash suppression, Society for Neuroscience 2012. 2012.10.13-17. New Orleans (アメリカ合衆国)

④Fan H, Pan X, M Sakagami. Striatal neurons infer stimulus outcomes, Society for Neuroscience 2012. 2012.10.13-17. New Orleans (アメリカ合衆国)

⑤Masamichi Sakagami Reward Inference by Primate Prefrontal and Striatal Neurons, Annual Conference on Neuroeconomics. Decision Making and the Brain. 2012.9.29. フロリダ (アメリカ合衆国)(招待講演)

⑥坂上雅道 予測と創造-モデルベース的意

思決定プロセスの基礎-、第76回日本心理学会大会、2012.9.13. 専修大学(神奈川県川崎市)

⑳Masamichi Sakagami Reward inference by primate prefrontal and striatal neurons. Dynamic Brain Forum. 2012.9.4. カルモナ(スペイン)(招待講演)

㉑坂上雅道、意思決定の神経基盤の研究とその展開、北海道大学 GCoE「心の社会性に関する教育研究拠点」総括シンポジウム：心はなぜ、どのように社会的か？-フロンティアとアジェンダ、2012.3.17. 学術総合センター(東京都千代田区)(招待講演)

㉒坂上雅道、Multiple neural circuits in value-based decision-making. Gaze Bias Learning II- Linking neuroscience, computational modeling, and cognitive development. 2012年3月12日、玉川大学(東京都町田市)

㉓Xiaochuan Pan, Hongwei Fan, Masamichi Sakagami. Reward inference by primate prefrontal and striatal neurons. Society for Neuroscience. 2011.11.14. ワシントン(アメリカ合衆国)

㉔Sakagami M. Multiple neural circuits in social decision-making Integration of cognitive and motivational context information in the primate prefrontal cortex. 日米科学技術協力事業「脳研究」分野における情報交換セミナー、2011.10.22-25、アトランタ(アメリカ合衆国)(招待講演)

㉕Sakagami M. 社会的判断におけるモデルベースプロセスとモデルフリープロセス、平成23年度生理研研究会 社会神経科学研究会「今、社会神経科学研究に求められていること」、2011.10.6、岡崎コンファレンスセンター(愛知県岡崎市)

㉖Sakagami M. 判断にかかわる2つの神経回路、日本心理学会第75回大会、2011.9.17、日本大学文理学部(東京都世田谷区)

㉗O. Yokoyama, N. Tsuchiya, K. Nomoto, A. Noritake, M. Sakagami. Differential representation of goal in monkey lateral prefrontal cortex in free- and instructed-choice. Japan Neuroscience Society. 2011.9.14-17. パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

{図書}(計5件)

楠見孝・道田泰司編、小口峰樹・坂上雅道(2015)「批判的思考の神経基盤」、『ワードマップ 批判的思考』、新曜社、pp. 24-29.

楠見孝・道田泰司編、小口峰樹・坂上雅道(2015)「神経科学リテラシー」、『ワードマップ 批判的思考』、新曜社、pp.

248-253.

芋阪直行編、坂上雅道(2014)「価値の生成とその神経機構」、『社会脳シリーズ5 報酬を期待する脳 ニューロエコノミクスの新展開』、新曜社、pp.85-112.

藤永保(監修)、坂上雅道(部分執筆)(2013)平凡社、最新心理学事典、870(部分執筆)

G.R.ファンデンボス(監修)、坂上雅道(部分訳)(2013)APA 心理学大辞典 APA Dictionary of Psychology、培風館、1041(部分訳)

6. 研究組織

(1)研究代表者

坂上 雅道 (SAKAGAMI, Masamichi)

玉川大学・脳科学研究所・教授

研究者番号：10225782