

平成 20 年 8 月 28 日現在

研究種目： 若手研究（スタートアップ）
研究期間： 2007～2008
課題番号： 19800033
研究課題名（和文） 意志決定・行動選択における線条体アセチルコリンの役割
研究課題名（英文） Acetylcholine signal in the monkey striatum for trial-and-error based decision making
研究代表者
山田 洋（YAMADA HIROSHI）
京都府立医科大学・医学部・博士研究員
研究者番号：70453115

研究成果の概要：

大脳基底核の線条体に含まれるアセチルコリンは試行錯誤で行動するために重要な報酬信号を検出し、思考や意志決定などの高次認知機能に深く関わる可能性が示唆されている。自由意志で行動を企画・実行する課程に線条体のアセチルコリンが寄与するメカニズムを知るために、サル線条体のアセチルコリン受容体の機能脱落实験を行った。その結果、線条体のアセチルコリンが試行錯誤で適切な行動を見つけ出す過程に寄与する結果を得た。線条体のアセチルコリンが、現在の行動の結果を次の行動へと反映させる過程を仲介すると考えられる。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,370,000	0	1,370,000
2008 年度	1,350,000	405,000	1,755,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,720,000	405,000	3,125,000

研究分野： 総合領域

科研費の分科・細目： 神経科学 神経・筋肉生理学

キーワード： 大脳基底核、線条体、意志決定、行動選択、報酬、ドーパミン、アセチルコリン、サル

1. 研究開始当初の背景

大脳基底核の線条体に含有されるアセチルコリンはドーパミンと並んで行動を学習する上で重要な報酬信号をコードし、思考や意志決定などの高次認知機能に深く関わる可能性が示唆されている。そして、複数の先行

研究によって、線条体のアセチルコリンがシナプス可塑性の調節に関与することが報告されている。さらに、申請者が行った最近の研究により、動物が試行錯誤で適切な行動を探索している最中に現れる報酬信号を、コリン作動性の介在細胞が特異的に検出するこ

とが明らかとなり、線条体のアセチルコリンが試行錯誤で行動を学習・企画する過程を仲介する可能性が示された。しかし、線条体のアセチルコリンが選択行動に与える影響の程度については不明であり、行動の選択と学習に線条体のアセチルコリンが寄与するメカニズムは明らかではない。

2. 研究の目的

線条体は中脳ドーパミン細胞がコードする報酬の予測誤差信号（予測した報酬と実際に得た報酬の差）を学習信号として受け取る。ドーパミンの信号に基づいて線条体の神経細胞が選択肢の価値を学習することが多くの研究に支持されている。その一方で、線条体のアセチルコリン含有細胞から、探索行動に特異的な報酬信号を受け取る。このドーパミンとは対照的なアセチルコリン信号が、報酬信号を用いて複数の選択肢から行動を選び実行する課程に果たす役割を明らかにする。

3. 研究の方法

線条体のアセチルコリンが行動に与える影響を直接評価するために、行動課題遂行中のサルに、受容体の阻害剤を微量注入する。ニホンザルに試行錯誤で報酬を見つける課題(下記)をトレーニングし、動物の訓練を完了後に、アセチルコリンの拮抗阻害剤を注入した。線条体特異的に受容体の機能を脱落することで、動物の行動に線条体のアセチルコリンが与える影響を評価した。

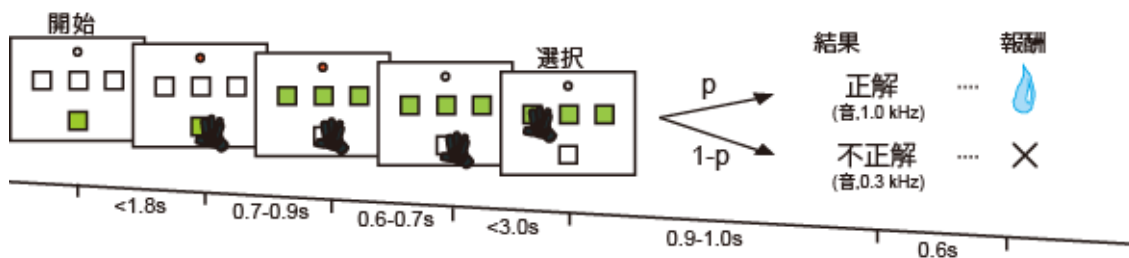
「**線条体のアセチルコリンが、試行錯誤中の行動の選択と実行を調節するか**」を検討するために、障害のパターンを以下の3つに分類し、その頻度を比較・検討した。

薬物注入によって課題遂行中に現れる行動障害のタイプを分類

(1) 探索行動の障害：

サルは正解のボタンが見つかるまで、不正解以外のボタンを選ぶように行動を変え続ける必要がある。その機能が障害されると、探索行動中に続けて同じ選択肢を選ぶ頻度が上昇する。

課題：一試行の流れ



[行動課題] サルは目の前に点灯した3つのボタンから1つを選択する。その内1つが正解となっており、サルは試行錯誤で正解のボタンを探す。正解のボタンを押すと報酬として水が与えられる。不正解の場合、サルは間違えたボタンを覚えながら何度もボタンを選択し、正解を見つける。十分に経験を積むと、サルは3回以内に正解を見つけることができるようになり、第1回目の選択で約33%(3分の1)の確率で報酬を得ることを理解する。2回目では50%(2分の1)、3回目では100%の確率で報酬を得ることができる。正解のボタンを見つけた後には、そのボタンを再度選択することで、再び報酬を得ることができる。

(2) 選択肢の価値形成の障害：

サルは試行錯誤でボタンの価値を学習し、報酬と結びついた価値の高いボタンと報酬の得られない価値の低いボタンを区別する必要がある。その機能が障害されると、試行錯誤の過程で選択肢の価値を十分学習できないため、いったん報酬の得られる正解のボタンを見つけても、再び正解以外のボタンを選ぶ頻度が上昇する。

(3) 非選択的な障害：

報酬予測に基づく行動の選択や実行とは関係なく、運動そのものに障害が現れ、正確にボタンを押せない、運動が遅延するなど。また、やる気がなくなり課題そのものを行わない。

4. 研究成果

今回の実験から、

(1) 探索行動を行っている間に行動選択の障害がアセチルコリン受容体の機能障害によって観察された。特に、試行錯誤で報酬と結びついた選択肢を探している場合に、以前に選択した報酬の得られない選択肢を再び選ぶ行動が増加した。その一方で、いったん正解のボタンを見つけた後の試行でも、価値の高まった選択肢を再び選ぶことができない行動も増加した(2) また、運動を行えなくなる、正確にボタンが押せないなどの(3) 非選択的な障害はほとんど観察されなかった。

アセチルコリン受容体の機能が線条体で局所的に脱落することで、線条体の出力異常が起こり、行動選択がおかしくなると考えられる。この選択の障害がアセチルコリン受容体に選択的なものなのかを知るために、GABA_A レセプターの作動薬であるムシモルを線条体に注入し、線条体の出力細胞の活動を抑えることで、障害の症状を比較した。その結果、ムシモルでは探索行動中にのみ選択の

障害が観察された。

今回得られた知見は、計画の一部を成し、計画の基となった成果(学会・論文で発表)から予想される仮説とは異なっていた。過去の研究成果からは、アセチルコリンレセプターの阻害によって引き起こされる選択障害は、試行錯誤行動に選択的であると予想された。今後、詳細なデータの解析や追加実験を行うことで、なぜこのような結果が得られたかについて追求し、明らかにする必要がある。

研究代表者は平成 20 年 9 月よりアメリカのニューヨーク大学に留学するため、本研究課題は平成 20 年 8 月末日をもって終了した。今回得られた結果は、平成 20 年 7 月に東京で行われた日本神経科学学会で報告した。多くの研究者から反応を頂き、本研究の面白さ・重要性について一定の評価を得ることができたが、その一方で実験結果の解釈については賛同を得られないところもあった。留学により本研究を継続することは難しいが、将来、今回得られた研究成果を発展させて研究を練り上げたい。

大脳基底核線条体が薬物依存症に関わることが多くの研究成果に支持されており、今回行った基礎研究を発展し将来、治療や病状の理解など、臨床応用して行くことが可能になるよう、基礎的な研究結果を更に積み上げる。

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 1 件)

① Yamada H, Matsumoto N, Kimura M. History- and current instruction-based coding of forthcoming behavioral outcomes in the striatum. The Journal of Neurophysiology. (2007) 98:3557-3567, 査読有り

〔学会発表〕（計 4 件）

① Muranishi M (発表者), Inokawa H, Yamada H, Kimura M. Muscimol injection into the putamen selectively impairs reward value-based action selection.

Neurosci. Res. Suppl. 59 第 31 回日本神経科学学会、2008 年 7 月 10 日、東京.

② Yamada H (発表者), Inokawa H, Kimura M. Neuronal coding of reinforcers during multi-step choice task in the striatum.

Neurosci. Res. Suppl. 58:S114.P1-h05 第 30 回日本神経科学学会、2007 年 9 月 10 日、横浜.

③ Inokawa H (発表者), Yamada H, Kimura M. Cholinergic signal in the striatum during multi-step choice task for reward.

Neurosci. Res. Suppl. 58:S229.P3-h06 第 30 回日本神経科学学会、2007 年 9 月 12 日、横浜.

④ Yamada H (発表者), Inokawa H, Matsumoto N, Enomoto K, Kimura M. Signals of striatal projection neurons, tonically active neurons and dopamine neurons during reward-based decision-making and action selection. J. Physiol. Sci. 57(Suppl):S8. 1S

C02-3 第 84 回日本生理学会、2007 年 3 月 21 日、大阪.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山田 洋 (YAMADA HIROSHI)

京都府立医科大学・医学部・博士研究員

研究者番号：70453115