

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：13201

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2020

課題番号：19K23770

研究課題名(和文) 化学遺伝学を用いた報酬価値に基づく行動決定への眼窩前頭皮質 - 線条体の役割の解明

研究課題名(英文) Research on the roles of OFC-striatum pathway for value-based decision-making using a chemogenetic technique

研究代表者

瀬戸川 剛 (Setogawa, Tsuyoshi)

富山大学・学術研究部医学系・助教

研究者番号：80840785

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：状況に応じて適切な行動を選択することは、私たちが豊かな生活を送るうえで欠かせない。申請者はこれまでに、眼窩前頭皮質が行動決定を行う上で重要な役割を担っていることを明らかにしてきた。本研究では眼窩前頭皮質 - 線条体の神経接続に着目し、化学遺伝学的手法を用いて当該経路の活動を操作することで動物の行動選択に与える影響を調べることを目的とした。単一神経細胞記録法を用いて眼窩前頭皮質の神経細胞の活動を記録した結果、特定の小領域に行動決定にかかわる神経細胞が多く観察された。また、その領域から線条体へ神経接続があることも確認した。現在は化学遺伝学的実験を行うためのセットアップ中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

外部からの感覚入力複数の脳領域間でどのように処理されているのかを解明することは、我々の複雑な認知機能の処理過程を理解するために必要不可欠である。現在までに眼窩前頭皮質が報酬の価値に基づく行動決定に重要な役割を果たしていることを明らかにした。今後はこの情報の流れを調べることで、同部位の障害で適切な選択行動が阻害されている患者の治療法に対して基礎研究の面から貢献できるのではないかと期待している。

研究成果の概要(英文)：Decision-making is an important ability for our live. I have reported that orbitofrontal cortex (OFC) plays a crucial role in decision-making process. In this study, I planned to examine whether and how the OFC-striatum pathway contributes the decision-making process using a chemogenetic technique, a designer receptor exclusively activated by designer drugs (DREADD) technique. I observed that the neuronal activity in the small region of the OFC related to a choice behavior by single neuronal recording. I also observed that there was a strong connection from the OFC to the striatum. Now I am in the process of setting up for the chemogenetic experiments.

研究分野：神経科学

キーワード：報酬 サル 意思決定 化学遺伝学 眼窩前頭皮質 線条体

1. 研究開始当初の背景

私たちは生活の中で、しばしば複数の選択肢の中から1つを選択して行動しなければならない場面直面に直面する。このような行動選択を行う際、我々は常にその行動に付随する報酬の価値に影響を受ける。例えば、最終的に同じ報酬が得られるのであれば、より楽に手に入る選択肢のほうを好むし、得られる報酬の量が異なる場合は、より多くの報酬が得られる選択肢を好む。このように、報酬の価値は、報酬が得られるまでの作業負荷量や最終的に得られる報酬の量によって決定されることが知られており、一般的に人を含めた動物は、この報酬の価値がより大きい選択肢を選択すると考えられている。我々はこれまでにアカゲザルを用いた電気生理学・薬理学的実験を行い、前頭前野の腹側表面に位置する眼窩前頭皮質の神経細胞が作業負荷量と報酬の量の情報から報酬の価値を計算し、さらにそれら計算された選択肢の報酬の価値を比較していることを明らかにしてきた (Setogawa et al., 2019)。次に生じる疑問点は、眼窩前頭皮質で計算・比較された報酬の価値の情報は脳内のどこで実際の選択行動へ変換されているのか、ということである。この処理を行っているであろう候補の領域には線条体が考えられる。線条体は眼窩前頭皮質より強い投射を受けており (Price & Drevets, 2010)、線条体の神経細胞は報酬の価値の情報に加え、動物がとった行動に相関した活動を示すことが報告されている (Samejima et al., 2005)。応募者は、眼窩前頭皮質で処理された選択肢の価値の比較情報が直接線条体へ送られ、そこで実際の選択行動のトリガーとなる信号へ変換されているのではないかと仮説を立てた。

2. 研究の目的

本研究では、化学遺伝学的手法の一つである Designer Receptor Exclusively Activated by Designer Drugs (DREADD) を用いて、眼窩前頭皮質 - 線条体の情報伝達を選択的・可逆的に操作し (図 1)、この経路が報酬の価値情報を基にした行動決定に果たす役割について明らかにすることを目的とする。

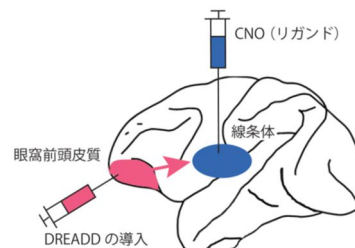


図 1 化学遺伝学的手法を用いた眼窩前頭皮質-線条体の経路選択的不活性化

3. 研究の方法

実験には2頭のアカゲザルを用いた。実験課題では、報酬である水が得られるまでに必要な作業量と最終的に得られる水の量の2つの情報を示すキューを2つ同時に提示しサルにどちらかを選択させる (図 2A)。作業として簡単な視覚弁別試行を用い、キュー選択後はそのキューが示す回数だけ視覚弁別試行 (1 - 4 試行) を行うことで、報酬 (水: 1 - 4 滴) を獲得することができる (図 2B)。この課題の訓練終了後、まず DREADD 導入用のウイルスベクター注入位置を決定するために単一神経活動記録法を用いて、提示されたキューの示す報酬の価値に相関する神経細胞の活動が見られる部位を探した。記録部位の確認には MRI を用いた。

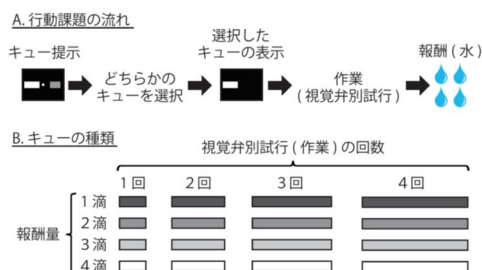


図 2 行動選択課題

その後の予定としては、手術により両側の眼窩前頭皮質に順行性ウイルスベクター (AAV5-hSyn-hM4Di) を用いて抑制性の hM4Di-DREADD を導入する。同時に微量のマンガン造影剤として注入し、手術後すぐに MRI を用いてウイルスの導入位置を確認する。その後、hM4Di-DREADD の発現が完了する 6 週間後に実験を開始する。hM4Di-DREADD の選択的リガンドである CNO を線条体に微量注入し眼窩前頭皮質から線条体に投射しているニューロンの活動のみを選択的に抑制した場合と、コントロールとして生理食塩水を注入した場合でサルの選択行動のパターンに違いが現れるかを、数理モデル解析を用いて解析する。さらに選択までの時間や課題の誤答率などの行動データを詳細に検討する。これらの解析結果を総合的に考察し、眼窩前頭皮質 - 線条体の経路が報酬の価値に基づく行動決定にどのように寄与しているのかを解明する。

4. 研究成果

動物が行動課題を行っている際の眼窩前頭皮質からの単一神経活動記録により、同部位の小領域において、提示されたキューの報酬の価値と相関を示すニューロン活動を記

録することができた(図3)。また、眼窩前頭皮質から線条体への神経投射を確認するために、感染部位に緑色蛍光タンパク質 (GFP: Green Fluorescent Protein) を発現する逆行性トレーサーのウイルスベクターを線条体に注入した。その後、眼窩前頭皮質での GFP の発現を蛍光顕微鏡を使って確認したところ、報酬の値と相関を示すニューロンが見つかった部位から線条体へ強い神経投射があることが確認された(図4の緑色に発色している細胞)。以上の結果より、この部位へ DREADD 導入のためのウイルスベクター注入を行うことを決定した。

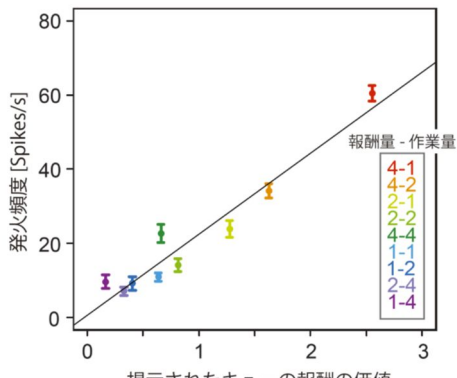


図3 報酬の値と発火頻度の関係

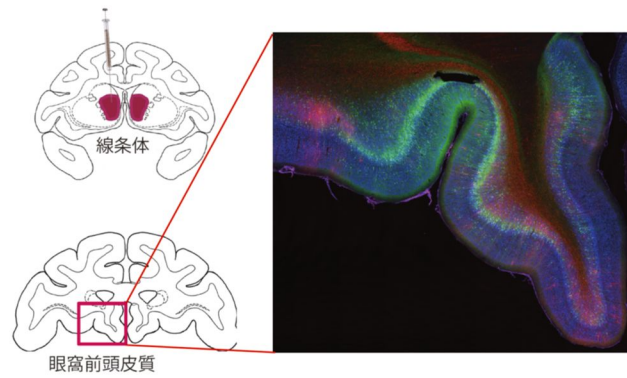


図4 眼窩前頭皮質-線条体の神経投射

所属研究室の閉鎖および COVID-19 の影響により研究が中断してしまったことで当初の目的である眼窩前頭皮質への DREADD 導入にまで至らなかったが、今後は上記の小領域に DREADD 導入を導入し、眼窩前頭皮質 - 線条体経路の行動決定への影響を調査する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|