

令和 6 年 4 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02803

研究課題名（和文）戦略的意思決定の神経回路機構の解明

研究課題名（英文）Neural circuit mechanism of flexible decision-making

研究代表者

佐々木 亮（Sasaki, Ryo）

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：70817931

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,700,000円

研究成果の概要（和文）：神経回路ネットワークのダイナミクスがいかに戦略的に移り変わりながら意思情報を統合するかの脳機能の解明のため、HH-LL課題遂行中のサルの前頭葉のVTA-6V経路を選択的に活性化し、デコーディング解析を行うことで、VTA-6V経路特異的な意思決定への関与を検討した。更に6V、OFC、dACC、VTAを同時記録しながら各領域をそれぞれの組み合わせで光刺激するという未踏の実験系の構築を達成した。この実験は現在進行中だが、特定経路の活性化がその他の大規模経路に及ぼす影響を検討することで、各脳領域間の相互の役割を理解し、その神経回路ネットワークが時々刻々の戦略的意思決定段階でどのように変容するかを検討している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳深部も含めた複数脳領域における多数神経活動からのデコーディング解析と、光遺伝学的手法を組み合わせる神経回路特異的に意思決定の脳機能の解を得ることは、世界初の試みであり、学術的意義が高い。巨大脳における皮質領域間のトップダウン、ボトムアップ経路の機能的意義が解明され、感覚情報から運動情報への神経回路網が可視化でき、認知神経科学に新たな展開が生まれると期待される。また、霊長類における皮質下から皮質への広汎な投射系の制御により意思決定を外因的にコントロールできるようになれば、「意思決定」の障害が顕著な症候である精神疾患の治療など臨床応用も含めた新たな分野の開拓が期待される点に社会的意義がある。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to understand the brain mechanism of how neural circuit dynamics flexibly change and integrate information for decision-making. In order to achieve this goal, the researcher selectively activated the VTA-6V pathway in macaque monkeys while they perform a high risk-high return (HH) versus low risk-low return (LL) choice task. The involvement of the VTA-6V pathway in decision-making was also examined by utilizing decoding analysis. Furthermore, the researcher have achieved constructing an unprecedented experimental system that optically stimulates the areas of 6V, OFC, dACC, and VTA, while simultaneously recording these areas in each combination. While working on this experiment, the researcher has been examining the effects of activation of specific pathways on other large-scale pathways to understand the mutual roles of each brain area and how the neural circuit changes from moment to moment in flexible decision-making.

研究分野：認知神経科学

キーワード：意思決定 オプトジェネティクス 大規模神経活動デコーディング マカクサル 報酬とリスク

1. 研究開始当初の背景

(1) 意思決定研究の課題と「問い」

ヒトを含む動物は多くの情報が飛び交う自然環境下において、状況に応じて必要な情報のみを最適に組み合わせ、ひとつの意思を決断している。すなわち、この戦略的ともいえる情報の統合処理を脳はいとも簡単にやってのけるわけだが、そのメカニズムは不明な点が多い。何故ならこれまでの意思決定研究は、意思を定量化する評価法として“単一”の課題を提示して“単一”の判断を導く“単一”の脳領域の“単一”細胞記録の表現を観察することが主流であったため、脳の多次元機能は未解決問題として残されている (Hikosaka et al., *Annu. Rev. Neurosci.* 2014; Schultz, *Nat. Rev. Neurosci.* 2016)。したがって、今後の意思決定研究では脳を多次元かつダイナミックに観察し、あれこれと思考する多次元の意思情報から意思決定を下す脳の統合処理機構を明らかにする必要がある。近年の技術発展により、この多次元での観察は少なからず、小型脳を有するげっ歯類を用いた意思決定研究では可能になりつつある。しかし、意思情報の多次元さにおいては巨大脳を有するサルやヒトの意思決定様式とはかけ離れすぎているという問題点が挙げられている。他方、サルを用いた研究では多点電極 (ECoG) を脳表に張る手法が用いられるが、シグナルの発信源が不明なうえ、周波数解析にとどまり神経細胞の解析まで到達できていない。多数神経細胞を観察しながら脳深部にアクセスするとなると2脳領域程度の同時記録にとどまり、その解析も各脳領域の表現を比較するだけで、脳領域間の連携については不明な点が多い。したがって、「脳の各領域間ネットワークのダイナミクスから複数の情報を統合することで、どのように戦略的な意思決定が導き出されているのか」の「問い」に対する解を、巨大脳を有するマカクサルを用いて神経細胞レベル、更には神経回路レベルで得る必要がある。

(2) これまでの予備実験から得られた「問い」に対する仮説

上述の「問い」への解を得るためには、まず動物の意思決定が複数の情報を一度に得た時にどうなるのかを定量化する必要がある。次に、複数の情報が一度に脳に入ったとき、いくつの脳領域がその処理に関与しているかを明示する必要がある。更に、それら脳領域はどのようなネットワークを構築して情報を統合処理しているかを理解する必要がある。この3つの観点から、申請者は近年、複数の情報を戦略的に統合したり分離したりする行動評価方法としてハイリスクハイリターン vs ローリスクローリターン課題 (HH-LL 課題) を確立した (図 1A, B)。この課題では、報酬に関わるポジティブな情報の統合処理にリスクに関わるネガティブな情報の統合処理も加わり、単なる足し算としての統合のみならず、差引としての統合処理も検討する必要がある、より戦略的な意思決定が必要とされる。結果、サルは HH を好む傾向にあることが観察された (図 1C 上)。また、この HH-LL 課題遂行中のサルにおいて GABA 受容体のアゴニストであるムシモル注入による可逆的機能障害実験を行い、主にブロードマン6野 (6V) の障害によって、リスクへの選択性が消失する傾向が確認されたため、これらの意思決定に関与する脳部位を同定できた。この予備実験結果を得て、次に 6V の神経細胞活動記録を行った。すると、中脳ドーパミン神経のように報酬の価値を表象する神経細胞が多く観察され、意思決定パターンをまさに表象するような神経細胞活動パターンが見つかった (図 1C 下)。更に、前頭眼窩野 (OFC)、背側前帯状皮質 (dACC)、腹側被蓋野 (VTA) の神経細胞活動も記録し、リスク選択と報酬期待に対する神経細胞の感度 (0-1 のインデックス) を計算すると、6V ほど相対的に高くはないが、どの領域も情報は有していることが明らかとなった (図 1D)。この結果は、単一に行われてきたこれまでの先行研究とももちろん一致するが、多次元環境で行われた本予備データでは、単一領域はすでに多次元情報を有する結果を示唆しており興味深い。これら一連の予備実験の結果から、6V、OFC、dACC、VTA の領域間の神経回路ネットワークが状況に応じてダイナミックに変容することで、リスク選択上の戦略的意思決定を生み出しているという仮説提唱に至った。

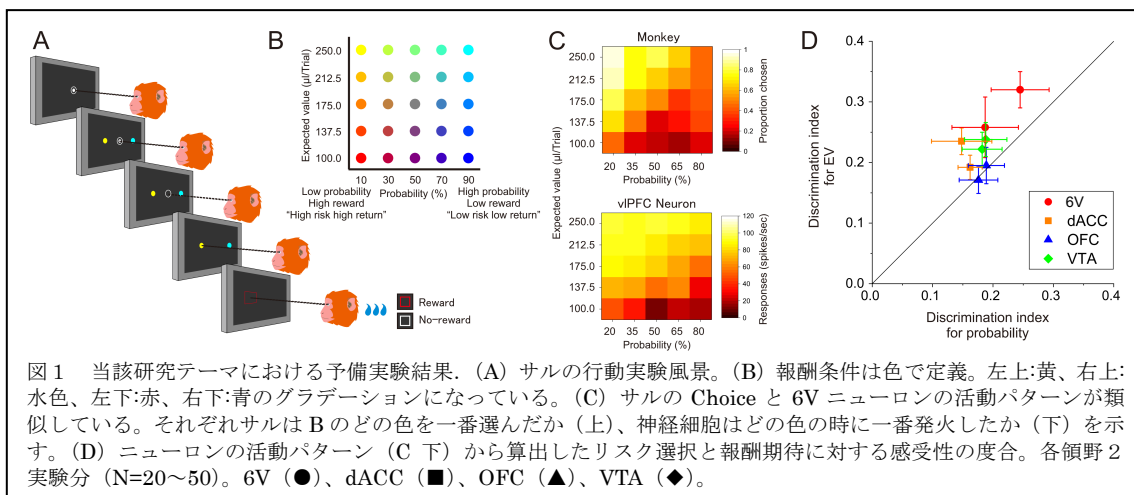


図1 当該研究テーマにおける予備実験結果。(A) サルの行動実験風景。(B) 報酬条件は色で定義。左上:黄、右上:水色、左下:赤、右下:青のグラデーションになっている。(C) サルの Choice と 6V ニューロンの活動パターンが類似している。それぞれサルは B のどの色を一番選んだか (上)、神経細胞はどの色の時に一番発火したか (下) を示す。(D) ニューロンの活動パターン (C 下) から算出したリスク選択と報酬期待に対する感受性の度合。各領域 2 実験分 (N=20~50)。6V (●)、dACC (■)、OFC (▲)、VTA (◆)。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、神経回路ネットワークのダイナミクスがどのように戦略的に移り変わりながら意思情報を統合していくかの脳機能を解明することである。具体的には、非ヒト科霊長類（マカクサル）を用いて報酬とリスクをバランスよく獲得するための戦略的な意思決定の神経回路機構を、最新の光遺伝学的手法による神経回路選択的操作と、大規模神経活動記録による計算論的デコーディング解析を同時に組み込むことで明らかにする。

## 3. 研究の方法

まず HH-LL 課題を 1 頭目のサルに訓練する。課題遂行中のサルの VTA 及び 6V の神経活動を同時記録し、デコーディング解析により VTA 及び 6V の意思決定への役割を明らかにする。並行して 2 頭目のサルでは、オプトジェネティクスを用いて、VTA-6V 経路を選択的に活性化することで意思決定に及ぼす影響を明示する。

更に、オプトジェネティクス実験を遂行しながら VTA 及び 6V の神経活動を同時記録し、デコーディング解析を行うことで、VTA-6V 経路特異的な活性化がデコーディング精度に及ぼす影響を検討し、VTA-6V 経路特異的な意思決定への関与を明らかにする。また、6V、OFC、dACC、VTA を同時記録しながら各領域を光刺激し、ある経路の活性化がその他の経路に及ぼす影響を検討することで、各脳領域間の相互の役割を理解し、その神経回路ネットワークが時々刻々の戦略的意思決定段階においてどのように変容するかを検討する（図 2）。

一連の実験と解析を経て、戦略的な意思決定に関与する脳情報の読み出し機序を神経回路レベルで解明する。

## 4. 研究成果

### (1) 一年次

これまで 32ch であった神経活動記録システムを 192ch まで拡張し、課題遂行中のサル両側腹側被蓋野 (VTA) 及び腹外側前頭前野 (6V)、前頭眼窩野 (OFC) の神経活動を同時記録することに成功した。6V のニューロン群を用いてデコーディング解析を行ったところ、サルの判断をある程度精度よく解読できた。また直径 5 cm という大型 Grid を 3D プリンターで自作し（これまでの成茂型記録法では直径 2.5 cm の範囲しか記録できない）、大型脳を有するマカクサルでの多領域同時記録にも成功した。同時進行で進めていたオプトジェネティクス実験に関して、HH (High risk-High return)-LL (Low risk-Low return) 課題訓練済みの 2 頭のサルの VTA に、AAV2.1CrimsonRtdTomato を単独注入し、6V を光刺激する条件と刺激しない条件の課題をランダムに課し、この経路の活性化が意思決定に及ぼす影響を検討したところ、予備データとして示していた HH 嗜好性の上昇が 2 頭のサルから確認された。

### (2) 二年次

光技術の脳への影響を時空間的に高解像度で精密に捉えることが必須であるため、脳深部型の針電極により周波数解析にとどまらない細胞活動レベルでのデコーディング解析を確立した。具体的には、6V 及び OFC、VTA の神経細胞集団の活動からのデコーディング解析が、サルの意思決定パターンをどの程度、説明可能か検討した。まず各領域別に解析を行い、それぞれの脳領域が持つ意思決定への役割を明示した。つぎに、各脳領域から同時記録した全神経活動を用いて、サルの意思決定を推定するデコーディング解析法を確立した。それぞれの脳領域間相関及び相互ゲインも考慮し、4 脳領域間での階層的デコーディング解析による脳領域間のネットワークとしての役割を明らかにした。更に、各領域間の相互情報伝達ゲインを検討することによって、高いデコーディング精度を得た。このように、サルの意思決定のタイミングと脳領域間の何処の経路が特異的に相互に変動するかを検討することで、ダイナミックな脳の統合処理過程を明らかにした。

さらに、初年度の脳表型 LED による光刺激では、脳深部における活性化が不可能であったため、針型の深部型 LED 光刺激デバイスを導入し、脳表だけでなく脳深部も含めた多領域での光遺伝学的操作も行った。

### (3) 三年次

オプトジェネティクス実験を遂行しながら VTA 及び 6V の神経活動を同時記録し、デコーディング解析を行うことで、VTA-6V 経路特異的な活性化がデコーディング精度に及ぼす影響を検討し、VTA-6V 経路特異的な意思決定への関与を検討した。さらに、6V、OFC、dACC、VTA を同時記録しながら各領域をそれぞれの組み合わせで光刺激するという未踏の実験系の構築を達成している。この実験は現在進行中であるが、特定経路の活性化がその他の大規模経路に及ぼす影響を

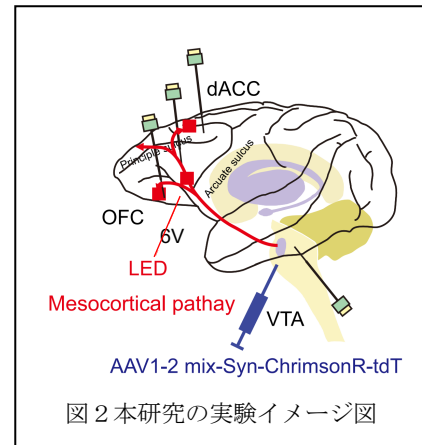


図 2 本研究の実験イメージ図

検討することで、各脳領野間の相互の役割を理解し、その神経回路ネットワークが時々刻々の戦略的意思決定段階においてどのように変容するかを検討している。VTA-OFC 経路および VTA-dACC 経路においても同様の実験を開始している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sasaki Ryo, Kumano Hironori, Mitani Akinori, Suda Yuki, Uka Takanori	4. 巻 -
2. 論文標題 Task-Specific Employment of Sensory Signals Underlies Rapid Task Switching	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 bhab508
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/cercor/bhab508	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Sasaki Ryo, Ohta Yasumi, Onoe Hirota, Yamaguchi Reona, Miyamoto Takeshi, Tokuda Takashi, Tamaki Yuki, Isa Kaoru, Takahashi Jun, Kobayashi Kenta, Ohta Jun, Isa Tadashi	4. 巻 383
2. 論文標題 Balancing risk-return decisions by manipulating the mesofrontal circuits in primates	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 55 ~ 61
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1126/science.adj6645	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計17件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Sasaki R.
2. 発表標題 Neural mechanisms for flexible risk-return decision making
3. 学会等名 The 100th Anniversary Annual Meeting of the Physiological Society of Japan (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Sasaki R.
2. 発表標題 Optogenetic activation of the mesofrontal pathway in changing the risk-return decision balance
3. 学会等名 2022 Genetic technologies for systems neuroscience in non-human primates [Workshop on the use of molecular tools in non-human primates], National Institute of Mental Health (NIMH) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1 . 発表者名 Ikuchi K, Isa T, Sasaki R.
2 . 発表標題 Neural population dynamics of multidimensional economic variables in mesocortical pathway during risk-return decision making
3 . 学会等名 The 100th Anniversary Annual Meeting of the Physiological Society of Japan
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 Miyamoto T, Yamaguchi R, Onoe H, Isa T, Sasaki R.
2 . 発表標題 Decoding oscillatory power signals during risk-return decision-making in the prefrontal and premotor cortices
3 . 学会等名 The 100th Anniversary Annual Meeting of the Physiological Society of Japan
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 Ishio M, Isa T, Sasaki R.
2 . 発表標題 A novel virtual reality task for measuring strategic decision-making for balancing the reward and cost
3 . 学会等名 The 100th Anniversary Annual Meeting of the Physiological Society of Japan
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 Ikuchi K, Isa T, Sasaki R.
2 . 発表標題 Neural population dynamics of multidimensional economic variables in prefrontal cortex during risky choice
3 . 学会等名 JANUBET Symposium: Tools and the Study of Brain Systems
4 . 発表年 2022年

1. 発表者名 Miyamoto T, Yamaguchi R, Onoe H, Isa T, Sasaki R.
2. 発表標題 Neural oscillations of the subdivision in prefrontal cortex during risk-return decision-making
3. 学会等名 JANUBET Symposium: Tools and the Study of Brain Systems
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ishio M, Isa T, Sasaki R.
2. 発表標題 A novel virtual reality task for measuring strategic decision-making with the balance between reward and cost in human and non-human primates
3. 学会等名 JANUBET Symposium: Tools and the Study of Brain Systems
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐々木 亮
2. 発表標題 Neural circuits for risk-return decision making
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会 / 第1回CJK国際会議 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐々木亮
2. 発表標題 Mesofrontal pathway for risk-return decision making
3. 学会等名 ASHBi Retreat 2022 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ryo Sasaki
2. 発表標題 Optogenetic control of risk-return decision making in macaques
3. 学会等名 CIN-NIPS-Asia Pacific Systems Neuroscience Symposium 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ryo Sasaki, Yasumi Ohta, Hirotaka Onoe, Reona Yamaguchi, Takashi Tokuda, Kaoru Isa, Jun Takahashi, Kenta Kobayashi, Jun Ohta, Tadashi Isa
2. 発表標題 NeuroAdjustment for the balance between risky-safer decision making
3. 学会等名 NEURO 2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sasaki R.
2. 発表標題 Decoding Network Activity in Prefrontal Cortical Regions with Optogenetic Network Control for Flexible Risk-return Decision Making
3. 学会等名 Uehara International Symposium 2023 “Big Data-Driven Approaches with AI in Life Sciences” (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐々木亮
2. 発表標題 柔軟な報酬獲得戦略を導く認知多様性の脳神経回路動態の解明
3. 学会等名 生理学研究所研究会「価値判断を生み出す脳の仕組み. 点と線から神経回路のスケーラビリティを捉えられるか?」(招待講演)
4. 発表年 2023年



1. 発表者名 Miyamoto T, Isa T, Sasaki R
2. 発表標題 Dynamic readout of multiscale reward variables from low-dimensional neural oscillation in frontal cortex during risk-return decision-making
3. 学会等名 The 46th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nakazawa T, Isa T, Sasaki R.
2. 発表標題 Computational mechanisms of risk preference generated in recurrent neural networks
3. 学会等名 The 46th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nakazawa T, Isa T, Sasaki R.
2. 発表標題 Computational mechanisms of risk preference generated in recurrent neural networks
3. 学会等名 The 3rd Research Networking Salon
4. 発表年 2023年

〔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
---------	---------