

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 13 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500393

研究課題名(和文) 中枢神経モジュレーターと意思決定

研究課題名(英文) Central neuromodulators and decision making

研究代表者

小林 俊輔 (Kobayashi, Shunsuke)

福島県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：30579272

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：柔軟で効率的な意思決定には動機付けや注意機構が重要である。本研究は神経伝達物質が意思決定に与える影響を健常人および脳損傷患者を用いて検討した。ドパミン作動薬l-dopaおよびアセチルコリン作動薬donepezilを投与したときの視覚刺激弁別能力を定量的に評価した。l-dopa、donepezilともに健常者の周辺視野の刺激弁別能力を改善した。また、右大脳半球損傷による左半側空間無視症例では左側の刺激弁別成績の低下がみられたが、l-dopa、donepezilによって成績は改善した。これらの結果はドパミン系とアセチルコリン系が動機づけや注意機構を介して視覚処理過程に関わっていることを示唆する。

研究成果の概要(英文)：Motivation and attention play an important role in flexible and efficient decision making. We investigated the effects of dopaminergic and acetylcholinergic drugs on the performance of visual discrimination. In control subjects, l-dopa and donepezil both improved performance of visual discrimination. In right brain damage patients, left hemispatial neglect was ameliorated by both l-dopa and donepezil. The results suggest that both dopaminergic and acetylcholinergic systems are involved in visual processing.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：脳神経科学・神経科学一般

キーワード：ドパミン アセチルコリン 報酬 空間性注意 意思決定

1. 研究開始当初の背景

(1) 我々の日常生活は複数の選択肢の中から適切で望ましいものを選ぶ作業の連続であり、意思決定の神経科学的基盤を明らかにすることはシステム神経科学分野における最重要課題の一つである。現在ドーパミン、アセチルコリン等の神経伝達物質が意思決定の異なる側面に影響を与えるとする説が有力である (Doya, 2002)。発生的に古い中脳が特異的な神経投射によって新皮質の情報処理を修飾するという構造は進化の過程で獲得されたと考えられるがその詳細は未解明である。

(2) ドーパミンと報酬：マカクサルドーパミン神経記録を行うと大多数の細胞がジュースや食べ物といった1次報酬や1次報酬と条件付けされた2次報酬に対し発火率を高めることが知られている (図1)。またドーパミン細胞の活動は条件付けされた報酬の量を反映して上昇する (図2)。報酬の価値はジュースの量といった物理量以外にもその確率や得られるまでの遅延時間といった要因によっても変化する。例えば同じ1000円でも今すぐにももらえるのと1年後にももらえるのではその価値は大きく異なってくる。ドーパミン活動は確率や遅延といったパラメーターも含めて主観的価値を反映することが判明しており、神経ドーパミン系が複数の選択肢から最適なものを選ぶときに基準となる価値判断を担っていると考えられる。

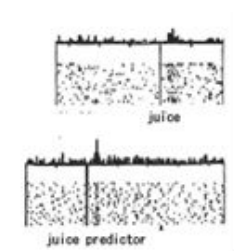


図 1

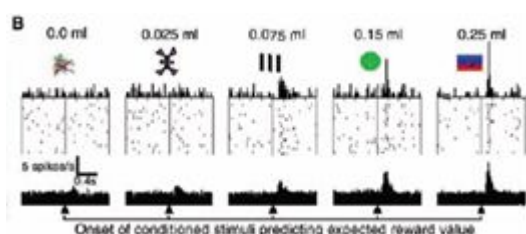


図 2

2. 研究の目的

本研究の目的は意思決定におけるドーパミン・アセチルコリン系の役割を調べることである。一般的に意識決定は複雑な要因が影響するが、本研究では実験室での検討を可能とするため比較的少数の定量的な因子で操作可能な行動課題を開発し、その行動成績を理論的定量的に解析し、薬物投与の影響を調べることを目標とした。

第一の課題として、金銭的報酬の額と確率を系統的に操作することにより異なる選択枝を呈示し、報酬に対する嗜好を調べた。このようにして得られた選択行動データを経済学の効用理論を援用して定式化した。この課題を用いて健康人に神経伝達因子であるドーパミン神経細胞が変性をきたすパーキンソン病 (PD) においてドーパミン前駆物質 L-DOPA による治療の有無により意思決定がどのような影響を受けるかを評価した。

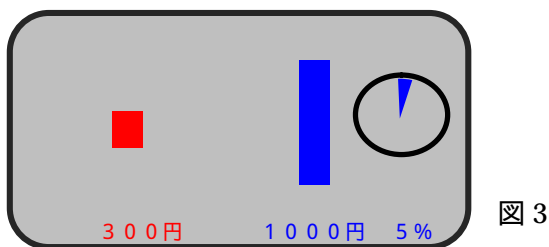
第二の課題としてモニター上に提示された画像刺激に応じてボタン押し反応を行う課題を用いた。刺激提示位置を左右の場所により特定の刺激が提示される頻度を変えることにより空間性注意のバイアスを作り出し、空間性注意が視覚弁別に及ぼす影響を調べた。また、正しく反応したときに得られる報酬金額を施行ごとに提示することにより報酬期待の影響を調べた。アセチルコリン系を増強する donepezil とドーパミン作動薬 L-DOPA の服薬下と非服薬下での行動の変化を調べた。

3. 研究の方法

実験 1: PD 患者にドーパミン作動薬 (L-DOPA) を投与したときの選択行動を投薬がないときの報酬選択行動と比較した。対照として年齢をマッチした健常群で同一課題を施行した。行動課題とデータ解釈には行動経済学的手法を用いて、リスク性向の変化、効用関数のシフト、確率効用割引の変化を評価した。

(1) MMSE で 24 点以上の PD 患者に研究参加の同意を得て本研究にエントリーし各被験者はアンケート調査、課題の説明、練習を行ったのち、

L-DOPA の服薬下(ON)および非服薬下(OFF)で以下の課題を行った。



報酬選択課題：100%の確率で x 円が得られる安全な選択枝と 確率 p で 1000 円が得られる危険な選択枝を用いる心理課題を開発した。選択枝の報酬金額および確率は PC モニター上にグラフと数字で明示しボタン押し反応を要求した(図 3)。 x と p を系統的に操作することにより 1000 円の価値が確率 p によって割引されるときの主観的価値 $X(p)$ を推定した。理論的にはリスク志向性が高いほど $X(p)$ は大きくなり、リスク中性的であれば $X(p)$ は危険な選択枝の期待値 $1000 \times p$ となる。その他、MMSE、FAB、digit span 等の認知機能スクリーニング検査を合わせて施行した。

実験 2：異なる報酬条件、方向性注意条件のもとで視覚ターゲット弁別成績を評価した。被験者はまずモニター中心に提示される注視点を固視する(図 4)、3 秒後に中心に target 方向および報酬が表示される。さらに 3 秒後に target または distracter 刺激がモニターの左または右に提示される。被験者はこれが target (円)である場合はレバーを押して反応し、distracter (四角形)である場合には反応しないことが要求される。target は 80%の試行において矢印で予告された方向に提示され (valid target)、20%の試行で予告と反対方向に提示される (invalid target)。

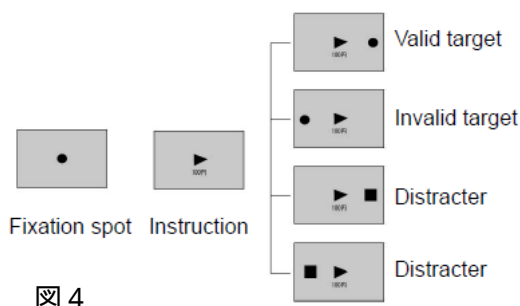


図 4

健常人および右大脳半球損傷例を被験者としてこの課題を施行し、L-DOPA、donepezil の視覚刺激弁別成績に及ぼす影響を評価した。

4. 研究成果

実験 1

PD 群 27 名、健常群 13 名で上記課題を施行した。健常群、PD 群の両群ともにいずれの確率 p においても危険な選択枝と等価となる安全な報酬の値 $X(p)$ は危険な選択枝の期待値を下回った。これはリスク回避傾向を意味する。ただし、PD off 時には on 時よりリスク回避傾向が強かった(図 5)。

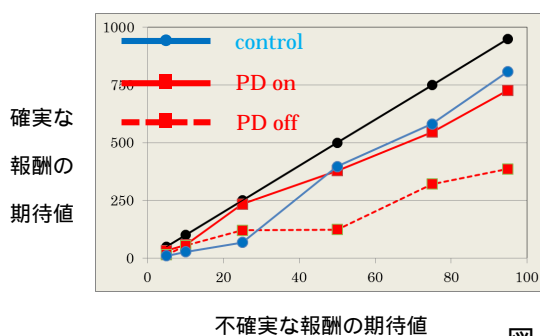


図 5

実験 2

右半球損傷例 3 名、健常者 5 例で上記課題を施行した。健常者では l-dopa、donepezil とともに弁別成績が向上する効果がみられた。一方、右半球損傷例では右と比較して左側に提示された視覚刺激の弁別成績が低く、これに対して l-dopa、donepezil とともに左半視野の刺激弁別を改善する効果がみられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

Kobayashi S, Schultze W. (2014) Reward contexts extend dopamine signals to unrewarded stimuli. *Curr Biol*, 24(1):56-62. doi: 0.1016/j.cub.2013.10.061. (査読あり)

Kobayashi S. (2012) Organization of neural systems for aversive information processing: pain, error, and punishment. *Front Neurosci*, 6:136. 10.3389/fnins.2012.00136. eCollection 2012. (査読あり)

Shultz W, O'Neill M, Tobler P, Kobayashi S. (2012) Neural signals for reward risk in frontal cortex. *Ann N Y Acad Sci*, 1239:109-17.

doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06256.x. (査読あり)

〔学会発表〕(計2件)

Kobayashi S, Matsuda N, Akutsu Y, Ugawa Y. Financial risk attitude in Parkinson's disease patients. Annual meeting of Society for Neuroscience 2013.11.10 San Diego, USA.

小林俊輔、松田希、阿久津由紀子、宇川義一 パーキンソン病における報酬選択行動の心理学的検討 日本神経心理学会総会 札幌

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小林 俊輔 (KOBAYASHI, Shunsuke)

福島県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：30579272