

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 5 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011 ～ 2012

課題番号：23659135

研究課題名（和文）

報酬に基づく意思決定に対する依存性薬物の影響

研究課題名（英文）

Effect of drugs of abuse on reward-based decision-making in rodents

研究代表者

山田 清文（YAMADA KIYOFUMI）

名古屋大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：30303639

研究成果の概要（和文）：

本研究課題で開発した小動物用ギャンブルテストはげっ歯類の意思決定を解析することができる行動試験法として有用であり、正常ラットの場合、ヒトと同様にリスクや損失を回避し、報酬を効率良く獲得するための行動を選択することが示唆された。一方、覚せい剤依存ラットでは予期せぬ報酬や罰を過大評価することで、ハイリスク-ハイリターンを好み、結果的に獲得報酬量が少なくなることが分かった。さらに、覚せい剤依存ラットにおける意思決定の異常に関連する脳領域として、島皮質-線条体神経回路の活性化が関与する可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

In the present study, we developed a gambling test for rodents using a radial-arm maze to address the issue of decision-making in patients with drug dependence. Rats were trained in the cost/benefit decision-making task, in which they chose one of four arms [one low risk/low return (LL) arm, one high risk/high return (HH) arm and two empty arms]. The test consisted of consecutive 16 trials a day. Following extensive testing, naive rats showed the choice behavior, which is dependent on reward probability and reward value of the arms. Following chronic treatment with methamphetamine, the animals chose HH arms more frequently than did saline-treated control rats. After the gambling test, c-Fos expression was markedly increased in the insular cortex, striatum, and nucleus accumbens of methamphetamine-dependent rats compared to saline-treated control rats. Our findings suggest that chronic methamphetamine treatment may lead to alternations of reward-based decision-making. Aberrant activation of the cortico-striatal pathway from insular cortex to striatum may be associated with the impairment of reward-based decision-making in methamphetamine-dependent rats.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・薬理学一般

キーワード：覚せい剤、薬物依存症、ギャンブルテスト、意思決定

1. 研究開始当初の背景

1990年代より、ヒトやサルを用いた fMRI などの脳画像解析と IOWA ギャンブルテストと呼ばれる試験を組み合わせて、意思決定の脳内機構に関する研究が急速に発展している。意思決定は時間的、機能的に異なる3つのプロセス(①選択肢の評価とその順位付け、②行動の選択と実行、③結果の評価)から成り、それぞれに認知、注意、作業記憶、動機付け、予測、衝動性などの心理的過程と神経伝達物質が関与している(Biol Psychiatry, 2005)。

現在、日本は第3次薬物乱用期と云われ、薬物乱用者の増加・低年齢化、依存性薬物に関連した薬物事犯の増加などが大きな社会問題になっている。最近の研究により、薬物依存患者の意思決定パターンは正常者と異なることが示唆されており(Biol Psychiatry, 2008)、①安定した小さい利益よりも近い将来の大きな利益を選択する(近視眼的意思決定)、②よりリスクのある選択肢を選ぶ、などの特徴がある。薬物依存患者における意思決定の障害は生体ホメオスタシスの制御機構の変化(Science, 2007)、近い将来の快感に関連する扁桃体を含む衝動的神経回路と遠い将来に関係する思慮的な前頭葉皮質回路のアンバランス(Nat Neurosci, 2005)に基づくと提唱されている。しかし、薬物依存者の意思決定の障害が薬物乱用の原因であるか、あるいは薬物依存の結果として意思決定に障害が生じたのかは不明である。その原因は、意思決定を調べるための小動物を使った感度と特異性の高い簡便な行動試験法がなく、そのために意思決定の神経回路の同定や分子機構の解明、意思決定に対する依存性薬物の影響などを研究することが困難なためである。

2. 研究の目的

本研究では、①意思決定に対する依存性薬物の効果を評価することのできるラットを用いた行動試験法(小動物用ギャンブルテスト)を考案する。②覚せい剤、麻薬、ニコチンなどの依存性薬物の意思決定に対する影響を明らかにする。③c-Fos マッピングと逆行性色素などを用いて、意思決定に関わる神経回路を同定する。④同神経回路の神経活性に対する依存性薬物の効果を調べる。

3. 研究の方法

実験には、摂餌制限した8週齢の雄性 Wistar ラットを使用し、8方向放射状迷路を用いてギャンブルテストを行った。8つのアームのうち1つをローリスク・ローリターン(LL)アーム、1つをハイリスク・ハイリターン(HH)アーム、2つを empty アーム(餌なし)、2つをスタートアームとして使用し、残り2つは使用しなかった。アーム位置は常に固定し、スタートアームのいずれかにラットを置き、LLもしくはHHアーム先端の餌ペレットを摂取するまでを1試行とし、1日16試行を連続して行った。LLアームには、正常餌ペレットを1つ(低報酬)置いたが、16試行中2-8回の一定の割合でランダムにキニン入りペレット1つ(罰)を置いた。一方、HHアームには、キニン入りペレットを1つ置いたが、16試行中2-8回の一定の割合でランダムに複数の餌ペレット(大報酬)を置いた。この時、16試行通してLLとHH両アーム間の総報酬量に差はないようにした。16試行中のHHアーム選択回数(選択率)とemptyアームへの侵入回数を測定した。

Methamphetamine (4 mg/kg) を1日1回、30回皮下投与することで、覚せい剤依存ラットを作製した。コントロール群には saline

を投与した。

ギャンブルテスト終了後、脳をホルマリン固定し、脳切片を作製して c-Fos 染色を行い、ギャンブルテストで活性化される脳領域を同定した。

4. 研究成果

(1) 小動物用ギャンブルテストの開発

HH アームの大報酬(および LL アームの罰)の頻度を 2/16 (12.5%) の確率で訓練したところ、訓練 1 日目の HH アーム選択率は $46 \pm 4\%$ あったが、訓練日数に依存して選択率は低下し、最終的には $9 \pm 1\%$ まで低下した。逆に、LL アーム選択率は最終日には $90.6 \pm 1.4\%$ となった。この時、empty アームへの侵入回数も訓練日数に依存して減少した。また、HH アームの大報酬を 4-8/16 (25%-50%) の確率で訓練した場合、大報酬獲得確率に依存して HH アーム選択率の減少が観察された (Fig. 1)。両アームの総報酬量を 2 倍にすると、HH アームの選択率は有意な差はないが、低くなった。

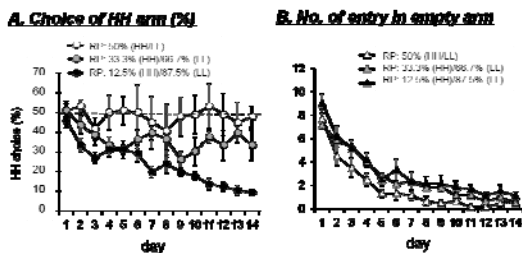


Fig.1 Effect of change in reward probability (RP) in HH and LL arms on the decision-making behavior. A, HH choice. B, No. of entry in empty arm. Values are mean \pm se. (n=8).

(2) 覚せい剤の意思決定に対する効果

覚せい剤を 1 日 1 回 4 mg/kg を 30 回皮下投与することで、覚せい剤依存ラットを作製した。覚せい剤依存ラットの場合、コントロール群と比較して HH アーム選択率が有意に増加したが、empty アームへの侵入回数には差は認められなかった (Fig. 2)。この時、覚せい剤依存ラットの報酬獲得総量は、結果

的にコントロール群に比べ少なかった。

また、ギャンブル試験を行い、HH アーム選択率が減少し、LL アームを選択するようになったラットに覚せい剤を投与すると、HH アームを選択するようになった。

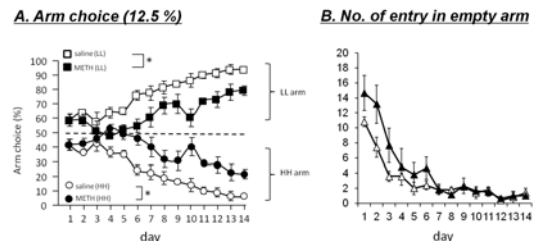


Fig.2 Chronic METH-treated rats show the preference to high risk/high return (HH) arm. A, Arm choice. B, No. of entry in empty arm. Values are mean \pm se. (n=5-6). *p<0.05 vs saline group.

(3) アーム選択に及ぼす報酬予測誤差の影響

次に、アーム選択に及ぼす正の報酬予測誤差 positive reward prediction error (RPE) および負の報酬予測誤差 negative RPE の影響を解析した。Positive RPE の影響は、HH アームにおいて偶々大報酬を獲得したラットが次の trial で HH アームを選択する割合として評価した。Negative RPE の影響は、LL アームにおいて偶々キニン入りペレットを獲得したラットが次の trial で HH アームを選択する割合として評価した。その結果、覚せい剤依存ラットは、positive RPE および negative RPE の何れの報酬予測誤差があっても、次の trial ではコントロール群と比較して有意に HH アームを選択する確率が高くなった (Fig. 3)。

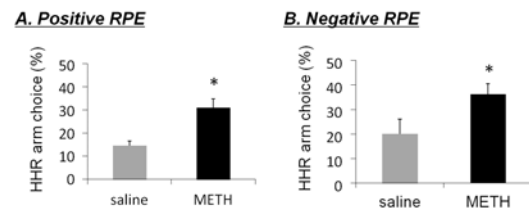


Fig.3 HHR arm choice immediately after the choice with (A) positive RPE and (B) negative RPE.

(4) 意思決定障害に関わる責任部位

c-Fos マッピング法を用いて、意思決定障害に関与する脳領域の特定を行った。意思決定障害を示した覚せい剤依存ラットの島皮質、線条体、側坐核において、c-Fos 陽性細胞数が有意に増加した。眼窩前頭皮質、苔状回、前頭前皮質内側部、前辺縁皮質においては有意な差は見られなかった。c-Fos 陽性細胞の同定と解析に関しては今後の検討課題である。

以上の結果より、本ギャンブルテストにおいて、正常ラットは報酬の獲得確率と報酬価に依存してアームを選択する事が示唆された。ヒトを対象とした IOWA ギャンブルテストにおいて、健常者はリスクや損失を回避し、最終的に報酬を効率良く獲得するための行動を選択すると報告されている。したがって、本研究課題で開発した小動物用ギャンブルテストはげっ歯類の意思決定を解析することができる行動試験法として有用であり、正常ラットの場合、ヒトと同様にリスクや損失を回避し、報酬を効率良く獲得するための行動を選択することが示唆された。一方、覚せい剤依存ラットではハイリスク・ハイリターンを好むことが示された。これは、予期せぬ報酬や罰に対して、過剰な反応（衝動的行動）を示すことによると考えられる。また、この近視眼的意思決定には皮質-線条体経路の異常な活性化が関与する可能性が考えられる。

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 5 件)

- 1 Furukawa-Hibi Y, Alkam T, Nitta A, Matsuyama A, Mizoguchi H, Suzuki K, Moussaoui S, Yu Q-S, Greig NH, Nagai T and Yamada K:

Butyrylcholinesterase inhibitors ameliorate cognitive dysfunction induced by amyloid- β peptide in mice.

Behav Brain Res. 225:222-229, 2011.

doi: 10.1016/j.bbr.2011.07.035.

査読有

- 2 Mizoguchi H, Nakade J, Tachibana M, Ibi D, Someya E, Koike H, Kamei H, Nabeshima T, Itohara S, Takuma K, Sawada M, Sato J and Yamada K: Matrix metalloproteinase-9 contributes to kindled seizure development in pentylenetetrazole-treated mice by converting pro-BDNF to mature BDNF in the hippocampus. **J Neurosci.** 31:12963-12971, 2011. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3118-11.2011.

査読有

- 3 Nakajima A, Kinugasa Y, Torii J, Hishinuma T, Tomioka Y, Yamada K and Yamakuni T: Repeated treatment with nicotine induces phosphorylation of NMDA receptor NR2B subunit in the brain regions involved in behavioral sensitization. **Neurosci. Lett.** 524:133-138, 2012. 査読有

doi: 10.1016/j.neulet.2012.07.022.

- 4 Nagai T, Yu J, Kitahara Y, Nabeshima T and Yamada K: D-serine ameliorates neonatal PolyI:C treatment-induced emotional and cognitive impairments in adult mice. **J. Pharmacol. Sci.** 120: 213-227, 2012. 査読有

doi: 10.1254/jphs.12142FP

- 5 Yun J, Nagai T, Furukawa-Hibi Y, Kuroda K, Kaibuchi K, Greenberg ME, and Yamada K: Neuronal PAS domain

domain protein 4 (Npas4) regulates neurite outgrowth and phosphorylation of synapsin I. **J Bio Chem.** 288: 2655-2664, 2013.

doi: 10.1074/jbc.M112.413310. 査読有

〔学会発表〕 (計 3 件)

1. 溝口博之、山田清文. 第 35 回日本神経科学大会 (名古屋 名古屋国際会議場 2012.9.18-21).
2. Mizoguchi H, Yamada K. 2012 ISBRA World congress (札幌 札幌コンベンションセンター 2012.9.9-12).
3. 山田清文、溝口博之. 平成 24 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会 (札幌 札幌コンベンションセンター 2012.9.7-9).

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.med.nagoya-u.ac.jp/pharmacy/02/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山田 清文 (YAMADA KIYOFUMI)
名古屋大学・医学部附属病院 教授
研究者番号: 30303639

(2) 研究分担者

研究分担者なし

(3) 連携研究者

溝口 博之 (MIZOGUCHI HIROYUKI)
名古屋大学・環境医学研究所 助教
研究者番号: 70402568