

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 17 日現在

機関番号：34417

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25780449

研究課題名(和文) 学習に関する視床下部外側野の多様な報酬情報表現の解読

研究課題名(英文) Multiple reward signals for learning in the primate lateral hypothalamic area

研究代表者

則武 厚 (Noritake, Atsushi)

関西医科大学・医学部・助教

研究者番号：80407684

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：我々は試行錯誤を通じ、多様な環境へ適応する能力を有している。この適応学習の成立には、様々な報酬情報を脳内で表現する必要がある。これまでの学習理論は、主に中脳ドーパミン細胞による報酬予測誤差と呼ばれる実際と予測した報酬の誤差の信号についてであり、生理学的にその他の報酬情報表現についての研究は不十分であった。そこで本研究では、視床下部外側野に着目した。結果、視床下部外側野において報酬予測誤差様信号に加え、報酬の不確実性、無報酬予測情報が表現されていることを発見した。これら視床下部外側野における多様な報酬情報表現は、多様な環境への適応・学習に重要な役割を果たすことが考えられる。

研究成果の概要(英文)：Animals including human beings can adapt to diversified environments through trial-and-error learning. To achieve this, the brain should code multiple reward signals. However, conventional learning theories have been based on investigations of the reward prediction error (RPE) signal, which is the discrepancy between the actual and predicted rewards, coded by midbrain dopamine neurons. It remains elusive where and how other reward signals such as reward uncertainty and non-reward prediction signals are represented in the brain. In this study, we investigated signals coded in the lateral hypothalamic area (LHA) which has reciprocal connections with the midbrain areas containing dopamine neurons. We found that neurons in the LHA code 1) RPE-like signals, 2) reward uncertainty signals, and/or 3) non-reward prediction signals. These multiple reward signals may play important roles for learning to adapt in diversified environments.

研究分野：システム生理 実験心理

キーワード：視床下部外側野 学習 報酬 ドーパミン

1. 研究開始当初の背景

我々は試行錯誤を通じ、多様な環境へ適応する能力を有している。この適応学習の成立には、多様な報酬情報を脳内で表現し、効率的に取捨選択することが必要であろう。そのような報酬情報の一つに、中脳ドパミン細胞が表現する報酬予測誤差信号があるが、その計算過程は現在も明らかではない。またその他の報酬情報、例えば無報酬情報や報酬の不確実性などの情報が、脳内のどの部位に、そしてどのように脳内で表現されているのかも明らかでなかった。

2. 研究の目的

そこで本研究では、ドパミン細胞へ投射する部位の一つである視床下部外側野に注目し、報酬予測誤差信号が視床下部外側野由来の報酬情報に基づき生成されるという仮説を神経生理学的手法により検証した。さらに、リスク下の意思決定を左右する報酬確信度や無報酬予測信号が表現されているかを検証することも目的とした。これにより、視床下部外側野が多様な環境へと適応し得る報酬情報の集積部位としての可能性を検討した(図1)。

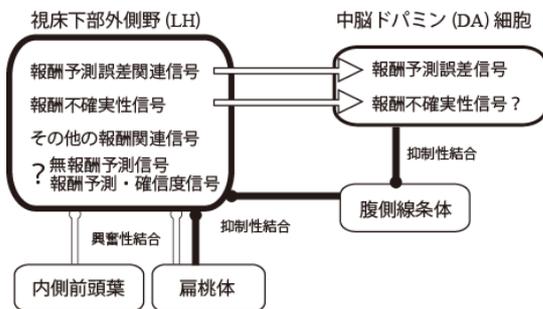


図1. 研究目的

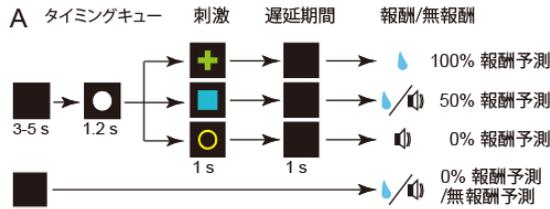
3. 研究の方法

視床下部外側野 (lateral hypothalamus, LH) において、報酬予測誤差・またはそれ以外の信号がどのように表現されているか、を検証するため、報酬確率を操作した古典的条件づけ課題を行っている間、2頭のサル視床下部外側野における単一細胞外記録を行い、その部位における報酬情報表現を確認した。また1頭のサルの中脳からドパミン (dopamine, DA) 細胞の表現する報酬予測誤差信号も記録し、その相違を調べた。

(1) 古典的条件づけ課題において、報酬予測の程度を操作するため、3つの異なる視覚刺激を用いる (Cued trials, CS)。それぞれ報酬がもらえる確率が100, 50, 0%の刺激を用意し、そのうちの1つを1試行内に提示する。又、何も提示されず突然全く予測できない報酬を与える試行 (Uncued trials, US) もランダムに挿入される。この試行によって、報酬予測誤差の程度が操作可能となる(図2A)。このような課題を遂行中のサル LH の細胞の CS 応答・Trace 応答・US 応答を単一細胞外

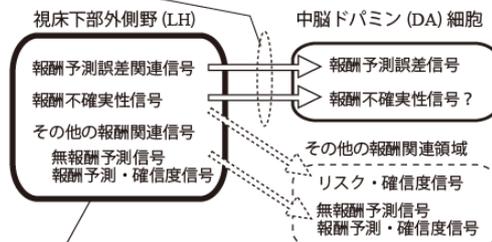
記録にて調べることによって、報酬予測誤差信号が LH 由来の報酬情報に基づき生成されるという仮説を検証した。さらに、リスク下の意思決定を左右する報酬確信度や無報酬予測信号が表現されているかを検証した(図2B. Q1 step1)。

(2) また、視床下部外側 (LH) の細胞活動がドパミン(DA) 活動に寄与しているかを確認するため、DA 細胞に投射している LH 細胞を電気生理学的手法にて確定し、その細胞活動を同定することを試みた。これらの手法にて LH →DA 信号の興奮・抑制結合を確認した(図2B. Q2 step2)。



B Q2. (step 2)

LH 細胞活動は DA 細胞活動に寄与しているか?



Q1. (step 1)

報酬予測誤差やそれ以外の信号強度・生成タイミングが LH でどのように表現されているか?

図2. 研究計画と各ステップの目標

4. 研究成果

サル2頭のLH、および1頭の中脳 DA 細胞から単一細胞外記録を行ったところ、LH において、2頭のサルから同様のタイプの応答を示す細胞が記録された。

(1) Step 1. 古典的条件づけの各イベントの LH 応答

CS 応答において、報酬確率が高いほど強く応答する細胞群(図3左)と報酬確率が低いほど強く応答する細胞群(無報酬予測信号)をほぼ同数発見した(図3右)。

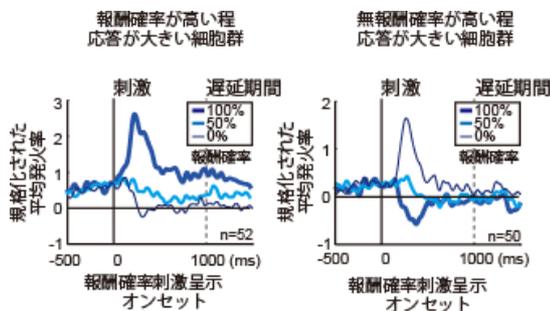


図3. 報酬確率による応答パターン

また、US(報酬)時に予測の程度通りに報

酬がきたときほど強く反応する細胞群 (図 4A 左) と、予想の程度に反して報酬がきたときほど強く反応する (報酬予測誤差) の細胞群 (図 4A 右) を同数確認した。さらに、報酬が来るまでの遅延期間において、報酬が来るか来ないかという不確実な状況で興奮・抑制応答を示す細胞群を発見した (図 4B)。また DA 細胞からは従来報告されている応答パターンを確認できた。

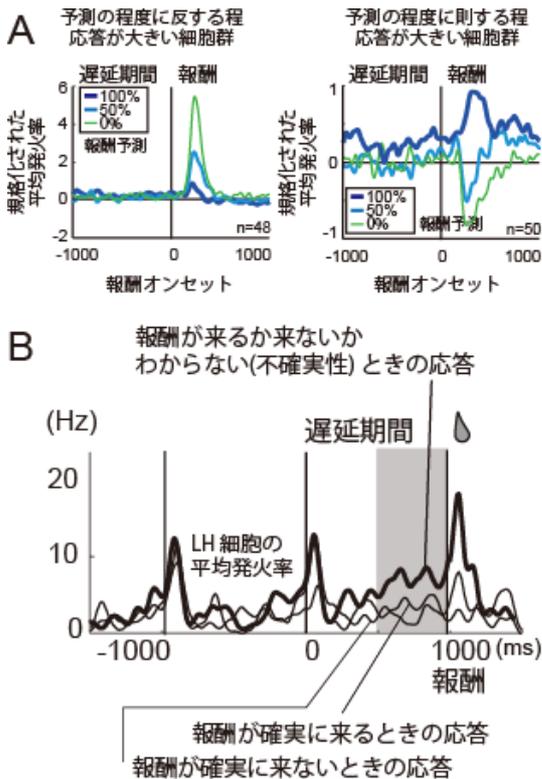


図 4. 報酬時及び遅延期間の応答

予測の程度に則して報酬がきたときほど強く反応する細胞群や 報酬不確実性の活動は、視床下部外側野においてこれまで報告がなく、本研究で初めての報告となる。

(2) Step 2. DA 細胞への直接投射を持つ細胞 LH の情報表現

さらに、中脳 DA 細胞へ直接投射を持つ LH 細胞がどのような情報を送っているかを明らかにするために、Antidromic 法を用いた電気生理実験を行った。しかし実験の最中にサル体調が崩れたため断念した。結果、期間内において、LH からどのような報酬情報が DA に伝達されるかは同定できなかった。また同様の理由により薬理学的操作実験も断念せざるを得なかった。

これら二頭の個体において同様の結果が得られたことは、仮説通り視床下部外側野が報酬予測誤差のみならず多様な環境へと適応しうる報酬上法の集積部位としての可能性を強く示唆している。各結果について学会にて報告し、一部論文としてまとめた。さらに詳細な結果を報告すべく、数報の論文を現在執筆中である。

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 3 件)

1. 則武 厚, 磯田 昌岐, 社会的階層と集団サイズ, 生体の科学, 査読無, vol. 66 (1), 2015, pp 73-74.

2. 中村 加枝, 林 和子, 則武 厚, 意思決定・行動選択の神経科学, セロトニンと意思決定, Clinical Neuroscience, 査読有, vol. 3, 2014, pp 55-57.

3. Masaki Isoda & Atsushi Noritake, What makes the dorsomedial frontal cortex active during reading the mental states of others? Front Neurosci, 2013, vol. 7 (232) <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2013.00232>

[学会発表](計 6 件)

1. Atsushi Noritake & Kae Nakamura, Neurons in the lateral hypothalamic area of cynomolgus monkeys may provide precursor signals for midbrain dopaminergic neurons in reward processing, The 74th Annual Meeting of the Japanese Society for Animal Psychology., 2014.7.19, 犬山国際観光センターフロイデ (愛知県犬山市松本町4丁目2).

2. Masaki Isoda & Atsushi Noritake, Social reward valuation in the macaque. I. Design of a behavioral paradigm, Society for Neuroscience Annual Meeting. 2014.11.17. Washington DC, USA.

3. Atsushi Noritake & Masaki Isoda, Social reward valuation in the macaque. II. Role for dorsomedial prefrontal cells, Society for Neuroscience Annual Meeting. 2014.11.17. Washington DC, USA.

4. Atsushi Noritake & Masaki Isoda, Role of primate dorsomedial prefrontal cells in social reward valuation, Vision, Memory, Thought: How Cognition Emerges from Neural Network, 2014.12.6-7. 東京大学伊藤国際学術研究センター (東京都文京区本郷 7-3-1)

5. Atsushi Noritake & Kae Nakamura, Inclusion of an aversive option in the task attenuates responses to the conditioned and unconditioned stimuli in the primate lateral hypothalamic area, The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Neuroscience, 2013.6.22. 国立京都国際会館 (京都府京都市左京区宝ヶ池)

6. Atsushi Noritake & Kae Nakamura, Modulation of responses to the conditioned and unconditioned stimuli in the primate

lateral hypothalamic area by an aversive option in Pavlovian conditioning. Society for Neuroscience Annual Meeting, 2013.11.10. San Diego, USA.

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.kmu.ac.jp/medical/2671t8000003zyf.html>

<http://www3.kmu.ac.jp/psl2/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

則武 厚 (NORITAKE, Atsushi)
関西医科大学 医学部 助教
研究者番号：80407684

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：