

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26282221

研究課題名(和文) コスト・ベネフィット比較に基づく意欲制御の神経機構

研究課題名(英文) Neural mechanism of cost-benefit based controlling motivation

研究代表者

南本 敬史 (Minamimoto, Takafumi)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所 脳機能イメージング研究部・チームリーダー(定常)

研究者番号：50506813

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,700,000円

研究成果の概要(和文)：背外側前頭前野から神経投射を受ける背側尾状核は、遅延報酬割引で計算される「時間待ちのコスト」に基づく意欲調節に、前帯状皮質や前頭眼窩野から投射をつける吻内側尾状核は報酬価値に基づく意欲調節に、そして側坐核、特に前部において、労働などのコスト-ベネフィットに基づく意欲調節にそれぞれ関与することが示された。このように線条体のサブ領域は、神経情報を受け取る大脳皮質領域と密接に関連し、コスト-ベネフィットに基づく意欲調節において特異的に関与することが示唆される。

研究成果の概要(英文)：In this research we obtained three findings: 1) the dorsal caudate that receives innervation from the dorsolateral prefrontal cortex, is involved in controlling motivation based on temporal-discounting; 2) the rostromedial caudate that receives innervation mainly from the anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex, is involved in controlling motivation based on reward value; 3) the nucleus accumbens, especially its anterior portion, is involved in controlling motivation based on cost-benefit balance.

研究分野：神経科学

キーワード：意思決定 サル 遅延報酬割引 DREADDs

1. 研究開始当初の背景

行動を実行すべきか否かの判断は、行動の結果得られる報酬価値（ベネフィット）と目的到達までに費やされるコストとの比較に依存している。このコスト-ベネフィット比較による行動発現の制御は、人の適応的な振る舞いを規定し、その障害は「すべての行動が億劫になる」など、うつなどの精神疾患にみられる行動異常を引き起こす。コスト-ベネフィットによる行動決定は、コストによる報酬価値割引という単純な数式で説明できることが知られている。例えば、時間待ちのコストは、価値が待ち時間の双曲線関数で割り引かれる「遅延報酬割引」というモデルが提唱され、前頭前野背外側部とその神経投射を受ける尾状核が行動決定にかかわることが示唆されている。一方、労働コストについては、前帯状皮質がその情報処理に関わること、解剖学的に投射関係がある前帯状皮質と線条体腹側部において、ドーパミンが労働コスト-ベネフィットに基づく意思決定に関与することが知られている。これらの神経機構の理解は、精神疾患の行動障害の理解につながり、社会的にも意義深いと考えられる。ヒトと解剖学的に相同性の高いサルをモデルとした研究において、例えば、従来「腹側線条体」として一括りにされている、側坐核や尾状核などの領域について、投射関係に基づいた線条体サブ領域の区別と、その部位依存的な貢献が明確でない。

研究代表者らはこれまでに、サルを対象として、単純な行動を要求し、複数の報酬量条件、労働/遅延コストがある条件における行動を実行する/しないという判断が、報酬量や遅延報酬割引、労働報酬割引で数理的に説明できることを示した (Minamimoto ら 2009, 2012)。これらの行動課題を用いることで数理モデルを用いた定量的記述が可能となる。

2. 研究の目的

本研究は、コスト-ベネフィット比較に基づく行動意欲の制御の神経回路とその仕組みの解明を目指す。特に労働コストに選択的に関わる前帯状皮質の投射先である線条体領域を、吻内側尾状核、側坐核の前部・後部に分類し、これらサブ領域における貢献を特定する。また、時間待ちコスト（遅延報酬割引）に関連する前頭前野背外側部の神経投射を受ける背側尾状核における、コスト情報処理と遅延に基づく行動制御の貢献を明らかにする。また、げっ歯類では広く利用されている化学遺伝学手法 DREADDs を霊長類に先駆的に導入することも試みる。

3. 研究の方法

(1) 側坐核の部位依存的な役割の特定

2頭のマカクサルを対象に視覚刺激と価値との連合をもとにした報酬獲得行動を訓練し、頭部に固定具とチャンバーを装着する手

術をおこなった。側坐核のターゲット部位にカニューレを挿入し、GABA_A受容体アゴニスト (Muscimol) を局所注入し、報酬獲得行動の変化を調べた。(図1)

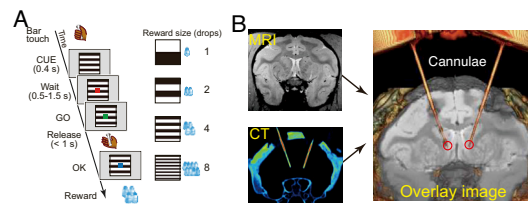


図1. 実験手法。(A) 報酬量課題。(B) イメージングによる薬剤注入位置の特定

(2) 吻内側尾状核の役割の特定

化学遺伝学的手法の一つ DREADDs を利用した局所脳活動制御技術と、独自に開発した非侵襲的に DREADD 受容体の発現を確認できる PET イメージング法の融合技術 (Ji ら 2016; 論文②) を用いる。3頭のマカクザルの吻内側尾状核に神経細胞特異的に抑制性 DREADD (hM4Di) を発現するウイルスベクターを注入し、発現位置を PET で確認する。報酬量に基づく意欲制御課題、および時間待ちと仕事量の2つのコストに基づく行動決定課題を学習させ、活性化薬 CNO (3 mg/kg, iv) を投与することにより、hM4Di を発現する神経細胞の活動を一過性に不活化させ、行動課題遂行における影響を特定した (図2)。

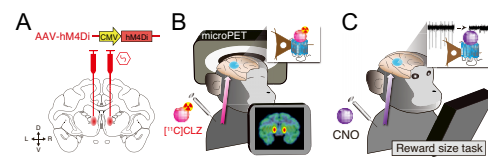


図2. 抑制性 DREADD (hM4Di) の導入と可視化による吻内側尾状核の不活性化。(A) hM4Di 発現 AAV ベクターと吻内側尾状核を標的としたベクター注入位置。(B) [¹¹C]CLZ を用いた発現イメージングの概要図。(C) CNO 投与による hM4Di 発現細胞の不活性化の概略図。

(3) 背側尾状核の役割の特定

1頭のマカクザルに報酬量課題と遅延価値報酬に基づく行動決定課題を学習させる。両側の背側尾状核を標的として、Muscimol を局所注入し行動課題遂行における影響を特定した。手法については、(1)に習う。

4. 研究成果

(1) コスト-ベネフィット判断における側坐核の部位特異的な役割

報酬価値に基づく行動課題遂行中のサル側坐核の活動を阻害することで、コスト-ベネフィット判断への側坐核の役割を調べた。側坐核前部を阻害した条件において、コスト・ベネフィットのバランス点がシフトし、コストによる報酬価値割引が減少する形で行動意欲制御が亢進する（意欲が向上する）変化が生じた。一方、側坐核後部を抑制した場合、報酬量によらず報酬獲得行動が障害される

ことが繰り返し確認された。これらの結果より、側坐核の領域特異的にコスト-ベネフィット判断が実行されて、側坐核前部はコストの見積、後部はそれによる行動制御に強く関与することを示唆する (図3; 学会発表⑧)。

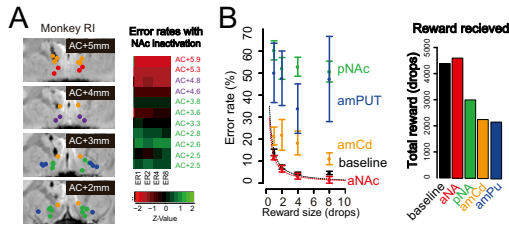


図3. 部位依存的な抑制効果。(A) 注入位置ごとのエラー率変化。構造MRIにCTで特定した注入位置をプロットしている(左)。側坐核の注入位置ごとの平均のエラー率を標準化し、カラースケールで表示した(右)。(B) 側坐核前部を不活性化することにより、エラー率が下がり、総獲得報酬量が増加する一方、後部を賦活化すると報酬量によらずエラー率が上昇することが確認された。aNAc: 側坐核前部、pNAc: 側坐核後部、amPUT: 吻内側被殻、amCd: 吻内側尾状核

(2) 吻内側尾状核: 報酬価値評価に基づく意欲調節に関与

化学遺伝学手法 DREADDs を使い、前帯状皮質や前頭眼窩野から神経投射をうける線条体領域である吻内側尾状核のコスト・ベネフィット比較への関与を調べた。サル(N=3)についてPETを用いて両側の吻内側尾状核に抑制性 DREADD である hm4Di を発現することを確認した。これらの個体にCNOを投与して神経活動を抑制したところ、報酬量に基づく行動決定が特異的に障害されることが繰り返し確認され、特に報酬量の相対的、絶対的な感受性が低下することがわかった (Nagai ら 2016; 図4 AB; 論文①)。

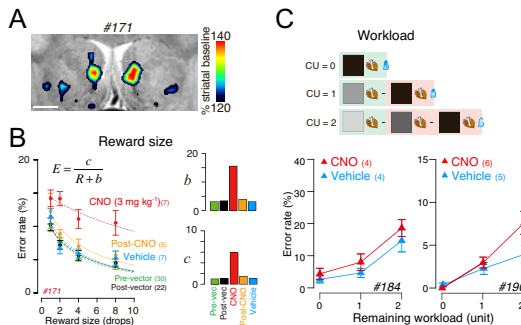


図4. DREADDによる吻内側尾状核不活性化の影響。(A) hm4Di-DREADD発現のPETイメージング。両側の吻内側尾状核において高いシグナルが見られhm4Diが発現していることがわかる。(B) DREADD-CNOシステムによる吻内側尾状核賦活化が及ぼす報酬量課題遂行の影響。CNO投与後、エラーが優位に増大し、1、2滴のコントラストが消失し、また8滴のエラーが大きく増大した。一方、溶媒投与時などコントロール条件では影響は見受けられなかった。この効果を数理モデルを用いて解析したところ、相対的・絶対的な報酬量感受性に関係するパラメータ(それぞれb、c)が大きく変わることによって定量化された。(C) 報酬までに至る労働量を変化させた課題において、2頭に共通する優位な変化は見受けられなかった。

一方、時間待ちと仕事量の2つのコストに基づく行動決定においては、一貫した吻内側尾状核の神経活動抑制の影響が見られなかった (図4C)。

これらの結果より、吻内側尾状核は報酬量など価値に基づく意欲制御に必須の役割を果たすものの、コスト-ベネフィット判断への関与は限定的であることが示唆された。

(3) 背側尾状核: 遅延報酬割引特異的な貢献

遅延報酬割引に基づく行動決定を行う課題遂行中の背側尾状核の活動を阻害することで、コスト-ベネフィット判断への役割を調べた。この領域の神経細胞活動は、遅延報酬割引を表現することを確認している。コントロール条件においては、報酬価値が双曲線関数で割引かれるモデルで説明できるエラーと価値、報酬遅延との関係が、両側の活動阻害により障害されることがわかった。一方、遅延時間のみ、報酬量の影響は正常であった。このことから、背側尾状核は、遅延報酬割引に基づく意欲制御に必須の役割を果たすことが示唆された (図5; 学会発表⑦)。

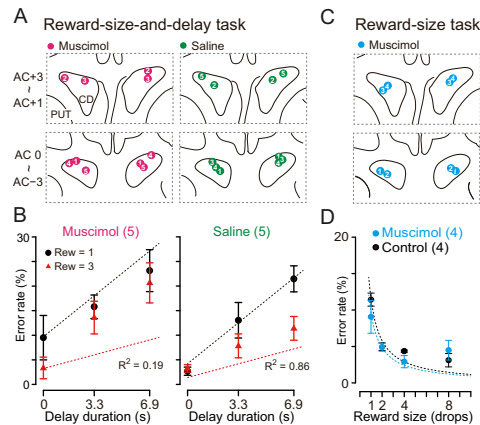


図5. 背側尾状核抑制による遅延報酬価値の情報処理障害。(A, C) Muscimol 注入位置。(B) 遅延報酬割引に基づく行動における背側尾状核抑制の影響。コントロールの生理食塩水注入時において、エラー率(E)が遅延(D)と価値(R)により関係式 $E = (1+kD)/aR$ で説明できる。一方、背側尾状核抑制により、エラー率が報酬遅延と報酬量それぞれの影響の線形和で説明できるパターンに変化した。(D) 報酬量課題における背側尾状核抑制の影響。報酬量に基づく意欲制御には影響がない。

以上の結果より、背外側前頭前野から神経投射を受ける背側尾状核は、遅延報酬割引で計算される「時間待ちのコスト」に基づく意欲制御に、前帯状皮質や前頭眼窩野から投射をうける吻内側尾状核は報酬価値に基づく意欲制御に、そして内側前頭前野から投射を受ける側坐核、特に前部において、労働などのコスト-ベネフィットに基づく意欲制御にそれぞれ関与することが示された。このようにコスト-ベネフィットに基づく意欲制御において線条体のサブ領域は、神経情報を受け取る大脳皮質領域に密接に関連し、特異的に関与することが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 2 件)

- ① Nagai Y, Kikuchi E, Lerchner W, Inoue KI, Ji B, Eldridge MAG, Kaneko H, Kimura Y, Oh-Nishi A, Hori Y, Kato Y, Hirabayashi T, Fujimoto A, Kumata K, Zhang MR, Aoki I, Suhara T, Higuchi M, Takada M, Richmond BJ, Minamimoto T*. PET imaging-guided chemogenetic silencing reveals a critical role of primate rostromedial caudate in reward evaluation. *Nat Commun.* 7: 13605 (2016)
- ② Ji B, Kaneko H, Minamimoto T, Inoue H, Takeuchi H, Kumata K, Zhang MR, Aoki I, Seki C, Ono M, Tokunaga M, Tsukamoto S, Tanabe K, Shin RM, Minamihisamatsu T, Kito S, Richmond BJ, Suhara T, Higuchi M. DREADD-expressing neurons in living brain and their application to implantation of iPSC-derived neuroprogenitors. *J Neurosci.* 36(45):11544-11558 (2016)

[学会発表] (計 8 件)

- ① Minamimoto T. PET imaging-guided chemogenetic manipulation of reward-related circuits in monkeys. *Advances in Brain Neuromodulation Roma, 2018. 2. 12-13, (2018)*
- ② 南本 敬史. 新規 DREADD アゴニストによるサル脳回路操作とイメージング
京都大学霊長類研究所 共同利用研究会
犬山 2018. 2. 24 (2018)
- ③ 南本敬史. 化学遺伝学イメージングによるサル脳科学研究の展開 平成 28 年度京都大学霊長類研究所共同利用研究会 霊長類研究所 2017. 3. 17-18 (2017)
- ④ Minamimoto T. PET imaging-guided chemogenetic modification of reward-related circuits in monkeys. BRAIN2017 Symposium on "Neuronal Modulation and In Vivo Imaging - Tools to Dissect the Living Brain"
Berlin 2017. 4. 1 (2017)
- ⑤ 南本敬史. PET イメージングと化学遺伝学的手法の融合によるサル脳科学研究の展開 平成 27 年度 京都大学霊長類研究所共同利用研究会「霊長類脳科学の新しい展開とゲノム科学との融合」 京都大学 霊長類研究所 2016. 3. 11 (2016)

- ⑥ Minamimoto T. PET imaging of DREADDs in monkeys. What is needed to harness chemogenetics for the treatment of human brain disorders? *The Banbury Center, Cold Spring Harbor Laboratory 2015. 10. 4-7 (2015)*
- ⑦ Hori Y, Kikuchi E, Nagai Y, Suhara T, Richmond BJ, Minamimoto T. Single neurons code temporally discounted value for formulation of goal-directed decision in caudate nucleus. *International Symposium on Prediction and Decision Making 2015, Tokyo (2015)*
- ⑧ Kikuchi E, Hori Y, Nagai Y, Suhara T, Samejima K, Minamimoto T. Region-specific effects of bilateral inactivation of limbic striatum on reward-related behavior in monkeys. *日本神経科学学会 (2015)*

[その他]

量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 システム神経回路研究チーム HP
http://www.nirs.qst.go.jp/seika/brain/team/system_09.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

南本 敬史 (Minamimoto, Takafumi)
量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所・脳機能イメージング研究部・チームリーダー
研究者番号：50506813

(3) 連携研究者

堀 由紀子 (HORI, Yukiko)
量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所・脳機能イメージング研究部・研究員
研究者番号：30433246

永井 裕司 (NAGAI, Yuji)
量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所・脳機能イメージング研究部・研究員
研究者番号：20415409

(4) 研究協力者

菊池 瑛理佳 (KIKUCHI, Erika)