

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 25 日現在

機関番号：32639

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2011～2015

課題番号：23120010

研究課題名（和文）予測と意思決定の大脳基底核と扁桃体の神経回路基盤

研究課題名（英文）Neuronal basis of prediction and decision in the basal ganglia and amygdala.

研究代表者

木村 實（KIMURA, Minoru）

玉川大学・脳科学研究所・教授

研究者番号：40118451

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 66,700,000 円

研究成果の概要（和文）：以下の成果を得て論文発表した。

1. 日本ザルが自己と他者の報酬履歴をもとに価値の高い選択肢を選ぶこと。2. 中脳ドーパミン細胞と背側線条体細胞が、将来得られる複数回の総報酬量を予測すること、行動結果の良し悪しを評価すること。3. 視床正中中心（CM）核が、行動バイアス、動機づけ、想定外の課題の進行の検出などの機能を担うこと。4. ヒトの側坐核と扁桃体の脳活動が自己と他者の報酬の不平等を表現すること。

研究成果の概要（英文）：We made new findings about neuronal basis of prediction and decision by conducting animal experiments and functional brain imaging of human subjects.

1. Japanese monkeys are able to make optimal decisions based on reward histories of their own as well as another monkey sitting side by side. 2. Activity of midbrain dopamine neurons and neurons in the striatum evaluate whether decision and action are rewarded or not and predict multiple future rewards through multi-step actions toward a goal. 3. Neurons in the centromedian (CM) nucleus of thalamus encode response bias to large-reward action, binding of response bias into action and unexpected change of behavioral state. 4. Activity of human amygdala and accumbens represents inequity in monetary resources delivered between oneself and another person.

研究分野：神経生理学

キーワード：神経科学 生理学 意思決定 大脳基底核 扁桃体

1. 研究開始当初の背景

意思決定の脳科学基盤は、経験をとおりて対象や行動の報酬・嫌悪の価値を予測・推定することであり、この過程には大脳皮質と大脳基底核が主要な役割を担う。第二は、中脳ドーパミン系と線条体が過去の行動と報酬の履歴に基づいて将来の報酬予測を最適化することによって行動選択をされると考えられている。木村らは、いずれの仕組みの理解にも重要な貢献をしてきた (Satoh et al., 2003; Samejima et al., 2005; Minamimoto et al., 2005; Yamada et al., 2007; Hori et al., 2009; Inokawa et al., 2010; Muranishi et al., 2011)。一方、これらの一般的な理解は行動と学習の神経回路メカニズムの解明には不十分であり、中脳ドーパミン(DA)系、視床線条体系、そして線条体内の情報統合を明らかにする研究が必須であり、また強化学習の大脳基底核モデルの見直しが必要となった。更に他者のいる社会的環境での意思決定における扁桃体、DA系や線条体の役割を明らかにすることが重要である。

2. 研究の目的

本研究課題では、個人が動機づけや注意、過去の行動と報酬の履歴に基づいて意思決定し、また社会的な文脈で意思決定する神経基盤を明らかにすることを目指す。DA系、視床線条体系と線条体に焦点を当てた動物実験とヒトの扁桃体・線条体系を対象に脳機能イメージングを行い、意思決定の計算論過程の解明をめざす。

3. 研究の方法

(1) 複数(2頭)の日本ザルが同時に参加する意思決定課題での行動実験：手を使った意思決定・行動選択課題を行わせた。その際、自分と他者への報酬を定量的に制御した。この行動課題に参加する実施者と観察者の行動反応時間、眼球運動、予期的な報酬・懲罰探索を定量的に測定することによって、自分と他者の意思決定とその評価、報酬をどのように受け止めているかを調べた。

(2) 試行錯誤を繰り返して長期的な目標に到達する行動課題を実行中のサルのDA細胞と背側線条体細胞の放電を記録・解析した。

(3) 社会的な意思決定における大脳基底核と扁桃体系の計算過程を明らかにするために、ヒトの脳機能イメージングと行動解析を行った。

4. 研究成果

(1) ヒトの社会的意思決定における扁桃体、腹側線条体系の関与における知見を基に、サルを対象とする神経生理学研究によって神経回路基盤を明らかにするために、意思決定を2頭のサルが同時に、協調しながら行う課題を学習させた。相手の動物が行う意思決定を過去の自己と他者の報酬履歴から推定し

て、自己の意思決定に反映させることを行動分析から確認した。つまり、他者の存在下で自己の報酬履歴をもとに価値の高い選択肢を選ぶことを確認した(図1、学会発表7)。



図1 2頭の日本ザルが自己と他者の報酬履歴をもとに意思決定する行動課題と行動パラメータの定量的な解析

なお、この研究項目は、当初計画でデザインした通りにサルが行動課題を学習することはかなり困難であることが判明した。複数回の試行錯誤によって目標までに複数の報酬を得る課題を、自己の報酬履歴から最適な選択を見つけ出すことはできるが、他者の試行を観察しながら予測して自分も意思決定と行動選択をすることが、実験者の見積み以上に難しいことであった。もう一つは、サルが他者と眼が合うことを大変嫌うことであり、顔の表情が見えない状況で課題を実行することによって他者の報酬履歴を考慮した予測と行動選択が可能になった。このことによって、研究が次のステップに進むことができた。さらに、意思決定において情動が大きく関与することを組み込んだ意思決定課題を用いる研究へと新しい展開ができたことが予想外の収穫であった。

(2) 意思決定における DA 細胞と背側線条体の神経回路基盤：大脳基底核が、複数ステップで得られる長期的な将来報酬の予測とその誤差の情報に担うかどうかを調べた。複数回の報酬を得るために行動選択課題を実行中の日本ザルの DA 細胞と背側線条体細胞の活動を記録した。古典的条件付け課題では視覚条件刺激の報酬確率、すなわち目先の報酬価値(確率)を反映する活動を示した。しかし、将来の目標を目指して複数回の選択を行い、複数回の報酬を得る課題では、DA細胞と背側線条体細胞のいずれも、将来期待される報酬を割引くけれど、将来得られると予測される複数回の総報酬量を定量的に反映する活動をすることが明らかになった(発表論文 1、5、7、8、学会発表1)。

(3) ヒトの社会的意思決定における扁桃体 - 線条体系の役割：自己と他者への資源の分配に際して不平等を嫌う程度の指標となる Social Value Orientation(SVO)がトップダウンな戦略的思考とどのように統合されヒトの社会的意思決定が行われるメカニズムを調べた。自分と他者の報酬を考慮する prosocial グループは拒否率が低く、自らの報酬のみを気にする individualist グループは拒否率が高かった。この両グループの側坐核と扁桃体の脳活動は、自分の報酬と他者の報酬の差を表現した。これらの観察は社会的な意思決定において扁桃体 側坐核系が重要な役割を果たすことを示唆する(発表論文3)。

(4) 報酬に基づく意思決定と行動制御における視床 CM 核 線条体系神経回路基盤:(脳幹)網様体賦活系と大脳基底核から投射を受けるサルの視床正中中心(CM)核の行動、学習における役割を調べた。視覚の指示によって大きな報酬または小さな報酬を得る行動課題で、行動バイアス、行動への動機づけ、想定外の課題の進行の検出などの機能に關与する CM 核神経細胞を見出した。CM 核が、意思決定と行動制御、学習の場面において、多くの情報の中から「自分が」重要であると判断する刺激や行動の処理を促進する機能をもつという強い証拠を得た(発表論文2、9、学会発表1、2、3)。

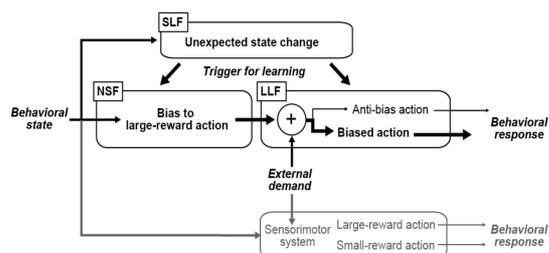


図2 サルの視床正中中心(CM)核の行動、学習における役割のモデル(Yamanaka et al., 投稿中)

(5) 脳内報酬系の異常機能としてのアルコール依存におけるドーパミン・セロトニン系の役割：アルコール依存モデルマウスを作成した。自発アルコール摂取行動が増加すると共に、側坐核、背側線条体、背側縫線核、海馬、外側視床下部の5-HT2C受容体mRNA発現と背側縫線核の5-HT2A受容体mRNA発現が増加した。アルコール吸引後5-HT2C拮抗薬SB 242084を腹腔投与すると、アルコール行動の増加が用量依存的に抑制された(発表論文6)。また5-HT2C受容体のRNA編集の有意な変化が認められた。したがって、アルコール依存状

態では、新しいタンパク質合成を含む5-HT2C受容体の機能亢進が生じており、縫線核セロトニン系の機能低下が補完されることが示唆された(発表論文4、6)。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計9件)

- (1) Yamada H, Inokawa H, Hori Y, Pan X, Matsuzaki R, Nakamura K, Samejima K, Shidara M, Kimura M, Sakagami M, Minamimoto T. (2016). Characteristics of fast-spiking neurons in the striatum of behaving monkeys. *Neuroscience Research*, 105, 2-18. doi: 10.1016/j.neures.2015.10.003. 査読有
- (2) Minamimoto T, Hori Y, Yamanaka K, Kimura M. (2014). Neural signal for counteracting pre-action bias in the centromedian thalamic nucleus. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8(3), doi:10.3389/fnsys.2014.00003. 査読有
- (3) Haruno M, Kimura M, Frith CD. (2014). Activity in the nucleus accumbens and amygdala underlies individual differences in prosocial and individualistic economic choices. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 26(8), 1861-1870. doi: 10.1162/jocn_a_00589. 査読有
- (4) Watanabe Y, Yoshimoto K, Tatebe H, Kita M, Nishikura K, Kimura M, Tanaka M. (2014). Enhancement of alcohol drinking in mice depends on alterations in RNA editing of serotonin 2C receptors. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(5), 739-751. doi: 10.1017/S1461145713001545. 査読有
- (5) Yamada H, Inokawa H, Matsumoto N, Ueda Y, Enomoto K, Kimura M. (2013). Coding of the long-term value of multiple future rewards in the primate striatum. *Journal of Neurophysiology*, 109, 1140-1151. doi: 10.1152/jn.00289.2012. 査読有
- (6) Yoshimoto K, Watanabe Y, Tanaka M, Kimura M. (2012). Serotonin2C receptors in the nucleus accumbens are involved in enhanced alcohol-drinking behavior. *European Journal of Neuroscience* 35(8), 1368-1380. doi: 10.1111/j.1460-9568.2012.08037.x. 査読有
- (7) Enomoto K, Matsumoto N, Nakai S, Satoh T, Sato TK, Ueda Y, Inokawa H, Haruno M, Kimura M. (2011). Dopamine neurons learn to encode the long-term value of multiple

future rewards. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108(37), 15462-15467. doi: 10.1073/pnas.1014457108.査読有

- (8) Yamada H, Inokawa H, Matsumoto N, Ueda Y, Kimura M.(2011). Neuronal basis for evaluating selected action in the primate striatum. *European Journal of Neuroscience*, 34(3), 489-506. doi:10.1111/j.1460-9568.2011.07771.x.査読有
- (9) Smith Y, Surmeier DJ, Redgrave P, Kimura M. (2011). Thalamic contributions to basal ganglia-related behavioral switching and reinforcement. *Journal of Neuroscience*, 31(45),16102-16106. doi:10.1523/JNEUROSCI.4634-11.2011.査読有

〔学会発表〕(計 29 件)

- (1) Minoru Kimura, Roles of nigrostriate and thalamostriate systems in motivation and learning. The Third CiNet Conference Neural mechanisms of decision making: Achievements and new directions. 2016年2月5日, NICT Center for information and Neural Networks (CiNet/NICT) (大阪府吹田市)
- (2) Kimura M, Yamanaka K, Minamimoto T, Hori Y, Ueda Y. Roles of the centromedian nucleus of thalamus and its projection to the striatum in cognitive and behavioral biases. Neuroscience 2015, SfN's 45th annual meeting, 2015年10月21日, McCormick Place, Chicago, Illinois, USA.
- (3) Kimura M, Yamanaka K, Minamimoto T, Hori T, Ueda Y. Neural basis of cognitive control of behavior in the centromedian nucleus of thalamus and its projection to the striatum. Thalamus and Corticothalamic Interactions, 2015年4月27日, Jenelia Reserch Campus, Virginia, USA.
- (4) Yamanaka K, Optimization of action by resetting response bias through CM-striatum projection. 11th International Basal Ganglia Society Meeting(IBAGS XI), 2013年3月4日, Princess Hotel Eilat, Taba Beach(Eilat), Israel.
- (5) Haruno M., Kimura M., Frith CD. Activity in the nucleus accumbens and amygdala encodes prosocial and individualistic intuitions in social decision making. Neuroscience 2012, SfN's 42nd annual meeting, 2012年10月15日, Ernest N. Memorial Convention Center, New Orleans, LA, USA.

(6) Yamanaka K., Kimura M. Signals projected from the centromedian nucleus of thalamus to the putamen during reward-based action selection in monkey. Neuroscience 2012, SfN's 42nd annual meeting, 2012年10月15日, Ernest N. Memorial Convention Center, New Orleans, LA, USA.

(7) Enomoto K., Matsumoto M, Kimura M. Location-specific roles of dopamine neurons in the midbrain in learning and decision-making. Neuroscience 2012, SfN's 42nd annual meeting, 2012年10月13日, Ernest N. Memorial Convention Center, New Orleans, LA, USA.

(8) Kimura M. Neuronal basis of decision, action and evaluation in the basal ganglia. Striatum Workshop in London (Gatsby Computational Neuroscience Unit Striatum Meeting), 2012年5月25日, Gatsby Computational Neuroscience Unit, London, UK.

〔図書〕(計 1 件)

- (1) Doya K. and Kimura M. (担当:共著, 範囲:The Basal Ganglia, Reinforcement Learning, and the Encoding of Value.), ACADEMIC PRESS, NEUROECONOMICS, SECOND EDITION : DECISION MAKING AND THE BRAIN, 2013年, 577(321-333)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

木村 實 (KIMURA, Minoru)
玉川大学・脳科学研究所・教授
研究者番号: 40118451

(2) 研究分担者

春野 雅彦 (HARUNO, Masahiko)
国立研究開発法人情報通信研究機構・脳情報通信融合研究センター脳情報通信融合研究室・主任研究員
研究者番号: 40395124

(3) 連携研究者

鮫島 和行 (SAMEJIMA, Kazuyuki)
玉川大学・脳科学研究所・教授
研究者番号: 30395131

榎本 一紀 (ENOMOTO, Kazuki)
玉川大学・脳科学研究所・科研費研究員
研究者番号: 10585904

(4) 研究協力者

山中 航 (YAMANAKA, Ko)
順天堂大学・スポーツ健康科学部・助教
研究者番号: 40551479