

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 6 日現在

機関番号：82502

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2015～2016

課題番号：15H06872

研究課題名(和文)サルDREADDシステムを用いた主観的価値に基づく意思決定の神経回路操作

研究課題名(英文)Pathway-specific neuronal modulation by DREADD system in primates

研究代表者

藤本 淳(Fujimoto, Atsushi)

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・博士研究員
(任常)

研究者番号：20756390

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：抑制性DREADD(hM4Di)を組み込んだウイルスベクターをサル2頭の両側吻内側尾状核(rmCD)へ手術的に導入した。hM4Diの選択的リガンドであるClozapine-N-Oxide(CNO)の全身投与により、価値にもとづいた行動が障害されることが確認された。続いて、これらのサルのrmCDおよび腹側淡蒼球(VP)から単一電極を用いて神経活動記録実験を行い、いずれの領域も強い報酬価値表現を示すことが確認された。価値表現はVPでrmCDより先行して生じていた。以上の結果から、CD→VP経路は報酬価値情報の表現そのものではなく、情報の維持に寄与していることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Inhibitory-DREADD(hM4Di) was surgically introduced to the bilateral rostromedial caudate (rmCD) of two monkeys. Systemic infusion of an hM4Di-selective ligand Clozapine-N-Oxide (CNO) reversibly impaired a value-based behavior of the monkeys. Neuronal recordings of the rmCD and the ventral pallidum (VP) revealed strong value coding in these areas, and the faster encoding of predicted reward value in the VP. Our results suggest that the rmCD→VP pathway could facilitate the maintenance of reward information rather than reward prediction itself.

研究分野：認知神経科学

キーワード：サル DREADD 基底核 意思決定 報酬

1. 研究開始当初の背景

ものごとの価値を主観的に捉え、行動へと結びつける脳のメカニズムは、われわれヒトを含む高等動物に必須の機能である。

近年のマカクザルを用いた研究では、吻内側線条体 (rmCD) が報酬に関する様々な情報を統合し表現していること (Averbeck et al., 2014)、その主要な投射先である腹側淡蒼球 (VP) が報酬によるモチベーションの表出に重要であることが報告され (Smith et al., 2009) rmCD から VP への投射経路が、霊長類において報酬の主観的価値に基づく意思決定に重要な神経路であることが示唆されてきた。しかし、これらの領野の相互作用が報酬価値情報の処理に関連することを直接的に示した先行研究は存在していなかった。

2. 研究の目的

実験動物の中でもヒトに近い神経機能をもつマカクザルにおいて報酬価値情報の処理経路を明らかにすることは、ヒトが主観的な報酬価値に基づき行動する神経基盤の解明に繋がる。本研究では、報酬価値情報処理に関わる rmCD VP 経路の役割を同定することを目的とした。

そのために、最新の化学遺伝学的手法である DREADD システムをサルに応用し、標的神経路の操作を行うことを目指した。また同時に、rmCD および VP のニューロン群から神経活動記録実験を行い、これらの領野における報酬価値に関連した神経表現様式を明らかにすることで、rmCD VP 経路における報酬情報処理過程を記述することを目指した。

3. 研究の方法

報酬量課題 (Minamimoto et al., 2009; 図 1) を訓練した 2 頭のマカクザルの両側 rmCD に、抑制型 DREADD (hM4D) を導入した。DREADD 導入はアデノ随伴ウイルス (AAV) 由来のウ

イルスベクターを用い、手術的に行われた。

サルの価値判断の指標として報酬量課題におけるエラー率を解析した。課題遂行中の rmCD/VP 神経活動記録は単一電極により行われ、単一ユニット活動および局所場電位 (LFP) の解析を行った。

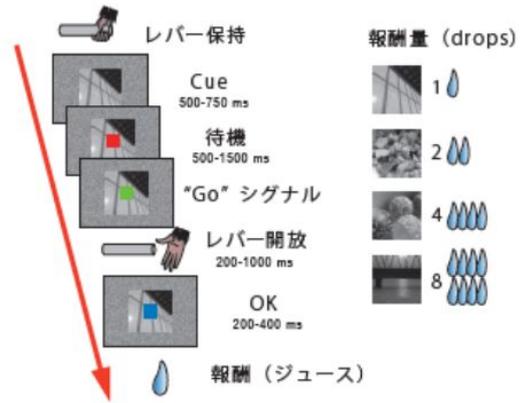


図 1 報酬量課題

4. 研究成果

[11C]Clozapine-PET の結果から、hM4Di-DREADD の発現が確認された (図 2 A)、DREADD の選択的リガンドである Clozapine-N-Oxide (CNO) の全身投与により、報酬量課題における報酬量依存的なエラー率の変化が確認され、rmCD が報酬価値判断に必須であることが明らかとなった (Nagai et al., 2016、図 2 B)。

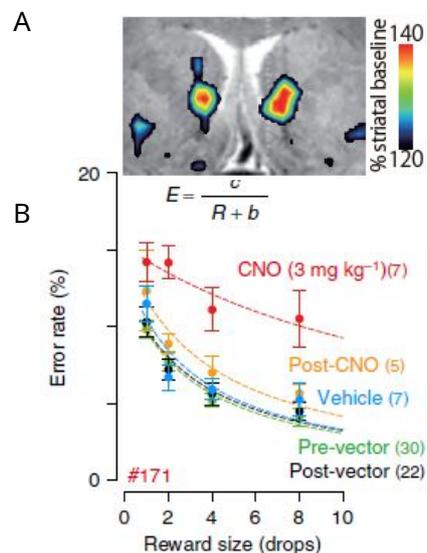


図 2 rmCD における hM4Di 発現 (A) と CNO 全身投与によるエラー率の変化 (B)

課題遂行中の神経活動記録実験により、サル2頭から rmCD ニューロン 76 個、VP ニューロン 94 個が記録された。これらのニューロン群のうち、報酬量を示す手がかり刺激に対する発火頻度が報酬価値を反映したもの (ANOVA、 $P < 0.05$) は、rmCD で 31 個 (41%)、VP で 57 個 (61%) となっていた (図 3)。このことから、解剖学的な結合をもつ rmCD と VP は、ともに強い報酬価値表現を示すことが確認された。

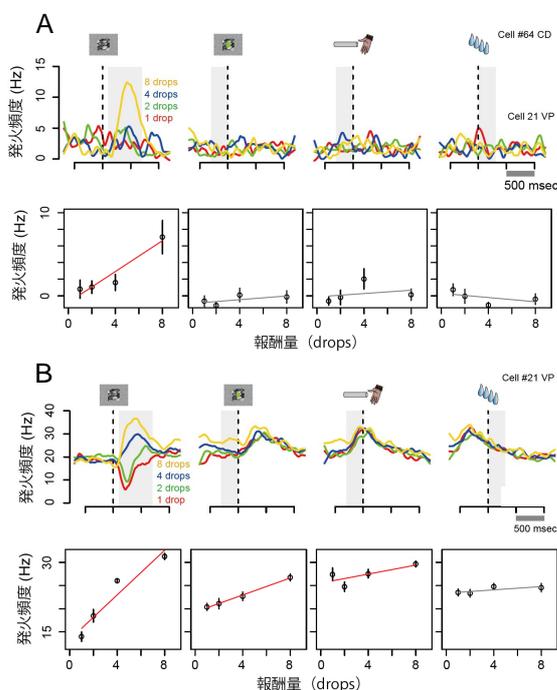


図 3 報酬価値表現を示す rmCD ニューロン (A) および VP ニューロン (B) の活動

次に、rmCD と VP における神経表現の差異を調べるため、上記ニューロン群において 100msec の解析窓に対して直線回帰を 10msec ステップで行い、効果量が有意となる潜時 (CUE 呈示からの時間) を調べた。報酬価値表現の方向によって正方向タイプ (Positive type) と負方向タイプ (Negative type) に分け、効果量の潜時を計算したところ、rmCD では Positive type で 260 msec、Negative type で 230 msec であったのに対し、VP では同 120 msec、150 msec となっていた (図 4)。これらの領野間で潜時を比較したところ、VP

で有意に潜時が早かった (Rank-sum test, $P < 0.01$)。

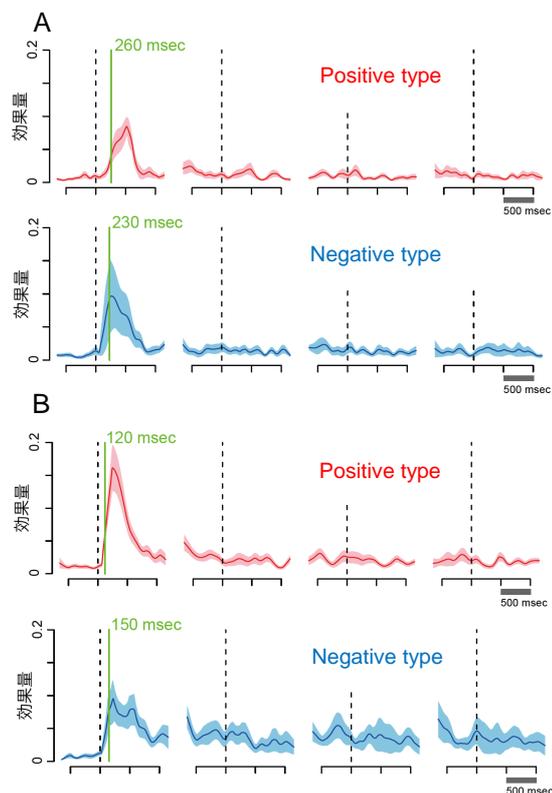


図 4 rmCD ニューロン群 (A) および VP ニューロン群 (B) における効果量の推移と潜時

さらに、同じ電極から記録された LFP データ (rmCD, $N=35$, VP, $N=55$) を解析したところ、単一ユニット活動と同様に報酬価値による電気活動の変化が起っていたことが確認された。rmCD と VP それぞれの LFP データから報酬量条件ごとのパワースペクトログラムを作成し、さらに周波数帯ごとにイベント関連時刻におけるパワーの変化を調べたところ、特にシータ波と呼ばれる低周波数帯域 ($< 10\text{Hz}$) において、報酬量条件に応じた同期の変化が見られた (図 5、 $P < 0.05$, ANOVA)。報酬量条件に応じた同期活動の変化が CUE 呈示直後に見られたという点は、単一ユニット活動と共通していた。

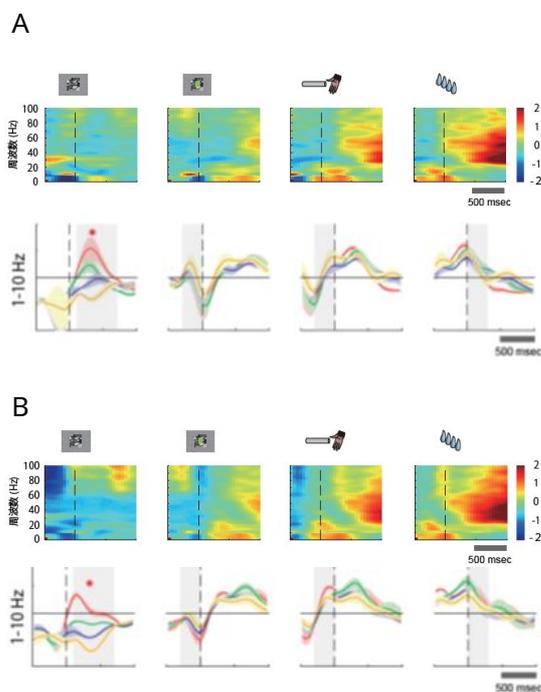


図5 rmCD (A) および VP (B) における、L F P 低周波数帯域での報酬価値表現

これらの結果から、rmCD/VP における強い報酬価値表現が明らかとなった。また、rmCD では VP より遅れて報酬価値表現が有意になったことから、rmCD VP 経路は報酬価値情報の表現そのものではなく、情報の維持および補強に寄与していることが示唆された。以上の結果より、rmCD および VP が報酬価値情報の処理に果たす役割が明らかとなった。

今後、rmCD VP 経路の因果的役割を証明するため、VP への CNO 局所注入による経路選択的操作を実施する。また、今回の結果から VP への投射（例えば扁桃体など）が重要であることも示唆されたことから、これらの経路についても今後同様の戦略をもって調査を行うことにより、脳内の報酬価値情報処理ネットワークを明らかにしていく。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

Nagai Y, Kikuchi E, Lerchner W, Inoue K, Ji B, Eldridge MAG, Kaneko H, Kimura Y, Oh-Nishi A, Hori Y, Kato Y, Hirabayashi T, Fujimoto A, +8 authors. PET imaging-guided chemogenetic silencing reveals a critical role of primate rostromedial caudate in reward evaluation. *Nat. Commun.* 7(13605), 2016.

〔学会発表〕(計4件)

1) 藤本 淳 招待講演「サル DREADD システムを利用し報酬価値情報の処理経路を探る」生理研研究会 2016 「行動を制御する神経ネットワーク機能の解明に向けて」 2016 年 12 月 10 日

2) Fujimoto A, Hori Y, Kikuchi E, Suhara T, Minamimoto T “The Effect of Reward Uncertainty on Reward-directed Behavior in Macaque Monkeys.” 第 39 回日本神経科学大会 2016 年 7 月 20 日

3) Fujimoto A, Minamimoto T “Measuring the Effect of Reward Value and Reward Uncertainty in Monkeys.” The Third CiNet Conference 2016 年 2 月 3 日

4) Fujimoto A, Minamimoto T “Impact of Reward Uncertainty on Performance of Single-Option Response Task.” International Symposium on Prediction and Decision Making 2015 年 10 月 31 日

6 . 研究組織

(1)研究代表者

藤本 淳 (FUJIMOTO ATSUSHI)

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・博士研究員

研究者番号：20756390