

令和 4 年 5 月 27 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K21811

研究課題名（和文）モデルベース行動選択試験によるギャンブル障害モデル動物の情報処理システムの解明

研究課題名（英文）Research on decision-making and reinforcement learning in animal model of gambling disorder using a mixture of model-free and model-based reinforcement learning task

研究代表者

溝口 博之（Mizoguchi, Hiroyuki）

名古屋大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：70402568

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：依存症患者では、適切かつ柔軟な意思決定を行う情報処理システムの協調的バランスに障害がある。しかし、ギャンブル障害研究において情報処理システム間のバランス破綻に着目した報告は少なく、そもそも適切なモデル動物もない。本研究では、ギャンブル障害関連遺伝子を遺伝学的に操作することで、機能障害モデル動物を作製し、げっ歯類を対象とした情報処理システムを評価する新規行動試験の開発とパラメータ推定に挑戦した。ギャンブル障害モデルになり得る候補モデル動物の作製を行い、またパラメータ解析のモデル化も進んだ。しかし、行動のモデルフィット化については今後の検討課題である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究を通して、線条体の神経（間接路）の機能的異常を起こすことで意思決定異常を示すギャンブル障害モデル候補ラットの作成と、SARSA（）、時間差（TD）アルゴリズムを使用したモデル化と、シミュレーションプログラムを作成することができた。強迫障害患者や依存症患者は、習慣的システム優位に選択行動するというシステム間のバランス異常が生じていることが分かっているが、脳領域や神経回路の破綻が、精神疾患患者で見られる意思決定異常やシステム間のバランス異常を誘発するかどうかは分かっていない。それゆえ、本研究成果はこれら脳機能障害の解明に向けた実証モデルとして有効かもしれない。

研究成果の概要（英文）：In this research, we modified reinforcement learning model in two-step sequential visual discrimination learning of complex stimuli in touch-screen task. Moreover, we established the animal model of gambling disorder, which is focus on indirect pathway dysfunction in clinical research suggesting the shared pathology between Huntington's disease and pathological gambling. Further studies need to find best fitting behavioral modeling and parameters.

研究分野：神経精神薬理学

キーワード：ギャンブル障害 モデルベース モデルフリー 意思決定

1. 研究開始当初の背景

統合型リゾート推進法の成立により日本でもカジノが解禁されるが、ギャンブル依存者の急増という社会的且つ医学的問題が懸念されている。しかし、現状ではギャンブル障害の生物学的基盤は不明で有効な治療薬もない。即ち、ギャンブル障害に対する新規治療法の開拓は喫緊の課題であり、そのためには動物モデルを用いた病態解明と治療標的の同定が不可欠である。最近、ギャンブル障害の疾患感受性関連遺伝子を同定するため、一塩基多型を決定する全ゲノム関連解析(GWAS)、パスウェイ解析が行われ、統計的にギャンブル障害と関連する遺伝子群が報告された(Lang et al., Eur Psychiatry, 2016)。しかし、ギャンブル依存者の問題行動の原因は意思決定の異常に端を発するが、それら遺伝子群が病態に関与するかは不明である。

一方、適切かつ柔軟な意思決定を行うには、習慣的システム(モデルフリー)と目的指向的システム(モデルベース)が状況に応じて切り替わりながら、協調的に働くことが重要である。これら情報処理システムの協調的バランスに障害があると、精神疾患に見られる自己制御能力の低下や近視眼的意思決定に繋がる。しかし、ギャンブル障害研究において情報処理システム間のバランス破綻に着目した報告は少なく、そもそも適切なモデル動物もない。

コカインは習慣的行動を増加させる事から、習慣的システムの過度な駆動が依存症などの連想的な反復行動を誘導すると考えられる(Zapata et al., J Neurosci, 2010)。そのような中、計算科学を組み込んだ意思決定試験において、習慣的システムと目的指向的システムを別個に抽出するのではなく、一緒に抽出することで、システム間の協調性やバランスを評価できる新しい行動タスクが開発された(Daw et al., Neuron, 2011)。このタスクを用いると、強迫障害患者や依存症患者は習慣的システム優位に選択行動するというシステム間のバランス異常が生じていることが示された(Voon et al., Mol Psychiatry, 2015)。しかし脳領域や神経回路の破綻が精神疾患患者で見られる意思決定異常やシステム間のバランス異常を誘発するかどうかは分かっていない。研究代表者は覚せい剤依存モデルを用いて意思決定障害の解明に取り組んできたが、ギャンブル障害のモデルケースになるか疑問である。そこで、ギャンブル障害の臨床結果をもとに、関連遺伝子を遺伝学的に操作することで機能障害を誘発し、ギャンブル障害における意思決定、システム間バランスの実証モデルとすることにした。

2. 研究の目的

本研究では、げっ歯類を対象とした情報処理システムを評価する新規行動試験の開発、モデルフィットによる情報処理システム間のバランス異常を示すパラメータ推定、ギャンブル障害関連遺伝子の情報処理システムへの影響から、意思決定システム間バランスを評価する行動試験の開発とギャンブル障害関連遺伝子の機能的役割の解明に挑戦する。

3. 研究の方法

(1) システム間バランス評価行動タスクの確立

臨床試験で使用された評価タスクを参考(Daw et al., Neuron, 2011; Voon et al., Mol Psychiatry, 2015)に、タッチスクリーン式弁別課題を行った。課題はステージ1とステージ2の2つのステージと3つの状態からなり、選択により状態の遷移を計算することで、モデルフリーとモデルベースが選択に寄与する程度を抽出することが可能となる。

(2) 強化学習モデルに基づくパラメータ推定を可能とする解析方法の作成

Weighting parameter (システム間比重)、学習係数(更新度合)、逆温度(選択のランダム性)、perseveration(反復性)などのパラメータを抽出するために、統計解析ソフトRと確率的プログラミング言語Stanを用いた解析モデルを使用した。

(3) ギャンブル障害モデル動物の作製

精神疾患があるとモデルフリーの割合が強くなる (Voon et al., Mol Psychiatry, 2015)。また、ギャンブル障害患者は GWAS では、統計上有意な SNP や感受性遺伝子は見つかっていないが、パスウェイ解析によりハンチントン病パスウェイの関与が統計的に報告された(Lang et al., Eur Psychiatry, 2016)。よって、線条体の神経(間接路)の機能的異常と仮説をたて、ドーパミン D2 受容体(DRD2)-Cre ラットを用いて、線条体の間接路にジフテリア毒素(DTA)などを強制発現させ、間接路脱落ラットを作製した。同時に、CRISPR/Cas9 システムを導入して DRD2 発現のみを欠落させる手法を作成した。

4. 研究成果

(1) げっ歯類を対象とした情報処理システムを評価する新規行動試験の開発とモデルフィットによる情報処理システム間のバランス異常を示すパラメータ推定

統計解析ソフトR およびStanを用いて強化学習モデルに基づくパラメータ推定を行うプログラムの作成を行った。Stanにデータを渡すために、実験データの前処理を行い、Stanによるパラメータ推定の結果を表、グラフなどによって視覚化するプログラムを作成した。タスクには第1段階、第2段階があり、臨床研究を参考に、SARSA()時間差(TD)アルゴリズムを使用して、モデル化した。Stanではデバックが難しいが、Rでは途中段階のデータ状態が確認できるため、計算の動作確認とプログラムの問題点の洗い出しの目的で、Stanのパラメータ推定のプログラムをRに改変して、データを作り出すシミュレーションのプログラムを作成し、行動データを生成し、プログラムの動作確認を行った。さらにパラメータ回復テストを使用して、データを生成するシミュレーションに使った真のパラメータ値をStanでどれだけうまく回復できるかをテストし、真のパラメータ値に近い推定値を得ることができた。さらに、弁別学習による行動データを用いてStanによるパラメータ解析を行ったところ、パラメータ推定できることを確認した。現在動物データを入れ込みパラメータ推定を行っている。

(2) ギャンブル障害関連遺伝子操作によるモデル動物の作製と評価

DRD2-Creラットを用いて、選択的な間接路機能を調節できるか確認した。AAV-FLEX-DTAをDRD2-Creラットの線条体・側坐核領域にインジェクションすると、DRD2陽性細胞が減少することを免疫組織学的検討により明らかにした。このことから、間接路特異的な神経脱落を誘導できることが分かった。また、このラットの体重もコントロール群と比較して大きく変動しなかった。さらに、間接路の特異的な遺伝子をノックダウン、特にDRD2をノックダウンさせるため、CRISPR/Cas9システムを導入し、in vitro実験を行った。しかし、特異的なノックダウン効果が確認できなかった。そこで、DRD2-Creラットの線条体片側のみAAV-CMV-SaCas9-rDrd2を感染させることで、DRD2受容体をノックダウンさせたラットを作製した。このラットの回転行動とD2受容体作用薬による神経活動をカルシウムイメージング(AAV-FLEX-GCaMP)で測定した。その結果、CRISPR/Cas9によるノックダウン効果を確認できた(例数追加中)。今後、上記で示したプログラムを用いてパラメータ推定する予定である。

(3) 今後の展望

本研究を通して、線条体の神経（間接路）の機能的異常を起こすことで意思決定異常を示すサンプル障害モデル候補ラットの作成と、SARSA（ ）、時間差（TD）アルゴリズムを使用したモデル化とシミュレーションプログラムを作成することができた。しかし、最終目標である情報処理システム異常を評価する行動試験の確立までは達しておらず、今後も継続して検討していく予定である。

<引用論文>

1. Lang M, Leménager T, Streit F, Fauth-Bühler M, Frank J, Juraeva D, Witt SH, Degenhardt F, Hofmann A, Heilmann-Heimbach S, Kiefer F, Brors B, Grabe HJ, John U, Bischof A, Bischof G, Völker U, Homuth G, Beutel M, Lind PA, Medland SE, Slutske WS, Martin NG, Völzke H, Nöthen MM, Meyer C, Rumpf HJ, Wurst FM, Rietschel M, Mann KF. Genome-wide association study of pathological gambling. *Eur Psychiatry*. 2016, 36:38-46.
2. Zapata A, Minney VL, Shippenberg TS. Shift from goal-directed to habitual cocaine seeking after prolonged experience in rats. *J Neurosci*. 2010, 17;30(46):15457-63.
3. Daw ND, Gershman SJ, Seymour B, Dayan P, Dolan RJ. Model-based influences on humans' choices and striatal prediction errors. *Neuron*. 2011, 24;69(6):1204-15.
4. Voon V, Derbyshire K, Rück C, Irvine MA, Worbe Y, Enander J, Schreiber LR, Gillan C, Fineberg NA, Sahakian BJ, Robbins TW, Harrison NA, Wood J, Daw ND, Dayan P, Grant JE, Bullmore ET. Disorders of compulsivity: a common bias towards learning habits. *Mol Psychiatry*. 2015, 20(3):345-52.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Tsuneura Yumi, Nakai Tsuyoshi, Mizoguchi Hiroyuki, Yamada Kiyofumi	4. 巻 23
2. 論文標題 New Strategies for the Treatment of Neuropsychiatric Disorders Based on Reelin Dysfunction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1829 ~ 1829
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23031829	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Liao Jingzhu, Dong Geyao, Wulaer Bolati, Sawahata Masahito, Mizoguchi Hiroyuki, Mori Daisuke, Ozaki Norio, Nabeshima Toshitaka, Nagai Taku, Yamada Kiyofumi	4. 巻 416
2. 論文標題 Mice with exonic RELN deletion identified from a patient with schizophrenia have impaired visual discrimination learning and reversal learning in touchscreen operant tasks	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Behavioural Brain Research	6. 最初と最後の頁 113569 ~ 113569
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbr.2021.113569	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nakai Tsuyoshi, Yamada Kiyofumi, Mizoguchi Hiroyuki	4. 巻 22
2. 論文標題 Alzheimer's Disease Animal Models: Elucidation of Biomarkers and Therapeutic Approaches for Cognitive Impairment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5549 ~ 5549
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22115549	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hada K, Wulaer B, Nagai T, Itoh N, Sawahata M, Sobue A, Mizoguchi H, Mori D, Kushima I, Nabeshima T, Ozaki N, Yamada K.	4. 巻 14(1)
2. 論文標題 Mice carrying a schizophrenia-associated mutation of the Arhgap10 gene are vulnerable to the effects of methamphetamine treatment on cognitive function: association with morphological abnormalities in striatal neurons	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mol Brain	6. 最初と最後の頁 21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-021-00735-4.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsuneura Y, Sawahata M, Itoh N, Miyajima R, Mori D, Kohno T, Hattori M, Sobue A, Nagai T, Mizoguchi H, Nabeshima T, Ozaki N, Yamada K.	4. 巻 144
2. 論文標題 Share Analysis of Reelin signaling and neurodevelopmental trajectory in primary cultured cortical neurons with RELN deletion identified in schizophrenia.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurochem Int.	6. 最初と最後の頁 104954
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2020.104954.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sobue A, Komine O, Hara Y, Endo F, Mizoguchi H, Watanabe S, Murayama S, Saito T, Saido TC, Sahara N, Higuchi M, Ogi T, Yamanaka K.	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 Microglial gene signature reveals loss of homeostatic microglia associated with neurodegeneration of Alzheimer's disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Neuropathol Commun .	6. 最初と最後の頁 111111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40478-020-01099-x.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Saifullah MAB, Komine O, Dong Y, Fukumoto K, Sobue A, Endo F, Saito T, Saido TC, Yamanaka K, Mizoguchi H.	4. 巻 13(1)
2. 論文標題 Touchscreen-based location discrimination and paired associate learning tasks detect cognitive impairment at an early stage in an App knock-in mouse model of Alzheimer's disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Brain.	6. 最初と最後の頁 147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-020-00690-6.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Macpherson T, Mizoguchi H, Yamanaka A, Hikida T.	4. 巻 126
2. 論文標題 Preproenkephalin-expressing ventral pallidal neurons control inhibitory avoidance learning.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurochem Int.	6. 最初と最後の頁 11-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2019.02.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Izawa S, Chowdhury S, Miyazaki T, Mukai Y, Ono D, Inoue R, Ohmura Y, Mizoguchi H, Kimura K, Yoshioka M, Terao A, Kilduff TS, Yamanaka A.	4. 巻 365(6459)
2. 論文標題 REM sleep-active MCH neurons are involved in forgetting hippocampus-dependent memories.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 1308-1313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.aax9238	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 溝口 博之, 山田 清文.	4. 巻 153 巻 5 号
2. 論文標題 はまる脳, リスク志向な脳: ウイルスベクターによる島皮質機能操作	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本薬理学雑誌	6. 最初と最後の頁 224-230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.153.224	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計16件(うち招待講演 0件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Yutao Dong, 溝口博之, 山中章弘, 山田清文
2. 発表標題 Dynamic changes in orexin activities in reward-based motivative behavior.
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 溝口博之
2. 発表標題 報酬獲得行動に関わる脳内ネットワークの追究
3. 学会等名 2021年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 溝口博之
2. 発表標題 依存症がもたらす意思決定異常と脳内報酬系
3. 学会等名 2021年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yutao Dong、溝口博之、山中章弘、山田清文
2. 発表標題 Activities of orexin neurons in motivational behavior
3. 学会等名 第139回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 溝口博之、山中宏二.
2. 発表標題 認知症早期発見と創薬への行動薬理学研究者の挑戦.
3. 学会等名 第30回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 溝口博之、山田清文、山中章弘.
2. 発表標題 依存症の理解に向けた意思決定の神経回路の解明.
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 溝口博之、山田清文.
2. 発表標題 意思決定異常に対する創薬標的：パレニクリンの有効性.
3. 学会等名 第137回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mizoguchi H
2. 発表標題 Roots of decision-making in addiction: the insular cortex, nucleus accumbens, striatum.
3. 学会等名 7th Meeting of the International Drug Abuse Research Society (IDARS). (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mizoguchi H, Inutsuka A, Katahira K, Yamada K, Yamanaka A.
2. 発表標題 Roles of orexin neurons in motivated behaviors in rats.
3. 学会等名 6th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Saifullah Md. Ali Bin , Komine O, Sobue A, Yamanaka K, Mizoguchi H.
2. 発表標題 Touchscreen-based tests detect cognitive impairment at an early stage in APP knock-in mice model.
3. 学会等名 6th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 溝口博之、山田清文
2. 発表標題 依存症における意思決定の神経回路：島皮質と線条体.
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会第62回日本神経化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 溝口博之
2. 発表標題 食欲、報酬に対する動機づけにおけるオレキシン神経の役割
3. 学会等名 第4 回食欲・食嗜好の分子・神経基盤研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 溝口博之、山田清文
2. 発表標題 依存症における意思決定異常と島皮質GABA神経
3. 学会等名 第49回日本神経精神薬理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 溝口博之
2. 発表標題 報酬に対する動機づけにおけるオレキシン神経の役割.
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 溝口 博之、犬束 歩、片平 健太郎、山田 清文、山中 章弘.
2. 発表標題 動機づけ行動におけるオレキシン神経の役割
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 溝口博之、小峯 起、Md. Ali Bin Saifullah1、祖父江 顕、遠藤史人、山中宏二.
2. 発表標題 タッチスクリーン式学習試験法はアルツハイマー病モデル動物の早期の認知機能障害を検出できる.
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------