

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 13 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22500527

研究課題名（和文） 報酬に基づく運動発現に関わる視床下部オレキシンニューロンの役割

研究課題名（英文） Roles of orexin neuron on the reward based spontaneous voluntary behavior

研究代表者

井之川 仁 (INOKAWA HITOSHI)

京都府立医科大学・医学研究科・講師

研究者番号：40285250

研究成果の概要（和文）：報酬に基づく運動発現に関連する大脳基底核線条体ニューロンを解析したところ、行動結果を知らせるフィードバック信号に特異的に応答するニューロンを発見した。また、一部のニューロン活動は探索や繰り返しなどのタスク遂行戦略により変化した。また、視床下部オレキシンニューロンの傍細胞記録ならび染色によりニューロンの機能と解剖学的回路構成を明らかにしようとしているが、現在まだ進行中であり、詳細な結果を述べるには至っていない。以上の結果から、大脳基底核が報酬に基づく運動発現において重要な役割を担っていることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：To understand the role of the striatum in value- and strategy-based decision-making and hypothalamic orexin neuron in reward based spontaneous behavior, we recorded striatal and the orexin neurons in macaque monkeys and rats. Large subsets of striatal neurons encoded positive and negative outcome feedbacks of individual decisions and actions. Juxtacellular recording was made in hypothalamic area and investigate orexin neuron by means of immunohistochemical method. This sample is presently being analyzed. These activity profiles as a heterogeneous representation of decision variables may underlie a part of the process for reinforcement- and strategy-based evaluation of selected actions in the striatum.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2010年度 | 1,600,000 | 480,000 | 2,080,000 |
| 2011年度 | 1,100,000 | 330,000 | 1,430,000 |
| 2012年度 | 600,000 | 180,000 | 780,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,300,000 | 990,000 | 4,290,000 |

研究分野：神経科学

科研費の分科・細目：健康 スポーツ科学・身体教育学

キーワード：報酬

1. 研究開始当初の背景

覚醒レベルやモチベーションの維持はスポーツパフォーマンスの向上のみならず、様々な社会的活動においても、よりよい結果を生み出すために重要である。近年、視床下部外側部に散在するオレキシン（ペプチド）産生ニューロンが、摂食といった報酬系や覚醒レベルの調節に関わることが明らかになってきている。しかし、覚醒レベルや報酬系に基づく適切な運動の発現にどのように関与するかは明らかではない。

2. 研究の目的

報酬に基づく運動発現に関わる、大脳基底核線状体および、視床下部オレキシンニューロンが符号化している情報を明らかにする。

3. 研究の方法

サルに報酬に基づく行動課題を行わせその時の線条体ニューロン活動を細胞外記録により記録する。行動課題は、同時に点灯する3つのLEDボタンの中から（図1参照）一つの正解（報酬をもらえる）ボタンを試行錯誤により探す。



図 1

一度目の選択で正解を得る確率は約3割であるが、二度目の選択時に一度目で不正解となったボタンを覚えていれば、それ以外の2つのボタンから選択するため正解確率は約5割となり、3度目では残りの一つとなるので約9割の正解確率となった。正解あるいは不正解を知らせるフィードバックにより、次の行動が探索行動になるか繰り返し行動になるかがわかる。

実際、サルの行動は報酬確率に依存して変化しており、タスクを開始するスタートキューLEDボタンの点灯から、そのボタンを押すまで

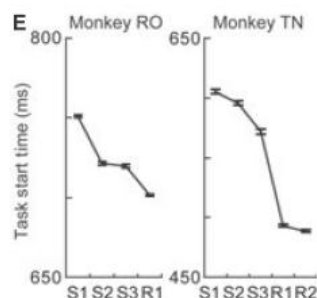


図 2

の潜時は、一度目のトライアル (S1) より二度目 (S2) 三度目 (S3) そして繰り返し (R1, R2) と短縮していた。(図2参照)

4. 研究成果

行動結果から報酬の有無を知らせるフィードバックに着目し、ニューロン活動を解析した。

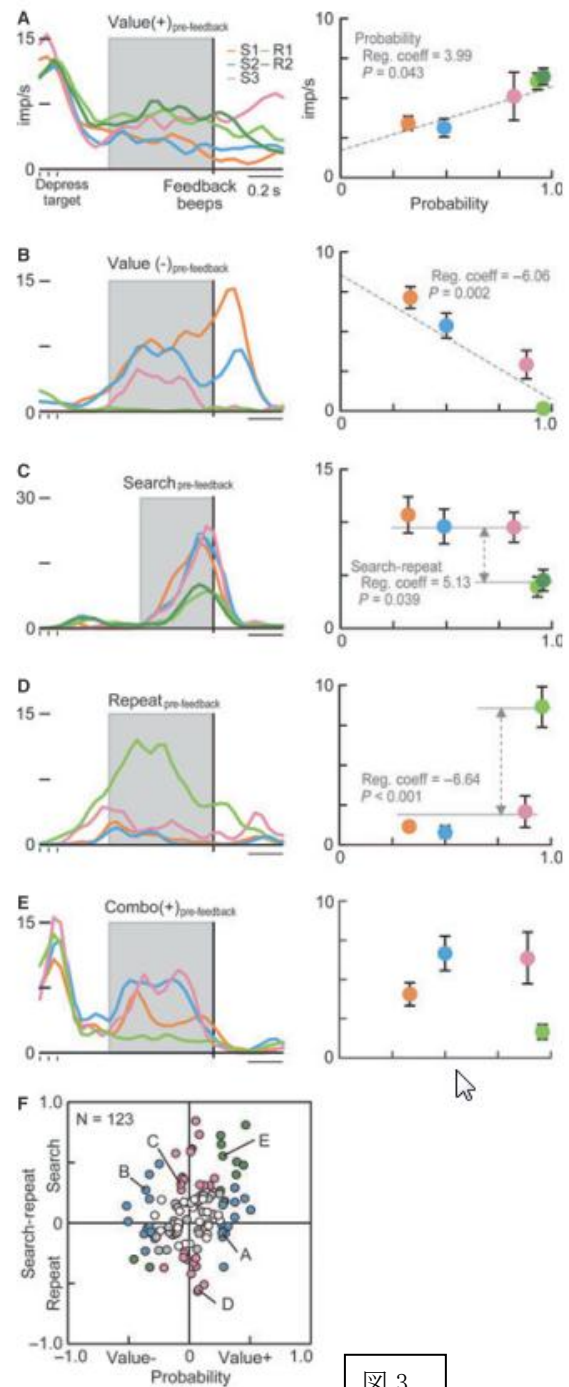


図 3

線条体ニューロンは報酬確率や探索、繰り返しといった条件により調節を受けていることがわかった（前頁図 3）。

図 3A では報酬確率に依存してニューロン活動が増加しており正の相関を示した。図 3B では逆に負の相関を示した。図 3C のニューロンは探索での活動が繰り返しより大きく、図 3D のニューロンは逆に繰り返しで大きくなっていた。さらに、報酬確率や探索か繰り返しかという変数が混在したタイプも見つかった（図 3E）

また、フィードバック信号を受けた後に活動性を変えるニューロンも観察された。これらのニューロンはフィードバックの種類（正あるいは負）に依存して活動量が変化したり、報酬確率の変化や探索か繰り返しかという行動戦略の違いにより調節を受けていた。（下図 4）

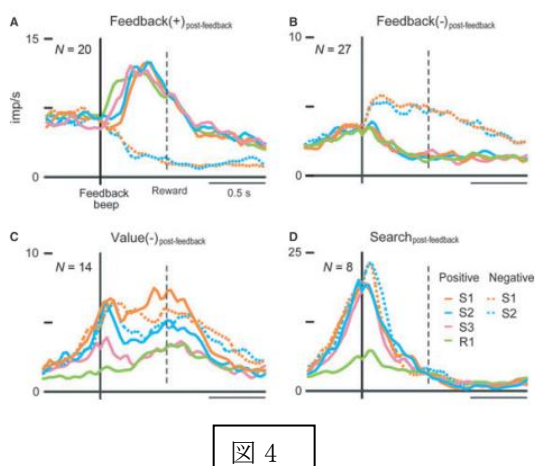


図 4

図 4A ではフィードバック信号後の応答が正のフィードバックでは強く、負のフィードバックでは減弱した。図 4B ではその逆に負のフィードバックで増強していた。図 4C では報酬確率に正の相関を示しており、この応答は正あるいは負のフィードバックには依存していなかった。図 4D では探索特異的に応答していた。

また、少数のニューロンが負のフィードバックの後探索という条件で、特異的に、トライアル間を横断して持続的な活動を示した。図 5A 上段では次のトライアルが探索時のみ持続的活動が見られるが、中、下段の次トライアルが繰り返しでは持続的な活動は見られなかった。

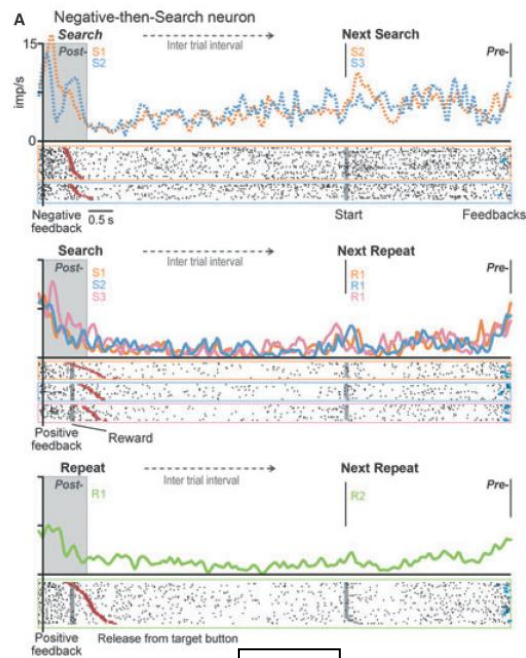


図 5

さらに、正のフィードバックの後繰り返しという条件で、特異的に、トライアル間を横断してビルドアップする活動を示した。図 6B 上段では次のトライアルが探索時のみ持続的活動が見られないが、下段の次トライアルが繰り返しでは持続的なビルドアップ活動が観察された。

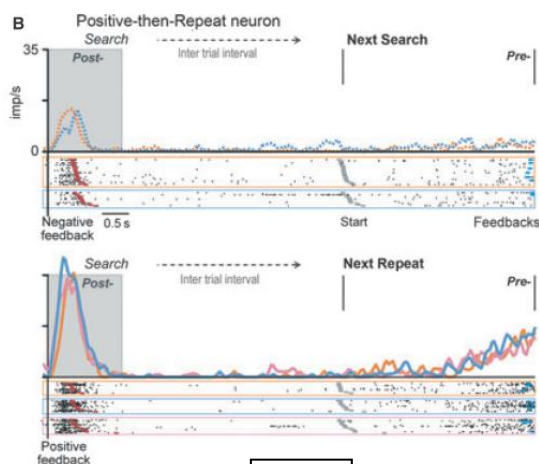


図 6

視床下部のオレキシンニューロン活動と報酬に基づく運動発現の関連を調べるために自発的な輪回し行動に関連するニューロンを調べる実験を行った。輪回し行動下のラットから慢性記録を行い、いくつかのニューロンが輪回し行動の前後に活動を変化させている傾向が観察された。

さらに、オレキシンニューロンを神経化学的

に同定するために傍細胞記録を麻酔下のラットに適用した。数ヘルツの持続的発火を示すニューロンを視床下部より記録し、現在免疫組織化学による検討を行なっているところである。

以上の結果は、報酬に基づく運動発現に線条体のニューロン活動が関与しており、報酬や、行動戦略といった様々な意思決定変数がニューロン活動に反映されていることが示唆された。また運動発現にオレキシンニューロンの関与が示唆されると考えられそうな傾向を示すニューロン活動が観察されたことから、覚醒や報酬といった動機付けに基づく運動発現の神経回路機能の解明の一端に触れたと考えられる。

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 2 件)

- ① Yamada H, Inokawa H, Matsumoto N, Ueda Y, Enomoto K, Kimura M. Coding of the long-term value of multiple future rewards in the primate striatum. *J Neurophysiol.* 2013 Feb;109(4):1140-51. doi: 10.1152/jn.00289.2012. Epub 2012 Nov 21. 査読有り
- ② Yamada H, Inokawa H, Matsumoto N, Ueda Y, Kimura M. Neuronal basis for evaluating selected action in the primate striatum. *Eur J Neurosci.* 2011 Aug; 34 (3): 489-506. doi: 10.1111/j.1460-9568.2011.07771.x. Epub 2011 Jul 22. 査読有り

[学会発表] (計 4 件)

- ① 井之川仁、タスク戦略の適応転換における線条体アセチルコリン伝達の役割, 第33回日本神経科学学会, 2010年9月3日, 神戸コンベンションセンター

6. 研究組織

(1) 研究代表者

井之川 仁 (INOKAWA HITOSHI)

京都府立医科大学・医学研究科・講師

研究者番号: 40285250