

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：12102

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2016～2020

課題番号：16H06567

研究課題名（和文）報酬と注意の情報処理に関与するドーパミン神経回路機構

研究課題名（英文）Roles of the dopamine system in reward and attentional processing

研究代表者

松本 正幸（Matsumoto, Masayuki）

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：50577864

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 50,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、salience（顕著性）に関わる情報が課題遂行に必要な“行動抑制課題”と、報酬価値に関わる情報が必要な“意思決定課題”をサルに訓練し、課題遂行中のドーパミンニューロンおよびその関連領域の神経活動記録と神経活動操作を実施して、行動抑制と意思決定を実現するドーパミン神経回路機構について解析した。行動抑制課題を用いた実験では、黒質-線条体ドーパミン神経路が行動抑制の実現に重要な役割を果たしていることを、意思決定課題を用いた研究では、ドーパミンニューロンが選択肢の価値情報から、どの選択肢を選ぶのかという選択指令への変換課程に関わっていることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ドーパミンニューロンは報酬情報を伝達する中枢として注目されてきた。一方、ドーパミン神経系の異常は、パーキンソン病やうつ病、統合失調症など、さまざまな神経疾患、精神疾患に深く関係し、報酬機能障害（意欲低下など）に限らず、運動機能障害や認知機能障害を引き起こす。本研究は、行動抑制や意思決定などの高次脳機能を実現するドーパミン神経回路機構を明らかにしたものであり、なぜドーパミン関連疾患で報酬機能以外の機能が障害されるのかを理解する上で重要な知見を与えている。この研究成果を基に、精神疾患のバイオマーカー探索や新たな治療法の開発が進むことが期待される。

研究成果の概要（英文）：In this research project, we trained monkeys to perform a “response inhibition” task in which the animals were required to cancel a planned motor action based on information about the salience of a visual cue, and a “decision-making” task in which the animals were required to decide whether to choose an option based on information about the value of the option. We recorded neuronal activity from dopamine neurons and neurons in dopamine-related brain regions while the monkeys were performing the tasks. In the response inhibition experiment, we found that the nigrostriatal dopamine pathway plays a crucial role in canceling a motor action by signaling salience information. In the decision-making experiment, we found that dopamine neurons are involved in the “value-to-choice transformation” process in which option’s value information is transformed into monkey’s choice command about whether to choose the option.

研究分野：神経科学

キーワード：ドーパミンニューロン 行動抑制 意思決定 サル

### 1. 研究開始当初の背景

中脳（黒質緻密部および腹側被蓋野）に分布するドーパミンニューロンは、脳の報酬機能の中枢として注目されている。これらのニューロンは、報酬が得られたとき、あるいは報酬を得ることが予期されたときに活動を上昇させ、報酬の「価値」に関わる情報を伝達する。そして、このような報酬に関連したドーパミン信号は、報酬を得るための学習や意欲に重要な役割を果たすと考えられてきた。一方、ドーパミン神経系の変性が見られる疾患（パーキンソン病など）では、運動機能障害や認知機能障害など、必ずしも報酬機能とは関係のない症状も見られることから、ドーパミンニューロンは報酬機能に限らず、様々な脳機能に関与するとも考えられてきた。ドーパミンニューロンは、どのようなメカニズムにより、いくつもの脳機能に関与し得るのだろうか？

研究代表者らの最近の研究は、この疑問に示唆を与える実験結果を報告した。報酬以外の刺激（たとえば罰刺激など）に対する神経応答をサル（*Macaca mulatta*）のドーパミンニューロンから記録すると、ドーパミンニューロンはこれまで考えられてきたような報酬情報を伝達する一様な集団ではないことが明らかになった。黒質緻密部の腹内側や腹側被蓋野のドーパミンニューロンは報酬情報（特に報酬価値）を伝達していたが、黒質緻密部の背外側にあるドーパミンニューロンは salience（顕著性）に関わる情報を伝達していた。salience 情報を伝達するニューロンとは、報酬に限らず、罰刺激や記憶しなければならない視覚刺激など、動物の行動にとって重要な刺激に対して応答するニューロンである。このようなドーパミン信号の多様性は、なぜドーパミンニューロンが様々な脳機能に関与するのかを説明する手がかりになる。ただ、報酬価値と salience の情報を伝達するドーパミンニューロンが、実際にどのような機能を担っているのかは未だ不明である。

### 2. 研究の目的

本研究では、上述した（1）報酬価値と（2）salience の情報を伝達するドーパミンニューロンが、どのような機能を担っているのか明らかにすることを目的とした。（1）報酬価値については、複数の選択肢の中から一つを選ぶ“意思決定”に注目した。動物は、選択肢を選ぶことによって得られる報酬の価値を基に、その選択肢を選ぶのかがどうか決定する。このような意思決定では、報酬価値の情報が重要な役割を果たす。（2）salience については、衝動的・不適切な行動を抑制する“行動抑制”と呼ばれる認知機能に注目する。この行動抑制は、赤信号などの顕著（salient）な刺激が合図となって実行される。このような行動抑制では、外界の刺激の salience についての情報が重要な役割を果たす。

### 3. 研究の方法

（1）ドーパミンニューロンの報酬価値情報が意思決定に果たす役割を明らかにするため、図1に示した意思決定課題をサルに訓練した。この課題では、6種類の図形が用いられ、それぞれ異なる量（つまり異なる価値）の液体報酬と関連付けられている。その図形の中から、二つの図形がランダムに、そして前後に提示する。最初に提示された図形を第一選択肢、次に提示された図形を第二選択肢と呼ぶ。サルは第一選択肢が提示されている間に、この図形に関連付けられた報酬の価値に基づいて、第一選択肢を選ぶのか選ばないのかをボタン操作によって決定する。第一選択肢を選んだ場合、第二選択肢は提示されるが、サルはこの選択肢を選ぶことはできず、課題の最後に第一選択肢に関連付けられた報酬を得る。一方、第一選択肢を選ばなかった場合、第二選択肢に関連付けられた報酬を得る。この課題では、サルは、第一選択肢の提示期間に意思決定を行っているため、この期間のドーパミンニューロンの活動を解析すれば、このニューロンが意思決定に果たす役割を明らかにすることができる。

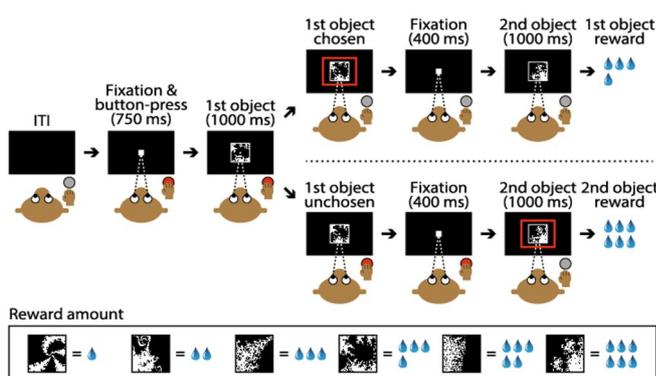


図1 サルにおこなわせる意思決定課題

(Yun et al. & Matsumoto, 2020, Sci Adv より)

(2) ドーパミンニューロンの salience 情報が行動抑制に果たす役割を明らかにするため、図2に示した行動抑制課題をサルに訓練した。まず、モニターの中央に注視点が現れる。サルがこの点を見たら、注視点が消えて別の場所にターゲットとなる点が見える。全体の70%の試行では、サルがこのターゲットに眼球運動(視線移動)すれば液体報酬が与えられる。ただし、残りの30%の試行では、ターゲットが現れた直後に中央の点が再提示される。この再提示は stop 指令であり、サルは今まに行おうとしている眼球運動をキャンセルする必要がある。そして眼球運動をキャンセルできた場合にだけ報酬が与えられる。

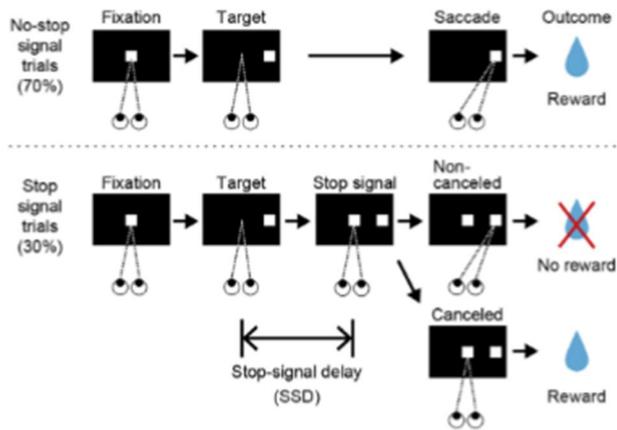


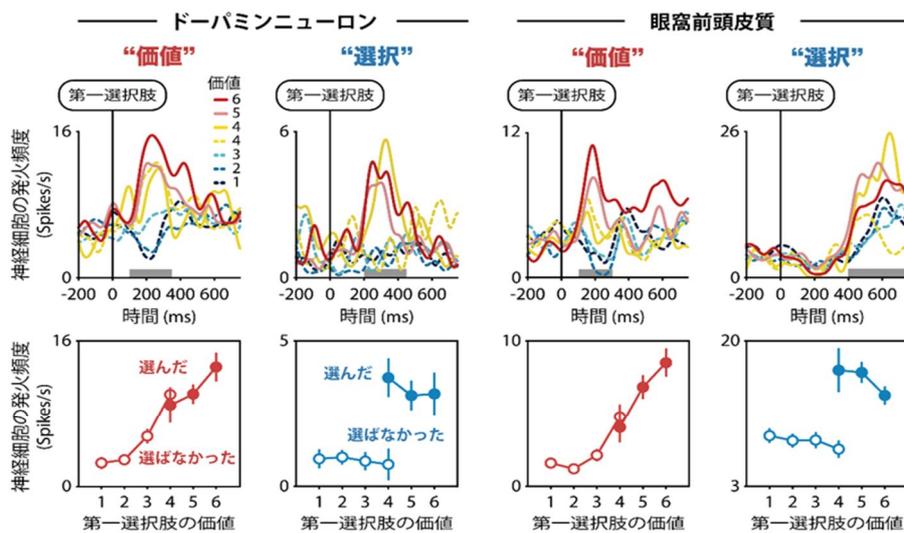
図2 サルにおこなわせる行動抑制課題 (Ogasawara et al. & Matsumoto, 2018, Neuron) より

これらの行動課題をそれぞれ2頭のサルに訓練した。そして、サルが課題を遂行している間に、ドーパミンニューロンおよびその関連領域から神経活動を記録した。

#### 4. 研究成果

(1) サルが意思決定課題を行っている間に、異なる活動パターンを示す複数のドーパミンニューロングループを見出した。そのうちの一つのグループは、提示された選択肢の価値が高いほど強く活動を上昇させた(図3A, 左)。一方、選択肢の価値に関わらず、サルがその選択肢を選ぶときだけ活動を上昇させるものや(図3A, 右) 選択肢の価値とサルの選択行動の両方を反映した活動を示すものも多く見つかった。特に、ドーパミンニューロンの全グループの活動ダイナミクスを見てみると、選択肢が提示された直後のドーパミンニューロンの活動は選択肢の価値を

##### A 選択肢の価値とサルの選択行動を反映するニューロン例



##### B ドーパミンニューロンと眼窩前頭皮質の情報変換は価値から選択への変換過程と一致した

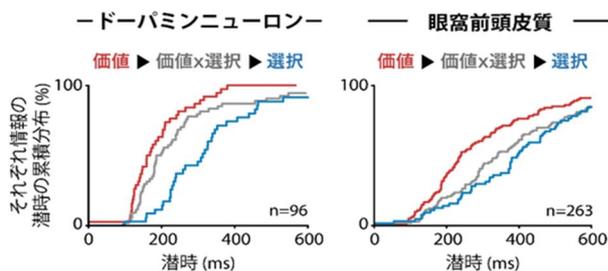


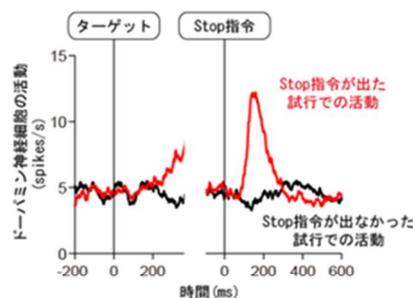
図3 意思決定課題遂行中のドーパミンニューロンおよび眼窩前頭皮質ニューロンの神経活動 (Yun et al. & Matsumoto, 2020, Sci Adv より)

反映していたが、その活動はサルが選択肢を選ぼうかどうか決めようとしている間に選択行動を反映した活動に徐々に変化することが観察された(図3B、左)。先行研究が意思決定の中枢として注目してきた前頭葉の眼窩前頭皮質からも神経活動を記録し、ここでも同様に、選択肢の価値を反映した活動が選択行動を反映した活動に変化することを観察した(図3A-B、右)。しかしながら、価値から選択への活動変化は、眼窩前頭皮質よりも、ドーパミンニューロンにおいて、より早く生じていることがわかった。以上の結果から、選択肢の「価値情報」をその選択肢を選ぶのかどうかの「選択指令」にいち早く変換しているのは、霊長類で最も発達した高次中枢である前頭葉ではなく、進化的に保存された中脳のドーパミンニューロンであることが明らかになった。

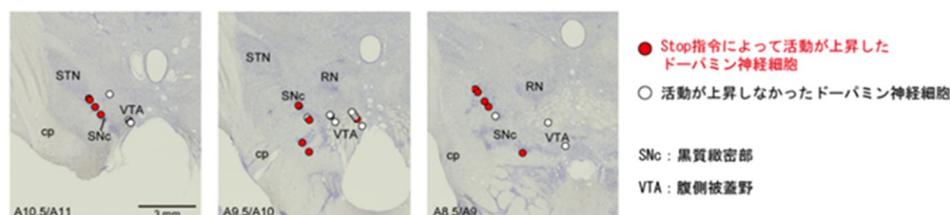
また、ドーパミンニューロンの強い投射を受ける側坐核からも神経活動を記録した。側坐核でも、ドーパミンニューロンや眼窩前頭皮質と同様に、選択肢の価値やサルの選択行動を反映した神経活動を見出し、その活動の時間変化は価値情報から選択指令への変換過程に一致していた。ただ、ドーパミンニューロンが一過性の活動によって短い潜時でこの変換を完了しているのに対し、側坐核では持続性の活動によってより長い時間をかけてこの変換を行っていた。この結果は、価値情報から選択指令への変換過程において、ドーパミンニューロンがこの過程の早い段階から寄与しているのに対し、側坐核や眼窩前頭皮質はこの過程の後期に寄与している可能性を示唆している。

(2)サルが行動抑制課題を行っている間に、サルの黒質緻密部と腹側被蓋野からドーパミンニューロンの活動を記録した。すると、stop 指令が出てサルが眼球運動をキャンセルすることが求められたときに、黒質緻密部のドーパミンニューロンの活動が上昇することが明らかになった(図4A)。特に、このドーパミンニューロンの活動上昇が小さいときは、サルが眼球運動のキャンセルに失敗する確率が高く、神経活動とサルの行動抑制の成績の間に相関関係が見られた。ただ、腹側被蓋野のドーパミンニューロンでは、このような活動上昇はほとんど見られなかった(図4B)。また、黒質緻密部のドーパミンニューロンから投射を受ける線条体領域(尾状核)からも神経活動を記録し、尾状核ニューロンでも同様の神経活動上昇が観察された。さらには、この線条体領域にドーパミン D2 受容体拮抗薬を注入し、ドーパミンニューロンからの神経入力を薬理的に遮断すると、サルが眼球運動のキャンセルに失敗する確立が有意に上昇した(図4

A Stop指令が出た際の黒質緻密部ドーパミンニューロンの活動



B Stop指令に対して活動が上昇したドーパミン神経細胞の分布



C D2拮抗薬を線条体尾状核に注入した際のサルの行動成績

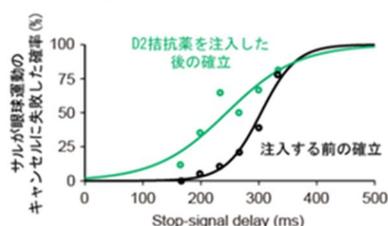


図4 行動抑制課題遂行中のドーパミンニューロンの活動と分布、サルの行動成績 (Ogasawara et al. & Matsumoto, 2018, Neuron) より

C). 以上の結果から、黒質緻密部のドーパミンニューロンから線条体尾状核に対して、不適切な行動を抑制するための神経シグナルが伝達されていることが示唆される。

<引用文献>

Yun, Kawai, Nejime, Yamada, Matsumoto, Signal dynamics of midbrain dopamine neurons during economic decision-making in monkeys. *Science Advance*, 6, eaba4962, 2020

Ogasawara, Nejime, Takada, Matsumoto, Primate nigrostriatal dopamine system regulates saccadic response inhibition. *Neuron*, 100, 1513-1526, 2018

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Kawai Takashi, Yamada Hiroshi, Sato Nobuya, Takada Masahiko, Matsumoto Masayuki  | 4. 巻<br>29                |
| 2. 論文標題<br>Preferential Representation of Past Outcome Information and Future Choice Behavior by Putative Inhibitory Interneurons Rather Than Putative Pyramidal Neurons in the Primate Dorsal Anterior Cingulate Cortex | 5. 発行年<br>2019年           |
| 3. 雑誌名<br>Cerebral Cortex  | 6. 最初と最後の頁<br>2339-2352   |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1093/cercor/bhy103   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |
| 1. 著者名<br>Matsumoto Masayuki, Inoue Ken-ichi, Takada Masahiko  | 4. 巻<br>12                |
| 2. 論文標題<br>Causal Role of Neural Signals Transmitted From the Frontal Eye Field to the Superior Colliculus in Saccade Generation   | 5. 発行年<br>2018年           |
| 3. 雑誌名<br>Frontiers in Neural Circuits   | 6. 最初と最後の頁<br>69          |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.3389/fncir.2018.00069  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |
| 1. 著者名<br>Ogasawara Takaya, Nejime Masafumi, Takada Masahiko, Matsumoto Masayuki   | 4. 巻<br>100               |
| 2. 論文標題<br>Primate Nigrostriatal Dopamine System Regulates Saccadic Response Inhibition  | 5. 発行年<br>2018年           |
| 3. 雑誌名<br>Neuron   | 6. 最初と最後の頁<br>1513 ~ 1526 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1016/j.neuron.2018.10.025  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |
| 1. 著者名<br>Yun Mengxi, Kawai Takashi, Nejime Masafumi, Yamada Hiroshi, Matsumoto Masayuki   | 4. 巻<br>6                 |
| 2. 論文標題<br>Signal dynamics of midbrain dopamine neurons during economic decision-making in monkeys   | 5. 発行年<br>2020年           |
| 3. 雑誌名<br>Science Advances   | 6. 最初と最後の頁<br>eaba4962    |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1126/sciadv.aba4962  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Yamada Hiroshi, Imaizumi Yuri, Matsumoto Masayuki                 | 4. 巻<br>41                |
| 2. 論文標題<br>Neural Population Dynamics Underlying Expected Value Computation | 5. 発行年<br>2021年           |
| 3. 雑誌名<br>The Journal of Neuroscience                                       | 6. 最初と最後の頁<br>1684 ~ 1698 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1523/JNEUROSCI.1987-20.2020                  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|   |                      |
|---|----------------------|
| 1. 著者名<br>Wang Yawei, Toyoshima Osamu, Kunimatsu Jun, Yamada Hiroshi, Matsumoto Masayuki                              | 4. 巻<br>10           |
| 2. 論文標題<br>Tonic firing mode of midbrain dopamine neurons continuously tracks reward values changing moment-by-moment | 5. 発行年<br>2021年      |
| 3. 雑誌名<br>eLife   | 6. 最初と最後の頁<br>e63166 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.7554/eLife.63166   | 査読の有無<br>無           |
| オープンアクセス<br>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<br>-            |

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 9件)

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Masayuki Matsumoto  |
| 2. 発表標題<br>Dynamics of dopamine neuron activity represents value-to-choice transformation in monkeys performing an economic decision-making task |
| 3. 学会等名<br>International Symposium on Biology of Decision Making (招待講演) (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Masayuki Matsumoto  |
| 2. 発表標題<br>Value-to-choice signal transformation in midbrain dopamine neurons and orbitofrontal neurons during economic decision-making in monkeys |
| 3. 学会等名<br>Meeting on Orbitofrontal Cortex Function (招待講演) (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Mengxi Yun, Takashi Kawai, Masafumi Nejime, Hiroshi Yamada, Masayuki Matsumoto   |
| 2. 発表標題<br>Signal dynamics of midbrain dopamine neurons and orbitofrontal cortex neurons corresponding to value-to-choice transformation during economic decision-making in monkeys |
| 3. 学会等名<br>日本神経科学学会   |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Mengxi Yun, Takashi Kawai, Masafumi Nejime, Hiroshi Yamada, Masayuki Matsumoto  |
| 2. 発表標題<br>Signal dynamics corresponding to value-to-choice transformation in midbrain dopamine neurons and orbitofrontal neurons during economic decision-making in monkeys |
| 3. 学会等名<br>Society for Neuroscience (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Masayuki Matsumoto                                   |
| 2. 発表標題<br>The diversity of dopamine signals in macaque monkeys |
| 3. 学会等名<br>German Physiological Society (招待講演) (国際学会)           |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>惲夢曦、川合隆嗣、禰占雅史、山田洋、松本正幸                           |
| 2. 発表標題<br>意思決定時におけるサル中脳ドーパミンニューロンと前頭眼窩ニューロンの報酬価値と選択行動の表現形式 |
| 3. 学会等名<br>第41回日本神経科学大会                                     |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>豊島理、王亜偉、山田洋、松本正幸                 |
| 2. 発表標題<br>ダイナミックに変動する報酬価値をコードする線条体ニューロンの探索 |
| 3. 学会等名<br>第41回日本神経科学大会                     |
| 4. 発表年<br>2018年                             |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Mengxi Yun、Takashi Kawai、Masafumi Nejime、Hiroshi Yamada、Masayuki Matsumoto   |
| 2. 発表標題<br>Dynamics of neuronal signals in primate midbrain dopamine neurons and orbitofrontal cortex neurons during value-to-decision transformation |
| 3. 学会等名<br>Society for Neuroscience (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Takaya Ogasawara, Masahiko Takada, Masayuki Matsumoto   |
| 2. 発表標題<br>Primate dopamine neurons in the substantia nigra transmit a stop signal to the caudate nucleus during the performance of a saccadic countermanding task |
| 3. 学会等名<br>日本神経科学大会 (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Takaya Ogasawara, Masahiko Takada, Masayuki Matsumoto  |
| 2. 発表標題<br>The nigrostriatal dopamine pathway transmits a stop signal during the performance of a saccadic countermanding task in monkeys |
| 3. 学会等名<br>Society for Neuroscience (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Masayuki Matsumoto   |
| 2. 発表標題<br>Role of the nigrostriatal dopamine system in response inhibition |
| 3. 学会等名<br>日本生理学会（招待講演）（国際学会）   |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Masayuki Matsumoto  |
| 2. 発表標題<br>Nigrostriatal dopamine signals regulate response inhibition |
| 3. 学会等名<br>日本神経科学大会（招待講演）（国際学会）  |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>松本正幸                        |
| 2. 発表標題<br>黒質 - 線条体ドーパミン神経路が行動抑制に果たす役割 |
| 3. 学会等名<br>日本生物学的精神医学会（招待講演）           |
| 4. 発表年<br>2017年                        |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Masafumi Nejime, Mengxi Yun, Takashi Kawai, Hiroshi Yamada, Masayuki Matsumoto                                  |
| 2. 発表標題<br>Value and choice representations of the ventral striatum in monkeys performing an economic decision-making task |
| 3. 学会等名<br>日本神経科学学会  |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Yawei Wang, Osamu Toyoshima, Jun Kunimatsu, Hiroshi Yamada, Masayuki Matsumoto                           |
| 2. 発表標題<br>Midbrain dopamine neurons monitor temporally changing reward values by gradually changing their activity |
| 3. 学会等名<br>日本神経科学学会   |
| 4. 発表年<br>2020年   |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

|   |
|---|
| 筑波大学医学医療系認知行動神経科学研究室<br><a href="http://www.md.tsukuba.ac.jp/basic-med/cog-neurosci/index.html">http://www.md.tsukuba.ac.jp/basic-med/cog-neurosci/index.html</a> |
|---|

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                       | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                 | 備考 |
|-------|---|---------------------------------------|----|
| 研究協力者 | 井上 謙一<br><br>(Inoue Ken-ichi)<br><br>(90455395) | 京都大学・霊長類研究所・助教<br><br><br><br>(14301) |    |
| 研究協力者 | 山田 洋<br><br>(Yamada Hiroshi)<br><br>(70453115)  | 筑波大学・医学医療系・助教<br><br><br><br>(12102)  |    |
| 研究協力者 | 川合 隆嗣<br><br>(Kawai Takashi)                    | 筑波大学・医学医療系・研究員<br><br><br><br>(12102) |    |

6. 研究組織（つづき）

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                    | 備考 |
|-------|--|--|----|
| 研究協力者 | 禰占 雅史<br>(Nejime Masafumi)<br>(10770414) | 筑波大学・医学医療系・研究員<br><br>(12102)            |    |
| 研究協力者 | 豊島 理<br>(Toyoshima Osamu)                | 筑波大学・人間総合科学研究科・リサーチアシスタント<br><br>(12102) |    |
| 研究協力者 | 高瀬 由布果<br>(Takase Yuuka)                 | 筑波大学・人間総合科学研究科・リサーチアシスタント<br><br>(12102) |    |

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 |
|---------|---------|
|         |         |