

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 23 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K16570

研究課題名(和文) リスクを取るべきか避けるべきか - 意思決定をめぐる神経基盤を解明する -

研究課題名(英文) Neural basis of risky decision making

研究代表者

石井 宏憲 (Hironori, Ishii)

東北大学・生命科学研究科・助教

研究者番号：30636676

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：競争を勝ち抜くにはリスクを避けては通れないが、過度なチャレンジは身を亡ぼす。脳はどのようにして行動選択しているのだろうか。本研究ではラットのギャンブル行動モデルを用い島皮質前部と前頭眼窩野の神経活動を計測することで、これら2領域が意思決定にどのように寄与しているのか調べた。その結果、島皮質前部および前頭眼窩野のニューロンは意思決定をする際に、過去にギャンブルに勝っていた場合と負けていた場合とは全く異なる神経活動を示すことが明らかとなった。これは2つの領域が意思決定の際に過去の経験をリコールしている可能性を示している。

研究成果の概要(英文)：We never win races if we always avoid risks. However, excessive risk taking could also lead to ruin. How does the brain make decisions? To investigate the role of the anterior insular cortex and the orbitofrontal cortex in risky decision making, here we recorded the neural activities in these two regions of the rat during the performance of gambling task. We found that the activities at the timing of decision were quite different between when the rats won the gamble in the previous trial and when they lose. The result indicates a possibility that these two regions recall past experience for the current decision.

研究分野：神経科学

キーワード：意思決定 リスク 島皮質 前頭眼窩野

1. 研究開始当初の背景

リスクに対しどのように意思決定すべきか。これは何も投資やギャンブルのシーンだけに見られる問題ではなく、我々の日常生活のあらゆるところ、さらに言えばヒトだけでなく他の動物の生存戦略においても幅広く生じる根幹の問題である。数学的には起こり得る事象の大きさと確率から期待値を求め意思決定するのが合理的であるが、それはあくまでも統計的側面であり1回1回の選択の良し悪しを保証するものではないため実際には我々は期待や不安といった生物学的要因に大きく左右される。このようなリスクを伴う意思決定はどのような神経基盤に基づいてなされているのだろうか。

1994年 Bechara らが特定の脳部位の損傷と異常なリスク選好性の関係性を初めて実験的に示して以降、前頭前野背外側部や前頭眼窩野、帯状回、島皮質、線条体、扁桃体といった様々な脳領域の関与が明らかにされてきた。例えば申請者はタバコや薬物依存に関わりの深いとされる島皮質前部に着目し、リスクを冒して成功した時の快情動の想起に関与しているのではないかと考え、ラットのギャンブル行動をモデルとして島皮質前部の薬理学的不活性化がリスク選好性に与える影響について調べた(Ishii et al., *J Neurosci* 2012)。その結果通常リスクがある選択肢を選ぶ傾向を示していたラットが島皮質前部を不活性化するとリスクがない選択肢を選ぶようになることを見出した。一方前頭眼窩野の不活性化は先行研究と同様、リスク選好性の増加を引き起こした。つまり島皮質前部はリスク選好性を促進し前頭眼窩野は抑制する機能があると考えられる。

そこで今回この相反する機能を持つ島皮質前部と前頭眼窩野から神経活動を計測することで、2領域の活動がどのようなダイナミクスを持ち、どのように意思決定に寄与しているのか、その実態解明に挑んだ。

2. 研究の目的

リスクを伴う意思決定における島皮質前部と前頭眼窩野の役割を明らかにするため、今回は電気生理学的アプローチによって神経活動の計測を行った。まずは意思決定の際の個々の神経細胞の活動のプロファイルを明らかにする。さらに2領域から同時に神経活動を計測することで、相反する機能を有すると考えられる2つの領域間で拮抗的なインタラクションがあるか否かについて検証する。電気生理実験よりインタラクションがあると推定された場合には光遺伝学的手法及び薬理学的な手法と組み合わせることで検証を行う。

3. 研究の方法

<ギャンブル課題>

ラットには水を飼育ケージで与える代わりに行動実験における課題遂行の報酬として

与えた。すなわちラットは一日に必要な水を行動課題を通じて摂取する必要がある。そして行動課題では、ラットに「必ず水が2滴得られる確実な選択肢」と「水4滴得られるかもしれないが何も得られない可能性も50%存在するリスクがある選択肢」を与え選択させた。非常に興味深いことに、ラットは65%ほどの割合でリスクを伴う選択肢を好んで選ぶ。これはチャンスレベル、すなわちどちらにも好みを示さない場合と比較して有意にリスクを好む側に偏っている。またこの課題でラットが見せる行動は、「ギャンブルに勝ったから次も再びリスクを冒し、負けたから今度は避ける」といったような単純な行動ではなく、むしろ、負けた時の方がより次にリスクを取りに行くような、いわゆるギャンブラーの誤謬のような行動をしばしば見せる。

<電気生理実験>

行動課題の訓練を終えたラットの両側の島皮質前部および前頭眼窩野に計32チャンネルの多点電極を留置し、行動課題中の神経活動を記録した。電極は本研究の目的領域に留置できるようオリジナルのものを設計・自作した。単一神経細胞活動と局所場電位を記録したが、今回は主に単一神経細胞活動について解析を行った。電極はマイクロドライブに接続されており、実験毎に電極の位置を移動させることで複数の神経細胞から活動を計測した。

4. 研究成果

電気生理実験を行うにあたって、従来用いていた行動実験のデザインを改良する必要があることが発覚し、3度の大幅な見直しを行った。例えば神経活動を解析するにあたっては、本当にその活動がリスクに相関しているのか、それとも運動情報などリスクとは直接関係ないものに相関しているのかを分離するため複数のコントロール条件を試験する必要があった(リスクを伴う選択肢と確実な選択肢を提示する位置を途中で左右入れ替えたり、リスクを伴わない報酬量の弁別課題についても試験することで、情報表現がリスクを伴う際特有のものであることを確かめた)。当初はこれらの実験を時間を空けて実施していたが、実際には時間を空けていた間に神経活動の記録の状態が損なわれたり、あるいは活動パターンがドリフトしてしまったりすることが多々見られ、採用できるデータセットの収集効率が非常に悪かった。そこでこれらの実験条件を同じセッション内、あるいはできるだけ短い間隔で試験しようとするデザインの改良を試みたが、その結果ラットを用いた行動実験としては難度が非常に高くなった。しかし選択肢の提示方法を改良し、左右の選択肢が何であるのか(どちらがリスクを伴い、どちらが確実なものなのか)を明示的にすることでラットにとって分かりや

すい実験デザインとなり、複数のコントロール条件の導入にも対応できるようになった。残念ながら最終版以前に得た実験結果は実験デザインが異なるためデータは採用できないが、最終版だけでも5匹のラットから1000以上の単一神経活動を計測することに成功し、解析には十分なデータ数が得られた。

ギャンブル課題遂行中における島皮質前部と前頭眼窩野の個々の神経細胞の活動のプロファイルについては現在解析中であるが、一部のデータについては2015年および2016年の北米神経科学学会で発表を行った。中でも特筆すべき発見は、島皮質前部と前頭眼窩野の多くのニューロンにおいて、選択を行う直前に生じる神経活動が、過去の選択においてギャンブルに勝っていた場合と負けていた場合とでは大きく異なっていたことである。当初は、神経活動をリスクを選択した場合と回避した場合の2パターンだけに分けて比較していた。ところがリスクを選択する場合と回避する場合で、選択を行う直前の神経活動に有意な差があるものは確かに見つかったが、その違いの大きさやニューロン数は予想よりも下回っていた。むしろコントロール条件を加えたことで今までリスク選択時にのみ発火していたと思っていた神経活動の多くが、実は空間要因にも大きく影響を受けていることが明らかとなった。しかし同時に一つ一つのデータを見直した結果、神経活動の試行毎のバラツキが大きいものがあることに気づいた。本実験ではラットは過去の経験に基づいて選択を変化させており、神経活動の試行毎のバラツキはこうした過去の試行における選択の結果（ギャンブルの勝ち負けなど）を反映している可能性があると考え、それらを解析対象に入れ再解析を行った。その結果数多くのニューロンが、過去の選択結果に依存して活動を大きく変化させることが分かった。この影響は選択の直前の期間の活動だけでなく、結果を待つ間の活動、結果が与えられたときの活動においても見られた。例えばあるニューロン活動は、ギャンブルに負けた時の応答が、前の試行でも負けていた時のみ生じる、すなわち2回連続で負けた時のみ発火が生じるというものであった。こうした発見から類推すると、島皮質前部や前頭眼窩野は意思決定に直接的に関与し判断を下すというよりは、むしろ現状を過去の経験と関連付けることで意思決定に必要な判断材料を提供している可能性があると考えられる。特に選択の直前では、意思決定を行うにあたって2つの領域が過去の経験をリコールしているのではないだろうか。さらなる解析を進めるとともに、今後は過去の経験の参照を必要とする課題と必要としない課題を用いて両者における神経活動の違いを比較することで、この説を検証していくことができるだろう。

前述のように2領域では選択を行う直前だけでなく、ギャンブルの結果を待つときにだけ特異的に発火するニューロン活動や、ギャンブルに勝った時だけあるいは負けた時だけに発火するニューロン活動なども見いだされた。これらの中で、勝ちあるいは負けに対する特異的に応答するものに関して、その応答の大きさが次の試行における選択とどのように関連しているのかについても検討を行った。まだプレリミナリーな結果ではあるものの、特に負けた時だけに発火する活動に関しては、島皮質前部では負けた時の活動が高ければ高いほど次の試行で再びリスクを選択する傾向があった。一方前頭眼窩野では反対に、負けた時の活動が高ければ高いほど次の試行ではリスクを回避する傾向があることが見いだされた。前述の解釈と同様、島皮質前部と前頭眼窩野は過去と現在の履歴を結びつける重要な役割を担っていると考えられるだろう。

これらの個々の神経細胞活動のプロファイルだけでなく、現在並行して2領域間のインタラクションについても解析を行っている。まだ確証度は高くないものの、この解析からは2領域間で直接的な相互作用があることも推定されており、光遺伝学的手法および薬理学的手法を用いて行った検証実験とあわせて現在解析を進めているところである。

本研究によってリスクを伴う意思決定において島皮質前部と前頭眼窩野がどのような神経活動を示すのかが様々な角度をもって詳細に明らかにされた。特に過去の経験によってここまで大きく活動を変化させることは予想されていなかったことであり、2領域の役割を理解する上で大きな進展であったと考えている。今後はさらに解析を進め2領域間の差異を詳細に記述していき、結果がまとまり次第論文として発表していく予定である。

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)

[学会発表](計 2件)

Hironori Ishii, Yuta Kaizu, Shohei Takahashi, Shinya Ohara, Philippe N. Tobler, Ken-Ichiro Tsutsui, Toshio Iijima. Decision related activities of anterior insular and orbitofrontal cortex in a gambling behavior of rats. Neuroscience2016, Nov 14th, San Diego.

Hironori Ishii, Yuta Kaizu, Shohei Takahashi, Shinya Ohara, Philippe N. Tobler, Ken-Ichiro Tsutsui, Toshio Iijima. Comparison of neural representations between rat anterior insular and orbitofrontal cortex in risky decision making. Neuroscience2015, Oct 20th, Chicago.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

石井 宏憲 (Ishii, Hironori)

東北大学・生命科学研究科・助教

研究者番号：30636676