

機関番号：32639

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2010

課題番号：17022032

研究課題名（和文） 大脳皮質基底核系のアクション・認知機能における動機づけの役割

研究課題名（英文） Role of the cortico-basal ganglia system in action and cognition

研究代表者

木村 實 (KIMURA MINORU)

玉川大学・脳科学研究所・教授

研究者番号：40118451

研究成果の概要（和文）：線条体の細胞が、行動選択肢の報酬価値を表現することを神経生理学実験と計算理論によって検証し、価値の情報が行動選択肢に連合して表現されることを示した。高い価値の選択も可能である時に低い価値の選択を求められると、視床正中中心（CM）核の細胞が活性化され、次善の策を講じるための基盤となることを示唆した。更に、ドーパミン細胞が長期的な価値とその誤差を表現することを発見し、複数ステップの行動によってゴールに到達する上で必須の役割を担うことを示唆した。

研究成果の概要（英文）：We showed that neuronal activity in the striatum represents reward value of action options and actions associated with reward values. In the intralaminar nuclei of thalamus, CM nucleus, we demonstrated specific neuronal activation at the request of unanticipated action while the subjects were anticipated higher-value action. The results suggested involvement of the CM nucleus in second-best solution for long-term goal. Furthermore, we found that midbrain dopamine neurons encode long-term reward value and its expectation error, which may play a critical role in achieving long-term goal through multi-step actions.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	41,500,000	0	41,500,000
2006年度	40,000,000	0	40,000,000
2007年度	41,500,000	0	41,500,000
2008年度	39,700,000	0	39,700,000
2009年度	39,200,000	0	39,200,000
総計	201,900,000	0	201,900,000

研究分野：特定領域研究

科研費の分科・細目：

キーワード：大脳基底核、線条体、ドーパミン系、視床CM核、報酬価値、意志決定、行動選択、長期的報酬予測

## 1. 研究開始当初の背景

2004年現在、大脳皮質基底核系が報酬依存的な意志決定や学習に関わることを示唆する

知見が最近の多くの研究によって得られているが、メカニズムは明らかではなかった。この研究課題では、我々が明らかにしたドーパ

ミンニューロンの担う重要な神経情報である動機づけ情報と報酬予測誤差の2つの情報、更に最近可能性が示唆されている報酬予測の不確実性が、線条体ニューロンの報酬予測や期待、さらには行動に関連する活動をどのように変容させるかを明らかにしようとする。これは大脳基底核の意志決定や学習のニューロンメカニズムの核心となる過程を明らかにしようとするものであり、線条体だけでなくドーパミンニューロンの担う神経情報に関する研究代表者らの知見と実績が蓄積してきたことにより初めて問うことのできる研究課題である。この点で極めて独創的である。また、視床線条体系の機能についても、研究代表者の知見に基づく視床線条体系の機能に関わる仮説（上記）は他に例が無く、仮説の検証によって従来まったく知られていなかった視床線条体系のはたらきの理解が大きく進むと考えられる。この研究により、古くから“動機づけ（情動）から行動発現への橋渡し”として知られてきた大脳皮質基底核系のシステム、およびニューロンメカニズム解明のための大きな手がかりが得られると期待される。

中脳ドーパミンニューロンの活動が報酬の予測誤差信号を担うことは英国のW. Schultzらによって示唆されているが、学習の座としての線条体での神経機序については示されていない。O. Hikosakaらは線条体のニューロンが動機づけによる行動の方向付けに関与する可能性を示唆しているが、学習や思考過程での神経機構に迫る知見は得られていない。視床線条体系の機能に関する研究は木村らの研究が先駆的であり、この分野の研究をリードしている。

## 2. 研究の目的

本研究は、大脳皮質—大脳基底核系のアクション・認知機能における動機づけの役割を明らかにすることを目的として行われた。特に、具体的に明らかにしようとした点は以下の4つである。(1) 中脳ドーパミンニューロンの担うと考えられる動機づけ情報、報酬の予測誤差情報と予測の不確実性に関わる情報を実験的に同定すること、(2) 動機づけ、報酬の予測や不確実性に基づく意志決定や学習のために線条体のニューロンが学習を通してどのような活動特性を獲得するか、その過程に黒質線条体ドーパミン系がどのように関与するか、(3) 木村らが2003年に提唱した仮

説“視床線条体系は、動機づけ（情動）や注意などに基づいて特定のアクションや認知情報にバイアスをかける大脳皮質基底核ループによる制御のモニターと、不測の外界事象によるバイアス制御の切り替えに関わる”を検証すること、(4) ドーパミン系の障害によるヒトと実験動物の神経疾患における、行動・認知機能の異常メカニズム、ドーパミン細胞の機能と形態の変化を検証することである。

## 3. 研究の方法

ニホンザルを被験体として、報酬予測に基づいて複数回のボタン押しやレバー倒しをおこなう意志決定、行動選択と学習課題を訓練する。課題の訓練が完成した後、線条体ニューロンと中脳ドーパミンニューロンの感覚応答、報酬期待応答、運動、報酬関連応答を詳しく調べる。特に注目しているのは、線条体とドーパミン細胞の放電が、大脳基底核の強化学習モデルとして、選択肢の価値(Action value)やゴールに向けた複数ステップでの行動における長期的な報酬予測(Value function)、将来報酬の割引(Discount factor)、学習速度定数などの情報がどのように表現されているかを計算理論に基づく定量的な解析によって明らかにすることをめざした。

申請者らはすでに線条体と中脳ドーパミン系からの記録に経験があり、同一の動物、同一の行動課題でのニューロン活動の記録をおこなう。連携研究者の上田は、サルの行動課題の訓練、線条体での記録に十分な経験があるので、研究の中心となってポスドクや学生と共に推進する。実験の制御とデータ記録は申請者自身が開発したコンピュータシステムを用いておこなってきたが、種々の不備が見つかってきたのでコンピュータプログラムを中心に実験研究を補助する支援者一人を雇い入れ、複数の神経細胞の活動を同時に記録することの出来る、電極、マニプレータと、コンピュータシステムを導入する。

## 4. 研究成果

(1) 線条体ニューロンによる行動選択肢の価値の表現

木村と連携研究者の上田は、人間情報通信研究所(ATR)の銅谷賢治、玉川大学の鮫島和行(いずれも「統合脳」領域1の班員)と共同研究を行い、「線条体の投射ニューロンが、

ドーパミンによる報酬予測の誤差信号に基づいて、行動選択肢の報酬価値を表現する」という仮説を実験的に検証する研究を行った。脳の神経回路を構成するニューロンの担う神経情報を読み取る神経生理学的研究と、神経回路構成と既知の情報表現に基づいて計算モデルを構築する計算論的神経科学の融合研究である。自由意志でハンドルの右倒し、左倒しのいずれかを選択する課題をニホンザルに行わせた。ただし、選択後に報酬が得られるかどうかは10, 50, 90%の3段階の確率に設定され、右倒し-左倒しの組み合わせとして90-50, 90-10, 50-50, 50-90, 10-90の5通りであった。したがって、サルは20-50回の試行錯誤によって次第に価値の高い選択肢を選ぶようになり、一旦、価値の高い選択肢がどれであるかを理解すると、その後は無報酬の試行が混じっていても、その選択肢を選ぶという方針で課題を行った。この課題を行っているサルの被殻と尾状核に微小電極を刺入し、投射ニューロンの神経放電を記録した。自由意志による行動選択に先立つ意志決定の時期の放電頻度は、右倒しまたは左倒しの報酬価値の大小に選択的に放電頻度を変化させるものが調べた細胞全体の中で39%を占めることを初めて明らかにした。

一方、価値と無関係に右倒しまたは左倒し運動に関係するニューロンが多数存在すると予想されたが、全体の13%とむしろ少数派であった。したがって、報酬に基づく行動選択の意志決定期間に、線条体のニューロンが選択肢の価値の大小を表現して、行動選択に貢献することが明らかになった。一方、その後の研究によって意志決定後に行動選択をする時期には、選択肢の価値を表現するニューロンの他に価値の大小に関わらず行動選択に特異的な行動 (Action) ニューロン、高い価値の選択肢を選んだ時に放電する選択価値 (Chosen value) ニューロンがあることが分かってきた。この研究は、意志決定と行動選択における大脳基底核の役割が強化学習仮説モデルを支持することを初めて証明したが、実験研究者と計算理論の融合研究がそれを可能にさせた。

21年度においては、「統合脳」の支援を得て行った。従来の結果を踏まえて、線条体のニューロンの示す報酬価値の情報が行動選択肢に連合して表現されるかどうかを調べた。ニホンザルを被験体として、視覚刺激で誘導

されるGO-NOGO課題を行わせ、行動終了後に与える報酬に大小をつけた。すなわち、GO-大報酬vs. NOGO-小報酬 (GO (LR) -NOGO (SR)) の組み合わせと、NOGO-大報酬vs. GO-小報酬の組み合わせ (NOGO (LR) -GO (SR)) の2通りの中、いずれか一方の組み合わせの行動を視覚の指示刺激によって行わせた。GOとNOGOの指示は50%の確率で不規則に提示された。行動課題を実行中のサルの被殻から、単一投射細胞の活動を記録した。3つのタイプの細胞が同定された。第一は、行動の指示刺激が現れるよりも前に活動し、GO (LR) -NOGO (SR) または、NOGO (LR) -GO (SR) 選択的である細胞が約半数ずつみられた。GO, NOGO, 報酬の大小については、指示が現れるまで予測不可能であるので、この神経活動は行動の準備を反映するのではなく、大きな報酬と連合する指示が現れることを期待して待つことに関連すると考えられる。第二のタイプは指示が現れた後、GOまたはNOGOの行動に関連して活動する細胞であり、第三のタイプは、指示が現れる前だけでなく、指示後にも行動に関連して活動する細胞である。本研究によって、第二、第三のタイプの細胞の約2/3が報酬の大小とGOまたはNONO行動と連合して活動することが明らかにされた。更に、3つのタイプの細胞の中約1/3は、行動と報酬の連合に加えて、指示や行動の方向にも選択性を持つことが明らかになった。この結果は、線条体が予測される報酬の大小によって特定の行動を期待し、その実行をモニター、評価する役割を担うことを示唆する。

このように報酬に基づく意志決定と行動選択の評価の過程は目標を達成するための行動の企画と実践に欠かせない役割を持つが、そのメカニズムはまだ不明な点が多い。そこで、3択課題をサルに行わせた。選択が不正解の場合には直前の選択肢と異なる選択肢を選び (lose-shift)、正解の場合には同じ選択肢を再び選んで (win-stay) 報酬を得る課題を得る。したがって、サルは行動戦略に基づく選択を確実に行った。この課題を実行中のサルの線条体のニューロン活動を調べた。その結果、意志決定期間や、行動選択期間の後の正解・不正解を知らせるピープ音 (強化信号) を待っている間、そしてピープ音の後に、直前に行った選択肢やその報酬価値を表現するニューロンが大変多いことが分かった。そして、直前の選択に用いたloseshift, win-stay

のいずれの行動戦略にも特異的に活動する‘行動戦略’ニューロンも少なからず存在することが明らかになった。行動戦略ニューロンは、大脳皮質前頭前野にもあることが知られているが、われわれが発見した線条体の行動戦略ニューロンは、行動選択後の活動特性が重要であり、直前の選択結果の正解、不正解によって、次の試行で同じ選択をした(stay)か、異なる選択をした(shift)かを評価するための活動であることがわかった。一方、前頭前野のニューロンは、行動の企画や選択過程に関わるものであると考えられる。この結果は論文投稿中である。

### (2) 視床線条体系の機能に関する研究

過去の選択と報酬の履歴に基づいて選択肢の価値を予測することが意志決定と行動選択の過程において必須であるが、価値の高い選択肢が常に選択可能であるわけではない。そのような状況では一旦次善の策を講じ、次の機会に最善の選択肢を選ぶというのが知的な行動となる。

南本、堀と木村は、高い価値の選択肢も可能である状況でありながら、低い価値の選択肢が要求された時には、大脳皮質の奥深くにある視床正中中心(CM)核の半数以上のニューロンが特異的に活性化されることを発見した。視覚の指示によって、右ボタンと左ボタンのいずれかを選択する課題をサルに行わせた。その際、報酬量に差をつけ、左倒しで大報酬、右倒しで小報酬、またはその逆の組み合わせで強制選択課題を行わせると、サルは大きな報酬の選択肢の指示に対しては素早い選択をすることによって応答し、小さな報酬の選択肢では緩慢な応答をした。したがって、高い価値の選択肢を指示する視覚刺激が現れることを期待し、準備をしていることが確認された。この行動課題を行っているサルの視床CM核のニューロンの活動を記録したところ、半数以上のニューロンは期待に反して価値の低い選択肢の実行を指示する刺激が提示され、サルが緩慢な行動を行うときに強く活動することが分かった。期待通りの高い価値の選択肢の指示に対してはわずかな活動を示すのみであった。この特異的な活動が、高い価値の選択肢への期待と選択の準備から生じるバイアス過程、期待を裏切る選択肢の指示によって生じる落胆、バイアスを打ち消して価値の低い選択肢の実行、などの過程にどのように関与するかを調べるために、過去の数試行で

の履歴から高い価値の選択肢が現れる確率を推定できるようにした。その結果、価値の高い選択肢の現れる確率が高い時に価値の低い選択肢の指示が現れると、特に強い活動を示すことが判明した。したがって、単に価値の低い選択肢の選択過程に関与するのではなく、期待を裏切る選択肢の指示によって生じる落胆、またはバイアスを打ち消して価値の低い選択肢の実行過程に関与することが示された。さらに、CM核がこれらの過程に因果関係を持つかどうかを調べるために、大きな報酬を伴う選択肢の要求にしたがってサルが素早く、確実な行動を始める直前に、人為的にCM核を微弱な電流で刺激した。その結果、望ましくない選択肢の行動のようなのろい行動に変わってしまった。以上の結果は、報酬の獲得に向けた望ましい意志決定や行動選択が不可能な場合に、一旦次善の策を選ぶことによって次の機会に備えるメカニズムを示唆しており、報酬に基づく意志決定と行動選択に関する新しい包括的な理解への突破口を開いたことになる。

### (3) 中脳ドーパミン系の機能に関する研究

ドーパミンニューロンが、報酬の期待やその誤差信号を担うことが知られている。しかし、遠くの目標を達成するために本当に有用になるのは、達成するために将来試みる可能性のある複数ステップの行動の各々について、得られると期待される報酬がどれが高いか、低いかに関する情報と、その報酬価値の期待値の誤差情報である。なぜなら、複数ステップの行動を試行錯誤で試しながら軌道修正しつつ、最終的に最も望ましい(高い価値の)結果を得ること(ゴール)につながるからである。この点を明らかにするための実験パラダイムを考案し、サルのドーパミンニューロンの活動を調べたところ、半数以上のニューロンが長期的な報酬価値とその誤差を表現することを発見した。また、古典的条件付けのように、複数ステップ先のイベントは予測がつかず、現在の行動結果だけが問題である場合には、ドーパミンニューロンも現在の行動の報酬予測と、その誤差を表現することが明らかになった。このようなドーパミンニューロンの信号は、線条体や大脳皮質前頭葉に投射され、それぞれ目的志向的な行動発現や予測、推論などの認知的機能の情報処理に必須の役割を演じるものと考えられる。この成果は現在論文として投稿中である。

パーキンソン病で蓄積している alpha-synuclein に対する neurosin (kallikrein-6) の分解活性を検討し、neurosinによる alpha-synucleinの主たる切断部位はNAC domainの中央部に相当するK80/T81間であることを明らかにした。NAC domainはalpha-synucleinの重合に重要とされており、neurosinが同部位を切断することによって、alpha-synucleinの重合を阻害しているものと推察した。また、低用量ビスフェノールAの胎生期投与がマウス大脳皮質形成過程に影響を及ぼすことを明らかにした。細胞増殖への影響は見られなかったが、神経細胞分化ならびに移動に対して促進的に作用することが判明した。さらにその影響は生後の大脳皮質においても残存することがわかり、神経回路形成の異常をきたした。また低用量ビスフェノールAの胎生期から新生仔期にかけての投与によって黒質神経細胞の減少をきたすことが判明した。

#### 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9件)

- ①Muranishi M, Inokawa H, Yamada H, Ueda Y, Matsumoto N, Nakagawa M, Kimura M. Inactivation of the putamen selectively impairs reward history-based action selection. *Exp Brain Res*. 209 (2):235-246 (2011) 査読有
- ② Inokawa H, Yamada H, Matsumoto N, Muranishi M, Kimura M. Juxtacellular labeling of tonically active neurons and phasically active neurons in the rat striatum. *Neuroscience* 168 (2):395-404 (2010) 査読有
- ③Tsytsarev V, Fukuyama H, Pope D, Pumbo E. and Kimura M. Optical imaging of interaural time difference representation in rat auditory cortex. *Front. Neuroeng.* 2:2(2009) 査読有
- ④Minamimoto T, Hori Y. and Kimura M. Roles of the thalamic CM-PF complex-Basal ganglia circuit in externally driven rebias of action. *Brain Res. Bull.* 78: 75-79 (2009) 査読有
- ⑤Hori Y, Minamimoto T, Kimura M. Neuronal encoding of reward value and direction of actions in the primate putamen. *J Neurophysiol* 102: 3530-3543 (2009) 査読有
- ⑥Ohnari K, Yamano M, Uozumi T, Hashimoto T, Tsuji S. and Nakagawa M. An adult form of Alexander disease: a novel mutation in glial fibrillary acidic protein. *J Neurol.* 254: 1390-1394 (2007). 査読有
- ⑦Yamada H, Matsumoto N. and Kimura M. History- and current instruction-based coding of forthcoming behavioral outcomes in the striatum. *J Neurophysiol.* 98: 3557-3567 (2007). 査読有
- ⑧Samejima K, Ueda Y, Doya K. and Kimura M. Representation of action-specific reward values in the striatum. *Science* 310: 1337-1340 (2005). 査読有
- ⑨Minamimoto T, Hori Y. & Kimura M. Complementary process to response bias in the centromedian nucleus of the thalamus. *Science* 308: 1798-1801 (2005). 査読有

[学会発表] (計6件)

- ①山中航, 堀由紀子, 上田康雅, 木村實. サルの視床 CM 核細胞の報酬予告と行動に対する応答. 第 32 回日本神経科学大会 2009 年 9 月 16 日 名古屋国際会議場, 愛知県
- ②Kimura M, Yamada H, Enomoto K, Matsumoto N, Hori Y, Ueda Y. and Yamanaka K. Involvement of the basal ganglia in valuation and selection of actions. The 36<sup>th</sup> Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS2009) 2009 年 7 月 29 日 国立京都国際会館, 京都府
- ③Ueda Y, Samejima K, Yamanaka K, Doya K, Kimura M. Adaptation of reward-based free-choices is impaired by D1 but not D2 dopamine receptor antagonist in the striatum. The 38th annual meeting of Society for Neuroscience 2008 年 11 月 16 日 Washington DC, USA
- ④村西学, 井之川仁, 山田洋, 木村實. 被殻へのムシモル注入による報酬価値に基づく行動選択の障害. 第 31 回日本神経科学大会 2008 年 7 月 10 日 東京国際フォー

ラム, 東京都

- ⑤ 鮫島和行, 上田康雅, 銅谷賢治, 木村實.  
線条体の行動価値と皮質 - 基底核回路の  
強化学習モデル. 第 30 回日本神経科学大  
会 2007 年 9 月 14 日パシフィコ横浜, 神奈  
川県
- ⑥ 上田康雅, 鮫島和行, 銅谷賢治, 木村實.  
ドーパミン D1 受容体阻害剤の線条体注入  
による、試行錯誤学習課題に及ぼす影響.  
第 30 回日本神経科学大会 2007 年 9 月 12  
日パシフィコ横浜, 神奈川県

[図書] (計 5 件)

- ① Kimura M. and Ueda Y. Sensorimotor  
Learning and the Basal Ganglia In:  
Encyclopedia of Neuroscience. Springer  
3650-3653 (2009)
- ② Doya K. and Kimura M. The basal ganglia  
and the encoding of value. In:  
Neuroeconomics: Decision Making and the  
Brain. Academic Press 407-416 (2008)
- ③ Bergman H, Kimura M. and Wickens J.R.  
Modulation of striate circuits by  
dopamine and acetylcholine. In:  
Microcircuits : The interface between  
neurons and global brain function. The  
MIT press 149-164 (2006)
- ④ Bergman H, Graybiel AM, Kimura M., Plenz  
D, Seung HS, Surmeier DJ. and Wickens JR.  
Microcircuits, molecules and motivated  
behavior - microcircuits in the striatum.  
In: Microcircuits : The interface  
between neurons and global brain  
function. The MIT press 165-190 (2006)
- ⑤ Kimura M., Satoh T, Sato T, Enomoto, K.  
and Matsumoto N. Motivational Signals of  
Dopamine Neurons. In: Recent  
Breakthroughs in Basal Ganglia Research.  
Nova Science Publishers 81-89 (2006)

[その他]

<http://www.togo-nou.nips.ac.jp/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

木村 實 (KIMURA MINORU)  
玉川大学・脳科学研究所・教授  
研究者番号 : 4 0 1 1 8 4 5 1

### (2) 研究分担者

伏木 信次 (FUSHIKI SHINJI)  
京都府立医科大学・医学研究科・教授  
研究者番号 : 8 0 1 5 0 5 7 2  
(H19→20 : 連携研究者)

中川 正法 (NAKAGAWA MASANORI)  
京都府立医科大学・医学研究科・教授  
研究者番号 : 5 0 1 9 8 0 4 0  
(H19→20 : 連携研究者)

上田 康雅 (UEDA YASUMASA)  
京都府立医科大学・医学研究科・講師  
研究者番号 : 6 0 3 3 2 9 5 4  
(H19→20 : 連携研究者)