

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17022050

研究課題名（和文）動機づけ行動における報酬，報酬期待関連脳部位間の機能的関係

研究課題名（英文）Functional connectivity and relationship among reward-related and reward expectancy-related brain areas in goal-directed behavior

研究代表者

渡辺 正孝（WATANABE MASATAKA）

財団法人東京都医学研究機構・東京都神経科学総合研究所・特任研究員

研究者番号：50092383

研究成果の概要（和文）：

報酬とは、生物の生存に必要な飲み物や食べ物、種の保存に必要な性的対象などであり、生物はその報酬を求めて働く。人では美しいもの、好奇心を満たす対象なども報酬となる。脳には報酬を得たときや、報酬が得られそうなとき（報酬期待）に活動する部位がある。サルと人で報酬および報酬期待関連脳部位の応答特徴を文献的および実験的に調べたところ、特に前頭連合野において動機づけ情報が認知情報と統合されること、動機づけ行動には、前頭連合野と線条体のドーパミンの働きが重要であることが示された。

研究成果の概要（英文）：

For survival and reproduction, organisms work to obtain rewards (food, liquid or mates). For humans, beautiful or interesting objects are also rewarding. This study was conducted to clarify what brain areas are responsible for detecting/expecting the reward, and how these reward-related areas interact. It was found that (1) the prefrontal cortex is involved in integrating cognitive and motivational information; and (2) dopamine in the prefrontal cortex and striatum plays important roles in goal-directed behavior.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	17,540,000	0	17,540,000
2006年度	14,800,000	0	14,800,000
2007年度	12,100,000	0	12,100,000
2008年度	12,600,000	0	12,600,000
2009年度	10,800,000	0	10,800,000
総計	67,840,000	0	67,840,000

研究分野：神経科学

科研費の分科・細目：統合脳・脳の高次機能学

キーワード：報酬、報酬期待、動機づけ、ニューロン活動、ドーパミン

1. 研究開始当初の背景

生体には、報酬刺激を特異的に受容して処理する受容器や感覚系は存在しないが、脳内には報酬刺激の受容や予期に関して特異的な活動を示す部位がある。脳内で報酬として意味づけられた刺激は、生物に「快」をもたらすと同時に、学習における強化子となり、さらには、意思決定や目的志向的行動を支配するという重要な役割を担う。報酬の脳内機構の研究は、これまで主に動物実験において、ニューロン活動を調べることにより行われてきたが、最近是人を対象にした非襲食的脳機能測定法によるものが飛躍的に増加している。同時に、報酬関連脳部位が意志決定、審美行動や社会行動に関係していることにも注目が集まっている。

ただ報酬、報酬期待関連脳活動は最近注目を浴びているものの、個々の研究は断片的で全体像がまだ見えていないため、その全体像を見渡すだけの実験的、文献的な情報の蓄積が要求されている。

2. 研究の目的

霊長類や人の脳には報酬応答を示す部位と、報酬の期待に関係した部位がある。本研究の第一の目的は、サルと人で報酬および報酬期待関連脳部位の応答特徴を実験的および文献的に調べてその機能マッピングをするとともに、こうした部位間の機能的結びつきを解明することである。第二の目的は、報酬関連脳活動と、認知・実行機能との関わりを解明することである。第三の目的は、こうした報酬、報酬期待にどのような神経伝達物質が関係しているのかを実験的に明らかにすることである。さらに、「内発的動機付け」行動において、何が「報酬」になっているのか、そしてそれは通常の意味の報酬とは、関連する脳部位や神経伝達物質に相違があるのか、という問題についても探索的研究を行おうとするものである。また、餌や飲み物のようないわゆる報酬の有無と、ゲームの勝ち負けに伴う快感や悔しさは、脳内では異なって捉えられるか否かを明らかにしようとするものである。

3. 研究の方法

サルや人の脳には報酬や報酬期待に係る脳部位は数多くあり、そうした部位の活動を全て実験的に調べて比較することは事実上不可能なので、部位間の比較について、また実験的な検証が困難な部分に関しては文献的検討を行った。

実験では、サルに報酬に関係した課題を訓練し、そのサルの報酬関連部位（主に前頭連合野と線条体）からのニューロン活動の記録と、マイクロダイアリシス法による神経伝達物質の動態を調べる方法を取った。

4. 研究成果

(1) 報酬関連脳活動の機能的意義、報酬の果たす役割に関する理論的、探索的研究

報酬関連脳活動の全体像をつかむ試みの中で、この問題について文献的に調べ、考察を加えたレビューを研究期間内にいくつか発表した。

「プレマックの原理」によると、「餌を食べることが常に報酬となるわけではなく、ときには「運動をする」という報酬を得るために動物は「餌を食べる」という反応をすることが示されている。報酬関連脳部位の機能的意義を明らかにするためには、「報酬は相対的なものである」という視点からの分析も必要である。すなわち、「運動する」ことにより「餌を得た」ときに活動する報酬ニューロンは、「運動する」機会を得るために「餌を食べる」とき、運動する機会を得て活動するのかどうかは今後調べる必要のある問題といえる。

動機づけには、報酬のようなホメオスタシスの要求を満たそうとする「外発的動機づけ」と、探索や親和を求めるといふ「内発的動機づけ」がある。後者では、何が「報酬」になっているのか、そしてそれは通常の意味の報酬とは、関連する脳部位や神経伝達物質に相違があるのか、という問題を考えるためにサルを被験体とした探索的研究を行った。サルは「複雑な刺激」や「仲間の行動」を見るためにオペラント反応をすることが示されている。しかし、様々な条件下で内発的動機づけに基づく行動を誘発する試みを行った

が、こうした動機づけは外発的なものに比べて圧倒的に弱く、「外発的動機づけ」との比較の上での「内発的動機づけ」の脳メカニズムを調べるのは、行動の出現頻度、安定性などから極めて困難であることが示された。

(2) 認知 - 動機づけの統合に関わるサル前頭連合野ニューロンの活動を調べる研究。

情動・動機づけ要因は認知・実行機能に関わる前頭連合野の脳活動を変容することにより適応的な行動を促進(または抑制)すると考えられる。情動・動機づけ要因として、「報酬期待」の他に、「無報酬の予期」、「嫌悪刺激回避の予期」が認知・実行機能であるワーキングメモリー関連脳活動にどのように関わるのかを調べるためにサルを用いて2つの実験を行った。

同じサルにワーキングメモリー課題である空間的遅延反応課題と、非ワーキングメモリー課題である報酬・無報酬 反応時間課題を訓練し、前頭連合野外側部のニューロン活動を両課題下で調べた。その結果、報酬を予期する試行では、予期しない試行より大きな予期的活動を示す「報酬期待ニューロン」の多くは、ワーキングメモリー関連(右に反応するか、左に反応するかを憶えることに関係した)活動を示したのに対し、無報酬予期ニューロンの中でワーキングメモリー関連活動を示したものはわずかであった。

別の実験ではサルに3種類の強化条件でワーキングメモリー課題である眼球運動性の遅延反応課題を訓練した。「A報酬条件」では、正反応に対してジュース報酬が、誤り反応に対してブザー音が与えられた。「B無報酬条件」では反応の正否を示す音刺激が呈示された。「C嫌悪条件」では、正反応には正解を示す音刺激が、誤り反応には嫌悪的な(顔への)空気のふきつけが与えられた。ワーキングメモリー関連活動の促進を示すニューロンは報酬条件で最も多く、嫌悪条件ではわずかしか見られなかった。

(3) 認知と動機づけ情報処理に係るサルのPET研究

ニホンザルに知的負荷のあるワーキングメモリー課題を訓練した。サルがこの課題を行っているときと、何もしない安静時の両方の条件でPETによりサルの脳活動を調べた。前帯状皮質と前頭連合野内側部、後帯状皮質

と楔前部では安静時により大きな活動が見られた。これらの部位はヒトで「デフォルト活動」(課題遂行時に比べて、安静時に見られるより大きな活動)が見られる部位である。さらにサルでは、ヒトで一般にはデフォルト活動が見られない前頭連合野の外側部、眼窩部でも安静時に大きな活動が見られた。

前頭連合野の外側部、眼窩部は、ともに報酬(餌とか飲み物)の期待に係る活動がよく見られる部位である。安静時にはサルは課題をすることを許されないことから多くのストレスを感じていた可能性が考えられるが、このストレス、あるいは報酬への強い渴望が前頭連合野の外側部、眼窩部における安静時の活動増加を促した可能性も考えられる。

(4) 認知と動機づけ情報処理に係る神経伝達物質の動態を調べる研究

ワーキングメモリー課題遂行に係るサル前頭連合野でドーパミンの増加、グルタミン酸の減少をすでに報告しているが、神経伝達物質の動態に報酬はどのように関わるのかを調べるため、いくつかの報酬条件下で課題遂行中のサルの前頭連合野と線条体でマイクロダイアリシス実験を行った。

より好みの報酬に対して、前頭連合野におけるドーパミン放出は増加すると予想されたが、逆により好みでない報酬に対して放出が多いという結果を得た。現在この結果の得られたメカニズムについて考察している。

ドーパミンとグルタミン酸の相互関係のメカニズムについて調べるため、無麻酔下のサルに対し、リバースダイアリシス法による薬物投与を行い、マイクロダイアリシス法による神経伝達物質を測定したところ、ドーパミン投与によりグルタミン酸量は有意な減少を示した。またD1アゴニスト投与により用量依存的にグルタミン酸が有意に増加し、D2アゴニスト投与により用量依存的にグルタミン酸が有意に減少した。GABA(ムシモール)はD1アゴニストによるグルタミン酸増加を抑制したが、D2アゴニストによるグルタミン酸の減少には影響を与えなかった。D1受容体は前頭連合野のターゲット細胞あるいは周辺グリア細胞上に分布し、グルタミン酸放出を増加させる方向に、D2受容体はグルタミン酸神経終末に分布し、グルタミン酸の神経終末からの放出を抑制する方向に働い

ている可能性が示唆された。

(5) 競争的ゲームの勝ち負けに関わるサル前頭連合野ニューロンの活動を調べる研究

競争場面に特有の神経細胞活動を調べるため、サルに対戦型シューティングゲームを訓練した。モンキーチェアに座らせた2頭のサルをコンピュータモニタの前に並べ、互いに競わせた。課題が始まるとモニタの左右両端に色のついた三角形が表示された。この三角形は砲台を模しており、モニタの左端および右端の上・中・下、計6箇所のうちランダムに選ばれた2箇所に向かい合って提示された。サルは砲台の色によって自分の砲台がどこにあるかが分かるようにした。サルには、この砲台(ターゲット)を狙って互いに弾を撃ち合うように訓練した。サルがモニタ下にあるジョイスティックを傾けると、弾はその方向に飛ぶようにプログラムした。先に相手に弾を当てたほうが勝ちとなり、報酬(グレープジュース)が与えられた。負けたほうのサルは報酬が与えられなかった(図1)。

このサル対サルの対戦のほかに、サル対コンピュータの対戦も訓練した。また、非競争条件を導入することで、“競争”が神経細胞活動に及ぼす影響を調べた。非競争条件では、1頭のサルだけをい、ターゲットに弾を当てさせた。

サルの行動を見てみると、弾をターゲットに当てる命中率は非競争条件に比べて競争条件の方が高かった。

前頭連合野背外側部のニューロン活動を記録したところ、同じようにターゲットに弾をあてて報酬を得ても、競争条件で非競争条件におけるより大きな活動を示すニューロンが多数見つかった。それとは逆に、報酬を得ることができなかった場合も、競争で負けて報酬が得られなかったときに、非競争条件で報酬が得られなかった場合より有意に大きな活動を示すニューロンも多数見出された(図2)。

競争条件にはサル対サル、サル対コンピュータの2種類があった。負けて報酬が得られなかったときに、ジュースの飲み口をなめるまでの時間はサル対サルの条件で有意に長かった。これは2つの競争条件をサルが区別していたことを示している。この2つの競争条件で、勝ちや負けに関係した活動を示すニューロンを調べたところ、サル対サルの

競争でより大きな活動を示すものが圧倒的に多いことが明らかになった。これは、コンピュータとの競争よりサル対サルの競争で社会的相互作用が大きくなることを反映しているものと考えられる。

図1：競争的ゲームをしている2匹のサルを示す。

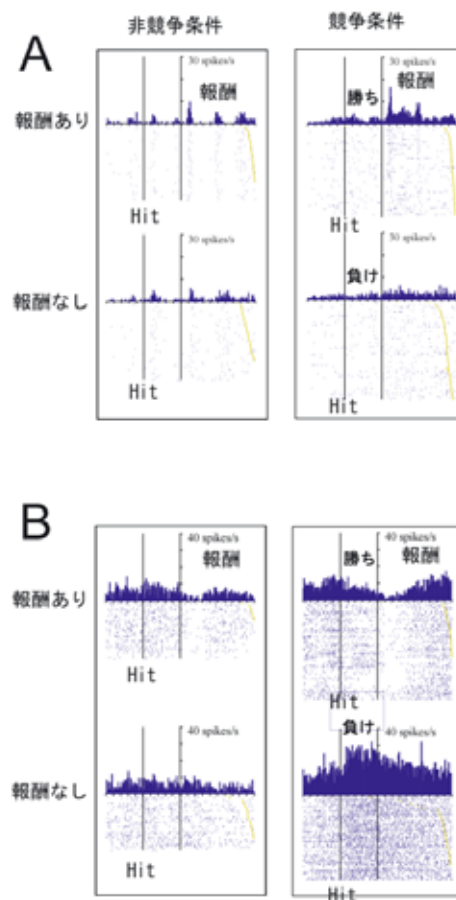


図2：競争条件と非競争条件では異なった活動を示した前頭連合野ニューロン。A：勝って報酬を得たときに特異的な活動を示したニューロン。B：負けて報酬が得られなかったときに特異的な活動を示したニューロン。図中、Hit はサルが(競争ではどちらか一方が最初に)弾をターゲットに当てた時点を示す。報酬は右側の縦線の時点で与えられた。

(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19件)

Kojima, T., Onoe, H., Hikosaka, K., Tsutui, K-I., Tsukada, H. & Watanabe, M. Default mode of brain activity demonstrated by PET imaging in awake monkeys -higher rest-related than working memory-related activity in medial cortical areas. *J. Neurosci.* 29, 14463-14471. (2009)(査読あり)

渡邊 正孝 報酬の脳内機構 Annual Review 神経 2009 中外医学社 25, 1-8. (2009) (査読なし)

渡邊 正孝 前頭連合野と報酬期待 分子精神医学 8(2), 87-90, (2008) (査読なし)

渡邊 正孝 学習意欲と前頭連合野 BRAIN and NERVE 60(7), 815-824. (2008) (査読なし)

筒井健一郎、渡邊正孝 報酬の脳内表現 生理心理学と精神生理学 26(1) 5-16, (2008) (査読あり)

Lee, D., Rushworth, M. F. S., Walton, M. E., Watanabe, M. & Sakagami, M. Functional Specialization of the Primate Frontal Cortex during Decision Making. *J. Neurosci.* 27, 8170-8173 (2007) (査読あり)

Sakagami, M. & Watanabe, M. Integration of cognitive and motivational information in the primate lateral prefrontal cortex. *Ann. NY Acad. Sci.* 1104, 89-10 (2007) (査読あり)

Watanabe, M. & Sakagami, M. Integration of cognitive and motivational context information in the primate prefrontal cortex. *Cer. Cor.* 17,101-109 (2007) (査読あり)

Watanabe, M. Role of anticipated reward in cognitive behavioral control. *Cur. Opin.Neurobiol.* 17, 213-219 (2007) (査読あり)

Watanabe, M., Hikosaka, K., Sakagami, M. & Shirakawa, S. Reward expectancy-related prefrontal neuronal activities are they neural substrates of affective working memory? *Cortex* 43, 53-64 (2007) (査読あり)

Kojima, T., Onoe, H., Hikosaka, K., Tsutui, K., Tsukada, H. & Watanabe, M. Domain-related differentiation of working memory in the Japanese macaque (*Macaca fuscata*) frontal cortex: a positron emission tomography study. *Eur. J. Neurosci.* 25, 2523-2535 (2007) (査読あり)

Kobayashi, S., Nomoto, K., Watanabe, M., Hikosaka, O., Schultz, W. & Sakagami, M. Influences of rewarding and aversive outcomes on activity in macaque lateral prefrontal cortex. *Neuron* 51, 861-870 (2006) (査読あり)

Watanabe, M., Hikosaka, K., Sakagami, M. & Shirakawa, S. Functional significance of delay-period activity of primate prefrontal neurons in relation to spatial working memory and reward/omission-of-reward expectancy. *Exp. Brain Res.* 166, 263-276 (2005) (査読あり)

[学会発表](計29件)

Kojima, T., Onoe, H., Hikosaka, K., Tsutui, K-I., Tsukada, H., Watanabe, M. Regions showing task-induced deactivation and regions with the highest level of regional cerebral blood flow during rest - A monkey PET study , 39th Society for Neuroscience Meeting, McCormic Convention Center, Chicago, USA, (2009-10-21)

Hosokawa T. & Watanabe M Primate prefrontal neuronal activity during competitive and noncompetitive video shooting games. 38th Annual meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, (2008-11-15).

桑波田 卓、渡邊 正孝 サルの抑制行動に対するメチルフェニデートの影響 日本心理学会第72回大会 札幌 (2008-09-20).

Watanabe M., Kojima T., Hikosaka K., Tsutui K., Tsukada H. & Onoe H. Task-induced deactivation of the prefrontal and parietal areas in the monkey: a PET study. XXIX International Congress of Psychology, Berlin, (2008-07-23).

細川貴之 渡邊 正孝 勝者・敗者両方に

報酬が与えられる、あるいはどちらにも与えられないという不条理な対戦ゲームにおけるサル前頭連合野ニューロン活動 第31回日本神経科学大会 東京国際フォーラム (2008-7-9).

渡邊 正孝 意識論の最前線：心理・神経科学的知見とモデル - 神経科学の立場から, 日本理論心理学会第53回大会, 招待講演、東北大学川内キャンパス, (2007-11-17)

渡邊 正孝 欲しいものと欲しくないものの脳内表象, 第12回日本神経精神医学会, 招待講演、東京女子医科大学, (2007-11-30)

Watanabe, M. Working memory-related and non-working memory-related delay activity in primate prefrontal neurons, 36th Society for Neuroscience meeting, Symposium on "Working memory in the brain" (2006-10-16).

渡邊 正孝 Contribution of Hebb's 'Organization of Behavior' to the development of brain science. 第29回日本神経科学大会シンポジウム発表, 京都, (2006-7-21)

渡邊 正孝, 小島崇, 彦坂和雄, 尾上浩隆, 塚田秀夫, サル用PETによるワーキングメモリ課題遂行時と安静時の脳活動の比較, 第65回日本動物心理学会口頭発表, 千葉大学, (2005-10-09)

〔図書〕(計 7件)

Watanabe, M. Role of the primate lateral prefrontal cortex in integrating decision-making and motivational information. In "Handbook of Reward and Decision Making" (eds.) Jean-Claude Dreher and Leon Tremblay, Elsevier, pp.79-96 (2009)

渡邊 正孝 行動の認知科学 田中啓治 編 「認識と行動の脳科学」 pp. 203-263. (2008)

渡邊 正孝 欲望の脳科学 - サルの意志決定 岩田誠、河村満 編 「社会活動と脳ー行動の原点を探る」 pp. 79-96 (2008)

渡邊 正孝メタ認知の神経科学的基礎, 三宮真智子 編 「メタ認知 学習力を支える高次認知機能」 第12章 pp. 207-225 (2008)

横山詔一、渡邊正孝 記憶・思考・脳 新曜社 (2006)

渡邊 正孝(2005) 思考と脳 サイエンス社 (2005)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0件)

取得状況 (計 0件)

〔その他〕
なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

渡邊 正孝 (WATANABE MASATAKA)
財団法人東京都医学研究機構・東京都神経科学総合研究所・特任研究員
研究者番号：50092383

(2)研究分担者

児玉 亨 (KODAMA TOHRU)
財団法人東京都医学研究機構・東京都神経科学総合研究所・副参事研究員
研究者番号：20195746

彦坂 和雄 (HIKOSAKA KAZUO)
川崎医療福祉大学・医療技術学部・教授
研究者番号：60129004

本多 芳子 (HONNDA YOSHIKO)
財団法人東京都医学研究機構・東京都神経科学総合研究所・研究員
研究者番号：50142154

小島 崇 (KOJIMA TAKASHI)
財団法人東京都医学研究機構・東京都神経科学総合研究所・研究員
研究者番号：30225429

桑波田 卓 (KUWAHATA TAKU)
財団法人東京都医学研究機構・東京都神経科学総合研究所・研究員
研究者番号：70415537

(3)連携研究者

坂上 雅道 (SAKAGAMI MASAMICHI)
玉川大学・脳科学研究所・教授