

令和 5 年 6 月 11 日現在

機関番号：34310

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K06948

研究課題名（和文）不確実な状況下の意思決定戦略に関わる神経回路

研究課題名（英文）Neural circuits involved in decision-making strategies in uncertain situations

研究代表者

廣川 純也（Hirokawa, Junya）

同志社大学・研究開発推進機構・准教授

研究者番号：40546470

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：動物は、不確実な状況に応じて行動戦略を切り替えることができます。この研究では、動物がどのようにして知覚上の不確実性を認識し、それを行動に活かすのかを解明しました。具体的には、匂い判断に不確実性のある課題をラットで訓練し、前頭前野の神経細胞の活動パターンを解析しました。その結果、前頭前野には知覚判断の自信や報酬量、それらが統合された期待値の情報を持つ機能的神経細胞クラスターが存在し、その一部は解剖学的構造と密接な対応があることを発見しました。さらに、視覚弁別を用いた別の課題では、視覚野における神経応答とは異なるタイプの活動が視覚刺激に反応するかどうかの戦略に関連することを明らかにしました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、意思決定時における前頭前野の神経細胞群の機能的構成を明らかにし、少なくとも一部の機能的集団と神経投射の間に密接な対応関係があることを示しました。この発見により、例えば、本研究で同定された神経回路（前頭前野 線条体投射）を標的とすることで、意思決定に障害を示す依存症などの精神神経疾患を、より効果的に治療する方法の開発につながると考えています。また、視覚野において視覚応答を示さない神経細胞の活動が行動戦略に重要な役割を果たしていることを示し、視覚野が単純な視覚情報処理を超えた役割を果たしていることを示した。

研究成果の概要（英文）：Animals have the ability to switch their behavioral strategies in response to uncertain situations. This study aimed to understand how animals recognize perceptual uncertainty and utilize it in their behavior. Specifically, rats were trained on perceptual decision tasks under uncertainty, and the activity patterns of neurons in the prefrontal cortex were analyzed. The results revealed the existence of functional clusters of neurons in the prefrontal cortex that carry information about confidence, reward amount and integrated value for optimal decisions. In addition, one of these clusters showed close relationship with anatomical structures (striatum). Furthermore, we found that neural activities independent of visual responses in the visual cortex was associated with strategies for animals' behavioral response to visual stimuli.

研究分野：神経科学

キーワード：意思決定 知覚弁別 価値判断 光遺伝学 前頭前野 不確実性 線条体 視覚野

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

動物は環境内の手がかりを元に予測を立て行動し結果を得る。脳はこの予測と結果の差である予測誤差によって予測を更新し、行動を最適化していく。しかし、環境の変動による不確実性によって予測の確信度は異なるため、状況の不確実性を報酬予測の更新過程に取り込み、それに応じて行動戦略を維持するか変更するか決定したほうが適応的である。しかし脳がどのようにして不確実な状況に応じて柔軟な行動選択を行っているかは不明であった。その理由は、既存の技術では特定回路の神経細胞を選択的に同定し操作することが難しかったこと、そして神経回路の要素の同定や操作が可能にならぬ歯類においてこのような問題を評価するための適切な行動課題が存在しなかったことにある。

2. 研究の目的

本研究課題は、げっ歯類において環境の不確実性に依存した行動戦略を示す行動課題を確立し、不確実な状況下の行動戦略の選択と眼窩前頭皮質 - 線条体神経投射の対応を光遺伝学により因果的に明らかにすることを目的とする。

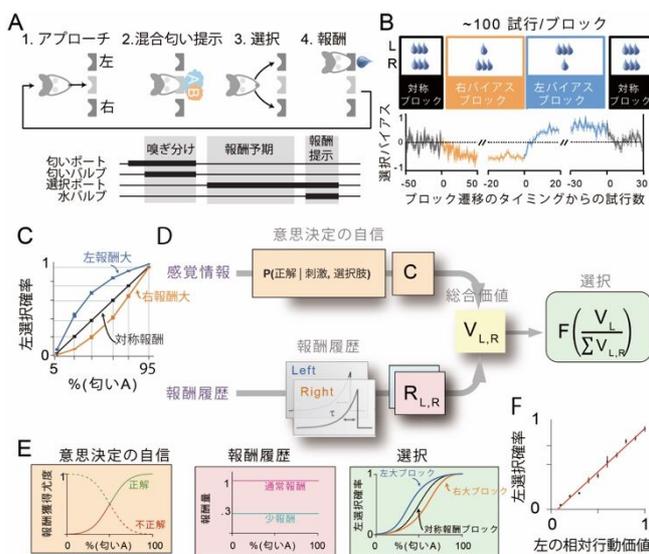
3. 研究の方法

ラットを用いて知覚弁別と報酬価値を組み合わせた行動課題を開発した。そして不確実性下における動物のバイアス行動を検証した上で、同認知行動課題を遂行中の動物の前頭前野において多数の神経活動をテトロード電極を用いて計測した。さらに海外の共同研究者により新規に開発されたウイルスベクターを利用した二重感染法を用いて、ウイルスベクターの神経細胞への感染選択性の問題を解決し、前頭前野から皮質下領域への投射に特異性があるのかという疑問に検証を加えた。

4. 研究成果

(1) ラットにおける不確実性と報酬量の統合課題の開発

眼窩前頭皮質の神経活動特性を広範な行動特徴空間で理解するため、不確実性を伴う知覚意思決定と価値意思決定を組み合わせた行動課題を設計した。本課題ではラットに A と B の匂いの混合刺激を提示しどちらの匂いがより強いかをそれぞれの匂いに関連づけられた左右のポートを選択することで弁別させた(右図 A)。ラットの匂い弁別正答率は匂い刺激の混合比率によって段階的に変化し、ほぼ完璧な正答率(純粋な匂い)から偶然に近い正答率(難しい匂いの混合物)まで変化した(右図 C)。一方、ブロックごとの報酬バランスの変化は、迅速で持続的な選択バイアスを示し、刺激の難易度に依存した選択バイアスを示した(右図 B)。これらの結果から、ラットは知覚の不確実性と報酬履歴の最適に統合できることを示した。

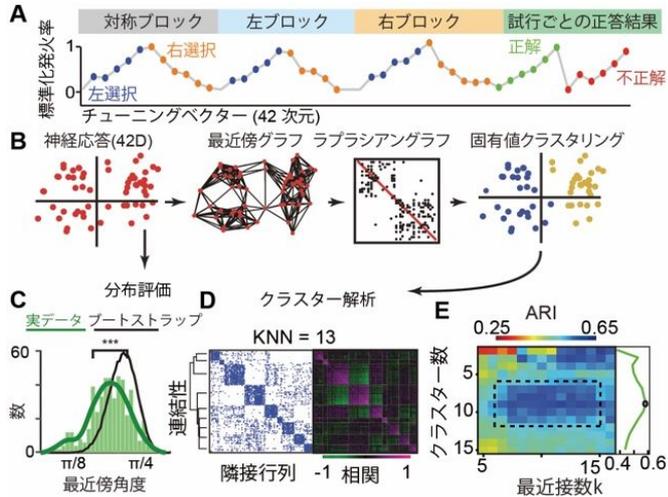


(2) 規範モデルを用いた動物行動の説明

動物が採用する行動戦略を理解するために、まず報酬履歴と感覚刺激に由来する意思決定変数を動物が最適に統合できるかどうかをモデルベースで検証した(上図 D)。動物は3つの異なる意思決定変数を組み合わせて各選択を評価すると仮定した(上図 1E): (i) 意思決定の自信、すなわち知覚根拠に基づいた各選択が正しいという推定確率、(ii) 報酬量、各選択肢の相対的な報酬量の推定、(iii) 前の試行における報酬の有無。これらの変数を乗算的に統合することで、このモデルから各選択肢の総合価値を得、その比較から左右どちらを選択するべきか、という規範的予測を得る。実際、この総合価値の推定により、4変数(匂いと3種類の報酬ブロック)によって記述していた選択確率を、「総合価値」という単一変数によって端的に記述することができた(上図 F)。これらの結果は、動物が意思決定の自信と報酬価値を組み合わせることによって総報酬を最大化するように選択戦略を最適化しており、これらの意思決定変数を含むモデルが動物の行動選択の特徴を説明することを示唆している。

### (3) 前頭前野における機能的細胞集団の同定

この意思決定を行っている動物の前頭前野の神経活動をモデルフリーおよびモデルベースの方法を組み合わせさせて解析した。神経細胞集団全体を解析するために、485 個の眼窩前頭皮質の神経細胞すべての行動チューニング曲線を生成した（刺激（6つの匂いの混合物）、報酬ブロック（3つのタイプ）、選択（左/右）、前回の試行の結果（正誤）の全ての組み合わせの各状況からなる）での各平均活動から生成した。この 42 次元からなる特徴空間上において、眼窩前頭皮質のこれらの細胞のチューニングプロファイルがカテゴリー的にクラスター化できるかどうかを検証した。その結果、生成されたネットワークグラフと、クラスター相関行列(右図)には強いクラスター構造が観察された。これらの結果はクラスタリングのメタ変数の影響や欠損データの取り扱いの影響を受けず、さらに特定のクラスターが特定の動物に由来するというものもなかった。これにより前頭前野に複数の比較的均質な機能的細胞集団が存在することを明らかにした。

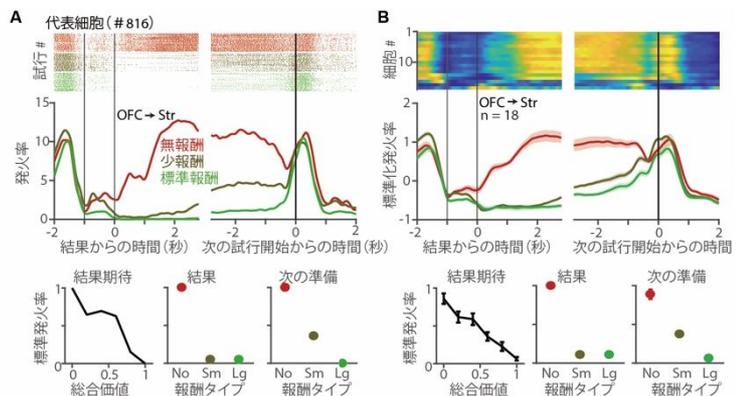


### (4) 前頭前野における意思決定変数のカテゴリー的表象の発見

これら 9 つのクラスターの平均チューニングプロファイルは本行動課題を遂行するのに必要な各種の意思決定変数と一致していた（上図）。つまりそれぞれのクラスターについて平均チューニング曲線を作成してみると、決定変数モデル(上図)で設定した各変数と定性的によく一致していた。例えば、報酬量、正と負の意思決定の自信、負の総合価値などが観察された（上図）。また、選択(左側選択、右側選択)に関連する反応特定のブロック内の平均報酬の大きさ(平均報酬量)、および直前の試行の結果など他の重要な変数も観察された。さらにこの発見をすべての意思決定変数に一般化して理解するため、基礎的な意思決定変数からなる規範モデルを利用して個々の神経細胞の表象をどの程度記述できるかを検証した。結果、平均クラスターのフィッティング誤差は、単一神経細胞、トライアルシャッフルされた神経細胞のクラスター、またはランダムに選択された神経細胞のクラスター(すべてのテストで  $p < 10^{-10}$ ; t 検定; 上図)と比較して劇的に減少していた。この結果は、モデルベースの仮定の無いクラスタリング手法であるにも関わらず、結果的には同定されたそれぞれの細胞集団は意思決定変数モデルと密接に整合する表現に沿ったカテゴリー的表象を示した。

### (5) 神経回路と情報符号の対応

眼窩前頭皮質から線条体に投射する神経細胞(OFC-STR)は全細胞集団の中で特殊な情報を符号しているのだろうか？それとも多様な情報を符号しているのだろうか？驚いたことに、線条体投射細胞として同定された 80% 以上の眼窩前頭皮質細胞は、上述の 9 つのクラスターの内、「負の統合された価値」を示すクラスター（全細胞の 12% に相当）に属していることがわかった。さらにこれらの細胞は報酬を獲得できなかったときに特に活動を上昇させ次の試行が開始されるまでその活動を持続させる傾向があり（上図）試行ごとの不確実性に依存した行動最適化に関わる可能性がある。



この結果は、眼窩前頭皮質において少なくとも一部の特定の神経投射タイプと意思決定変数の符号の間に密接な関係があることを示した。これにより、特定の神経投射タイプを標的とすることで前頭前野の機能に特異的に介入できる可能性を示唆しており、前頭前野の機能破綻に端を発する様々な精神神経疾患の選択的な治療法の開発につながる可能性がある。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5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 5件）

1. 著者名 Osako Yuma, Ohnuki Tomoya, Tanisumi Yuta, Shiotani Kazuki, Manabe Hiroyuki, Sakurai Yoshio, Hirokawa Junya	4. 巻 31
2. 論文標題 Contribution of non-sensory neurons in visual cortical areas to visually guided decisions in the rat	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Biology	6. 最初と最後の頁 2757 ~ 2769.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cub.2021.03.099	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Ohnuki Tomoya, Osako Yuma, Manabe Hiroyuki, Sakurai Yoshio, Hirokawa Junya	4. 巻 173
2. 論文標題 Over-representation of fundamental decision variables in the prefrontal cortex underlies decision bias	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 1 ~ 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2021.07.002	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Tomoya Ohnuki, Yuma Osako, Hiroyuki Manabe, Yoshio Sakurai, Junya Hirokawa	4. 巻 3
2. 論文標題 Dynamic coordination of the perirhinal cortical neurons supports coherent representations between task epochs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-01129-3	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Hirokawa Junya, Vaughan Alexander, Masset Paul, Ott Torben, Kepecs Adam	4. 巻 576
2. 論文標題 Frontal cortex neuron types categorically encode single decision variables	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 446 ~ 451
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-019-1816-9	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Lak Armin, Hueske Emily, Hirokawa Junya, Masset Paul, Ott Torben, Urai Anne E, Donner Tobias H, Carandini Matteo, Tonegawa Susumu, Uchida Naoshige, Kepecs Adam	4. 巻 9
2. 論文標題 Reinforcement biases subsequent perceptual decisions when confidence is low: a widespread behavioral phenomenon	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.49834	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 大貫朋哉
2. 発表標題 Dynamic recruitment of functional clusters in orbitofrontal cortex during a complex decision-making task
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大迫優真
2. 発表標題 Significant contributions of non-sensory neurons to visually-guided decision-making in the visual cortical area.
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大迫優真
2. 発表標題 State representation of non-sensory neuron in the visual cortical area.
3. 学会等名 51st Society for Neuroscience Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 廣川 純也
2. 発表標題 眼窩前頭皮質は意思決定に関する情報を投射タイプ特異的に符号する
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大迫 優真
2. 発表標題 ラット視覚皮質における内的な感覚状態のポピュレーション表現
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大貫 朋哉
2. 発表標題 選択方向の神経表象は嗅周皮質における神経細胞の動的協調によってイベント間で保持される
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hirokawa, J., Lak, A., Ott, T., Ohnuki, T., Osako, Y., Manabe, H., Sakurai, Y., Kepecs, A.
2. 発表標題 Orbitofrontal-to-striatal projection drives confidence-dependent choice bias.
3. 学会等名 49th Society for Neuroscience Annual Meeting, Chicago (米国) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Osako, Y., Ohnuki, T., Manabe, H., Sakurai, Y. and Hirokawa, J.
2. 発表標題 Distinct roles of primary, secondary visual cortex and posterior parietal cortex in visually-guided decision-making.
3. 学会等名 49th Society for Neuroscience Annual Meeting, Chicago (米国) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ohnuki, T., Osako, Y., Sakurai, Y. and Hirokawa, J.
2. 発表標題 Dynamic encoding of choice-target information in the perirhinal cortex.
3. 学会等名 49th Society for Neuroscience Annual Meeting, Chicago (米国) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hirokawa, J.
2. 発表標題 Discrete subpopulations in Orbitofrontal cortex represent distinct decision variables.
3. 学会等名 Systems Neuroscience and Decision Making (Arhus, Denmark) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>適切な意思決定を可能にする神経回路を同定  <a href="https://www.jnss.org/news-topics?id=200121-03">https://www.jnss.org/news-topics?id=200121-03</a>          視覚野は外界情報だけでなく、動物の内的な状態も表現する  <a href="https://www.jnss.org/news-topics_8?id=210623-03&amp;u=773a54b2d59b058f3becf51512fb016e">https://www.jnss.org/news-topics_8?id=210623-03&amp;u=773a54b2d59b058f3becf51512fb016e</a>          適切な意思決定を可能にする神経回路を特定  <a href="https://www.u-presscenter.jp/2019/12/post-42824.html">https://www.u-presscenter.jp/2019/12/post-42824.html</a></p>
---

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

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			
米国	Washington university			
米国	Cold Spring Harbor Laboratory	Massachusetts Institute of Technology		
英国	University of Oxford	University College London		