

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16890

研究課題名（和文）意思決定過程における報酬系回路の役割：サル腹側線条体の機能解析

研究課題名（英文）Role of the reward circuit for decision process: a functional analysis in monkey ventral striatum

研究代表者

禰占 雅史 (Nejime, Masafumi)

筑波大学・医学医療系・研究員

研究者番号：10770414

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：意思決定は動物の生存戦略において欠かせない要素であり、意思決定過程では報酬価値の情報が重要となる。本研究では、報酬選択場面におけるサル腹側線条体で選択肢の報酬情報のみならず、選択時にも報酬情報を表現するニューロンや選択の有無のみを表現するようなニューロンが見つかり、これらの活動は選択行動よりも早くからみられた。また、報酬選択場面における腹側線条体への電気刺激を行ったところ、選択傾向が不安定だった中間量の報酬価値条件下でのみ電気刺激による行動変化が観察された。これらの結果はサル腹側線条体が報酬情報から行動選択への意思決定過程に関与していることを示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ドーパミン入力を受ける腹側線条体はモチベーションや薬物などの依存行動に関わる領域として知られているが、本研究では意思決定過程に関わるサル腹側線条体の機能に着目した実験を行い、サル腹側線条体が意思決定に関わる多様なシグナルをコードし、選択傾向が固定されていない不安定な選択条件下の選択行動に対してサル腹側線条体の神経活動が因果的關係性を示すことが明らかとなった。これらの結果は、報酬選択場面において腹側線条体の神経活動が直接的に意思決定シグナルの調節に関わることを示唆しており、本研究により意思決定過程に関わるサル腹側線条体の機能の一端を明らかにできた。

研究成果の概要（英文）：Decision-making is an essential component of animal survival strategies. The information of reward-value is an important for the process of decision-making. We found not only value-selective neurons, but also chosen-value-selective and choice-selective neurons in the ventral striatum of the monkey for the decision-making period. Additionally, these signals were found before onset of the choice behavior. Furthermore, we found the behavioral effects of electrical stimulation in the ventral striatum, which appeared only for fluctuated decision-making. These results suggest that the monkey's ventral striatum is involved in the process of decision-making from value to choice.

研究分野：神経生理学

キーワード：腹側線条体 意思決定 報酬選択 神経活動 電気刺激 シグナルダイナミクス

1. 研究開始当初の背景

意思決定は動物の生存戦略に欠かせない要素であり、意思決定過程では報酬価値の情報が重要となる。この報酬価値の情報は、ドーパミン作動性神経細胞が多く存在する中脳の腹側被蓋野や腹側線条体・前頭葉皮質といった脳領域から構成される報酬系回路によって処理されることが知られている。様々な先行研究から、価値情報の符号化に関わる報酬系回路が報酬価値に基づく意思決定にも関与すると考えられているが、報酬系回路の各脳部位が報酬価値・行動選択いずれの情報も符号化しているのかといった意思決定過程の信号処理の全体像は未だ明確ではない()。

報酬系回路に属する脳領域の機能的役割に着目すると、前頭葉は行動選択などの実行機能を担っており、中脳の腹側被蓋野は価値情報の符号化や報酬予測などの機能を担っていることが明らかとなっている()。また、解剖学的にみると腹側線条体は、前頭葉や腹側被蓋野のどちらとも双方向性の神経連絡を有していることが知られている(、)。これらの知見を踏まえると、腹側線条体は報酬系回路において腹側被蓋野の価値情報と前頭葉皮質の実行機能系の情報との橋渡し役であり、意思決定のシグナル調節機能を担っている可能性が考えられる(図1)。

げっ歯類などの先行研究から、腹側線条体における罰などに対する回避選択の意思決定に関わる神経メカニズムは明らかになりつつあるが、報酬選択の意思決定において腹側線条体が意思決定シグナルの調節に関わっているのかどうかは不明瞭である(-)。

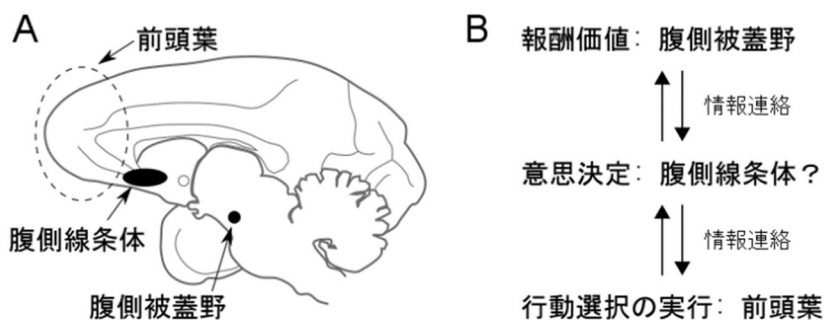


図1. 報酬系回路の主領域と意思決定機能における仮説

2. 研究の目的

本研究では、報酬選択場面においてサル腹側線条体の神経活動が意思決定シグナルの調節に直接的に関わっているのかどうかを明らかにすることを目的とする。具体的には、サル腹側線条体において報酬選択場面に意思決定シグナルを示すような活動が存在しているのかや、報酬選択場面におけるサル腹側線条体の神経活動と選択行動との因果的関係性を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 単一神経活動記録法によるサル腹側線条体の報酬選択に関連した活動様態の調査
報酬選択場面においてサル腹側線条体では意思決定シグナルを示すような活動がみられるのかを明らかにする

ために、サルが報酬刺激選択課題(図2)を遂行中の腹側線条体での選択行動前の課題関連応答について単一神経活動記録法を用いて調べる。まずは、サルが報酬刺激選択課題を正しく遂行できるまで訓練を行う。次に、課題遂行中のサル腹側線条体から課題

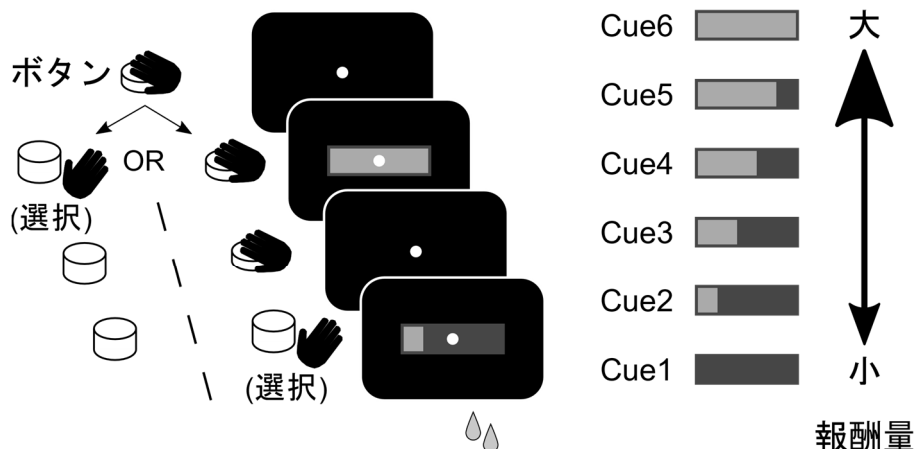


図2. 報酬刺激選択課題と使用刺激一覧

に関連した応答を単一神経活動記録法によって記録する。そして、記録した腹側線条体の活動が選択行動前の期間においてその後の意思決定を示すような特徴を持つのかを検討した。

(2) 腹側線条体への微小電気刺激による報酬刺激選択課題の選択行動に与える影響の調査

サル腹側線条体の神経活動が報酬選択場面における意思決定シグナルの調節に直接的に関わっているのかを明らかにするために、報酬刺激選択課題の報酬刺激提示期にサル腹側線条体への微小電気刺激を行う。報酬刺激選択課題の報酬刺激提示期にサル腹側線条体の神経活動を微小電気刺激によって操作することで、この操作に続く選択行動が報酬価値とは無関係に変動するのかを検討した。

4. 研究成果

(1) 単一神経活動記録法によるサル腹側線条体の報酬選択に関連した活動様態の調査

報酬選択場面におけるサル腹側線条体での意思決定シグナルを示すような活動を探るため、サルが報酬刺激選択課題(図2)を遂行中の腹側線条体から課題関連応答の記録・解析を行った。この課題では6つの刺激群から2つの刺激が無作為に選ばれ、第1選択刺激と第2選択刺激が順番に提示される。サルは選択したい刺激の提示中に反応ボタンから手を離せば試行終了時に選択した刺激と連関した報酬量の報酬(水)が得られる。このように第1選択刺激提示期にサルは未提示の第2選択刺激まで選択を見送るかどうかを提示中の第1選択刺激に基づいて意思決定することが求められる。このため、本実験では第1選択刺激提示期間の腹側線条体の課題関連応答についての解析を行った。

まずは当該期間にサルが意思決定を行っているのか明確にするために、サルの選択行動について選択率と選択潜時を調べた(図3)。第1選択刺激の価値が高いほど選択率が高くなることが確認された。報酬価値が1~3のときにサルは第1選択刺激をほとんど選択せず、報酬価値が4のときに意思決定がふらつき、報酬価値が5と6のときは第1選択刺激をほぼ選択していた。このことから、サルは第1選択刺激の報酬価値によって選択行動を変化させていることが確かめられた。選択潜時に関しても報酬価値が高いほど選択潜時が早くなり、第1選択刺激の選択潜時の方が第2選択刺激の選択潜時よりも遅かった。このことから、第2選択刺激提示期に比べ、第1選択刺激提示期には意思決定のプロセスが加わることで選択潜時が遅くなると推察された。

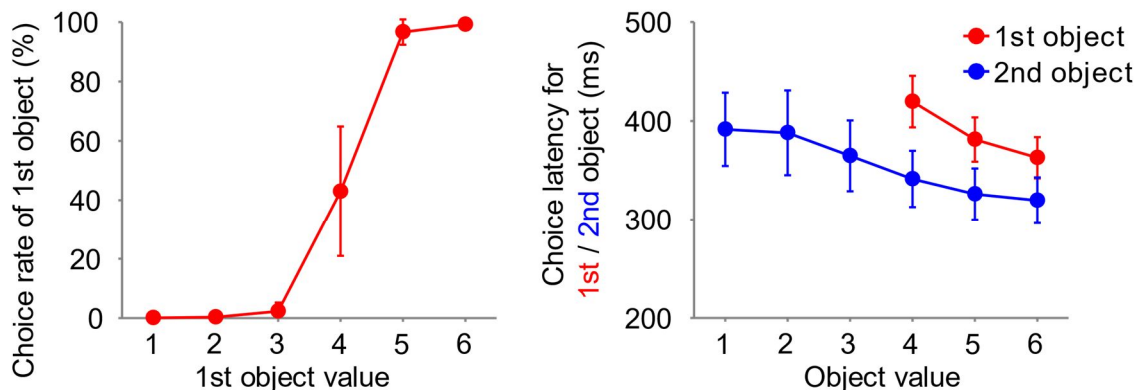


図3. 第1報酬刺激の選択率と第1・第2報酬刺激の選択潜時

次に、行動指標から意思決定を行っていると考えられた第1選択刺激提示期のサル腹側線条体の活動を調べた。報酬刺激選択課題を遂行中のサル腹側線条体から神経活動を記録した神経細胞255個のうち、125個(49%)の細胞が第1選択刺激提示期にコントロール期に比べて有意な活動変化を示していた。この125個の活動様態について調べたところ、第1選択刺激の報酬価値によって活動を増減させる細胞や、第1選択刺激の選択・非選択によって活動を増減させるもの、それらの両方の性質を表現したような第1選択刺激の選択時にのみ報酬価値によって活動を増減させるような細胞が見つかった。これらの活動タイプ別の細胞割合を明らかにするために、一般化線形モデルを用いた活動シグナルの分類を行った。用いた一般化線形モデルは報酬価値依存的活動を示す価値モデル、行動選択依存的活動を示す選択モデル、それら両方の性質を持った活動を示す中間系モデルの計3つのタイプとした。これらのモデルタイプ分類をそれぞれの神経細胞に対して移動解析窓を用いて解析し、各時間窓での各シグナルタイプの割合を算出した。その結果、サル腹側線条体の神経細胞は第1選択刺激の提示後にまずは報酬価値依存的活動を示す価値タイプの割合が増加していき、それに続く形で中間系タイプの活動が同様に増加していた。そして、それら2タイプに遅れる形で選択タイプの活動が増加してくること

が明らかとなった。これらの活動の応答潜時に関しても、価値タイプの潜時が第1選択刺激提示から302.7msと最も早く、中間系タイプが362.4ms、選択タイプが479.3msとなっていた。次に、第1選択刺激提示期全体での各シグナルタイプの割合をみると、中間系タイプの活動を示した細胞が69個(55.2%)と他の2タイプよりも有意に多く、選択タイプが57個(45.6%)で、価値タイプが45個(36.0%)と他の2タイプよりも有意に少なかった。次に第1選択刺激提示期の選択行動開始時を起点とした選択行動開始時の前後でのサル腹側線条体の活動様態についても調べた。その結果、価値タイプの細胞割合は選択直前では18個(14.4%)、選択直後も18個(14.4%)と変化はみられず、中間系タイプも同様に選択直前で27個(21.6%)、選択直後で26個(20.8%)であった。一方で、選択タイプに関しては選択直前で9個(7.2%)だったが、選択直後には15個(12.0%)とほぼ倍増していた。

これらの結果から、サル腹側線条体では第1選択刺激提示期の選択行動よりも前の時点から意思決定に関係すると考えられる報酬価値依存的な活動や行動選択依存的な活動、それら両方の性質を持つような中間系の活動が存在し、報酬価値の情報から行動選択の情報へと情報の遷移過程を示すような活動潜時を示していたことが明らかとなった。また、報酬価値依存的な活動を示す細胞や中間系の活動を示す細胞の割合は選択行動の直前と直後では割合に変化がみられなかったことも踏まえると、サル腹側線条体では報酬選択場面において意思決定シグナルを表現し、意思決定過程に関与していることが推察された。

(2) 腹側線条体への微小電気刺激による報酬刺激選択課題の選択行動に与える影響の調査

上記の(1)で観察されたサル腹側線条体の神経活動が報酬選択場面における意思決定シグナルの調節に直接的に関わっているのかを明らかにするために、報酬刺激選択課題の第1選択刺激提示期にサル腹側線条体への微小電気刺激を行い、この電気刺激によって選択行動が報酬価値とは無関係に変動するのかどうかを調べた。

第1選択刺激提示期において電気刺激ありの刺激試行と電気刺激なしの非刺激試行をランダムに行い、刺激試行と非刺激試行とで選択刺激の各報酬価値での選択率の違いがみられるのか解析した。サル腹側線条体のある刺激箇所では第1選択刺激の報酬価値が4のときに、刺激試行の選択率が非刺激試行の選択率に比べて有意に増加し、別の刺激箇所では第1選択刺激の報酬価値が4のときに、刺激試行の選択率が非刺激試行の選択率に比べて有意に減少していた。これらの刺激箇所では第1選択刺激の報酬価値が4のとき以外では選択率に差はみられなかった。そこで、腹側線条体の全56刺激箇所のデータを使い、第1選択刺激の報酬価値が4のときの選択率の刺激試行と非刺激試行とでの差分を算出したところ、この差分の分布は平均が1.48、標準偏差が11.69であり、平均が0の正規分布との有意な違いはみられなかった。また、これら全56刺激箇所のうち、7箇所(12.5%)では第1選択刺激の報酬価値が4のときの刺激試行と非刺激試行の選択率が有意に異なっており、4箇所では電気刺激による選択率の有意な増加を、3箇所では電気刺激による選択率の有意な減少を示していた。最後に、第1選択刺激の各報酬価値での電気刺激による効果を検証するために、刺激試行と非刺激試行の選択率の差分の絶対値を算出し各報酬価値で比較した。その結果、全56刺激箇所の平均値として報酬価値が6のときは $0.46 \pm 1.02\%$ 、5のときは $1.71 \pm 2.01\%$ 、4のときは $9.62 \pm 6.68\%$ 、3のときは $1.94 \pm 2.00\%$ 、2のときは $0.69 \pm 0.99\%$ 、1のときは $0.61 \pm 1.44\%$ であり、報酬価値が4のときのみ刺激試行と非刺激試行での選択率が有意に変化していることが示された。

これらの結果から、サル腹側線条体は報酬選択場面において意思決定がふらつくような選択条件に限って意思決定シグナルの調節に直接関わっている可能性が示唆された。また、この調節機構には選択行動に対する正の作用と負の作用の両方が存在していることも示唆された。今回の研究によってサル腹側線条体が報酬選択の意思決定に関して、意思決定がふらつくような選択場面において意思決定シグナルの調節に関与していることが示唆された。本研究の次の段階として、サル腹側線条体へと直接的にシグナル伝達を行っている中脳ドーパミン神経細胞に着目し、意思決定場面におけるサル腹側線条体での意思決定シグナルの調節にドーパミンが関与しているのかどうかを検討する予定である。

<引用文献>

- Doya K., Modulators of decision making., *Nat Neurosci.*, 11(4), p410-416, 2008
- Schultz W., Multiple reward signals in the brain., *Nat Rev Neurosci.*, 1(3), p199-207, 2000
- Haber SN. and McFarland NR., The concept of the ventral striatum in nonhuman primates., *Ann N Y Acad Sci.*, 29;877, p33-48, 1999
- Haber SN. and Knutson B., The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), p4-26, 2010
- Cardinal RN. and Howes NJ., Effects of lesions of the nucleus accumbens core on choice between small certain rewards and large uncertain rewards in rats., *BMC*

Neurosci., 6(37), p1-19, 2005

Amemori K., Amemori S., Gibson DJ., and Graybiel AM., Striatal Microstimulation Induces Persistent and Repetitive Negative Decision-Making Predicted by Striatal Beta-Band Oscillation. *Neuron*, 99(4), p829-841.e6, 2018

Hikida T., Yawata S., Yamaguchi T., Danjo T., Sasaoka T., Wang Y., and Nakanishi S., Pathway-specific modulation of nucleus accumbens in reward and aversive behavior via selective transmitter receptors., *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, 110(1), p342-347, 2013

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

| |
|--|
| 1 . 発表者名 M. Nejime, M. Yun, T. Kawai, H. Yamada, and M. Matsumoto |
| 2 . 発表標題 Value and choice representations in the primate ventral striatum during economic decision-making |
| 3 . 学会等名 The 49th annual meeting of Society for Neuroscience (国際学会) |
| 4 . 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1 . 発表者名 M. Nejime, M. Yun, T. Kawai, H. Yamada, K. Inoue, M. Takada, and M. Matsumoto |
| 2 . 発表標題 Causal role of midbrain dopamine neurons and ventral striatum circuit in economic decision-making in macaque monkeys |
| 3 . 学会等名 The 50th annual meeting of Society for Neuroscience (国際学会) |
| 4 . 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1 . 発表者名 M. Nejime, M. Yun, T. Kawai, H. Yamada, K. Inoue, M. Takada, and M. Matsumoto |
| 2 . 発表標題 Dynamics of neuronal activity related to economic decision-making in the macaque reward system |
| 3 . 学会等名 The 44th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society |
| 4 . 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1 . 発表者名 M. Nejime, M. Yun, T. Kawai, H. Yamada, and M. Matsumoto |
| 2 . 発表標題 価値に基づく意思決定におけるサル腹側線条体の価値・選択関連応答とその因果的役割 |
| 3 . 学会等名 先端モデル動物支援プラットフォーム 2019年度成果発表会 |
| 4 . 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 M. Nejime, M. Yun, T. Kawai, H. Yamada, and M. Matsumoto |
| 2. 発表標題 Value and choice representations of the ventral striatum in monkeys performing an economic decision-making task |
| 3. 学会等名 The 43rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 禰占雅史 |
| 2. 発表標題 経済学的意思決定時の腹側線条体・中脳ドーパミンニューロン・眼窩前頭皮質の神経活動ダイナミクス |
| 3. 学会等名 生理研研究会「行動の多様性を支える神経基盤とその動作様式の解明」(招待講演) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 M. Nejime, M. Yun, T. Kawai, H. Yamada, and M. Matsumoto |
| 2. 発表標題 Causal contribution of value- and choice-related signals in the primate ventral striatum to economic decision-making. |
| 3. 学会等名 生理研研究会「行動の多様性を支える神経基盤とその動作様式の解明」 |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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