

令和 2 年 6 月 29 日現在

機関番号：14301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2019

課題番号：18H06086・19K21209

研究課題名(和文)報酬とリスクの統合処理に関与する神経基盤の解明

研究課題名(英文)Neural mechanisms for reward-risk integration

研究代表者

佐々木 亮 (Sasaki, Ryo)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：70817931

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：まずマカクサル4頭の行動実験から報酬とリスクのバランスを定量化できる行動評価法の開発に成功した。つぎにこの課題遂行中に前頭葉領域及び中脳の様々な部位にGABAA受容体のアゴニストであるムシモルを注入して可逆的不活性化実験を行ったところ、腹外側前頭葉皮質(vIPFC)を不活性化した際にリスク依存性が消失することが見いだされた。現在、vIPFCにおける大規模神経活動同時記録を開始している。サルがHH-LL課題遂行中にvIPFCから神経活動を記録すると、リスクと期待値それぞれ独立に応答するニューロンの他、興味深いことにそれらの両方に依存する応答パターンを示すニューロンが観察されている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

同一の課題を用いてマカクサルの腹側前頭前野(vIPFC)に、眼窩前頭皮質(OFC)、腹側被蓋野(VTA)など複数の脳領域の機能を検討し、さらにこれら複数領域から神経活動を同時記録し、複数領域多数ニューロン活動から直接的にサルの意思決定を推定することで複数の脳領域間のネットワークとしての役割を明らかになってきた点が意義深い。また、計算論的手法の切り口を組み合わせることで、新たな手法が確立すれば、巨大脳における全脳ネットワークの可視化を一気に加速でき創造性が高い。その結果、精神疾患の患者やギャンブル依存の患者の治療法に関する理解がより一層進み、革新的な医療応用につながることを期待される。

研究成果の概要(英文)：We investigated the causal role of a variety of brain areas in the behavioral choices by reversible inactivation with microinjection of a GABAA receptor agonist, muscimol. We were careful to identify the target area and successfully localized it using MRI image injecting the gadolinium in advance. When muscimol was injected into bilateral ventrolateral prefrontal cortex (vIPFC) while the monkey was performing the task, the sensitivity to risky choice was gradually weakened over time, although the sensitivity to expected value was remained to be consistent. Interestingly, the interaction between risk and expected value was also weakened. Our results suggest that the integration of risk/return and expected value might be accomplished in vIPFC. We will also discuss about the role of the other brain areas such as Orbitofrontal cortex (OFC), Nucleus accumbens (NAc) and Anterior cingulate cortex (ACC). We also started the recording experiment from vIPFC.

研究分野：神経生理学

キーワード：意思決定

1. 研究開始当初の背景

意思決定におけるリスクと報酬に関する研究は、それぞれに関してが、単独で検討されており (Hikosaka et al., *Annu. Rev. Neurosci.* 2014; Shultz, *Nat. Rev. Neurosci.* 2016)、それら相反する情報が、どのように統合されるのかについては、不明な点が多い。また、その研究手法も多岐にわたる。例えば、ヒトを用いた研究では、時間解像度が低い fMRI が中心で (Hsu et al., *Science* 2005; Platt & Huettel, *Nat Neurosci* 2008; Rushworth et al., *Neuron Rev.* 2011)、どの脳領域が関わるかは推定できるが、神経回路機構の詳細は不明である。他方、げっ歯類において遺伝子改変動物に光遺伝学的手法を組み合わせた回路研究が隆盛を極めているが (Cohen et al., *Nature* 2012; Friedman et al. *Cell* 2015; Zalocusky et al. *Nature* 2016)、人間の意思決定機構との相違に関する議論は、発展の余地がある。また、サルを用いた研究では、単一領野の単一細胞活動記録に留まり (Hikosaka et al., *Annu. Rev. Neurosci.* 2014; Shultz, *Nat. Rev. Neurosci.* 2016)、脳内の広汎な領域にわたるネットワークとしての理解は、不十分であった。

2. 研究の目的

このような背景から、異なる研究技法によって得られた成果を繋ぐ総括的な理解が必須とされている。そこで、本研究では、ヒトの柔軟な意思決定の脳内メカニズムを、非ヒト科霊長類 (マカクザル) を用いて、心理行動的に意思決定を定量化し (目的1)、電気生理学的計測データから行動を推定 (Population decoding) し、そこに計算論的なアプローチを取り入れ (目的2)、総括的な解明を目指す。本研究での、サルを用いた複数脳領野での大規模細胞同時記録によって得られるデコーディング解析を総括的に行うことで、報酬に関するリスクを評価する意思決定に関与する脳システム神経基盤の理解が大きく進展する。その結果、精神疾患の患者やギャンブル依存の患者の治療法に関する理解がより一層進み、革新的な医療応用につながることを期待される。このようにして、心理行動学、生理学、計算論の3つの糸口から、意思決定の神経基盤を総括することが、発展的かつ独創的である。

3. 研究の方法

まず、目的1では、サルにローリスク・ローリターンとハイリスク・ハイリターンのどちらかを選択する課題 (以降、HH-LL 課題) を訓練し、どれだけリスクを取るかを検討する。このように、相反する複数の情報が、どのように統合されるのか、また、そのバランスがどのように切り替わるかを定量化できる評価方法を確立する。さらに、その選択が、どの程度、期待される報酬量に依存するかも検討した。

次に目的2では、腹側前頭前野などの部位のドーパミン細胞をはじめとする多種、多数のニューロン活動の同時記録を開始している。現在、その複数神経活動から課題遂行中のサルの意思決定の状態をオンラインで推定するデコーディング解析を試みている。

4. 研究成果

1) マカクサル4頭の行動実験から報酬とリスクのバランスを定量化できる行動評価法の開発に成功した。報酬が与えられる確率が5種類、それに報酬量をかけた期待値も5種類設定された25種類の色の刺激(図1B)のうち毎回2つが提示され、それらのいずれかを選択するような課題をサルに課す(HH-LL課題:図1A)と、「報酬期待値が同じなら確率が低く、一方で一回の報酬量が多い(ハイリスク・ハイリターン)色を選ぶ(リスク依存性)」と「同じ確率なら期待値が高い方の色を選ぶ(期待値依存性)」が観察された(図1B)。

2) 網羅的な薬理操作実験(サル2頭)によりv1PFCがリスク選択に関与していることを発見した(今年度中に論文投稿予定)。前頭葉領域及び中脳の様々な部位(図1D-H)にGABA受容体のアゴニストであるムシモルを注入して可逆的不活性化実験を行ったところ、腹外側前頭葉皮質(v1PFC)を不活性化した際にリスク依存性が消失することが見いだされた(期待値依存性は変化せず)。このように中脳皮質-前頭葉のドーパミン経路を中心とする各領域のリスク選択性への関与を網羅的及び因果的に明らかにした(図1C)。

3) v1PFCにおける大規模神経活動同時記録を開始している(サル1頭)。サルがHH-LL課題遂行中にv1PFCから神経活動を記録すると、リスクと期待値それぞれ独立に応答するニューロンの他、興味深いことにそれらの両方に依存する応答パターンを示すニューロンが観察されている(図1B)。このように、申請者の仮説を支持する予備データが得られている

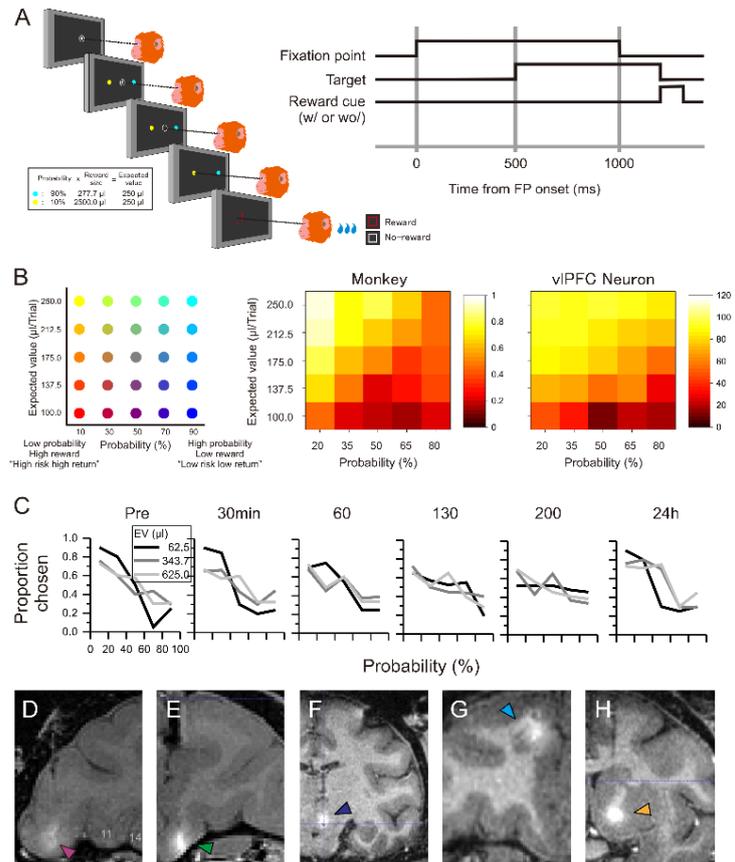


図1 当該研究テーマにおける予備実験結果。(A)サルの行動実験風景。(B)報酬条件は色で定義。サルのChoiceとv1PFCニューロンの一例。(C)腹外側前頭前野へのムシモル実験結果。注入前、注入後30分、60分、130分、200分、そして24時間時点で、選択する確率を報酬確率に対してプロットした。(D-H)造影剤ガドリニウムを関連脳部位に注入したMRI画像。D)腹外側前頭前野(v1PFC), (E) 前頭眼窩野(OFC), (F)腹側被蓋野(VTA), (G) 前帯状皮質(dACC), (H) 側坐核(NAc)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 佐々木亮、高桑 徳宏、伊佐正
2. 発表標題 Ventrolateral prefrontal cortex is causally involved in integration of expected value in risky choice
3. 学会等名 日本神経科学学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 R. SASAKI, N. Takakuwa, T. Isa
2. 発表標題 Causal role for involving expected value in risky choice in macaque ventrolateral prefrontal cortex
3. 学会等名 北米神経科学学会（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 玉木 佑季、佐々木 亮、高桑 徳宏、伊佐 正
2. 発表標題 Causal role for integrating expected value in risky choice in macaque ventrolateral prefrontal cortex
3. 学会等名 日本生理学会
4. 発表年 2020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