

自己評価報告書

平成23年3月31日現在

機関番号：34417
研究種目：基盤研究(B)
研究期間：2008～2011
課題番号：20300139
研究課題名(和文) セロトニン・アセチルコリン・ドパミンネットワークによる報酬・嫌悪
情報処理機構
研究課題名(英文) Positive and negative reward coding by serotonin, acetylcholine,
and dopamine network.
研究代表者
中村 加枝 (NAKAMURA KAE)
関西医科大学・医学部・教授
研究者番号：40454607

研究分野：神経生理学

科研費の分科・細目：総合領域、神経科学、神経・筋肉生理学

キーワード：モノアミン神経伝達物質、セロトニン、アセチルコリン、ドパミン、報酬、嫌悪

1. 研究計画の概要

(1) 報酬に基づく強化学習の神経生理学的研究は、自律的に行動するロボットの開発、教育への応用などに強力なインパクトを与える。強化学習理論では予測される報酬と実際に得られた報酬の差(報酬予測誤差)の計算過程が実験的、理論的に最も重要な問題の一つである。報酬予測誤差をコードするとされるドパミン細胞にはアセチルコリン細胞がある脚橋被蓋核(PPTN)とセロトニン細胞がある背側縫線核(DRN)の投射がある。これらが単一神経細胞レベルでどのような報酬情報を計算しているかを調べることを目的とした。

(2) 高い時間解像度の神経活動の計測、行動変化との関連の解析、すでに確立されている神経回路モデルとの関連という条件を満たす動物モデルとして、眼球運動課題を行っている霊長類を用いた。PPTNは小林康、DRNは中村加枝が主に解析を行った。

2. 研究の進捗状況

(1) 方法：眼球運動課題を訓練したサルを用いて、PPTNとDRNの単一神経活動を記録した。この課題では眼球運動のターゲットは右か左であり、ターゲットの位置または中央の注視点の色が異なるジュースの量(報酬)と関連付けられている。さらに、嫌悪刺激への反応も古典的条件付け課題で調べた。PPTNおよびDRNいずれの実験においても2頭のサルからの記録・データの解析を完了した。

(2) 結果(PPTN)：PPTNのニューロン活動は「報酬の予測」、「実際に与えられた報酬」のどちらかの情報に関与することがあきらかになった。PPTNが符号化しているそれぞれの報酬関連活動は計算理論で予言されている、ドパ

ミン細胞における報酬予測誤差の主要な要素である、「興奮性の報酬信号」、「興奮性の報酬予測のワーキングメモリー」に相当していると考えられた。さらに、PPTNニューロンによる報酬情報は発火頻度のみならず、スパイクの時間間隔などの活動ダイナミクスの変化によっても表現されていることを見出した。(2) 結果(DRN)：DRN細胞は「報酬の予測」、「実際に与えられた報酬」両者の情報に関与し、時々刻々とアップデートされる報酬価値をコードしていることがあきらかになった。さらに古典的条件付け課題によって、DRNの中には報酬に反応するものと嫌悪刺激に反応するものがあることがあきらかになった。(3) 神経疾患は神経伝達物質の機能異常によるものが多い。阪大医学系研究科との共同研究で、こどもの眼球運動をモニタし、比較的単純なサッケード分析から脳の病気(中脳などの異常)を見つけ出す(注意障害)ことに成功した。

3. 現在までの達成度

① 当初の計画以上に進展している。
本研究の目標は報酬獲得行動におけるPPTN、DRNの情報処理過程の解明が目的である。いずれのプロジェクトも論文執筆に十分な2頭のサルにおいて行動訓練、単一神経細胞外記録ともに完了しており、当初の目標は達成された。さらに、データに基づいたニューラルネットワークモデルの考察、ヒトにおける神経心理学的実験が始まっている。これらはまだ論文にまとめる段階ではないものの、当初の計画以上の発展がすでにはじまっているといえる。

4. 今後の研究の推進方策

(1) PPTNおよびDRNはドパミン細胞に解剖

学的投射があり、ドパミン細胞での報酬予測誤差の計算に寄与していると考えられる。その計算がどのように行われるのかを明らかにする。そのため、①PPTN および DRN とドパミン細胞間の結合を刺激実験によって確認した後、PPTN および DRN の抑制によってドパミン細胞の発火がどのように変化するかを検討する。②神経活動記録と①の結果をもとに、数理ネットワークモデルの構築をめざす。

(2) PPTN および DRN はそれぞれアセチルコリンとセロトニンの主な源である。これらはドパミンと同様大脳基底核線条体にも強い投射があるが、その機能についてはよくわかっていない。報酬・嫌悪刺激情報による意思決定課題の行動がアセチルコリンとセロトニン、さらにドパミンの変化によりどのように影響を受けるか、薬理行動学的実験を行う。

5. 代表的な研究成果

(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6件)

- ①Cools, R., Nakamura, K., Daw, N. D. Serotonin and dopamine: Unifying affective, activational, and decision functions. *Neuropsychopharmacology* 36, 98-113. (2011) 査読有
- ②Yoshizawa, K., Nakao, K., Habiro, M., Hayashi, K., Kuwata, M., Uehara, N., Takashi, Y., Nakamura, K., Tsubura, A. Cerebromalacia with epilepsy and cortical blindness in a laboratory Japanese macaque (*Macaca fuscata*). *Toxicologic Pathology* 38(7): 1058-1063 (2010) 査読有
- ③Bromberg-Martin, E. S., Hikosaka, O., Nakamura, K. Coding of task reward value in the dorsal raphe nucleus. *The Journal of Neuroscience* 30(18): 6262-6272 (2010) 査読有
- ④Ken-ichi Okada, Yasushi Kobayashi Characterization of oculomotor and visual activities in the primate pedunclopontine tegmental nucleus during visually guided saccade tasks. *European Journal of Neuroscience* 30:2211-2223 (2009) 査読有
- ⑤Yasushi Kobayashi, Ken-ichi Okada Reward processing of the basal ganglia: Reward function of Pedunclopontine tegmental nucleus. *Brain and Nerve 神経研究の進歩* 61(4) :397-404 (2009) 査読有
- ⑥Ken-ichi Okada, Keisuke Toyama, Yuka Inoue, Tadashi Isa and Yasushi Kobayashi Different Pedunclopontine Tegmental Neurons Signal Predicted and Actual Task Rewards. *The Journal of Neuroscience* 29: 4858-4870 (2009) 査読有

[学会発表] (計24件)

- ①Noritake, A., Nakamura, K. Positive and negative reward value coding in the primate lateral hypothalamus. Society for Neuroscience Meeting, 2010年11月15日, San Diego Convention Center, San Diego, USA
- ②Hayashi, K., Nakao, K., Okada, K., Kobayashi, Y., Nakamura, K. Neural processing of appetitive and aversive stimuli in the primate dorsal raphe nucleus. Society for Neuroscience Meeting, 2010年11月15日, San Diego Convention Center, San Diego, USA
- ③Ken-ichi Okada, Yasushi Kobayashi Context dependent firing regularity of pedunclopontine tegmental nucleus of behaving monkeys. Society for Neuroscience, 2010年11月16日, San Diego Convention Center (San Diego, USA)
- ④Nakamura, K., Kobayashi, Y., Okada, O., Noritake, A., Matsuzaki, R., Nakao, K. Positive and negative value coding in the primate dorsal raphe nucleus. Society for Neuroscience, 2009年10月20日, McCormick Place, Chicago, USA
- ⑤Okada K and Kobayashi Y Analyses of the time course of neuronal activity of the pedunclopontine tegmental nucleus in monkeys for reward conditioned saccade task. Society for Neuroscience, 2009年10月20日, McCormick Place, Chicago, USA
- ⑥Nakamura, K., Matsumoto, M. Hikosaka, O. Effects of relative and absolute magnitudes of reward on dorsal raphe neuronal activity in monkeys. Society for Neuroscience, 2008年11月15日, Walter E. Washington Convention Center, Washington, DC., USA
- ⑦Ken-ichi Okada, Yasushi Kobayashi Neural correlates of task performance of the visually guided saccade tasks in the primate pedunclopontine tegmental nucleus. Society for Neuroscience, 2008年11月15日, Walter E. Washington Convention Center, Washington, DC., USA

[図書] (計1件)

- ①Yasushi Kobayashi and Ken-ichi Okada Publisher Open Access Publisher INTECH, *Advances in Reinforcement Learning*. Chapter Title: Reward prediction error computation in the pedunclopontine tegmental nucleus neurons 2011年, 157-180

[その他]

<http://www.kmu.ac.jp/depts/intro/physiol>
<http://www7.bpe.es.osaka-u.ac.jp/~yasushi/gyoseki.htm>