

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 5 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

研究成果の概要(和文)：

報酬を最大にする方向に学習が進む強化学習において、ドパミン細胞の発火頻度が報酬予測誤差信号に相当することが明らかにされている。このドパミン細胞にはアセチルコリン性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。本研究では、眼球運動課題および古典的条件付け課題を訓練したサルを用いて PPTN, DRN における報酬情報を単一神経細胞レベルで計測した。PPTN の発火頻度は「報酬の予測」、「実際に与えられた報酬」を異なる細胞がコードし、DRN の発火頻度は「報酬の予測」、「実際に与えられた報酬」両者を単一の細胞がコードした。これらの情報がドパミン細胞に提供され報酬予測誤差が計算され、様々な行動発現や意思決定に寄与している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：

The strength of firing of midbrain dopaminergic neurons has been revealed that it carries reward prediction error signal in the framework of reinforcement learning where an agent chooses actions to maximize rewards. The dopamine neurons receive inputs from the pedunculo pontine tegmental nucleus (PPTN), where many cholinergic neurons exist, and the dorsal raphe nucleus (DRN), where many serotonergic neurons exist. Thus we measured single neuronal activity of PPTN and DRN while monkeys performed eye movement tasks to obtain reward of different values and the Pavlovian conditioning task in which appetitive and aversive events were imposed. We found that while different PPTN neurons encoded predicted reward and actual rewards separately, DRN neurons often carried predicted and actual rewards by single neurons. Such different reward signals may be fed and integrated in the dopamine neurons to compute reward prediction error signal, which is used for the control of action and decision making.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2009年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
総計	8,100,000	2,430,000	10,530,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学 神経・筋肉生理学

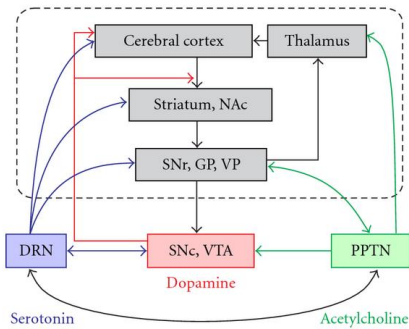
キーワード：ドパミン、セロトニン、アセチルコリン、強化学習、報酬

1. 研究開始当初の背景

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ーパミン細胞にはアセチルコリン性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はほとんどわかっていない。

2. 研究の目的

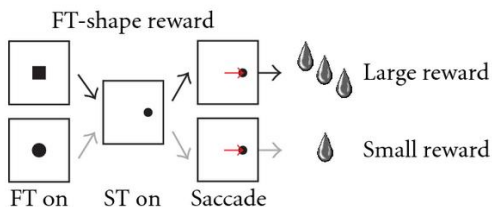
(1) PPTN・DRN がどのような情報報酬予測誤差の計算に十分な情報を表現しているのか、嫌悪情報をも表現しているのか、を単一神経細胞の発火レベルで明らかにする。(2) 下の図のような大脳皮質・大脳基底核を含んだ PPTN, DRN, dopamine ネットワークの中での報酬情報処理回路理論を考案する。



3. 研究の方法

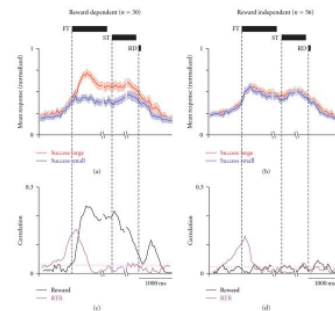
眼球運動課題を訓練したサルを用いて、PPTN および DRN の単一神経活動を記録した。この課題では眼球運動のターゲットは右か左であり、ターゲットの位置または中央の注視点の色が異なるジュースの量（報酬）と関連付けられている。さらに、嫌悪刺激への反応も古典的条件付け課題で調べた。

[眼球運動課題]



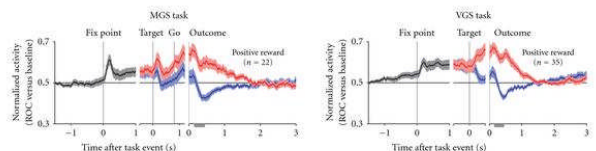
4. 研究成果

(1) PPTN では、個々のニューロンが「報酬の予測」、「実際に与えられた報酬」のどちらかの情報を tonic にコードしているものがわかった。図の左は報酬の予測をコードするニューロンの活動である。



さらに、スパイクの時間間隔などの活動ダイナミクスもこれらの情報によって変化することを見出した。また、当初意図していなかった研究成果が得られた。我々が眼を動かしているとき視覚入力が予測的にシャットアウトされるといふサッケード抑制という現象が主に視覚野において知られているが、PPTN がこのサッケード抑制に重要な働きを及ぼすことが判明した。

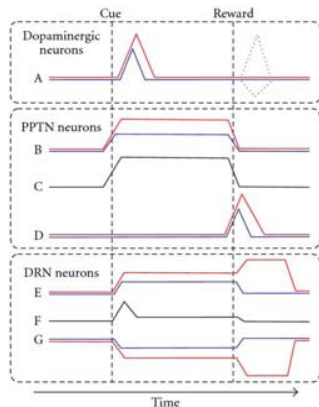
(2) DRN 細胞の半数は、時々刻々とアップデートされる期待されるまたは得られる報酬の絶対量を tonic にコードしていることがあきらかになった。図の左のように報酬量が多いと発火率が増える細胞と右のように報酬量が多いと発火率が減少する細胞が同程度の頻度で計測された。



さらに DRN の中には報酬を予測する刺激、報酬そのものに反応するものが多く認められた。中にはドーパミン細胞と同様の報酬確率による発火率の変化が認められるものもあった。しかし、嫌悪刺激を予測する刺激や嫌悪刺激そのものに反応する細胞は報酬に対するものより少なく、確率による発火の変化もほとんどなかった。従って、以前から提唱されていたセロトニン系は嫌悪情報処理に関与するという仮説に対しては否定的な結果が得られた。

(3) 以上、PPTN, DRN ニューロンの発火パターンとドーパミン細胞の発火パターンを比較すると下図のようになる。ドーパミン細胞は phasic に、報酬を予告する刺激に反応し、報酬そのものには予測されていないときに反応する。一方、PPTN と DRN ニューロンは tonic

な発火パターンを特徴とし、予測報酬量や得られた報酬量をコードしていると考えられ、ドパミンでの報酬予測誤差の計算に必要な情報を含んでいることが明らかになった。



これらの神経伝達物質間の直接または投射先での相互作用の情報は、強化学習理論をはじめとした学習理論の構築のみならず、様々な病態の解明に有用である。

5. 主な発表論文等

(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 8 件)

① 小林康

強化学習の神経機構 プレインサイエンスレビュー2012: ISBN978-4-87805-121-0, 127-150 (2012) 査読無

② Cools, R., Nakamura, K., Daw N. D. Serotonin and dopamine: Unifying affective, activational, and decision functions. *Neuropsychopharmacology* 36, 98-113. (2011) 査読有

③ Okada K, Nakamura K, Kobayashi Y A neural correlate of predicted and actual reward-value information in monkey pedunculo-pontine tegmental and dorsal raphe nucleus during saccade tasks. *Neural Plasticity* 2011: 579840, 1-21 (2011) 査読有

④ Yoshizawa, 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

⑤ Bromberg-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

⑥ Ken-ichi Okada, Yasushi Kobayashi Characterization of oculomotor and visual activities in the primate pedunculo-pontine tegmental nucleus during visually guided saccade tasks. *European Journal of Neuroscience* 30:2211-2223 (2009) 査読有

⑦ Ken-ichi Okada, Keisuke Toyama, Yuka Inoue, Tadashi Isa and Yasushi Kobayashi Different Pedunculo-pontine Tegmental Neurons Signal Predicted and Actual Task Rewards. *The Journal of Neuroscience* 29: 4858-4870 (2009) 査読有

⑧ Yasushi Kobayashi, Ken-ichi Okada Reward processing of the basal ganglia: Reward function of Pedunculo-pontine tegmental nucleus. *Brain and Nerve 神経研究の進歩* 61(4) :397-404 (2009) 査読無

[学会発表] (計 35 件)

(1) Ken-ichi Okada, Yasushi Kobayashi Saccade-related modulation of rhythmic firing pattern on pedunculo-pontine tegmental nucleus neurons in behaving monkeys. Society for Neuroscience Meeting, 2011年11月15日, The Walter E. Washington Convention Center (Washington, DC., USA)

(2) Atsushi Noritake, Kae Nakamura Comparison of neuronal signals for reward value in appetitive and aversive contexts in the primate lateral hypothalamus area. Society for Neuroscience Meeting 2011年11月13日, The Walter E. Washington Convention Center (Washington, DC., USA)

(3) Kazuko Hayashi, Kazuko Nakao, Ryuichi Matsuzaki, Ken-ichi Okada, Yasushi Kobayashi, Kae Nakamura Neuronal activity in the primate dorsal raphe nucleus encodes positive and negative value. Society for Neuroscience Meeting 2011年11月13日, The Walter E. Washington Convention Center (Washington, DC., USA)

(4) Kae Nakamura APPETITIVE AND AVERSIVE CODING BY THE PRIMATE DORSAL RAPHE NUCLEUS. 11th International Conference on Cognitive Neuroscience (ICON XI)

2011年9月28日, Mallorca (Spain)

(5) Atsushi Noritake, Kae Nakamura
Neuronal modulation in appetitive and aversive contexts in the primate lateral hypothalamus. 日本神経科学会 2011年9月17日, パシフィコ横浜 (神奈川県)

(6) Kazuko Hayashi, Atsushi Noritake, Kae Nakamura
Cognitive control of response inhibition in the primate. 日本神経科学会 2011年9月17日, パシフィコ横浜 (神奈川県)

(7) Yasushi Kobayashi and Ken-ichi Okada
The pedunculo-pontine tegmental nucleus neurons encode predicted reward signal by tonic regular firing and given reward signal phasically. 日本神経科学会 2011年9月16日, パシフィコ横浜 (神奈川県)

(8) 小林 康
Neural mechanism of reinforcement learning and motivation. 上海交通大学 BioX-project 2011年7月23日 上海交通大学 (上海)

(9) Ken-ichi Okada, Yasushi Kobayashi
Context dependent firing regularity of pedunculo-pontine tegmental nucleus of behaving monkeys. Society for Neuroscience Meeting 2010年11月16日, San Diego Convention Center, (San Diego, USA)

(10) Hayashi, 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)

(11) Noritake, 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)

(12) Nakamura, K.
価値に基づく意思決定の神経機構—新たな展開 New perspectives on value-based decision making. 日本神経科学会 2010年9月4日, 神戸コンベンションセンター (神戸)

(13) Hayashi, K., Nakao, K., Okada, K.,

Kobayashi, Y., Nakamura, K.
サル背側縫線核における報酬および嫌悪刺激の情報表現 Neuronal coding of rewarding and aversive stimuli in the primate dorsal raphe nucleus. 日本神経科学会 2010年9月4日, 神戸コンベンションセンター (神戸)

(14) Noritake, A., Nakamura, K.
サル視床下部外側野における報酬情報表現は部位により異なる Rward-coding by the primate lateral hypothalamus is spatially distinct. 日本神経科学会 2010年9月4日 神戸コンベンションセンター (神戸)

(15) Yuri Kitamura, Yuka Matsuo, Masako Taniike, Ikuko Mohri, Yasushi Kobayashi, Kanehisa Morimoto
Saccadic eye movements as a neural correlate measure of preparatory set in children with ADHD. 日本神経科学会 2010年9月3日 神戸コンベンションセンター (神戸)

(16) Ken-ichi Okada, Yasushi Kobayashi
Rhythmic firing of pedunculo-pontine tegmental nucleus neurons in behaving monkeys. 日本神経科学会 2010年9月3日 神戸コンベンションセンター (神戸)

(17) Yasushi Kobayashi, Ken-ichi Okada
The pedunculo-pontine tegmental nucleus neurons relay predicted and actual reward and context dependent visuomotor information. 日本神経科学会 2010年9月2日 神戸コンベンションセンター (神戸)

(18) Kobayashi Y
Reward prediction error computation in the pedunculo-pontine tegmental nucleus Neurons. International Symposium on Mobiligence 2009年11月19日-21日 Awaji Yumebutai International Conference Center (淡路)

(19) Nakamura, 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)

(20) Okada K_ and Kobayashi Y
Analyses of the time course of neuronal activity of the pedunculo-pontine tegmental nucleus in monkeys for reward conditioned saccade task. Society for Neuroscience 2009年10月20日, McCormick Place (Chicago, USA)

(21) **Kobayashi Y**, Okada K
The pedunculopontine tegmental nucleus neurons relay predicted and actual rewarded information. International Symposium on Construction and Reconstruction of the brain 2009年10月8日-10日
Awaji Yumebutai International Conference Center(淡路)

(22) **Nakamura, K.**, Nakao, K., Matsuzaki, R.
Reward-dependent modulation of neuronal activity in the primate ventral striatum. 日本神経科学会 2009年9月16日 名古屋国際会議場(名古屋)

(23) **Nakamura, K., Kobayashi, Y.**, Okada, O. Matsuzaki, R., Nakao, K.
Reward coding by the primate dorsal raphe neurons is context dependent. 日本神経科学会 2009年9月16日 名古屋国際会議場(名古屋)

(24) **Kobayashi Y**, Okada K
Computational mechanism of reward prediction error by the Pedunculopontine tegmental nucleus neurons. 日本神経科学会 2009年9月16日 名古屋国際会議場(名古屋)

(25) Okada K and **Kobayashi Y**
Relation of pedunculopontine tegmental nucleus neurons in monkeys to reward prediction and behavior. 日本神経科学会 2009年9月16日 名古屋国際会議場(名古屋)

(26) **Nakamura, 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)

(27) Ken-ichi Okada, **Yasushi Kobayashi**
Neural correlates of task performance of the visually guided saccade tasks in the primate pedunculopontine tegmental nucleus. Society for Neuroscience 2008年11月15日
Walter E. Washington Convention Center (Washington, DC., USA)

(28) Ken-ichi Okada, **Yasushi Kobayashi**
Neural correlates of task performance in the primate pedunculopontine tegmental nucleus. 日本神経科学会 2008年7月10日

東京国際フォーラム(東京)

(29) **Yasushi Kobayashi**
Pedunculopontine Tegmental Nucleus Neurons Signal Predicted and Actual Reward for Reinforcement Learning. ASSC12 2008年6月19日
Gis Convention Center, National Taiwan University (Taipei, Taiwan)

[図書](計1件)

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

[その他]

ホームページ等

<http://www.kmu.ac.jp/depts/intro/physio12.html>

<http://www7.bpe.es.osaka-u.ac.jp/~yasushi/gyoseki.htm>

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

小林 康 (KOBAYASHI YASUSHI)
大阪大学・生命機能研究科・准教授
研究者番号: 60311198

(3) 連携研究者

()

研究者番号: