

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03547

研究課題名(和文) 先端的光計測・光操作技術による期待外れを乗り越える意欲の神経機構の解明

研究課題名(英文) Neural mechanisms of motivation to overcome disappointment using advanced optical measurement and manipulation techniques

研究代表者

小川 正晃 (Ogawa, Masaaki)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号：00716186

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトは、現状より高い目標を設定し、期待通りに行かない期待外れの場合にも、その目標を諦めるよりは、むしろ逆に乗り越えようとすることで、将来の成功に繋げる。この意欲が不足すると社会的に適応できない。しかし、期待外れを乗り越える意欲を担う神経機構は解明されていない。本研究は、光を用いた先端的な神経活動計測法や神経活動の操作法を開発・導入することによって、その神経機構を解明することを目的とした。報酬系の主要要素で従来は期待外れに対して行動を弱化する過程に重要とされてきた中脳腹側被蓋野のドーパミン細胞が、期待外れを能動的に乗り越える意欲を支える重要な神経基盤であることを、ラットを用いて明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

意欲機能に果たすドーパミン細胞の役割の研究は世界中で盛んに行われており、神経科学分野における中心的な課題の一つである。これまでドーパミン細胞は、期待外れが生じると意欲を低下させると考えられてきた。一方、本研究は、期待外れが生じてもそれを乗り越える意欲を担うと考えられるドーパミン細胞の存在を明らかにした。この成果は、意欲機能に果たすドーパミン細胞の役割の理解を変える重要な成果であり、その学術的意義は高い。またドーパミン細胞は、うつ病や依存症、パーキンソン病などの精神・神経疾患と深い関わりがある。よって本研究成果は、将来的に、これらの疾患の理解と医療の変革につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Humans tend to set higher goals than their current state and, even in the case of disappointment when things don't go as expected, they strive to overcome these setbacks rather than give up, leading to future success. A lack of this motivation can result in social maladaptation. However, the neural mechanisms responsible for the drive to overcome disappointment are not yet understood. This study aims to elucidate these neural mechanisms by developing and introducing advanced methods for measuring and manipulating neural activity using light. Using rats, it was revealed that dopamine cells in the ventral tegmental area of the midbrain, previously considered important for weakening behavior in response to disappointment, are a crucial neural basis for the motivation to overcome disappointment.

研究分野：神経科学

キーワード：意欲

### 1. 研究開始当初の背景

(1) ヒトは、仕事、勉強、スポーツなど、現状より高い目標を設定する。期待通りに行かない期待外れの場合にも、それをそのまま受入れて目標を諦めるよりは、むしろ悔しいと感じ逆にバネにして能動的に乗り越えようとすることで、将来の成功に繋げる。この意欲が不足すると社会的に成功できず、挫折を味わった後のうつやひきこもりなどの問題につながるだろう。動物行動学的にも、すぐには成功しない採餌や求愛行動において期待外れを乗り越えられなければ種の存続に影響する。このように普遍的かつ重要な機能であるにも関わらず期待外れを乗り越える意欲を担う神経メカニズムは解明されていない。なぜなら従来、そのような意欲を強く誘導する適切な動物行動モデルと、ミリ秒単位で神経活動を計測し、操作する先端的技术とが結びつけられていなかったからである。

(2) 研究代表者は以前、ラットが、確率的に提示される報酬が提示されずに報酬の期待外れが生じる際にそれを乗り越えようとする意欲を高めることを見出した(文献①、心理モデル: 文献②)。しかし、そのような意欲を担う中心的な神経機構は依然として不明である。中脳・腹側被蓋野(VTA)のドーパミン(DA)神経細胞は脳内報酬系の最も主要な要素であり、従来、報酬の期待外れの場合にはそれを受入れて行動を弱化することに中心的役割を果たすと考えられてきた(報酬予測誤差仮説、文献③)。この仮説によると、期待外れの際にDA細胞の活動は減少する。実際にこのことは無数の研究によって支持されてきた。

一方研究代表者は、VTAのDA細胞は、逆に報酬の期待外れを能動的に乗り越える意欲を高める役割を果たすのではないかとという仮説を立てた。この仮説が正しければ、期待外れの際に活動が上昇するDA細胞が存在するはずであるが、過去にそのような報告は無い。研究代表者は、この原因は従来の動物行動モデルがその意欲を誘導するようにデザインされていないことにあり、自身が過去に用いた、期待外れを乗り越える意欲を強く誘導するラット行動モデル(①)を応用すれば、その活動を発見できる可能性を予想した(文献④)。

### 2. 研究の目的

本研究は、行動出力を厳密に統制できる頭部固定下のラットに対して期待外れを乗り越える意欲を強く誘導する行動課題を開発・導入する。さらに、光を用いた神経活動計測法や神経活動の操作法を融合することによって、期待外れを乗り越える意欲を担う神経機構を解明する。具体的には本研究は、VTAのドーパミン細胞が、期待外れを能動的に乗り越える意欲を担うことを、ラットを用いて明らかにする。

- (1) 期待外れに対して活動が増加するドーパミン細胞を同定し、その活動の意義を解明する。
- (2) その活動が期待外れを乗り越える行動に果たす因果的役割を解明する。

### 3. 研究の方法

(1) 行動出力を厳密に統制できる頭部固定下のラットに、期待外れを乗り越える意欲を強く誘導する行動課題を開発した(図1)。ラットが報酬提示口と一体になったレバーを押すと匂い刺激を受け、その後にレバーを引いて確率的な報酬を得る(図1, ①→④の順)。3つの匂いと異なる報酬確率(100%, 50%, 0%)の各々を条件づけると、文献①と同様に、報酬の期待外れを伴う50%報酬を期待する場合に、100%確実な報酬を期待する場合よりも、刺激提示後のレバー引き行動(図1, ③)が早くなった(0%期待時は最も遅い)。この行動中のラットのVTA・DA細胞の電気活動を、光遺伝学法を応用して正確にDA細胞からの活動であると確認しながら計測した。このために、まず、遺伝子組換えラットとVTAへのウイルスベクターの注入によって、VTA・DA細胞だけにチャンネルロドプシンChR2を発現した。次に、図1の行動課題を遂行中のラットのVTAから、多点電極を用いて、単一ユニット電気活動計測を行った。行動終了後に青色光を照射することによって、行動中に活動を計測し細胞のうちの一部が、間違いなくDA細胞であることを確認した。

また、1細胞レベルのカルシウムイメージング法を導入して、多数のDA細胞から同時に、その神経活動を計測した。このために、まず、遺伝子組換えラットとVTAへのウイルスベクターの注入によって、VTA・DA細胞だけにカルシウムインディケーターGCaMPを発現した。次にVTAの直上にGRIN(屈折率分布型)レンズを挿入し、行動中のラットから、レンズ越しに青色光を照射してDA細胞から細胞内カルシウム量の増減によって変動する緑色蛍光を検出することによって、DA細胞の神経活動を計測した。

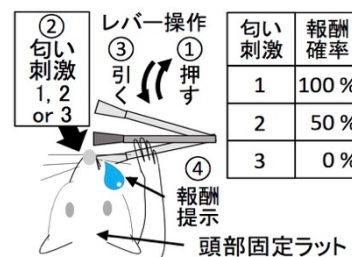


図1 本研究で用いた行動課題

(2) 研究代表者は、予備的実験により、期待外れに対して活動が増加する新規DA細胞がVTAの前側に多く分布し、その投射先である腹側線条体において、図1の行動課題の期待外れのタイム

ングにDA量が増加することを、遺伝学的DAセンサーを用いたDA量計測技術を用いて見出した。このVTA→腹側線条体の投射回路（新規DA回路）の活動増加が、期待外れを乗り越える行動を因果的に強化するという仮説を検証した。まず、側坐核に投射するDA細胞に、遺伝子改変ラットとウイルスベクターの組み合わせを用いて、逆行性にChR2を発現した。次に光刺激用のファイバーを側坐核に埋め込んだ。報酬に関する期待外れが生じる瞬間に神経DA回路の活動を光刺激した。

#### 4. 研究成果

(1) 図1の行動課題において、期待外れが生じる瞬間は、匂い刺激2の後に期待される50%の確率の報酬が、たまたま提示されなかったときである。VTA・DA細胞から電気活動計測を行ったところ、まずは期待外れに対して活動が増加し、従来から良く知られる報酬予測誤差仮説（文献③）と合致する活動を示す細胞を同定した（Type1）（図2上、期待外れは50N）。すなわちこのType1のDA細胞の活動は、報酬が無いことが予想できる場合（0N）には、実際に報酬が提示されないタイミングに活動は低下しなかった（図2B上右）。また予想外に50%の報酬を得た場合（50R）は予想以上の報酬獲得となるが、この瞬間にDA細胞の活動が増加した（図2B上左）。一方研究代表者は、このType1の細胞と逆の活動を示すType2 DA細胞を見出した（図2下）。この細胞の活動は、期待外れ（50N）に対して、活動が増加した。報酬が無いことが予想できる場合（0N）には、実際に報酬が提示されないタイミングに活動は増加しなかった（図2B下右）。また予想外に50%の報酬を得た場合（50R）、DA細胞の活動は減少した（図2B下左）。以上の結果、Type2の細胞は、従来から知られるType1とは逆の誤差信号を担うと考えられた。Type2の細胞は、研究代表者が活動を計測したVTAの部位では、Type1の細胞と同程度の数、見つかった（Type1:n=16、Type2: n=15）。またType2の50Nの活動の陽性ピークは、Type1の50Nの陰性ピークよりも0.22秒（中央値比較）、有意に遅かった。このことは、まず期待外れに対してType1細胞の活動が低下し、その後、Type2の細胞の活動が増加するという活動の順序があることを意味する。

同じ行動課題を用いて1細胞レベルのカルシウムイメージングを行っても、同様の結果を得た（図3）。すなわちType1の細胞は報酬予測誤差に合致する活動を示した（図3上）のに対し、Type2の細胞はその逆の活動を示した（図3下）。図2の電気生理学を用いた方法では、DA細胞の発火頻度を計測し、図3では細胞内カルシウムの変動を計測したが、この異なる方法で同様に、Type2のDA細胞の存在を確認した。

(2) 新規DA回路の活動を評価するための行動課題（図4）を用いて、期待外れが生じる瞬間（図4の報酬無2ブロック目の瞬間）に光遺伝学を用いて新規DA回路の活動を刺激したところ、報酬が無くても報酬獲得のための行動を続ける回数が増加した（図4左）。一方、対照実験として、ChR2の代わりにeYFPを発現し光刺激を行ったラットではこの増加は見られなかった（図4右）。以上の結果から、新規DA回路の活動増加は、期待外れを乗り越える行動を因果的に増加させることが、示唆された。しかし、ターゲットにした側坐核部位には、割合は少ないものの従来型DA細胞からの投射も入っている。よって今後、新規DA細胞の活動のみを厳密に制御する研究が必要である。

以上の成果は、研究代表者が責任著者として、論文発表した（文献⑤）。

#### <引用文献>

- ① Ogawa M, Van der Meer M, Esber G, Cerri D, Stalnaker TA, Schoenbaum G. (2013) Risk-responsive orbitofrontal neurons track acquired salience. *Neuron*, 77 (2): 251-258.

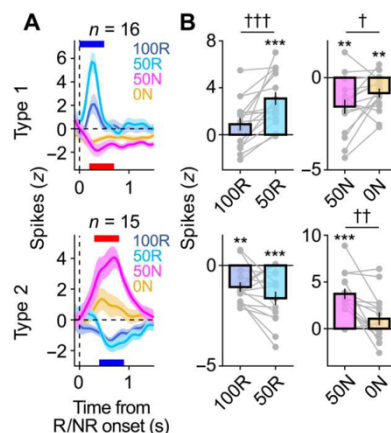


図2 新規DA細胞（Type2）の電気活動の変化

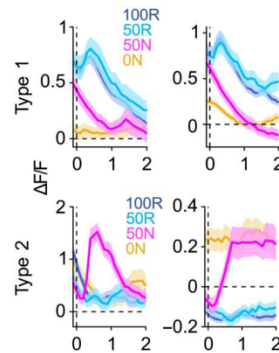


図3 新規DA細胞（Type2）の細胞内カルシウム量の変動



#### 期待外れを乗り越える行動の増加

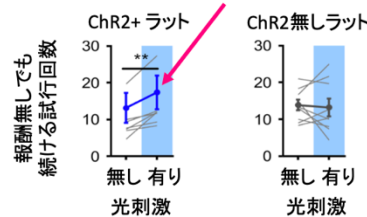


図4 新規DA回路の行動に果たす因果的役割

- ② Esber R & Haselgrove M. (2011) Reconciling the influence of predictiveness and uncertainty on stimulus salience: a model of attention in associative learning. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 278, 2553-2561.
- ③ Schultz W, Dayan P, Montague R. (1997) A Neural Substrate of Prediction and Reward. *Science* 275, 1593-1599.
- ④ Ogawa M. (2017) Neural mechanisms that facilitate adaptive behavior based on acquired stimulus–outcome information. *Brain and nerve*, 69 (11), 1241–1250.
- ⑤ Ishino S, Kamada T, Sarpong G, Kitano J, Tsukasa R, Mukohira H, Sun F, Li Y, Kobayashi K, Honda N, Oishi N, Ogawa M. (2023) Dopamine error signal to actively cope with lack of expected reward. *Science Advances*, 9(10):eade5420.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ishino Seiya, Kamada Taisuke, Sarpong Gideon A., Kitano Julia, Tsukasa Reo, Mukohira Hisa, Sun Fangmiao, Li Yulong, Kobayashi Kenta, Naoki Honda, Oishi Naoya, Ogawa Masaaki	4. 巻 9
2. 論文標題 Dopamine error signal to actively cope with lack of expected reward	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eada5420
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1126/sciadv.ade5420	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 該当する

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 3件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Seiya Ishino, Taisuke Kamada, Gideon A. Sarpong, Julia Kitano, Reo Tsukasa, Hisa Mukohira, Fangmiao Sun, Yulong Li, Kenta Kobayashi, Naoki Honda, Naoya Oishi, Masaaki Ogawa
2. 発表標題 A dopamine circuit for active switching toward the pursuit of future reward
3. 学会等名 Neuroscience 2022（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小川正晃
2. 発表標題 期待外れを乗り越える神経基盤
3. 学会等名 2022年度 生理研研究会 大脳皮質を中心とした神経回路：構造と機能、その作動原理（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小川正晃
2. 発表標題 期待外れを乗り越える神経基盤
3. 学会等名 同志社大学心理学部 公開講演会・特別講義（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Masaaki Ogawa
2. 発表標題 Dopamine error signal to actively cope with lack of expected reward
3. 学会等名 Hamburg University-Kyoto University Joint Symposium (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小川正晃
2. 発表標題 期待外れを乗り越える神経メカニズム -ドーパミンの役割 -
3. 学会等名 第100回日本生理学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Seiya Ishino, Gideon Sarpong, Taisuke Kamada, Hisa Mukohira, Reo TsukaYulong Li, Naoki Honda, Kenta Kobayashi, Naoya Oishi, Masaaki Ogawasa,
2. 発表標題 A potential role of mesolimbic dopamine system in overcoming omission of expected reward
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 石野誠也、鎌田泰輔、Gideon Sarpong、司玲央、向平妃沙、Yulong Li、小林憲太、本田直樹、大石直也、小川正晃
2. 発表標題 不確実な報酬を求め続けるための中脳辺縁ドーパミン回路の潜在的役割
3. 学会等名 第113回近畿生理学談話会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小川正晃
2. 発表標題 報酬予測誤差に対する相反するドーパミン信号伝達
3. 学会等名 大阪大学蛋白質研究所セミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masaaki Ogawa
2. 発表標題 The neural basis for overcoming failure: a dopamine circuit facilitates switching toward new goals
3. 学会等名 The international symposium on development and plasticity of neural systems (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小川 正晃
2. 発表標題 陰性予測誤差を乗り越える動機づけの神経基盤
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 石野 誠也, Gideon Sarpong, 鎌田 泰輔 向平 妃沙, 司 怜央, 小川 正晃
2. 発表標題 不確実な報酬への行動を強化するドーパミン細胞の潜在的役割
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

小川正晃 研究室  
<https://sites.google.com/view/ogawagroup/>

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
研究分担者	林 勇一郎  (Hayashi Yuichiro)  (90378737)	関西医科大学・医学部・博士研究員    (34417)	

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
---------	---------