

令和 4 年 6 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2020～2021

課題番号：20K20862

研究課題名(和文) 期待外れを乗り越える心理を制御するニューロモジュレーターの探索

研究課題名(英文) Exploration of neuromodulators that control overcoming dissatisfaction

研究代表者

小川 正晃(Ogawa, Masaaki)

京都大学・医学研究科・特定准教授

研究者番号：00716186

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトは常日頃、現状よりも高い目標を設定する。思った通りにいかない「期待外れ」の場合にもそれを乗り越えようとすることで将来の成功に繋げる。この心理が不足すると社会的に成功できず、挫折を味わった後の抑うつなどの問題につながる。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」心理を担う神経メカニズムの解明は進んでいない。本研究は、報酬の期待外れを乗り越える心理を制御する複数の神経活動調節物質の役割を探索し、報酬の期待外れが生じる瞬間にそれらの濃度が上昇する脳領域を見出した。また、その神経回路が期待外れを乗り越える心理に果たす因果的役割を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、心理学分野と神経科学分野の技術の融合を達成し、将来的に不確実な報酬に対する多面的な心理を担う多層的な神経機構の解明に発展させるための基礎となる成果を得た。本研究は、複数の神経伝達調節因子の異常が深く関わるうつ、依存症、統合失調症などの精神疾患症状の理解やそれらの心理的介入などの治療、不登校などの教育心理、社会的成功などの社会心理の神経機構の理解を変える潜在性がある。

研究成果の概要(英文)：Humans routinely set goals that are higher than the present situation. Even in cases of "dissatisfaction" when things do not go as expected, they try to overcome them, which leads to success in the future. Lack of this mentality leads to inability to succeed socially and to problems such as depression after a setback. Despite this universal and important function, the neural mechanisms underlying the mentality of "overcoming dissatisfaction" have been unclear. This study explored the role of multiple neuromodulators that control the mentality of overcoming reward-related dissatisfaction and found brain regions in which their concentration increases at the moment of unexpected reward omission. We also found causal roles of the neural circuits in the mentality of overcoming dissatisfaction.

研究分野：実験心理学

キーワード：ニューロモジュレーター

## 1. 研究開始当初の背景

(1) ヒトは日常的に、現状よりも高い目標を設定する。思った通りにいかない「期待外れ」の場合にも、それをそのまま受入れてははじめの目標を諦めるよりは、むしろそれをバネにして乗り越えようとする一方で、将来の成功につなげる。社会的にも、諦めるよりは乗り越えようとする方が賞賛され、その姿勢が強化される傾向にすらある。この心理が不足すると社会的に成功できず、挫折を味わった後の抑うつ、ひきこもり、不登校などの問題につながる。ヒト以外の動物でも、大抵の場合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。

(2) 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」心理を担う神経メカニズムの解明は進んでいない。ドーパミン(DA)、アセチルコリン(ACh)、ノルアドレナリン(NA)などのニューロモジュレーターは、グルタミン酸やGABAなどによる早い神経伝達を修飾・調節し、それぞれ、意欲、注意、覚醒を制御していると考えられている。しかし、これらのニューロモジュレーターが、期待外れを乗り越える心理に果たす役割は、解明されていない。

例えば、従来、DA細胞の活動は、報酬価値に基づく行動を制御する意欲に関連した活動を示すことが示唆されてきた。具体的には、実際に得られた報酬が、期待していたものより大きい場合、DA細胞の活動は増加し、逆に小さい場合は、DA細胞の活動は低下する(Schultz W et al., Kim H et al., 2020)。この活動は、報酬価値に関する予測と実際の差(誤差)を担うと説明されてきた。しかしこの活動は、期待外れが生じた際に、それを乗り越える心理を説明できない。

(3) 私たちは、以前の研究で、ラットが、確率的報酬が提示されずに期待外れが生じる際に、それを乗り越えようとする行動を取ることを見出した(Ogawa M, et al., 2013)。しかし、期待外れを乗り越える意欲や注意、覚醒を担う神経機構は不明であった。予備実験として、意欲に関わるDAを産生する中脳DA細胞の活動を電気生理学法によって計測したところ、報酬に期待外れに対して活動が増加するDA細胞を見出した。しかしこのDA細胞がどの投射先脳領域において、期待外れを乗り越える機能を実現しているのか、さらに、DA以外のニューロモジュレーターがその機能を担っているのかは、不明である。

## 2. 研究の目的

本研究は、報酬の期待外れを乗り越える心理を誘導するラット行動モデルに、神経科学の先端技術であるニューロモジュレーター特異的な計測技術と、その神経回路特異的な神経活動操作技術を導入し、その心理を制御するDA、ACh、NAの役割を探索する。

## 3. 研究の方法

(1) 私たちが開発した、頭部固定下のラットに、報酬の期待外れを乗り越える心理を強く誘導する課題を用いる。ラットが報酬提示口と一体になったレバーを押すと条件刺激を受け、その後レバーを引いて確率的な報酬を得る課題である。異なる3つの匂いと異なる報酬確率(100%、50%、0%)の各々を条件づけする。

(2) この行動課題において、意欲、注意、覚醒を担うDA、ACh、NAの各々について刺激2の提示後に50%の確率で報酬が提示されずに期待外れが生じる場合に量が増加するが、刺激3の後に確実に報酬無しが予測される場合には量が増加しない脳領域を探索する。各々のニューロモジュレーター特異的に、ミリ秒単位の時間精度で濃度の変化を計測できる、遺伝学的センサーを導入して検討する。これらのセンサーは、緑色蛍光タンパク質(GFP)が組み込まれた人工受容体である。各物質の濃度が上昇しその受容体に結合すると立体構造が変化し、GFPによる蛍光強度が増加するのを検出する。この蛍光強度について、フォトメトリー法によって検討する。すなわち、微弱な青色光を、あらかじめ脳内に埋め込むファイバー越しに照射して、返ってくるGFPの蛍光強度を検出する。

(3) 遺伝子改変ラットとアデノ随伴ウイルスベクター(AAV)の組み合わせによって、DA、ACh、NAの各々を産生する細胞選択的あるいはその神経回路選択的に光遺伝学を用いて、期待外れが生じるタイミング特異的にミリ秒単位で可逆的にこれらの活動を人工的に制御する。その活動操作が、期待外れを乗り越える行動、すなわち50%報酬を予測する条件刺激提示後のレバー引き行動や期待外れの後に次の試行を開始する早さに与える影響を検討する。この操作による意欲、注意、覚醒の度合いの上下により、行動が促進・抑制されるという仮説を検証する。

## 4. 研究成果

(1) まず、ACh、NA の各々については起始核におけるそれぞれの量について、また、DA、ACh、NA については投射先である大脳皮質、線条体、扁桃体、海馬などで、各々の量について計測するための予備実験を行った。各部位に各遺伝学的センサーを発現させるために、AAV 注入の条件検討を行った。この検討の結果、各領域の各センサーを適量、発現させることができた。

(2) 次に、行動課題遂行中のラットの、各脳部位から、DA、ACh、NA の濃度をフォトメトリー法によって計測した。すると、報酬を得たときに量が多くなり、期待外れの時に量が少なくなる領域に加え、それとは反対に、期待外れの時に量が多くなり、報酬を得たときに量が少なくなる領域を複数見出した。例えば、期待外れの際に、扁桃体における ACh 量は低下したが、海馬においてはむしろ増加することを見出した。従来、期待外れの際に扁桃体において ACh 量が低下することは報告されているが (Sturgill et al., 2020)、海馬での増加については報告がない。このようなニューロモジュレーター量の変化があった脳領域に関しては、さらに複数の行動課題を行い、その反応の性質についてさらなる検討を行った。

(3) 上記 (2) の結果、期待外れの時に量が多くなるニューロモジュレーターの神経回路について、光遺伝学法によって、期待外れが生じる瞬間にその活動を制御することで、行動に及ぼす影響について予備的に検討した。すると、次の試行を開始するまでの早さに影響が出ることがわかった。

(4) 今後さらに、(2)で見出した脳領域における反応について、詳細な研究を進める。本研究の目的は、期待外れに対する各ニューロモジュレーターの反応量を、様々な脳領域で網羅的・探索的に計測することで、重要な脳領域や神経回路を絞りこむことであった。その目的は達成できたと考えている。

#### <引用文献>

- ① Schultz, W. A Neural Substrate of Prediction and Reward. *Science*, 275: 1593-1599 (1997).
- ② Kim, H. R. *et al.* A Unified Framework for Dopamine Signals across Timescales. *Cell*, 183:1-43 (2020)
- ③ Ogawa M, Van der Meer M, Esber G, Cerri D, Stalnaker T, Schoenbaum G. Risk-responsive orbitofrontal neurons track acquired salience. *Neuron*, 77(2):251-258 (2013)
- ④ Sturgill, J. F. *et al.* Basal forebrain-derived acetylcholine encodes valence-free reinforcement prediction error. *bioRxiv*, 90: 635-17 (2020).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Seiya Ishino, Gideon Sarpong, Taisuke Kamada, Hisa Mukohira, Reo Tsukasa, Yulong Li, Naoki Honda, Kenta Kobayashi, Naoya Oishi, Masaaki Ogawa
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（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小川正晃
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（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Seiya Ishino, Taisuke Kamada, Gideon Sarpong, Reo Tsukasa, Hisa Mukohira, Kenta Kobayashi, Naoki Honda, Naoya Oishi, Masaaki Ogawa
2. 発表標題 Midbrain dopamine neurons signal opposing reward prediction errors to continue reward pursuit
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hisa Mukohira, Seiya Ishino, Taisuke Kamada, Masaaki Ogawa
2. 発表標題 A potential role of basal forebrain cholinergic neurons in learning of reward omission
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>京都大学医学研究科 小川正晃 研究室  <a href="https://sites.google.com/view/ogawagroup">https://sites.google.com/view/ogawagroup</a></p>
--

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			
中国	Peking University			