

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2021～2022

課題番号：21K19430

研究課題名(和文)意思決定に關与する神経回路機構の回復と制御

研究課題名(英文)Neuro recovery and control for decision making

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) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：HH-LL課題遂行中のサルVTA-vIPFC/dIPFC経路の選択的一過性活性化による行動の変化が実験日を超えて蓄積するかを光遺伝学的手法による神経路選択的操作により検討した。VTA-vIPFC経路の繰り返し刺激により、HH選択傾向を示し、この回路がリスク依存的意思決定に重要な役割を担うことが示唆された。さらに、VTA-dIPFC経路の選択的一過性活性化により長期的なLL選択傾向への移行を観察した。リスク嗜好性の緩和にVTA-dIPFC経路が重要な役割を担う可能性を示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

精神障害の根本原理の解明と治療法の開発が現代医療の最大の課題の一つともいえる中、本研究では光遺伝学技術を用い、巨大脳を有するマカクサルでのオプトジェネティクスを成し遂げた。神経回路の起始停止を定め直接的に活性化及び不活性化を施すことで、意思決定機能の細部に正確かつ直接的に作用した。光遺伝学的手法による神経路選択的操作を用いた神経回路レベルでの長期介入から、リスク依存的意思決定様式の形成過程を示す脳内機構の解明を試みた研究は過去に見られない。ヒトの意思決定様式の形成過程を示す脳内機構の解明と、精神神経疾患の治療戦略モデル提唱に向けた実証的な結果が得られたといえる。

研究成果の概要(英文)：This study attempted to elucidate the brain mechanisms underlying the risk-dependency of decision making by using macaque monkeys trained a high risk-high return (HH) versus low risk-low return (LL) choice task. Selective optogenetic activation of the mesofrontal pathway from the ventral tegmental area (VTA) to the ventral aspect of area vIPFC during the monkeys' decision period facilitated a preference for HH. In contrast, activation of the pathway from VTA to the dorsal aspect of area dIPFC facilitated a preference for LL. Besides, the effects of successive stimulation of each pathway accumulated over time, and even when not stimulated, the monkeys shifted further to the HH/LL-preferring mode, with a marked enhancement or inhibition of the HH-preferring cue-related responses in area vIPFC/dIPFC. These results suggest that VTA inputs to area vIPFC/dIPFC balance the choices between HH and LL in both the short and long term.

研究分野：神経生物

キーワード：意思決定 マカクサル オプトジェネティクス 腹側被蓋野

### 1. 研究開始当初の背景

ヒトの精神神経疾患は、現状では症候群として一括りにされているだけで、病因に関する理解が十分でない。従って何を治療の標的とすべきかが見えていないのが課題であり、その脳神経基盤の解明が急務とされている。ヒトの精神神経疾患の症候として顕著な、過度のリスク嗜好(例: ギャンブル依存症)といった「意思決定」の障害の神経機構解明にあたり、申請者のこれまでの研究では、腹側被蓋野(VTA)から前頭前野、とりわけ vIPFC (腹側前頭前野) への直接経路 (Mesocortical pathway) の一過性活性化により、ハイリスクハイリターン (HH) 嗜好性が高まり、dIPFC (背側前頭前野) を刺激した際には、ローリスクローリターン (LL) 嗜好性が高まる傾向が観察されている。これらは、VTA-vIPFC 経路が意思決定における報酬とリスクのバランスの制御に関与するという申請者の仮説を支持する結果である。この一過性の影響が、仮に VTA から vIPFC 経路の繰り返し刺激によりリスク依存的な意思決定様式について一定の「学習効果」を有することを示せば、依存症の形成過程を示す動物モデルとなり得る。さらに、LL 嗜好性の高い部位を刺激することで HH 嗜好依存症状を緩和でき、治療法の開発に貢献できる可能性がある。

日本は先進国の中でも精神疾患治療に対して感情的な反応を示し、欧米で普及した反復経頭蓋磁気刺激などはタブー視され導入が遅れた。薬理治療は受け入れられやすい一方で、その限界は認識されている。精神障害の根本原理の解明と治療法の開発は、現代医療の最大の課題の一つといっても過言ではない。また、本研究で用いる光遺伝学技術は、げっ歯類をはじめとする小型モデル動物では、神経科学のパラダイムを変えるような大きな成功を収めたが、マカクサルなどの中大動物における成功は極めて限定的である。この理由の1つめは、現在用いられているウイルスベクターによる遺伝子導入・発現効率が限定的であること、2つめは広範囲の脳組織の神経活動を制御しないと行動の変容には至らないにも関わらず、現在用いられている光学系では十分に広い範囲の脳組織を照射できていないことが主な原因と考えられる。これらの課題を克服した、サルにおける光遺伝学技術の開発が、ヒトへの応用を考える上での課題である。

### 2. 研究の目的

脳神経回路に直接アプローチ可能でヒトに類似した脳回路基盤を有するマカクサルを対象とし、光遺伝学的手法による神経路選択的な操作を用いた神経回路レベルでの長期介入から、ヒトの精神神経疾患の治療戦略モデルを提唱することが本研究の目的であった。上述した申請者のこれまでの研究知見を踏まえ、本研究では、サル VTA-vIPFC 経路の選択的一過性活性化による行動変容が実験日を超えて蓄積するのかを検討することで、リスク依存的な意思決定様式についての形成過程を示す脳内機構を明らかにする(図1)。仮に VTA から vIPFC 経路の繰り返し刺激によりリスク依存的な意思決定様式について一定の「学習効果」を有することになれば、依存症の形成過程を示す動物モデルとなり得る。

### 3. 研究の方法

申請者が開発した評価課題をサルに訓練した。サルは、モニターに提示される2つのドットのどちらかを選択し、目を向けることで、それぞれの報酬確率及び期待値で水を得る。ドットの色は、報酬確率と期待値の組み合わせを意味している。報酬確率が低い場合には報酬量が多く(HH)、報酬確率が高い場合には報酬量は少なくなる(LL)。この課題遂行中のサル VTA-vIPFC 経路の一過性活性化により一過性の行動変容が確認された脳部位に長期性活性化を施し、長期的な行動変容が確認されるかを検討した。具体的には、この HH-LL 課題を訓練したサルを用いて一定期間同様の実験を継続し、HH 嗜好性が高まるか観察した。さらに、この経路の抑制あるいは LL 選択特異的な脳部位の繰り返し刺激によって、HH 嗜好性が LL 嗜好性へと変化するか観察した。方法として、VTA に ChrimsonR を搭載したアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクター AAV1/2-Syn-ChrimsonR-tdTomato を注入し(図1)、LED デバイスを外側前頭葉表面に広汎かつ高密度に留置し(図2A,D)赤色光を照射した。これにより、VTA から前頭皮質の各領域間の経路選択的光刺激が、サルの意思決定に与える影響について検討した。さらに、LED 設置位置 2 mm 間隔での高密度脳領野の機能局在と各時間タイミング(ドット提示直前、直後、報酬時)の組合せの LED 刺激打ちわけ実験により、HH-LL 選択に影響を及ぼす詳細な脳部位と意思決

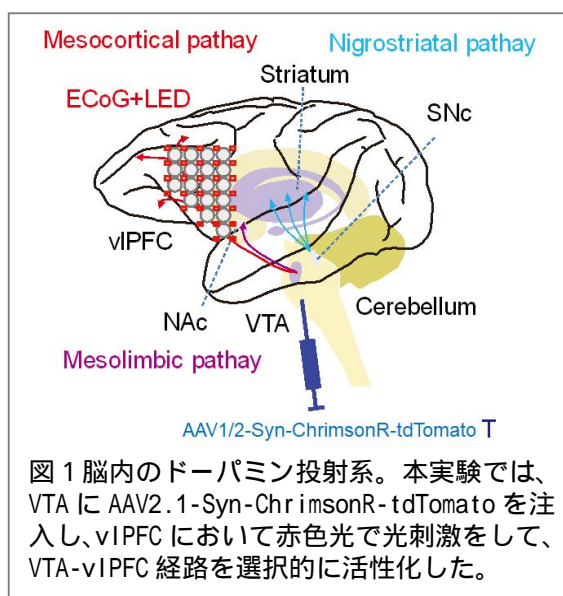
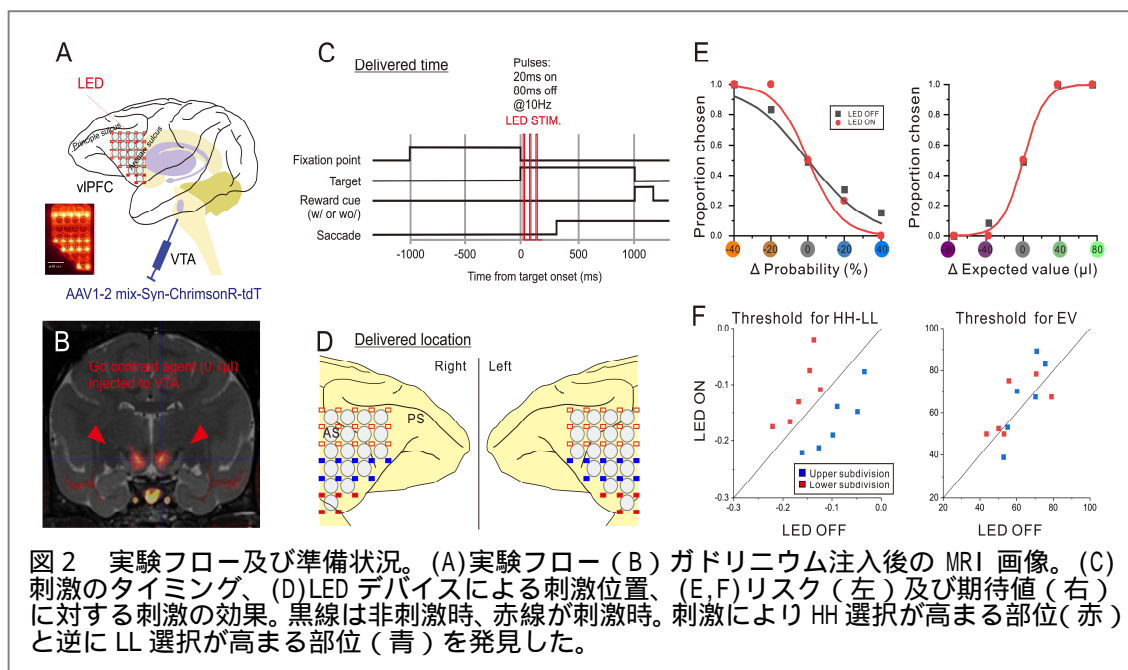


図1 脳内のドーパミン投射系。本実験では、VTA に AAV2.1-Syn-ChrimsonR-tdTomato を注入し、vIPFC において赤色光で光刺激をして、VTA-vIPFC 経路を選択的に活性化した。

定時間を明らかにすることを試みた。その上で、光刺激の効果が実験日を超えて蓄積するか検討するため、一定期間同様の実験を継続し、HH 嗜好性が高まるか観察した。

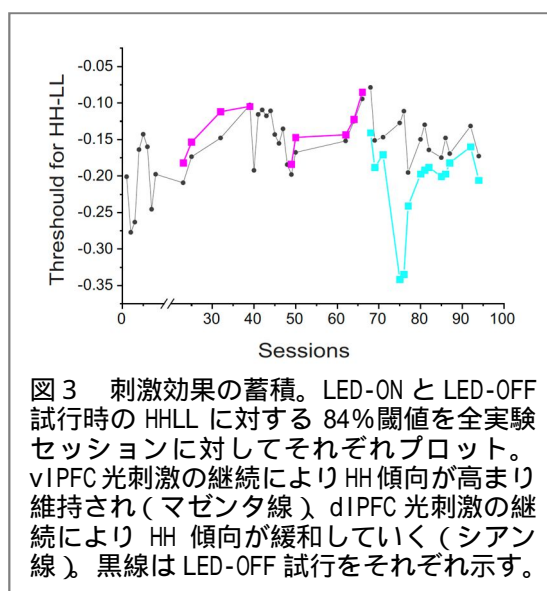
予備実験では、ドットの呈示から 500ms の意思決定期間中 (図 2C) に、vIPFC (図 2D 下 2 列) を 10Hz で刺激した試行と、刺激なしの試行をランダムに施行したところ、図 2E のように刺激なしの試行 (黒線) に比べて刺激をした試行 (赤線) において、より HH 選択傾向が確認された (図 2F)。一方、期待値嗜好性には効果が観察されなかった (図 2E、F 右)。興味深いことに、LL 選択が高まる脳部位 (図 2D 青 下 3, 4 列) も確認された (図 2F 左、赤点: HH 傾向、青点: LL 傾向)。このような論理的根拠のもとに、長期介入の本実験を遂行した。



#### 4. 研究成果

##### (1) 一年次

申請者のこれまでの研究知見を踏まえ、一年次は、HH-LL 課題の遂行によりリスク嗜好性を定量化し、LED + ECoG アレイ (脳表光刺激用赤色) を用いて、課題中の特定のタイミングで両側 vIPFC を赤色光で刺激し、HH-LL の意思決定に対する影響を検討した。手がかり刺激の提示から 500ms の意思決定期間中に 10Hz (20msON-80msOFF) の刺激を加えた (3 サイクル) 試行と、加えなかった試行をランダムに行ったところ、刺激を加えなかった試行に比べて、刺激をした試行においてより HH 選択傾向が確認された。さらに、外側前頭葉表面に広汎に留置した ECoG 電極によって HH-LL 課題遂行中の皮質脳波電位を記録、解析したところ、広い範囲で HH 選択と LL 選択の間で異なる振幅の活動が見いだされた。中でも vIPFC において、手がかり刺激提示後、0.2-0.3s 後付近のサッケード開始前の「意思決定に関わる期間」において、 $\beta$  波帯域において、HH 選択の方が LL 選択より高い活動が見いだされた。さらに、刺激の効果は実験日を超えて蓄積する傾向が観察された。すなわち、HH 選択傾向の発現に関わる部位が vIPFC に存在し、それらは期待値に関わるシステムとは別であるという、リスク依存的な意思決定回路の基本構造の存在を示唆した。



##### (2) 二年次

一年次の研究成果を踏まえ、二年次には、LL 選択の傾向発現に関わる部位として、これまでの申請者の研究知見に基づき、dIPFC に着目した。サル VTA-dIPFC 経路の選択的一過性活性化による行動変容が実験日を超えて蓄積されるのかを検討したところ、長期的な LL 選択傾向への移行が観察された。この結果は、過度のリスク嗜好性を和らげる効果を示すものであり、VTA-dIPFC 経路がその重要な役割を担うということを示唆する。LL 選択傾向の意思決定様式についての形成過程を示す脳内機構の解明に向けた実証的な結果が得られたといえる (図 3)。

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 0件）

1. 著者名 Sasaki Ryo, Kumano Hironori, Mitani Akinori, Suda Yuki, Uka Takanori	4. 巻 -
2. 論文標題 Task-Specific Employment of Sensory Signals Underlies Rapid Task Switching	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 bhab508
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/cercor/bhab508	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 佐々木 亮
2. 発表標題 Neural circuits for risk-return decision making
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会 / 第1回CJK国際会議（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐々木 亮
2. 発表標題 Mesofrontal pathway for risk-return decision making
3. 学会等名 ASHBi Retreat 2022（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sasaki R.
2. 発表標題 Optogenetic control of risk-return decision making in macaques
3. 学会等名 CIN-NIPS-Asia Pacific Systems Neuroscience Symposium 2022（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sasaki R, Ohta Y, Onoe H, Yamaguchi R, Tokuda T, Isa K, Takahashi J, Kobayashi K, Ohta J, Isa T.
2. 発表標題 NeuroAdjustment for the balance between risky-safer decision making
3. 学会等名 NEURO 2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sasaki R.
2. 発表標題 Neural mechanisms for flexible risk-return decision making
3. 学会等名 [Symposium: Neurobiology of addiction science], The 100th Anniversary Annual Meeting of the Physiological Society of Japan (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Sasaki R.
2. 発表標題 Optogenetic activation of the mesofrontal pathway in changing the risk-return decision balance
3. 学会等名 2022 Genetic technologies for systems neuroscience in non-human primates [Workshop on the use of molecular tools in nonhuman primates], National Institute of Mental Health (NIMH) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ikuchi K, Isa T, Sasaki R.
2. 発表標題 Neural population dynamics of multidimensional economic variables in mesocortical pathway during risk-return decision making
3. 学会等名 The 100th Anniversary Annual Meeting of the Physiological Society of Japan
4. 発表年 2023年

1 . 発表者名 Miyamoto T, Yamaguchi R, Onoe H, Isa T, Sasaki R.
2 . 発表標題 Decoding oscillatory power signals during risk-return decision-making in the prefrontal and premotor cortices
3 . 学会等名 The 100th Anniversary Annual Meeting of the Physiological Society of Japan
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 Ishio M, Isa T, Sasaki R.
2 . 発表標題 A novel virtual reality task for measuring strategic decision-making for balancing the reward and cost
3 . 学会等名 The 100th Anniversary Annual Meeting of the Physiological Society of Japan
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 Ikuchi K, Isa T, Sasaki R.
2 . 発表標題 Neural population dynamics of multidimensional economic variables in prefrontal cortex during risky choice
3 . 学会等名 JANUBET Symposium: Tools and the Study of Brain Systems
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 Miyamoto T, Yamaguchi R, Onoe H, Isa T, Sasaki R.
2 . 発表標題 Neural oscillations of the subdivision in prefrontal cortex during risk-return decision-making
3 . 学会等名 JANUBET Symposium: Tools and the Study of Brain Systems
4 . 発表年 2022年

1. 発表者名 Ishio M, Isa T, Sasaki R.
2. 発表標題 A novel virtual reality task for measuring strategic decision-making with the balance between reward and cost in human and non-human primates
3. 学会等名 JANUBET Symposium: Tools and the Study of Brain Systems
4. 発表年 2022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

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