

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K15226

研究課題名（和文）損失感受性に基づいた探索行動特性を決定する神経回路基盤の解明

研究課題名（英文）Neuronal Basis for Loss Sensitivity-Based Exploratory Behavior

研究代表者

野々村 聡（Nonomura, Satoshi）

京都大学・ヒト行動進化研究センター・特定助教

研究者番号：10737125

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：動的な環境下で、繰り返し選択した行動の価値の減衰を感知し、より良い状態を求めて探索的に行動を切り替えることは、変化を特徴とする現代社会において重要な意思決定機能である。本研究では、ラットおよびマカクザルを対象にして、価値の減衰に基づいた行動切り替えに関わる脳の神経解明を目指し、光遺伝学的手法と電気生理学的手法を組み合わせた実験を行った。その結果、内側前頭前皮質から大脳基底核・線条体への神経路がこうした行動切り替えに関わる重要なシグナルを伝達していることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、損失に基づいた行動切り替えに関わるシグナルがどのように伝達されているのかを、光遺伝学技術と電気生理学的手法を応用することで、神経路を厳密に特定した上で明らかにした。こうした成果は、経済的、社会的、精神的な支障がきたされるギャンブル依存や固執行動などの異常な意思決定機能の理解や、その治療法の提案につながる事が考えられる。

研究成果の概要（英文）：Sensing the diminishment of value of repeatedly selected behaviors in a dynamic environment and switching behaviors in an exploratory manner in search of better conditions is an important decision-making function in modern society characterized by change. In this study, we conducted experiments in rats and macaque monkeys using a combination of optogenetics and electrophysiology techniques to elucidate the neural basis of the brain involved in behavior switching based on value diminishment. The results revealed that neural pathways from the medial prefrontal cortex to the basal ganglia (striatum) transmit important signals involved in such behavior switching.

研究分野：神経科学

キーワード：意思決定 光遺伝学 電気生理学 前頭前皮質 線条体

### 1. 研究開始当初の背景

動的な環境下で、選択した行動価値の減衰を感知し、より良い状態を求めて探索的に行動戦略を切り替えることは、損失を回避し、新たな報酬を得るための重要な意思決定機能である (Kahneman and Tversky, 1979)。こうした意思決定機能の破綻は、ギャンブル依存や、固執行動といった行動異常を引き起こし、経済的、社会的及び精神的な支障をきたす (Tanabe, 2002)。この意思決定機能には、選択した行動結果の損失感受性 Loss sensitivity (現在の行動価値減衰の感知) と、状態遷移予測に基づいた行動戦略の切り替え (探索的な行動戦略の切り替え) が重要である。損失感受性は、腹側被蓋野のドーパミンニューロンと、その主要な投射先である腹側線条体が深く関係しているとされている (Schultz et al., 2008; Knutson et al., 2008)。例えば、パーキンソン病の治療としてドーパミン D2/D3 受容体作動薬である pramipexole (PPX) を服薬している患者や、PPX が投与された実験動物は、リスク選好性を示すことがわかっている (Dod et al., 2005; Zalocusky et al., 2016)。また、我々はラットを対象とした光遺伝学的研究により、ドーパミン D2 受容体を発現している線条体の間接路細胞は、選択した行動の結果が悪く、かつ選択した行動を切り替える場合に選択的に応答を強めることを報告した (Nonomura et al., 2018)。こうした知見は、間接路の神経活動特性は、損失感受性を反映している可能性があることを示唆している。一方、状態遷移予測に基づいた行動戦略の切り替えには、前頭前皮質が重要であることがわかってきている (Bartolo and Averbeck., 2020)。例えば、内側前頭前野は、現在の戦略の価値 (Belief state) や、切り替えた場合の戦略の価値 (Hidden state) に相当する活動を示すことが報告されている (Starkweather et al., 2018; Domenech et al., 2020)。また、前頭前皮質は線条体に強い投射があり (Alexander and Crutcher, 1990) この前頭前皮質-線条体路は、意思決定に必要な価値情報を伝達していると考えられている (Hirokawa et al., 2019)。これら一連の研究は、前頭前皮質-線条体路が損失感受性に基づく探索的な行動戦略の切り替えに重要な神経路であることを示唆している。しかしながら、これまでは、技術的な制約により神経路選択的な神経活動を記録することが困難だったため、その神経メカニズムは不明な点が多かった。

### 2. 研究の目的

本研究では、ラットおよびマカクザルを対象とし、動的な環境下での報酬の損失感受性に基づく探索行動課題 (図1) を開発し、光遺伝学的手法と電気生理学的手法を組み合わせた実験技術 (図2) により課題遂行中の神経路特異的な神経活動の同定、記録を行うことで、報酬損失の感受性や、探索的な行動戦略の切り替えに関わる「前頭前野-線条体」の役割を神経細胞レベルで明らかにすることを目的とする。

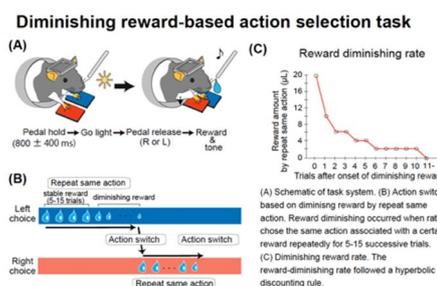


図1 損失感受性に基づく行動選択課題

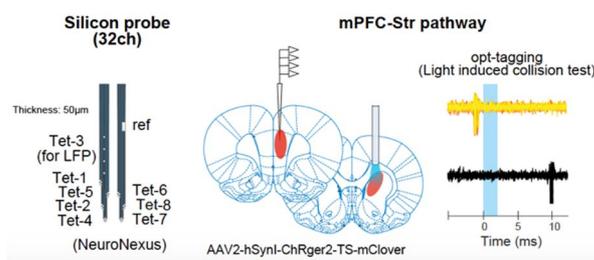


図2 光遺伝学および電気生理学的実

### 3. 研究の方法

報酬の損失感受性に基づく探索行動課題 (図1) は、頭部固定下のラット (およびサル) を対象とした左右選択課題となっており (図1A)、以下の二つの特徴がある (図1B)。1. 同一行動の繰り返し選択は報酬量の漸減を引き起こすため、その漸減に応じて行動選択を切り替える必要がある (報酬の損失感受性に基づく行動切り替え)。2. 同一行動の繰り返し選択による報酬の漸減は5-15試行のブロックで生じ始めるため、報酬の漸減開始のタイミングをある程度予測して行動を切り替えることができる (探索的な行動切り替え)。

神経路選択的な活動同定 (図2) は、順光性の AAV ベクターを前頭前皮質に注入して光活性化タンパク質を発現させた後、記録している細胞の投射先を効率よく同定するための Multi-Linc 法という技術 (Nonomura et al., 2018; Saiki et al., 2018) を使用する。具体的には、記録電極を前頭前皮質に刺入をし、光ファイバーを前頭前皮質からの投射先である線条体領域に別途刺入をする。こうすることで線条体領域における前頭前皮質神経の軸索末端の光刺激が可能となり、逆行性の活動電位を前頭前皮質に刺入した電極で確認をすることができる。さらに、前頭前皮質における自発発火を確認した直後にこの光刺激を行うと、軸索上で順光性の活動電位

(自発発火)と逆行性の活動電位(光刺激誘発)が衝突することで(=不応期により両方向性の活動電位がそれ以降伝導しなくなる)従来、確認されるはずの逆行性の活動電位が消失する(図2右)。

#### 4. 研究成果

開発した行動課題(損失感受性に基づく行動選択課題)をラットに訓練をした。その結果、ラットは連続選択していた行動に連合されている報酬の量が漸減をし始めると、それに基づき、行動を切り替えていることがわかった(図3)。

行動課題遂行中のラットの前頭前皮質-線条体経路を構成する神経活動の同定を行ったところ、100個の課題関連神経活動を記録することができた(図4左)。線条体における間接路細胞の活動の同定・記録も追加で行ったところ54個の課題関連神経活動を記録することができた(図4右)。これら両経路の神経活動の発火パターンは似通っており、行動選択の結果、報酬が得られる時期に一過的に強い活動を示すニューロンが多く存在していた。続いて、これらの神経活動に課題遂行に関わる情報がどのようにコーディングされているのかを調べた(図5)。主に3つの情報が個々のニューロンで各々コーディングされていることがわかった。一つ目は、選択した行動(右か左)をコーディングしている Chosen action type neuron (CA)(図5左)、二つ目は、次の試行で行動選択を切り替えるか否かをコーディングしている Next choice type neuron (NC)(図5中)、三つ目は、予想していた報酬と実際に得られた報酬の量の差分をコーディングしている Reward prediction error type neuron (RPE)であった(図5右)。最後に、各領域で記録されているニューロン活動を全て使用した population analysis を boot strap 法を組み合わせた重回帰分析を行うことで、それぞれの領域における最適な重回帰モデルの推定を行った(図6)。その結果、前頭前皮質は RPE のみを使用したモデルが有意であり(図6左)、線条体・間接路は CA と NC を使用したモデルが有意であることがわかった(図6右)。さらに、前頭前皮質における RPE type neuron は negative に RPE に相関するタイプがほとんどであり(報酬の漸減が開始する試行で強い活動を示す)、線条体における NC type は、主に Switch type (次の試行で選択を切り替える時に強い活動を示す)で構成されていることがわかった(図6右)。これらの結果は、前頭前皮質から線条体へ「報酬の減衰に関する情報」が送られ、線条体はその情報を利用し「行動を切り替えること」に参与している可能性を示唆していた。

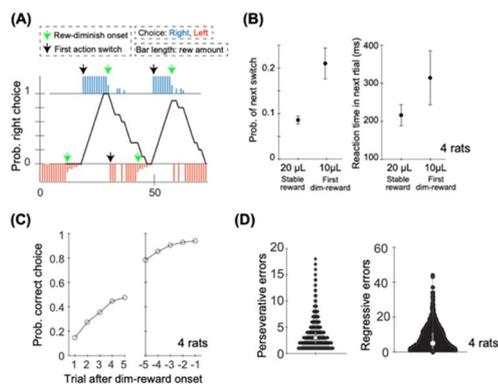


図3 行動課題のパフォーマンス

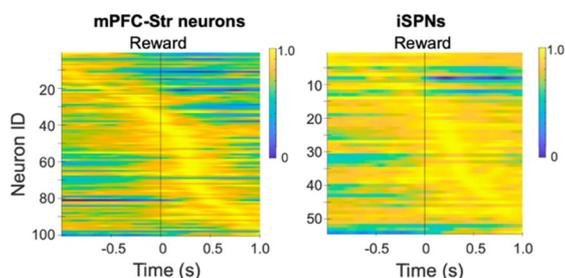


図4 前頭前皮質 線条体路の発火活動パターン

報酬の漸減が開始する試行で強い活動を示す)線条体における NC type は、主に Switch type (次の試行で選択を切り替える時に強い活動を示す)で構成されていることがわかった(図6右)。これらの結果は、前頭前皮質から線条体へ「報酬の減衰に関する情報」が送られ、線条体はその情報を利用し「行動を切り替えること」に参与している可能性を示唆していた。

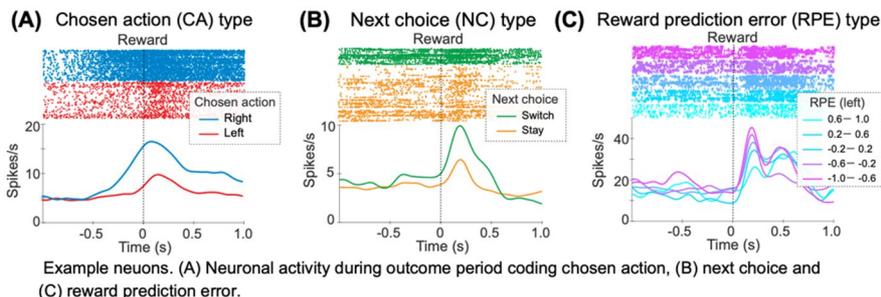
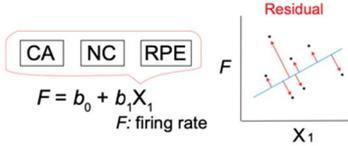


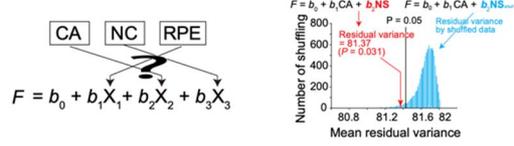
図5 3つの神経活動の例

# What is a feasible regression model for each population of mPFC-Str and iSPNs?

Step1: Single regression

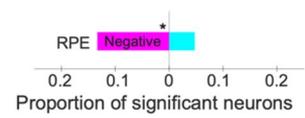


Step2: Incremental procedures through bootstrap test



**mPFC-Str neurons (n = 100)**

(Mean residual variance: RA < NS < CA)



**iSPNs (n = 54)**

(Mean residual variance: CA < NS < RPE)

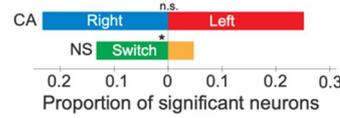
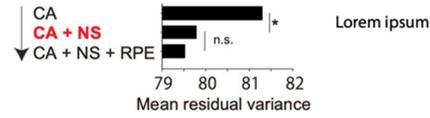


図6 前頭前皮質と線条体・間接路の神経活動を説明する重回帰モデルの推定

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Rios Alain, Nonomura Satoshi, Kato Shigeki, Yoshida Junichi, Matsushita Natsuki, Nambu Atsushi, Takada Masahiko, Hira Riichiro, Kobayashi Kazuto, Sakai Yutaka, Kimura Minoru, Isomura Yoshikazu	4. 巻 6
2. 論文標題 Reward expectation enhances action-related activity of nigral dopaminergic and two striatal output pathways	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 914-914
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-023-05288-x	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 -

1. 著者名 Soma Shogo, Ohara Shinya, Nonomura Satoshi, Suematsu Naofumi, Yoshida Junichi, Pastalkova Eva, Sakai Yutaka, Tsutsui Ken-ichiro, Isomura Yoshikazu	4. 巻 6
2. 論文標題 Rat hippocampal CA1 region represents learning-related action and reward events with shorter latency than the lateral entorhinal cortex	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 584-584
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-023-04958-0	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 S. Nonomura, T. Takayasu, T. Kaneko, H. Amita, K. Inoue and M. Takada
2. 発表標題 Medial prefrontal cortex neuron activity in relation to diminishing reward-based action selection in rats
3. 学会等名 2022 Annual Meeting of the Society for Neuroscience, (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 S. Nonomura, T. Kaneko, H. Amita, K. Inoue and M. Takada
2. 発表標題 Medial prefrontal cortex neurons negatively control action selection based on reward diminishing
3. 学会等名 XIV Meeting of the International Basal Ganglia Society (国際学会)
4. 発表年 2023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
---------	---------