

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 6月 5日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011 ~ 2012

課題番号：23790082

研究課題名（和文）

依存性薬物による意思決定障害の行動解析と画像診断

研究課題名（英文）

Research for reward-basis decision making in drug abuse-dependent rat

研究代表者

溝口 博之 (MIZOGUCHI HIROYUKI)

名古屋大学・環境医学研究所・助教

研究者番号：70402568

研究成果の概要（和文）：

本研究課題で開発した小動物用ギャンブルテストはげっ歯類の意思決定を解析することができる行動試験法として有用であり、正常ラットの場合、ヒトと同様にリスクや損失を回避し、報酬を効率良く獲得するための行動を選択することが示唆された。一方、覚せい剤依存ラットでは予期せぬ報酬や罰を過大評価することで、ハイリスク-ハイリターンを好み、結果的に獲得報酬量が少なくなることが分かった。さらに、覚せい剤依存ラットにおける意思決定の異常に関連する脳領域として、島皮質-線条体神経回路の活性化が関与する可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

In the present study, we developed a gambling test for rodents using a radial-arm maze to address the issue of decision-making in patients with drug dependence. Our findings suggest that chronic methamphetamine treatment may lead to alternations of reward-based decision-making. Aberrant activation of the cortico-striatal pathway from insular cortex to striatum may be associated with the impairment of reward-based decision-making in methamphetamine-dependent rats.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・生物系薬学

キーワード：意思決定、薬物依存症、覚せい剤、ギャンブル試験、島皮質、線条体

1. 研究開始当初の背景

「意思決定」とは目標を達成するため最善の解答を求めようとする行為である。ある種の経験による価値観の変化は意思決定を左右し、社会生活のミクロ領域では「人格」に、マクロ領域では「経済活動」に反映する。一

般的に意思決定は時間的、機能的に異なる3つのプロセス（①選択肢の評価とその順位付け、②行動の選択と実行、③結果の評価）から成り、それぞれに認知、注意、作業記憶、動機付け、予測、衝動性などの心理的過程と神経伝達物質が関与している (Bio1

Psychiatry, 2005)。

今日まで、哲学・心理学分野では生物学的にヒトの思考・行動パターンを明らかにする目的で、「自由意思」の存在の議論や意思決定の神経基盤の研究が行われてきた。そのような中、ヒトやサルを対象とした functional magnetic resonance imaging (fMRI) などの脳画像解析手法 (神経経済学) を用いて、ヒトの経済的、社会的な意思決定の脳内メカニズムを解明しようとする研究分野が驚異的な発展を遂げてきた。一方、ヒル類を用いた電気生理学的研究により、神経細胞膜の滞留電気 (ゆらぎ) が多い時に刺激を受けるのと、少ない時に刺激を受けるのでは、その後の個体の意思・行動が別物として表れ、意思決定は脳神経細胞の「ゆらぎ」が先行して起こり、数秒後に個体の「意思」「行動」が生まれるという一連のプロセスが発表された (Briggman et al., *Science* 2005)。すなわち、「意思決定」を突き詰めると、ある刺激がきた時に神経細胞がどんな状態でその刺激を受け取るかによって個体の意思・行動が決まることを意味している。しかし、この研究分野は比較的新しい領域であるため、ヒトやサルを対象とした実験は行われているが、小動物を対象とした実験理論研究と遺伝子改変動物モデルを組み合わせた研究など、より精密に社会経済学あるいは医学・薬学領域における意思決定の神経生物学的基盤を調べた研究は為されていない。

一方、21 世紀における日本は一層のストレス社会を迎え、意思決定の異常が関与する「こころの病」を患う人や「触法行為」に手を付ける人が多くなった。覚せい剤などによる薬物依存症や精神病患者は脳・神経系の活動異常があることで、ハイリスク (刑罰) を恐れずハイリターン (薬物) を好むといったリスク嗜好性が高いことや、安定した小さい

利益よりも近い将来の大きな利益を選択する (近視眼的意思決定) などの特徴がある。この障害は生体ホメオスタシスの制御機構の変化 (Science, 2007)、近い将来の快感に関連する扁桃体を含む衝動的神経回路と遠い将来の思慮的な判断に関係する前頭葉皮質回路のアンバランス (Nat Neurosci, 2005) に基づくと提唱されている。しかし、薬物依存者の意思決定障害が薬物乱用の原因であるか、あるいは薬物依存の結果として意思決定に障害が生じたのかは不明である。

2. 研究の目的

本研究では、①意思決定プロセスを解明するため、げっ歯類の意思決定行動試験 (ギャンプリング試験) を確立する。②薬物依存症モデル動物を用いて、意思決定障害を証明する。③リスク嗜好性が依存症の脆弱性に関与するかを明らかにする。④マンガン造影 MRI 法を用いて意思決定に関わる神経回路を同定する。⑤同神経回路の神経活性に対する依存性薬物の効果を調べる。

3. 研究の方法

実験には、摂餌制限した 8 週齢の雄性 Wistar ラットを使用し、8 方向放射状迷路を用いてギャンブルテストを行った。8 つのアームのうち 1 つをローリスク・ローリターン (LL) アーム、1 つをハイリスク・ハイリターン (HH) アーム、2 つを empty アーム (餌なし)、2 つをスタートアームとして使用し、残り 2 つは使用しなかった。アーム位置は常に固定し、スタートアームのいずれかにラットを置き、LL もしくは HH アーム先端の餌ペレットを摂取するまでを 1 試行とし、1 日 16 試行を連続して行った。LL アームには、正常餌ペレットを 1 つ (低報酬) 置いたが、16 試行中 2-8 回の一定の割合でランダムにキニ

ン入りペレット 1 つ (罰) を置いた。一方、HH アームには、キニン入りペレットを 1 つ置いたが、16 試行中 2-8 回の一定の割合でランダムに複数の餌ペレット (大報酬) を置いた。この時、16 試行を通して LL と HH 両アーム間の総報酬量に差はないようにした。16 試行中の HH アーム選択回数 (選択率) と empty アームへの侵入回数を測定した。

Methamphetamine (4 mg/kg) を 1 日 1 回、30 回皮下投与することで、覚せい剤依存ラットを作製した。コントロール群には saline を投与した。

ギャンブルテスト終了後、脳をホルマリン固定し、脳切片を作製して c-Fos 染色を行い、ギャンブルテストで活性化される脳領域を同定した。

4. 研究成果

(1) 小動物用ギャンブルテストの開発

HH アームの大報酬 (および LL アームの罰) の頻度を 2/16 (12.5%) の確率で訓練したところ、訓練 1 日目の HH アーム選択率は 46 ± 4% あったが、訓練日数に依存して選択率は低下し、最終的には 9 ± 1% まで低下した。逆に、LL アーム選択率は最終日には 90.6 ± 1.4% となった。この時、empty アームへの侵入回数も訓練日数に依存して減少した。また、HH アームの大報酬を 4-8/16 (25%-50%) の確率で訓練した場合、大報酬獲得確率に依存して HH アーム選択率の減少が観察された (Fig. 1)。両アームの総報酬量を 2 倍にすると、HH アームの選択率は有意な差はないが、低くなった。

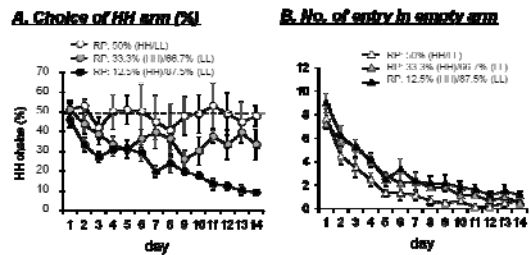


Fig. 1 Effect of change in reward probability (RP) in HH and LL arms on the decision-making behavior. A, HH choice. B, No. of entry in empty arm. Values are mean ± se. (n=6).

(2) 覚せい剤の意思決定に対する効果

覚せい剤を 1 日 1 回 4 mg/kg を 30 回皮下投与することで、覚せい剤依存ラットを作製した。覚せい剤依存ラットの場合、コントロール群と比較して HH アーム選択率が有意に増加したが、empty アームへの侵入回数には差は認められなかった (Fig. 2)。この時、覚せい剤依存ラットの報酬獲得総量は、結果的にコントロール群に比べ少なかった。

また、ギャンブルテストを行い、HH アーム選択率が減少し、LL アームを選択するようになったラットに覚せい剤を投与すると、HH アームの選択率が増加した。

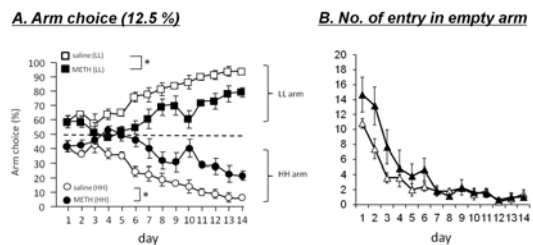


Fig. 2 Chronic METH-treated rats show the preference to high risk/high return (HH) arm. A, Arm choice. B, No. of entry in empty arm. Values are mean ± se. (n=5-6). *p<0.05 vs saline group.

(3) アーム選択に及ぼす報酬予測誤差の影響

次に、アーム選択に及ぼす正の報酬予測誤差 positive reward prediction error (RPE) および負の報酬予測誤差 negative RPE の影響を解析した。positive RPE の影響は、HH アームにおいて偶々大報酬を獲得したラットが次の試行で HH アームを選択する割合 (win-stay 行動) として評価した。

negative RPE の影響は、LL アームにおいて偶々キニン入りペレットを獲得したラットが次の試行で HH アームを選択する割合 (loss-shift 行動) として評価した。その結果、覚せい剤依存ラットは、win-stay 行動、loss-shift 行動共にコントロール群と比較して増加した (Fig. 3)。

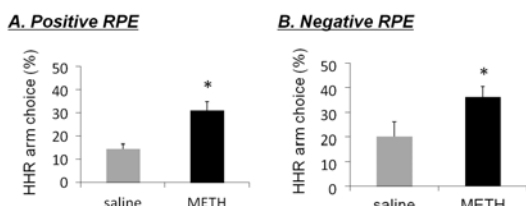


Fig.3 HHR arm choice immediately after the choice with (A) positive RPE and (B) negative RPE.

(4) 意思決定障害に関わる責任部位

マンガンは神経上のカルシウムチャンネルを通して細胞内に蓄積されると、細胞内の水プロトンの T1 を短縮させることにより MRI でイメージングできる。すなわち、マンガンの反応が強い神経ほど、カルシウムチャンネルが強く反応していると考えられ、神経活動が活発であることを意味する。このマンガン造影 MRI 法を用いて、意思決定依存的神経活動を MRI 画像で撮像し、責任脳部位を同定することを試みた。覚せい剤を単回投与したラットに塩化マンガン (II) 四水和物を 0.4 mmol/kg の用量で腹腔内投与し、脳を経時的に撮像した。覚せい剤投与ラットは、コントロールラットと比較して、脳梁および脳室周囲を中心に、脳全体的にマンガンによる強いシグナル反応が確認できた。しかし、1.5T MRI の検出感度による画質の不明瞭性や撮像時間に問題がある可能性が考えられ、この手法による活性化脳領域の詳細な検討は難しいと判断し、ギャンブルテスト後のラット脳の撮像は断念した。

そこで、c-Fos マッピング法を用いて、意

思決定障害に関与する脳領域の特定を行った。意思決定障害を示した覚せい剤依存ラットの島皮質、線条体、側坐核において、c-Fos 陽性細胞数が有意に増加した。眼窩前頭皮質、苔状回、前頭前皮質内側部、前辺縁皮質においては有意な差は見られなかった。c-Fos 陽性細胞の同定と解析に関しては今後の検討課題である。

(5) 意思決定における島皮質の機能的役割

ギャンブルテストを行い、意思決定障害を確認した覚せい剤依存ラットの島皮質に GABA 受容体作用薬を微量注入し、再度ギャンブルテストを行った。島皮質内に GABA 作用薬を投与すると、vehicle 群と比較して、LL アームの選択率が増加した。逆に、LL アームを選択するコントロールラットの島皮質内に GABA 受容体阻害剤を微量注入すると、HH アームの選択率が増加した。尚、島皮質へのプローブ留置や薬物微量注入による感覚・運動機能には影響がなかった。

(6) リスク嗜好性が依存症の脆弱性に関与する可能性

この研究目的に関しては今後の検討課題である。

以上の結果より、本ギャンブルテストにおいて、正常ラットは報酬の獲得確率と報酬価に依存してアームを選択する事が示唆された。ヒトを対象とした IOWA ギャンブルテストにおいて、健常者はリスクや損失を回避し、最終的に報酬を効率良く獲得するための行動を選択すると報告されている。したがって、本研究課題で開発した小動物用ギャンブルテストはげっ歯類の意思決定を解析することができる行動試験法として有用であり、正常ラットの場合、ヒトと同様にリスクや損失を回避し、報酬を効率良く獲得するための行動を選択することが示唆された。一方、覚せい剤依存ラットではハイリスク・ハイリター

ンを好むことが示された。これは、予期せぬ報酬や罰に対して、過剰な反応（衝動的行動）を示すことによると考えられる。また、この近視眼的意思決定には皮質-線条体経路の異常な活性化が関与する可能性が考えられる。

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 3 件)

- 1 Mizoguchi H, Yamada K. Roles of matrix metalloproteinases and their targets in epileptogenesis and seizure **Clin Psychopharmacol Neurosci.** *In press.*
- 2 Mizoguchi H, Nakade J, Tachibana M, Ibi D, Someya E, Koike H, Kamei H, Nabeshima T, Itohara S, Takuma K, Sawada M, Sato J and Yamada K: Matrix metalloproteinase-9 contributes to kindled seizure development in pentylentetrazole-treated mice by converting pro-BDNF to mature BDNF in the hippocampus. **J Neurosci.** 31:12963-12971, 2011. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3118-11.2011.
- 3 Mizoguchi H, Yamada K, Nabeshima T: Matrix metalloproteinases contribute to neuronal dysfunction in animal models of drug dependence, Alzheimer's disease, and epilepsy. **Biochem Res Int.** 2011;2011:681385. doi: 10.1155/2011/681385.

[学会発表] (計 8 件)

- 1 溝口博之、山田清文：報酬に基づく意思決定機構に対する覚せい剤の効果。

平成 23 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会(名古屋 2011.10).

- 2 溝口博之、山田清文：報酬に基づく意思決定機構に対する覚せい剤の効果. 第 21 回日本臨床精神薬理学会、第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会 (東京 2011.10) .
- 3 溝口博之、山田清文：報酬に基づく意思決定に対するmethamphetamineの影響. 第 120 回日本薬理学会近畿部会 (京都 2011.11) .
- 4 溝口博之、山田清文：覚せい剤は報酬の利得・損失の評価異常を引き起こす. 第 35 回日本神経科学大会 (名古屋 2012.9).
- 5 Mizoguchi H, Yamada K: Alteration of decision-making behavior is related to the overestimation of risk / benefit values in methamphetamine-treated rats. 2012 ISBRA World congress (札幌 2012.9).
- 6 山田清文、溝口博之：ニコチンの認知機能改善作用. 平成 24 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会 (札幌 2012.9).

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.riem.nagoya-u.ac.jp/center.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

溝口 博之 (MIZOGUCHI HIROYUKI)
名古屋大学・環境医学研究所・助教
研究者番号：70402568

(2) 研究分担者

研究分担者なし

(3) 連携研究者

連携研究者なし