

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24700416

研究課題名(和文) コモンマーモセットの価値判断に関わる基本認知機能の解明

研究課題名(英文) Value-based decision making in common marmoset

研究代表者

山田 洋 (Yamada, Hiroshi)

筑波大学・医学医療系・助教

研究者番号：70453115

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではコモンマーモセットを神経科学の実験に利用するために、マーモセットの基本認知機能を明らかとするための行動測定実験を行った。ヒト、非ヒト霊長類、げっ歯類を含む多くの動物に共通する生理的な欲求(空腹)が、動物の意志決定をどの様に変えるのかを測定した。その結果、コモンマーモセットはお腹が空いている時には、好きな餌を好んで食べたが、ある程度餌を食べて満足している時には適当にそれほど好きでない餌でも食べることが明らかとなった。更に、空腹の程度によらず好きな餌の好みは同じ傾向にあった。空腹の度合いが認知機能に与える影響を定量的に評価することで、欲求が意志決定を調節する機能の一旦を明らかとした。

研究成果の概要(英文)：While the value of consumable rewards increase if animals get hungry and thirsty, it is still unclear how the satiety state affect the preference of consumable goods, and hence how choice behaviors are driven. To address this issue, I examine the choice behavior of six marmoset monkeys (*Callithrix jacchus*) for consumable rewards. I measured their choices and preferences of foods in each monkey in different hunger levels. Each monkey showed stochastic choices in the sated condition frequently. However, the choice stochasticity dramatically decreased when they were hungry. In addition, preferences of each food items appeared to be stable between different satiety levels. These evidences suggested that preferences are not inconsistent among different satiety level, but monkeys behave less stochastic as they become hungrier.

研究分野：神経科学

科研費の分科・細目：脳神経科学・融合基盤脳科学

キーワード：コモンマーモセット 認知機能 動機付け 欲求 意志決定

1. 研究開始当初の背景

近年、マーモセットへの遺伝子導入が初めて成功し (Sasaki et al. 2009)、種々の精神・神経疾患解明や創薬へ向けてモデル動物作製の期待が非常に高まっている。マーモセットは高い繁殖能力を持ち、小型で取り扱いが容易なため、以前より実験動物としての有用性が認識されている。真猿類であるマーモセットはラット・マウスなどのげっ歯類に比べてヒトに近く、また、性成熟に要する期間は1年半とマカクザルの約4年と比べて非常に短いため、遺伝子改変霊長類として動物実験に果たす役割への期待は大きい。具体的な例を挙げると、げっ歯類で有効であった薬物が、系統的に離れたヒトでは期待した効果を得られないことがあり、創薬の過程で必要不可欠な動物実験において種の違いは時として大きな問題になる。現在モデル動物の作製や薬効の評価には主にげっ歯類が用いられているが、小型霊長類のマーモセットではそのような問題がより少ないと考えられる。従って、今後、マーモセットを用いる重要性が高い。

モデル動物として将来有望である一方で、マーモセットの神経基盤や行動学的特徴の解明は非常に遅れている。これまでげっ歯類がモデル動物作製の中心であったことや、霊長類の基本認知機能の検証には主にマカクザルが用いられてきたため、マーモセットの基本認知機能を調べた研究は多くない。新世界ザルであるマーモセットはヒトやマカクザルと比べて脳溝が極めて少ないことが知られているが、脳の領野毎の機能的なマップや脳領野間の投射関係などはまだ不明な点も多く、ラット・マウスやマカクザルと比べた場合にまだまだ未解明な部分が多い。更に、これまでマーモセットの行動特性に関しては、神経科学や行動薬理学に用いるための行動の評価系はほとんど確立されていない。

2. 研究の目的

精神疾患は世界的に大きな医療問題の一つであり、基礎科学、基礎医学として研究の必要性が高い。しかし、精神疾患は見た目からは明らかな障害が観察されないため、定量的で客観的な評価が難しい病気である。うつ病や統合失調症の患者では、抑うつ、活動への興味・喜びの著しい減退、無価値感、決断困難など、感情や動機付け、そして、意志の決定に関わる精神活動が障害される。これらの精神疾患の患者では、ドーパミンやセロトニンなどの神経活動修飾因子に関わる脳内の受容体の発現に異常が起きることが知られており (Okubo et al. 1997)、モノアミン系の

薬物が治療に用いられている。近年のシステム神経科学の進展により、ドーパミンやセロトニンが価値判断に重要な役割を果たすことが明らかとなってきている (Pessiglione et al. 2006, Rangle et al. 2008)。従って、これらの知見から総合的に判断すると、価値判断に関わる行動特性 (表現系) を定量的に測定することで、精神疾患様行動を抽出できる可能性が非常に高い。心の病気は価値判断や動機付け、意志決定などの基本的な脳と心の認知機能の異常として現れるが、このような精神・神経疾患を評価、解明する上で、価値判断に関わる基本認知機能を理解することが必要である。申請者は、精神疾患の行動評価テストとして用いることを念頭に、マーモセットの基本的な価値判断機能を明らかとする。

3. 研究の方法

申請者は、ミクロ経済学の数理モデルを用いることで、コモンマーモセットが備え持つ基本的な価値判断機能を定量的に測定する。この目的を達成するために、1. 「数理モデルの適用に必要な実験条件を満たし」、かつ、2. 「マーモセットが実行可能なように十分簡単な条件」に課題を設定する。更に、計画を効率的に進めるための2つの工夫を行う。第一に、この研究課題を開始するまでの間に基本的な行動トレーニングを順次行う。マーモセットは警戒心が強いので十分に実験環境への馴化を行い、続行動の測定を行う。第二に、研究開始直後に最終的な行動測定を行うための測定機を購入し、初期データを取得して実験デザインを決定する。研究開始直後に実験デザインを決定することで、その後十分にデータ取得期間を設け、確実に研究目的を達成できるように実験を組み立てる。

4. 研究成果

6頭のコモンマーモセットから餌の好みを測定した。動物の行動は飼育ケージに設置した測定箱内に餌を設置し、2つの餌から一つを選ばせた (図1左を参照、模式図)。対戦形式で5種類の全ての餌について動物の選択行動を測定した (図1右を参照、用いた餌の写真)。動物毎に好みは異なり、りんごが好きな個体もいれば、バナナやサツマイモを好む個体も観察された。

この実験測定条件下で、欲求の程度がマーモセットの選択行動に与える影響を測定するために、空腹の程度を調整した (図2を参照)。通常実験を行わない場合には1日3回餌を食べる機会がある (Regular condition)。実験の際には次の3つの条件を用いた。お昼

ご飯の直後に実験を行う Sated condition, 朝ごはんを食べ昼食を食べる前に測定を行う Non-sated condition, 朝ごはんを抜いて昼飯時に測定を行う Hungry condition の3つの条件で実験を行った。

コモンマーマセツはお腹が空いている時には、好きな餌を好んで食べたが、ある程度餌を食べて満足している時には適当にそれほど好きでない餌でも食べることが明らかとなった(図3:お腹の空いていない Sated condition や non-sated condition では、乱雑な行動を反映して推移律の破れが多い)。

更に、空腹の程度によらず好きな餌の好みは同じ傾向にあった。空腹の度合いが認知機能に与える影響を定量的に評価することで、欲求が意志決定を調節する機能の一旦を明らかとした。

参照図 1 ~ 3

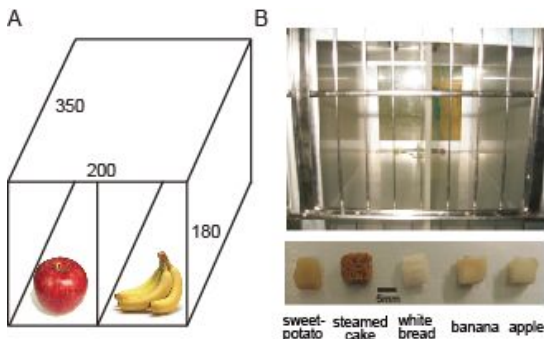


図 1 : 行動測定箱の説明

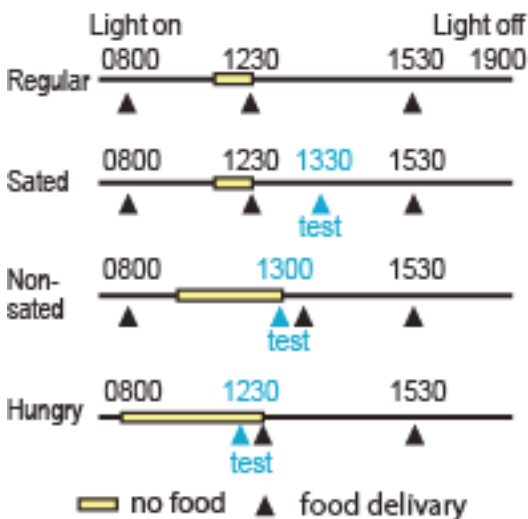
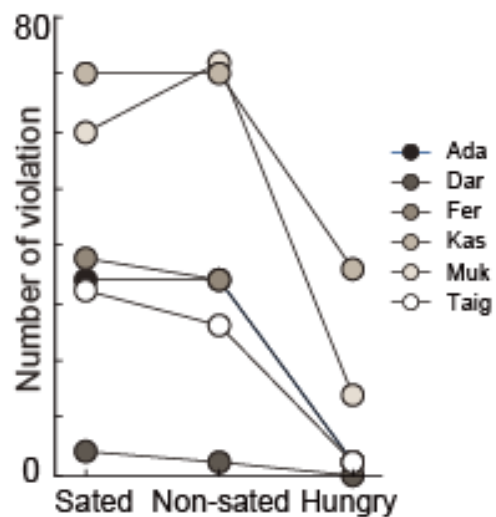


図 2 : 空腹の度合いの調節条件

図 3 : 推移律の破れの回数



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:全て査読あり)

Yamada H, Tymula A, Louie K, Glimcher PW. Thirst-dependent risk preferences in monkeys identify a primitive form of wealth. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 110(39):15788-93. doi: 10.1073/pnas.1308718110.

Yamada H, Inokawa H, Matsumoto N, Ueda Y, Enomoto K, Kimura M. Coding of the long-term value of multiple future rewards in the primate striatum. J Neurophysiol. 2013 109(4):1140-51. doi: 10.1152/jn.00289.2012.

Minamimoto T, Yamada H, Hori Y, Suhara T. Hydration level is an internal variable for computing motivation to obtain water rewards in monkeys. Exp Brain Res. 2012 218(4):609-18. doi: 10.1007/s00221-012-3054-3.

〔著書〕(計1件)

山田 洋 榎本 一紀、Decision Making
意思決定・行動選択の神経科学:罰を表現
するドーパミン細胞と手綱核、2014(1)
47-50

〔学会発表〕(計2件)

Yamada Hiroshi Hunger and Food
Choice: Satiety-dependent increase of
Choice Stochasticity in non-human
primate. The 36th Japanese
Neurosciene Meeting、2013/6/20 Kyoto
International Conference Center,
Kyoto

山田 洋 リスク選好の富の水準への依存
性の神経メカニズム 行動経済学学会第7
回 2013/12/14 京都大学 京都

〔その他〕

ホームページ等

<http://trios.tsukuba.ac.jp/researcher/000003502>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

山田 洋 (YAMADA HIROSHI)
筑波大学・医学医療系・助教
研究者番号 : 70453115