

118. 報酬に基づく意思決定を司る神経回路機能の解明

小川 正晃

Key words : 報酬, 意思決定, 光遺伝学

自然科学研究機構 生理学研究所
発達生理学研究系
認知行動発達機構研究部門

緒言

我々ヒトを含めた動物がより豊かに生活するために、報酬に基づく意思決定を、状況（コンテキスト）およびタイミングに応じて的確に行うことは必須である。脳の前頭前野の一領域である眼窩前頭皮質 (Orbitofrontal cortex: OFC) は、報酬に基づく意思決定の中樞を担うと考えられている。一般に前頭前野の機能研究は抽象的な情報を扱うためにその研究は一筋縄ではいかず、様々な学問分野からのアプローチで少しずつ理解が深まってきた。例えば、OFC の神経細胞は、「報酬価値」¹⁾ や「報酬の顕著性 (サリエンス)」²⁾ の算出などの神経経済学や動物心理学などによって生み出された抽象的な概念で説明できる発火パターンを示す。しかしながら、このような発火パターンが実際にどのように意思決定行動に直接の影響を及ぼすのか、すなわちその因果的役割の詳細は、未解明であった。従来、OFC 機能の因果的役割は、古典的な非可逆的、非選択的脳領域損傷実験によって類推されてきた。このような古典的な方法には大きく二つの欠点がある。第一に、神経活動と同じタイムスケール（ミリ秒～秒単位）での脳領域の因果的役割を知ることができない。第二に、個々の神経回路特異的な役割を知ることができない。例えば、OFC 神経細胞は扁桃体、線条体、視床などに投射する。すなわち、同じ OFC に存在する神経細胞でも、異なる領域に投射することで異なる役割を発揮する可能性が高いが、従来の方法で神経回路特異的な因果的役割を明らかにすることは不可能であった。本研究は、OFC 神経細胞の活動を～秒単位で可逆的に抑制するために最新の光遺伝学法を導入、確立した。その光遺伝学法を動物心理学と融合して、報酬に基づく意思決定の根幹をなす条件刺激-報酬間の連合学習における OFC のコンテキストおよびタイミング特異的な因果的役割の一端を明らかにしたので報告する。

方法および結果

OFC の神経活動を～秒単位の時間で可逆的に抑制するために、最新の光遺伝学法を導入した。マサチューセッツ工科大学の Boyden 研究室で開発され JAWS と命名された赤色光反応性クロライドポンプ³⁾ を、Adeno-associated virus (AAV) を用いて、マウス OFC の神経細胞選択的に発現させた (図 1)。赤色光 (波長 635 nm) を導入するための光ファイバーを OFC 領域の直上に埋め込んだ。

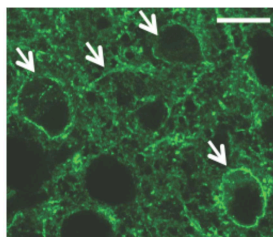


図 1. OFC 神経細胞に発現する JAWS.

OFC 神経細胞の細胞体および突起 (白矢印) に JAWS が発現している。融合蛋白である GFP が緑色に見える。スケールバー: 20 μ m.

次に、条件刺激と報酬の関係が逆転する逆転学習課題をマウスに行わせた（図2）。条件刺激（CS: Conditioned stimulus）としてホワイトノイズもしくはクリッカー音を10秒間提示し、音提示開始から7秒後に報酬としてフードペレットを与えた。はじめのトレーニング時には、1番目のブロックでどちらかの音（CS1）提示を報酬提示と条件づけし、2番目のブロックでもう一方の音（CS2）提示と報酬なしの条件づけを行った。逆転学習時には、1番目のブロックでCS1と報酬なし、2番目のブロックでCS2と報酬提示の条件づけを行った。

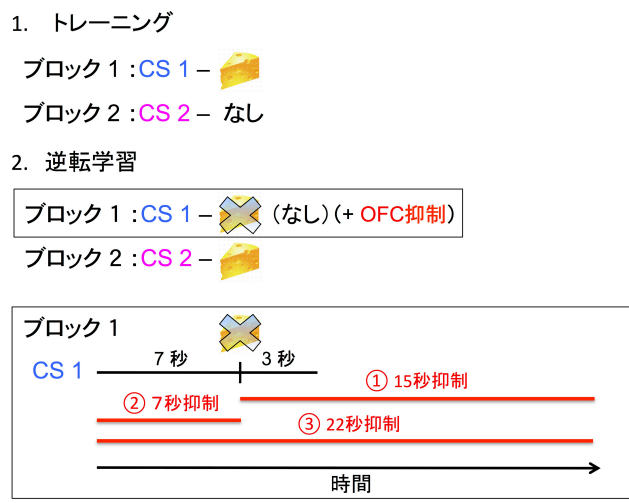


図2. 逆転学習課題, ならびにタイミング特異的 OFC 活動抑制.

逆転学習時に、下の四角内で示す3つのタイミングで OFC を赤色光照射し、CS1 および CS2 に対する反応行動について検討した。

このような1番目のブロックでCS1提示後に報酬が提示されなくなる時の OFC 活動は、2番目のブロックでの新しい学習に影響を及ぼす可能性が過去の知見から示唆されるが、その役割については未解明であった。そこで、逆転学習時の1番目のブロックにおいて、以下の3つのタイミングで OFC に赤色光を照射することで OFC 神経活動を抑制して、2番目のブロックの反応行動への影響について検討した。

① 過去に提示された報酬が提示されなくなることを認識する時間（CS1提示開始後7秒後から15秒間）

コントロール群（JAWSのかわりにGFPを発現させたGFPグループ）と比べてCS1に対する行動に大きな違いはなかったが、新しく報酬と条件づけされたCS2に対する反応行動（CS開始時から7秒間にフードカップの前にいる割合）が有意に低下した（図3）。

② CS1提示開始時から報酬が提示されなくなるまでの時間（CS1提示開始後最初の7秒間）

コントロール群と比べてCS1に対する行動に大きな違いはなかったが、新しく報酬と条件づけされたCS2に対する行動が有意に増加した（図3）。

③ CS1提示開始時から報酬が提示されなくなることを認識するまでの時間（CS1提示開始後22秒間）

コントロール群と比べてCS1に対する行動に大きな違いはなかった。また、新しく報酬と条件づけされたCS2に対する行動は増加傾向にあったものの、有意な差を認めなかった（図3）。

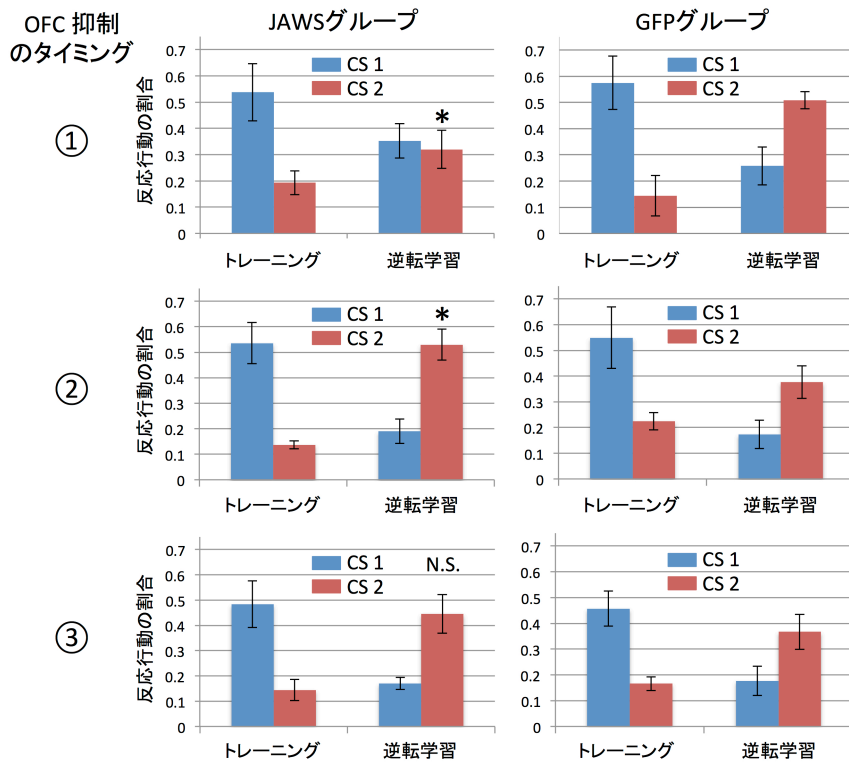


図3. OFC 神経細胞抑制による逆転学習への効果.

逆転学習時の CS2 に対する反応行動を JAWS グループと GFP グループの間で比較した. * $P < 0.05$, N.S. Not significant (unpaired T-test).

考 察

以上の結果から、条件刺激-報酬間の連合学習における OFC の因果的役割は、コンテキストおよびタイミング特異的であることが示された。興味深いことに、OFC 抑制の効果は、OFC が抑制されている瞬間の条件刺激に対する反応行動よりは、その後の新しく報酬と条件づけされた刺激に対する反応行動に対してより顕著に現れた。重要なことにこのタイミングで OFC は抑制されていない。このことは、少なくとも本研究で用いられた条件において、OFC はリアルタイムで行動そのものを制御するというよりは、予測に合わない状況に対処するとき、過去の刺激-報酬間の特異的関係の学習記憶と照合しアップデートすることに重要である可能性を示唆する。さらに興味深いことに、このアップデートに対する OFC 神経細胞活動抑制の効果は、条件刺激提示時と報酬が提示されないことを認識するタイミングで逆であった。これらを合わせた時間抑制すると効果が認められなかったことから、両者のタイミング間の OFC 神経細胞活動のバランスが重要である可能性が示唆された。

本研究では、刺激-報酬間の関係の連合学習課題遂行中のげっ歯類において OFC 神経細胞の活動を秒単位で抑制する技術を確立した。今後は、同じ技術を用いて、異なるコンテキスト、例えば、ブロックの順番を逆にして、逆転時に CS1 に対して新しく報酬が提示されるようになるタイミングで OFC を抑制したときの CS2 への影響についても検討を行う。これらの一連の実験によって、これまでは全く明らかになっていない、タイミング、コンテキスト特異的 OFC 神経細胞の因果的役割の詳細に迫ることができるものと考えている。また、ウイルス 2 重感染法などを用いて OFC から他の領域への出力を抑制することによる行動への影響の検討、また投射領域の電気活動記録と組み合わせることにより、刺激-報酬間関係の連合学習における OFC の役割を統合的に明らかにしたい。

共同研究者

本研究の共同研究者は、生理学研究所認知行動発達機構研究部門の伊佐 正，ならびにマサチューセッツ工科大学の Amy Chuong, Brian Allen, Edward Boyden である。本稿を終えるにあたり、本研究をご支援いただきました上原記念生命科学財団に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Padoa-Schioppa, C. : Neurobiology of economic choice: a good-based model. *Annu. Rev. Neurosci.*, **34** : 333-359, 2011.
- 2) Ogawa, M., van der Meer, M., Esber, G., Cerri, D., Stalnaker, T. & Schoenbaum, G. : Risk-responsive orbitofrontal neurons track acquired salience. *Neuron*, **77** : 251-258, 2013.
- 3) Chuong, A., Miri, M., Busskamp, V., Acker, L., Henninger, M., Kodandaramaiah, S., Ogawa, M., Klapoetke, N., Ramanlal, S., Forest, C., Chow, B., Han, X., Roska, B., Cardin, J. & Boyden, E. : Minimally invasive optogenetic neural silencing. *Nat. Neurosci.*, **85** : 942-958, 2014.