

## 20. 高次脳機能のシステム生理学的理解

磯田 昌岐

自然科学研究機構 生理学研究所 システム脳科学研究領域 認知行動発達機構研究部門

Key words : 社会的認知機能, 報酬, 内側前頭前野, ドーパミン作動性中脳核

### 緒言

報酬は特定の行動生成頻度を増大させる強化子であり、動機づけ、学習、意思決定など、様々な高次脳機能発現の基盤として重要である。従来研究により、中脳のドーパミン細胞は報酬予測誤差信号を生成し、自己報酬情報処理のクリティカルノードとしてはたらくことが知られている [1]。一方、ドーパミン細胞の他者報酬情報処理への関与については現在も明らかにされていない。実社会においては、他者が獲得した報酬の情報によって不平等感や嫉妬などの複雑な感情が惹起され、対人関係が大きく左右されることが知られている [2]。本研究では、他者報酬の情報処理が脳内のどの領域（間）のどのような活動によって実現されるのかを、システム生理学的アプローチによって明らかにすることを目指した。これにより、脳の高次機能としての社会的認知機能の神経基盤解明を進めることをねらった。

### 方法

#### 1. 実験動物

実験動物として 2 頭のニホンザルを用いた。自然科学研究機構動物実験委員会による審査及び承認の下で実施した。実験動物の飼養・保管・処置については、動物の愛護及び管理に関する法律、実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準に加えて、自然科学研究機構動物実験規程を遵守した。

#### 2. 社会的古典的条件づけ及び行動解析

対面する 2 頭の動物（便宜的に一方を動物 1、他方を動物 2 とよぶ）に対して社会的古典的条件づけをおこなった。具体的には、古典的条件づけの手法を利用して、まず視覚的条件刺激を 1 秒間点灯させた。自己報酬可変ブロックと名付けた試行ブロックでは、3 つの条件刺激の中から 1 つがランダムに提示されたが、どれが提示されるかによって自己の報酬確率が変化した（25%、50%、又は 75%）。一方、他者の報酬確率は、どの条件刺激が提示されても 20% で一定であった。他者報酬可変ブロックと名付けた試行ブロックでは、別の 3 つの条件刺激の中から 1 つがランダムに提示されたが、どれが提示されるかによって他者の報酬確率は変化するが（25%、50%、又は 75%）、自己の報酬確率は一定（20%）であった。続いて条件刺激の消灯を合図に、まず動物 2 に報酬結果が提示され（上記の報酬確率に応じて他者にジュースが与えられるか何も与えられないかが決定される）、その 1 秒後に動物 1 に報酬結果が提示された。社会的競争条件を模すため、同一試行において自己と他者の両者が報酬を得ることのないように設定された。動物は 120 試行の自己報酬可変ブロックと 120 試行の他者報酬可変ブロックを交互に経験した。報酬価値行動の指標として、条件刺激提示中のリッキング運動（報酬期待度に比例して動物が予測的に示す口舌の運動）を計測した。各試行ブロックにおける可変報酬確率とリッキング運動との関係を Spearman の順位相関により検定した ( $P < 0.01$ )。

#### 3. 神経活動の計測と解析

対面する 2 頭のうち、動物 1 の内側前頭前野細胞とドーパミン細胞から 1 チャンネルの微小電極を用いて単一神経細胞活動を記録した。内側前頭前野は電気生理学的マッピングに基づいて同定した。ドーパミン細胞は、5Hz 程度の自発活動、持続時間の長い活動電位波形、予期せぬ報酬に対する一過性興奮応答に基づいて生理学的に同定した。各試行ブロックにおける可変報酬確率と神経活動との関係は、Spearman の順位相関により検定した ( $P < 0.01$ )。

さらに動物 1 の内側前頭前野及びドーパミン作動性中脳核から局所フィールド電位の同時計測をおこなった。この目

的のため、各領域に 16 チャンネルの多点記録電極をそれぞれ 1 本ずつ挿入した。2 領域間での神経情報の方向性（情報流）を解析するため、同時計測された局所フィールド電位に対して Granger 因果性解析 [3] を適用した ( $Q < 0.05$ ; false discovery rate)。

## 結果

### 1. 主観的価値行動の表出

条件刺激提示中の動物 1 のリッキング運動は、自己報酬確率とは有意な正の相関を示し ( $P < 0.01$ ; 図 1 左)、他者報酬確率とは有意な負の相関を示した ( $P < 0.01$ ; 図 1 右)。他者報酬可変ブロックでは、他者報酬確率が異なっても自己報酬確率は一定であることから、リッキング運動は報酬の主観的価値を反映したものであると考えられた。

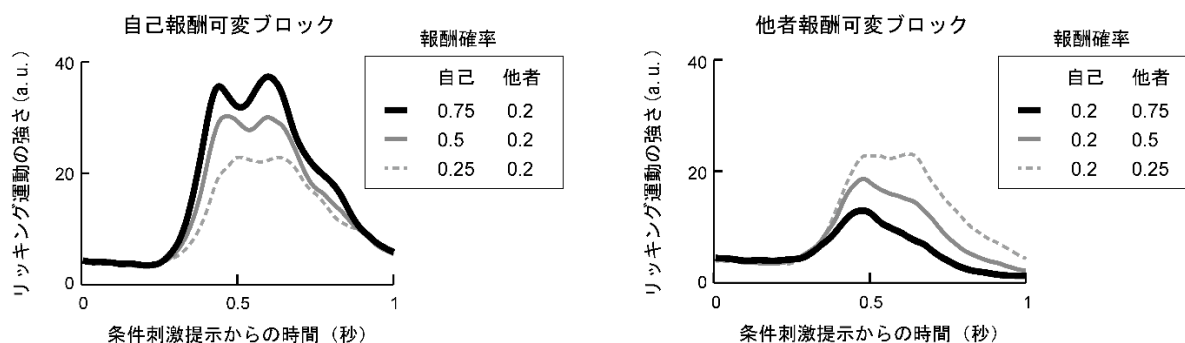


図 1. 主観的価値を表す動物のリッキング運動

自己報酬可変ブロック（左）及び他者報酬可変ブロック（右）の条件刺激提示期間中のリッキング運動を示す。

自己報酬可変ブロックでは自己報酬確率のみが変化し、他者報酬可変ブロックでは他者報酬確率のみが変化する。

a.u.は arbitrary unit の略。

### 2. 領野特異的な報酬情報表現

内側前頭前野では、自己又は他者の報酬確率情報を選択的に表現する神経細胞が主体であり、全記録細胞の約 30% を占めた。一方、主観的価値を表現する神経細胞は稀にしか存在しなかった。これとは対照的に、中脳のドーパミン細胞は主観的価値を表現するものが大部分であり、自己又は他者の報酬確率情報を選択的に表現するものは稀であった。

### 3. 皮質・皮質下情報流

内側前頭前野及びドーパミン作動性中脳核から局所フィールド電位の同時計測をおこなった（図 2）。隣接するチャンネル間で電位の差分をとり、それに対して Granger 因果性解析を適用した結果、有意な Granger 因果は、内側前頭前野からドーパミン作動性中脳核に向かう方向において有意に多かった ( $P < 0.01$ ; Welch's t-test)。

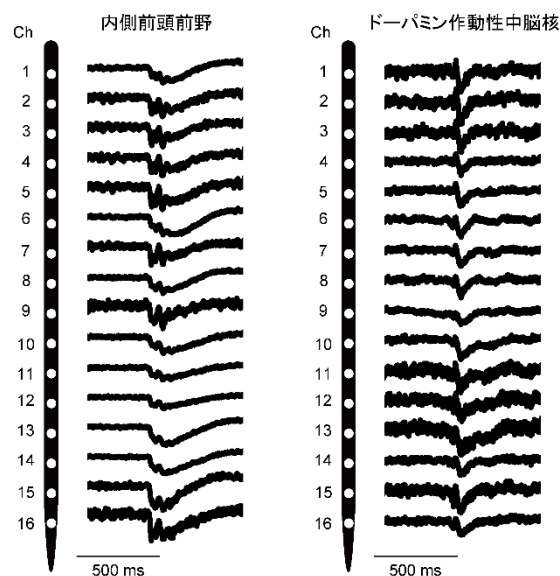


図2. 局所フィールド電位の皮質・皮質下同時計測

内側前頭前野（左）とドーパミン作動性中脳核（右）にそれぞれ16チャンネル電極を挿入し、局所フィールド電位を同時計測した。Chはチャンネルの略。

## 考 察

中脳ドーパミン細胞が報酬の多面的側面を統合し、自己報酬の客観的価値ではなく主観的価値を表現することは従来研究から明らかにされていたが [4]、本研究によって、ドーパミン細胞が自己の報酬情報のみならず、他者の報酬情報をも処理しうることが初めて明らかにされた。ドーパミン細胞は、社会的コンテキストにおける動機づけ、学習、意思決定において重要な役割を担うことが示唆される。

内側前頭前野とドーパミン作動性中脳核は、従来から解剖学的つながりが強いことが示されていたが、両者の機能連関については、ドーパミン作動性中脳核の活動が内側前頭前野の活動を修飾するというボトムアップ仮説が有力であった [5]。本研究により、少なくとも社会的コンテキストにおける報酬情報処理においては、逆方向である内側前頭前野からドーパミン作動性中脳核に向かうトップダウン信号が重要な役割を担うことが示唆された。

## 共同研究者・謝辞

本研究で用いたニホンザルは、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）のナショナルバイオリソースプロジェクトの支援によっておこなわれた。本研究の共同研究者は、自然科学研究機構生理学研究所システム脳科学研究領域認知行動発達機構研究部門の二宮太平助教と則武厚助教である。

## 文 献

- 1) Schultz W. Neuronal reward and decision signals: from theories to data. *Physiol Rev.* 2015; 95 (3):853-951. DOI: 10.1152/physrev.00023.2014
- 2) Festinger L. A theory of social comparison processes. *Hum Relat.* 1954; 7: 117-140.
- 3) Granger CWJ. Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods. *Econometrica.* 1969; 37: 424-438.

- 4) Lak A, Stauffer WR, Schultz W. Dopamine prediction error responses integrate subjective value from different reward dimensions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111 (6): 2343-2348. DOI:10.1073/pnas.1321596111
- 5) Holroyd CB, Coles MGH. The neural basis of human error processing: reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychol Rev*. 2002; 109 (4): 679-709. DOI: 10.1037/0033-295X.109.4.679