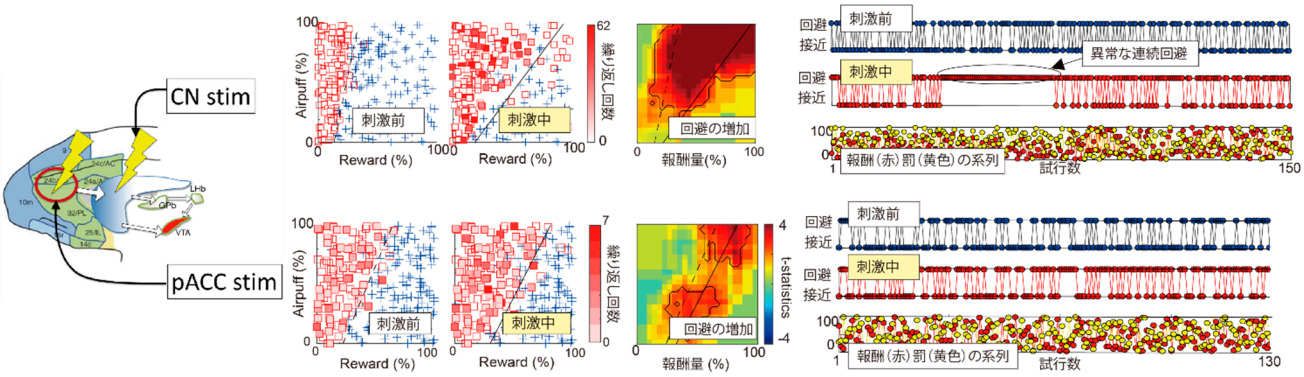
24　不安や悲観的判断に関わる霊長類側坐核経路の機能解明	雨森　賢一

【目的】不安障害やうつ病などの気分障害、あるいは依存症に、ドーパミン細胞を中心とした神経回路（DA 回路）の障害が関わると考えられている。解剖学的にみると、そのなかでも線条体のストリオソームや側坐核（NAc）が DA 細胞に直接投射する最も重要な皮質下構造である。しかしながら、これらの構造が DA 細胞をどのように制御しているかは、まだ十分に解明されていない。そこで本研究では、ヒトと相同な脳構造を持つマカクザルを対象に、遺伝子改変技術を用い、線条体や側坐核の活動変化が意思決定に及ぼす影響を調べる。

【方法】認知的な価値判断を、運動関連活動と分離して正確に報告できるマカクザルの特長を生かして、次の葛藤課題を訓練する。報酬と罰が様々な割合で組み合わせて提示し、受け入れるか、拒否するかの意思決定課題を行わせる。我々のこれまでの研究から、報酬と罰がバランスする条件では、意思決定は不安などの情動要因に影響を受けやすく、数理モデルを用いると、不安のレベルを定量的に評価できることが分かっている。そこで、線条体や側坐核の活動操作が、悲観的な価値判断にどのような影響を与えるかを調べる。当該年度は、線条体の尾状核を微小電気刺激で操作した研究結果をまとめて発表した。

【結果】本研究では、意思決定のパターンのベースラインを刺激前の試行で記録したのち、尾状核の刺激を続ける刺激中ブロックでベースラインから意思決定のパターンがどのように変化するかを調べた。すると、尾状核の局所部位の 12%は「ポジティブ」な神経回路で、刺激により接近選択が増え、積極的にコスト（この場合は罰）を受け入れる選択が増加した。逆に 22%の部位では、「ネガティブ」な回路で、刺激により回避選択が増え、悲観的な価値判断が増加した。数理モデルによりこの引き起こされた選択のパターンを解析すると、「ネガティブ」回路の刺激では、罰に対する過大評価が引き起こされていることが明らかになった。この罰に対する過大評価は刺激を停止しても元に戻ることがなく、悲観的な状態が持続することが明らかになった。さらに、刺激中の意思決定パターンをより詳しく調べたところ、回避選択の異常な繰り返しが統計的に有意に増加していることが明らかになった。このことは、刺激が価値判断の変化だけではなく、意思決定の固執も引き起こしていることを意味する。最後に、この意思決定の固執が尾状核刺激に特徴的な現象であるかどうかを調べるために、これまでの前帯状回皮質刺激のデータと比較した。すると、こうした意思決定の固執は尾状核刺激のみで見られることがわかった。以上のことから、前帯状回皮質と尾状核は結合関係は持つものの、刺激によって引き起こされる現象には違いがあることがわかった。

前帯状回皮質膝前部の微小刺激は悲観的な意思決定を誘導し、尾状核の刺激は悲観的な意思決定を異常に連続させた。



24. 不安や悲観的判断に関わる霊長類側坐核経路の機能解明

雨森　賢一

京都大学 白眉センター

Key words：霊長類，意思決定，接近回避葛藤，大脳基底核，価値判断

緒　言

不安、気分、意欲、あるいは、好き嫌いの価値判断はすべて脳のなかにある神経回路において計算され、行動に対し大きく影響する。こうした情動の情報処理は、大脳辺縁系から大脳基底核にいたるまで広く分散して存在し、つながりをもつ大きな神経回路を形成することがわかってきた。我々は、これまで、マカクザルの前帯状回皮質膝前部（pACC）への微小な電気刺激により罰の過大評価がひき起こされることを見出した［1］。この pACC の解剖学的な結合関係から、線条体のストリオソーム構造がこの部位のおもな投射先であることがわかってきた（図 1）［2］。我々の研究を含むマカクザルやラットを用いた一連の研究［3，4］から、刺激により罰の過大評価がひき起こされるネガティブ神経回路は、ドーパミンに対し直接の投射があると考えられるストリオソーム構造に対応する可能性がある［5］。

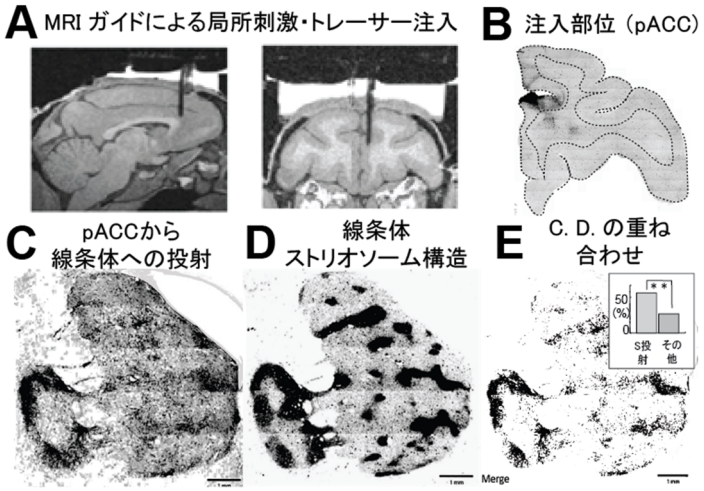


図 1. 不安を生み出す pACC 局所部位はストリオソーム構造へ投射している（投稿中）。

A, B. pACC 中で電気刺激により回避行動が誘導された局所領域に MRI で可視化（A）しながらトレーサーを注入（B）。

C. pACC 局所部位から線条体への投射。

D. KChiP 染色によって示された線条体ストリオソーム構造。

E. 二つの染色を重ね合わせて比較したところ、pACC 局所部位からストリオソーム構造への投射（S 投射）が優勢であった（Fisher's exact test, $^{**}p < 0.001$）。

これら一連の研究から、pACC と線条体には結合関係があり、ともに不安の生成および制御にかかわると考えられた。それでは、pACC と線条体とに機能の違いはあるのだろうか？線条体ストリオソームと同様にドーパミン細胞に対し直接の投射がある側坐核（図 2）も、不安や意欲を制御する機能を持つのだろうか？

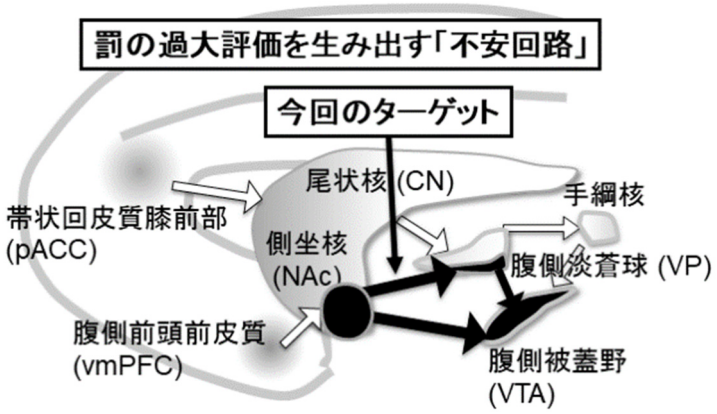


図 2.「不安回路」の広域ネットワーク

解剖学的結合は明らかになっている（白矢印）ものの、「不安状態」が引き起こされるメカニズムはまだわかっていない。今回、この広域ネットワークの下流域にある DA 回路の制御メカニズムに焦点を当てた。

この問題に取り組むために、(A) まず、霊長類であるマカクザルの線条体の尾状核を対象として、微小刺激法を用いて尾状核の局所の神経回路の機能を調べ、さらに、前帯状回皮質膝前部との違いを明らかにしようとした。(B) 次に、側坐核が、直接・間接経路を介して、どのように DA を制御し、不安や意欲を制御するかを明らかにするために、側坐核の腹側被蓋野に対する投射を対象に化学遺伝学による経路選択的な操作を目指した。当該年度は、マカクザルの訓練と側坐核神経活動の記録に費やした。

課題（A）に関しては当該年度に［6］にて発表した。

方　法

1.　接近回避の葛藤をともなう意思決定と価値判断のモデル

報酬と罰とが組み合わされたとき、その組合せを受け入れるのか、拒否するのかを意思決定しているマカクザルの脳の活動を記録しながら（図 3）［7］、神経回路を操作することにより尾状核の局所の神経回路の機能を同定した。



図 3.「不安回路」の広域ネットワーク

報酬と罰が組み合わさると、「接近の動機付け」と「回避の動機付け」は両立しなくなり、組み合わせを受入れるか、回避するかの意思決定に葛藤が生じる。不安の増加に伴い異常な回避選択が引き起こされる。

報酬と同時に罰があたえられた場合、その報酬と罰の組合せを受け入れるか（接近）、拒否するのか（回避）という意思決定には心理的な葛藤が生じる（接近回避の葛藤）。この接近回避の意思決定は不安やうつといった情動や気分と深い関係がある。たとえば、不安を感じやすい人は回避の選択が多く、逆に、うつの人は接近の選択が有意に少ない[8]。さらに、このパラダイムは動物を用いて抗不安薬の効用を定量化するための実験などにも用いられており、とくに、ジアゼパムなどの抗不安薬は接近の選択を有意に増加させることが知られている［9]。神経経済学的な手法を用いると、ロジスティック回帰を用いて意思決定のパターンからどのように利得と罰を計算しているかという期待効用を導くことができ、さらに、どのように利得と罰を統合しているかも数理モデル化される。とくに、利得と罰を統合する際の係数の比をコスト対利益比として、これに注目した。このコスト対利益比は意思決定マトリクスにおいて接近/回避の意思決定の境界線の傾きに対応する（図 4A、B)。

2. 尾状核から神経活動の記録を行いながら、微小電気刺激を行った

尾状核の活動変化が、葛藤下の意思決定に及ぼす影響を調べるため、課題を遂行しているサルに対しニューロン活動を局所的に変化させる微小な（70～100μA）の高周波（200 Hz）の電気刺激をあたえた。サルに 200 回以上の課題を遂行させたのち、手がかり刺激を提示しているあいだに微小電気刺激をあたえるという試行を 200 回行った。刺激は、尾状核に埋め込まれた多点電極を通して行われ、刺激に使われない電極からは局所電場電位を記録し、局所電場電位が行動の変化に相関して変化するかどうかを調べた。

3. 側坐核－腹側被蓋野経路の化学遺伝学による操作

側坐核―腹側被蓋野の経路選択的な操作が、悲観的な価値判断にどのような影響を与えるかを調べる。化学遺伝学を用いてこの経路に作動薬の受容体を発現させ、課題遂行中のサルの DA 細胞付近の腹側被蓋野に作動薬を注入することで、経路を広範囲に活性化し、行動レベルの影響を調べる。当該年度は、側坐核に打たれたウイルスが腹側被蓋野においてどのように発現するかを解剖学的に調べた。また、課題遂行中のマカクザルの側坐核から、課題関連ニューロンを記録し、側坐核の機能を調べた。

結　果

1. 尾状核への刺激により持続的な罰の過大評価がひき起された

刺激のまえに意思決定のパターンを記録し、尾状核を刺激している際にその意思決定のパターンが変化するかどうか調べた。すると、12%の部位において尾状核への刺激は接近の選択を有意に増加させ、“ポジティブ”な神経回路と同定された。22%の部位において尾状核への刺激は回避の選択を増加させ、“ネガティブ”な神経回路と同定された。このポジティブ神経回路とネガティブ神経回路は尾状核において分散して存在した。とくに、ネガティブ神経回路における刺激の効果についてくわしく調べたところ、刺激は接近／回避の意思決定の境界線の傾きをおもに変化させ、コスト対利益比が有意に上昇することがわかった（図 4B)。このことから、ネガティブ神経回路に対する刺激は罰に対する過大評価をひき起こすと考えられた。さらに、この効果は刺激を停止してももとにもどることはなく、この悲観的な状態は刺激ののちにも持続する傾向がみられた。

2. 尾状核への刺激により悲観的な意思決定の固執がひき起された

刺激の際の意思決定のパターンをよりくわしく調べたところ、回避の選択の異常なくり返しが統計的に有意に増加していた（図 4C)。このことから、尾状核への刺激は価値判断の変化だけではなく、意思決定の固執もひき起こすことが示唆された。この意思決定の固執が尾状核への刺激に特徴的な現象であるかどうかを調べるため、以前の実験において記録された、前帯状回皮質膝前部への刺激の効果と比較した。すると、前帯状回皮質膝前部への刺激は回避の選択を増加させるが回避の選択の異常なくり返しはひき起こさず、意思決定の固執は尾状核への刺激にのみみられることがわかった。以上のことから、前帯状回皮質膝前部と尾状核は結合関係にあるが、刺激によりひき起こされる効果には違いがあると考えられた。こうした回避の選択の異常なくり返しは、意思決定の柔軟な変更ができず悲観的な価値判断に固執してしまう現象を表わすものと考えられた。

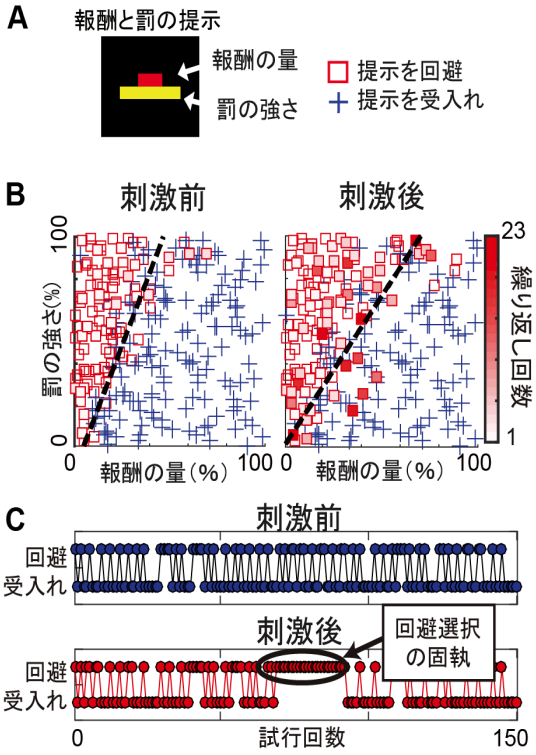


図 4. 葛藤課題における意思決定の変化

A. 手がかり刺激。「報酬の量」を赤のバーの長さで、「罰の強さ」を黄色のバーの長さで提示する。サルは手がかり刺激をもとに、提示の受入れ/回避の意思決定を行う。

B. サルの意思決定の例。受入れが青のクロス、回避を赤の四角で示す。線条体の局所刺激は回避の頻度を有意に（Fisher's exact test、$P<0.05$）上昇させた。繰り返し回避の回数に応じて、濃い赤で塗りつぶしたところ、刺激後に、繰り返し回避が多いことがわかる。

C. サルの受入れ／回避の意思決定を試行回数ごとに並べた。強調部分で、連続的に回避の選択が現れた。線条体局所刺激は、回避の選択を有意に（Fisher's exact test、$p < 0.05$）連続して発生させた。

刺激前と刺激後で同じ手掛かり刺激の列を提示した。

3. 尾状核における電場電位のベータ波は悲観的な価値判断の固執と相関した変化を示した

こうした持続する悲観的な意思決定をささえる神経基盤はどのようなものなのだろうか？これを明らかにするため、刺激をあたえている際に多点埋め込み電極から神経活動を同時に記録し、尾状核の多点における電場電位を解析した。すると、意思決定を予期的にコードする尾状核のベータ波が見い出された（図 5）。このベータ波の集団平均をくわしく調べると、長期的に持続する刺激の効果に相関して強度が変化することがわかった。したがって、尾状核の一部のベータ波は、こうした持続する悲観的な意思決定をささえる神経基盤になりうると考えられた。

4. 側坐核ニューロンは接近回避葛藤と接近接近葛藤に対する応答を変化させた

筆者らは、ヒトうつ病患者と健常グループが接近回避葛藤（Ap-Av）課題と報酬の比較のみを行う接近接近葛藤（Ap-Ap）課題を行っている際の機能 MRI シグナルを計測した［10］。すると、ヒト側坐核でうつ病患者と健常者に応答の違いがみられた。健常者は 2 つの課題を区別するような応答を示すのに対し、この区別はうつ病患者では見られなかった（図 6A）。こうした、ヒト fMRI のデータをもとに、当該年度は、マカクザルのトレーニングを行い、神経活動記録のセットアップを終了させ、側坐核ニューロンが葛藤課題でどのような応答を示すかを調べている。特に、マカクザルの側坐核神経活動を Ap-Av 課題と Ap-Ap 課題遂行中に記録し、区別する反応を示すかどうかを調べた。すると、こうした課題に応じて変化の違いを示す、行動結果期に応答する側坐核ニューロンが見つかった（図 6B～D）。今後、記録を続け、詳しく側坐核ニューロンの特徴を調べる予定である。

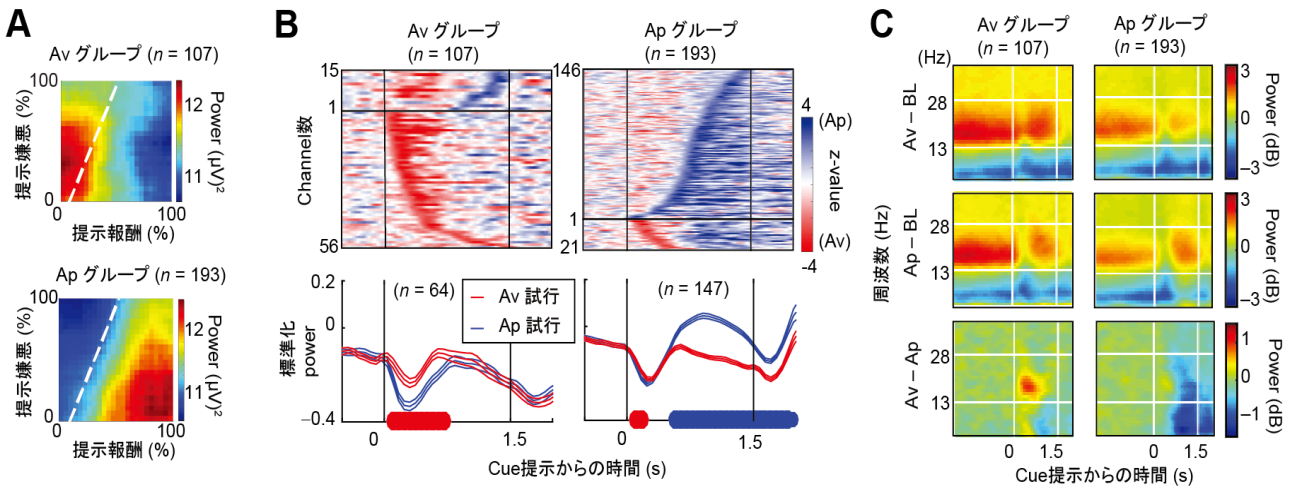


図5. Ap-Av 意思決定を表現するベータ振動のグループ

A. Cue 期のベータ振動は拒否の時に活動するAvグループ（上）と受け入れの時に活動するApグループ（下）に分かれる。X-軸は提示される報酬の量（赤のバーの長さ）、Y-軸は提示される嫌悪刺激の強さ（黄色のバーの長さ）するベータ振動の強度（パワー）。点線は図4Bの操作前と同様にAp-Av 意思決定の境界を表す。

B. ベータ振動のCueに対する応答。上：Apグループ（左）とAvグループ（右）のAp（青）とAv（赤）に対する情報表現（パワーの差、z値）。下：ベータ波のパワーの Cue 期の時間変化。X-軸に Ap、Av に対して有意な差を示す期間を示す （赤： Av＞Ap、青： Ap＞Av、t-test）。

C. 平均パワースペクトログラム。Ap グループ（左）とAv グループ（右）のAvに対する応答（上）とAp に対する応答（中）。ベースライン（BL）分を差し引いて示した。下：Av応答とAp応答の差。

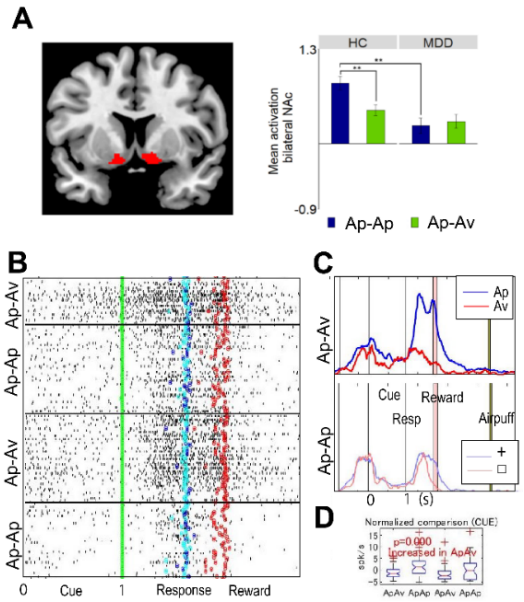


図6. ヒト・マカクザル側坐核活動は接近葛藤課題（Ap-Av）と接近接近葛藤（Ap-Ap）を区別する

A. ヒト fMRI シグナルは健常者群（HC）では Ap-Av 課題と Ap-Ap 課題に対して区別する応答を示すが、うつ病群（MDD）ではその区別が見られなかった（t-test、$p < 0.05$）。

B. マカクザルの側坐核ニューロン活動のラスタープロット。報酬供給期に意思決定に応じた応答を示す。こうした反応は、Ap-Ap 課題では大きくなかった。

C. 側坐核ニューロンのスパイク応答。Ap 選択では報酬期応答を示す。この反応は、Ap-Ap 課題では見られず、神経活動は課題の区別を行っていた。

D. 手掛かり刺激期の応答も、Ap-Av 課題と Ap-Ap 課題を区別して応答した。(ANOVA、$p < 0.05$)。

考　察

現在、不安障害、強迫性障害、うつ病に対しては病状の深刻度にかかわらず投薬による対処的な治療がおもに選択されている。しかし、薬物による治療は脳の全体に作用するため大きな副作用がさけられず、効果にもばらつきがある。このことから、標的となる局所の神経回路だけに作用する深部脳刺激法が、投薬による効果の望めない深刻なうつ病や強迫性障害などに用いられるようになった。しかしながら、局所の神経回路の操作による行動の変容についてはまだ不明な点が多く、精神疾患に対する決定的な治療法とはなりえていない。この状況を打開するためには、症例報告にとどまらず、ヒトと脳の相同性をもつ霊長類の情動にかかわる神経回路の体系的な研究がもとめられている。

筆者らの研究により、前帯状回皮質膝前部および尾状核の一部の異常な神経活動により罰の過大評価がひき起こされることが明らかにされた。この罰の過大評価は、普通の状態では気にならないちょっとした罰に対する感受性を増加させ、“心配事がずっと頭にうかんでいる”慢性の不安状態ともとらえられる。さらに、尾状核の異常な神経活動により悲観的な意思決定の固執もひき起こされた。これは前帯状回皮質膝前部の異常な神経活動によりひき起こされなかったことから、尾状核に特徴的な症状である。強迫性障害においては、自分でもつまらないことだとわかっていても、そのことが頭からはなれず、わかっていながら何度も同じ作業をくり返してしまう。尾状核の刺激によりひき起こされる悲観的な状態において大脳皮質は操作されていないことから、自己モニタリングが正常で“自分でもわかっているのに”くり返してしまうという強迫性障害に似た現象なのかもしれない。

うつ病や不安障害は人口の約 25%が一生に 1 回は罹患する一般的な病気である。また、強迫性障害も人口の 2%と決してめずらしい病気ではない。この疾患をふせぐ手段をみつけるための不安にかかわる神経回路の研究は、とくにラットやマウスなどを用いて薬理学的および行動学的な手法により進められている。また、生理学的な研究においても、光遺伝学的な手法など遺伝子組換え技術を用いることにより神経回路のレベルの機能が同定されてきている。しかし、将来的にヒトに対する応用を考えるならば、ヒトと脳の相同性をもつ霊長類を用いて、ヒトと同じような高度な判断能力を定量化するような研究が必要となるだろう。この研究においては、霊長類の尾状核を対象とし、不安障害やうつ病に深くかかわる葛藤をともなう意思決定の機構を解明することを目的とした。将来的には、こうした一連の研究がヒトの不安障害やうつ病を治療するための基盤となることを期待している。

共同研究者・謝辞

尾状核刺激とベータ波の研究の共同研究者は、マサチューセッツ工科大学 Ann M. Graybiel 教授、雨森智子博士、Daniel J. Gibson 博士をはじめ多くの先生方のご協力により実施されました。側坐核―腹側被蓋野系の研究の共同研究者は、京都大学 高田昌彦教授、井上謙一助教、オジョンミンさんです。本研究では、多くの共同研究者の皆様方からのご助言と多大なるご協力を頂きました。この場をお借りして心より感謝を申し上げます。

文　献

1） Amemori K, Graybiel AM. Localized microstimulation of primate pregenual cingulate cortex induces negative decision-making. Nature Neuroscience. 2012 15:776-785. doi: 10.1038/nn.3088.

2） Amemori S, Amemori K, Yoshida T, Papageorgiou GK, Xu R, Shimazu H, Desimone R, Graybiel AM. Microstimulation of primate neocortex targeting striosomes induces negative decision-making. European Journal of Neuroscience. 2019 Aug 20. doi: 10.1111/ejn.14555.

3） Friedman A, Homma D, Gibb L, Amemori K, Rubin S, Hood A, Riad M, Graybiel AM. A corticostriatal path targeting striosomes controls decision-making under conflict. Cell 2015 161:1320-1333. doi: 10.1016/j.cell.2015.04.049

4) Friedman A, Homma D, Bloem B, Gibb LG, Amemori K, Hu D, Delcasso S, Truong TF, Yang J, Hood AS, Mikofalvy KA, Beck DW, Nguyen N, Nelson ED, Toro Arana SE, Vorder Bruegge RH, Goosens KA, Graybiel A M. Chronic stress alters striosome-circuit dynamics, leading to aberrant decision-making. Cell 2017 171:1191-1205. doi: 10.1016/j.cell.2017.10.017.

5) Hong S, Amemori S, Chung E, Gibson DJ, Amemori K, Graybiel AM. Predominant striatal input to the lateral habenula in macaques comes from striosome. Current Biology. 2019 29:51-61. doi: 10.1016/j.cub.2018.11.008.

6) Amemori K, Amemori S, Gibson DJ, Graybiel AM. Striatal microstimulation induces persistent and repetitive negative decision-making predicted by striatal beta-band oscillation. Neuron. 2018. 99:829-841. doi: 10.1016/j.neuron.2018.07.022.

7) Amemori K, Amemori S, Graybiel AM. Motivation and affective judgments differentially recruit neurons in the primate dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex. Journal of Neuroscience. 2015 35:1939-1953. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1731-14.2015.

8) Dickson JM, MacLeod AK. Approach and avoidance goals and plans: their relationship to anxiety and depression. Cognit. Ther. Res., 2004. 28:415-432. doi: 10.116/j.adolescence.2005.03.007.

9) Vogel JR, Beer B, Clody DE. A simple and reliable conflict procedure for testing anti-anxiety agents. Psychopharmacology. 1971 21:1-7. PMDI :5105868

10) Ironside MA, Amemori K, McGrath CL, Pedersen ML, Kang MS, Amemori S, Frank MJ, Graybiel AM, Pizzagalli DA. Approach-avoidance conflict in major depression: Congruent neural findings in human and non-human primates. Biological Psychiatry 2019 (accepted). doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.08.022