

研究報告書

「ドパミン-セロトニン相互抑制による報酬・嫌悪情報処理機構」

研究タイプ： 通常型

研究期間： 平成20年10月～平成26年3月

研究者： 中村加枝

1. 研究のねらい

報酬と、それを得るためのコストや嫌悪刺激の情報の両方を計算して行動を選択することは、生物の生存のみならず、経済活動・集団生活における利害関係に至るまで重要な要素である。この過程の神経メカニズムを、実際の行動制御が再現可能なまでの定量的な計算原理にもとづいた神経回路として解明するためには、高度な時間と空間解像度の脳の計測が必要である。本研究の目標は、情動制御に重要な役割を果たしていると考えられているモノアミン系神経伝達物質の一つであるセロトニンの機能を、その産生細胞およびこれと解剖学的結合がある脳領域の細胞の発火頻度計測を行うことにより明らかにすることである。

哺乳類の脳ではドパミンが報酬情報処理に重要であることが知られている。行動課題を行っている霊長類の中脳ドパミン細胞一つ一つの神経活動の計測により、ドパミン細胞の発火頻度が、期待していた報酬量と実際に得た報酬量の差(報酬予測誤差)に対応し、投射先で学習を引き起こすことが明らかになった。一方、セロトニンが何の情報表現し、投射先でどのような機能を持つのかはほとんど不明であり、議論が分かれている。これまでの行動薬理学的実験や一部の計算論では、セロトニンが嫌悪刺激情報処理や負の報酬予測誤差の計算に関与していることを示唆している。一方、セロトニン再取り込み抑制がうつ病に有効であることや、セロトニン細胞が分布する背側縫線核の神経細胞活動が、報酬を得るために待つ期間に発火していることから、報酬情報処理に関与している可能性もある。

そこで本プロジェクトでは、ヒトに近い脳構造を持ち、安定した行動計測を行うことが可能なサルに、報酬量を変化させた眼球運動課題および報酬量と嫌悪刺激情報処理の両方を考慮したパプロフ型条件付け課題を訓練し、背側縫線核から単一神経細胞記録を行う。さらに、同一個体、同一課題で解剖学的結合のある外側視床下部やドパミン細胞から単一神経細胞記録を行う。さらに、これらに興奮や抑制の変化を与えてネットワークや行動の変化に結び付くかを明らかにする。得られたデータをもとに構築した神経回路モデルにより、ドパミン・セロトニン系の相互抑制作用が、報酬—コスト・嫌悪刺激バランスを調節して意思決定を行う神経メカニズムであるという仮説を検証する。

2. 研究成果

(1) 概要

脳内セロトニンが、報酬や嫌悪情報をどのように計算しているかを明らかにするために、サルに報酬量を変化させた眼球運動課題と、報酬と嫌悪刺激情報処理の両方を考慮したパプロフ型条件付け課題を訓練した。そして、セロトニン細胞が多く含まれる脳幹の背側縫線核の単一神経活動記録を行った。さらに、同課題、同個体の、背側縫線核と解剖・機能的に関連の深いドパミン細胞も記録し、比較した。

眼球運動課題では、中心点を注視していると左か右にターゲットが呈示され、これに視線を移動し、報酬のジュースを得る。ここで、左右で報酬の量に差をつけ、例えば、右は常に多量、左は常に少量の報酬が得られる。別の状況では左が多量、右は少量の報酬が得られる。これにより、知覚や運動は同じでも、期待している報酬量が異なる状況を作ることができる。

実験の結果、背側縫線核細胞は、課題遂行中、「次々一刻変化する期待報酬量を持続的にモニターしている」ことが明らかになった。中心を注視している間は、期待報酬量は中程度だが、報酬大のターゲットに対して期待は最大、報酬小に対して期待は最小となる。このような期待報酬量に応じて背側縫線核細胞は持続的に発火強度を変化させる。背側縫線核ニューロンは感覚・運動などの様々な要素に反応しうが、主成分分析により、この持続的な報酬量の表現は、その他の要因と比較して最も主要でかつ発火のほとんどを説明できる成分であることが明らかとなった。一方、同じ個体から記録したドーパミン細胞は、報告されていた通り、期待報酬量と得られた報酬の差である報酬予測誤差を表現していることが確認された。ドーパミン細胞で表現されている報酬予測誤差の計算に必要な期待報酬量の情報源の一つが背側縫線核である可能性が示唆された。

背側縫線核細胞が嫌悪情報も計算しているかどうかは意見が分かれていた。条件付け課題により、背側縫線核細胞は、報酬情報と同時に嫌悪情報も、しかし異なる時間スケールで表現していることが明らかになった。背側縫線核は個体が置かれた状況、例えばストレス状況と、それに対応した報酬獲得行動の発現に関与していることが示唆された。

以上、背側縫線核細胞で表現されている情報の内容の詳細を初めて明らかにすることができた。今後さらに背側縫線核細胞の発火の起源や投射先での機能について明らかにし、回路としてのセロトニン系の機能を明らかにすることが可能となる。

(2) 詳細

「セロトニン細胞が多く存在する背側縫線核細胞の発火は、行動課題遂行中の刻一刻と変化する期待報酬量をモニターしていることを明らかにした。」

Journal of Neuroscience 30: 6262-6272, 2010;

Frontiers in Integrative Neuroscience 7(60) (2013)

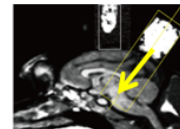
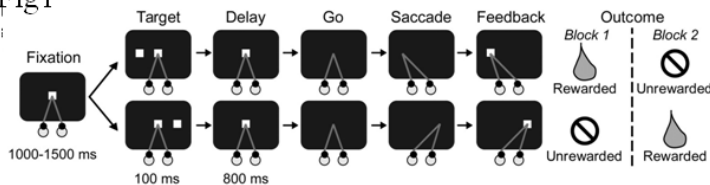
背景: 哺乳類の脳では、ドーパミンが報酬情報処理に重要な役割を果たすことが知られており、ドーパミン細胞の発火頻度は期待していた報酬量と実際に得た報酬量の差(報酬予測誤差)に対応することが報告されている。ドーパミンと同じモノアミン系神経伝達物質であるセロトニンもまた、報酬情報処理に関与していることが示唆されている。しかし、脳内でセロトニンが担う報酬情報の本質的な内容は未だ不明である。そこで、私たちは、行動課題を遂行中のサル、セロトニン細胞が多く含まれる脳幹の背側縫線核の単一神経活動記録を行った。

方法: 報酬量を操作した眼球運動課題を 2 頭のサルに訓練した(Fig.1)。眼球運動課題では、中心の注視点を見つめていると左か右にターゲットが呈示されるので、その方向に視線を移動し、報酬としてジュースを得る。ここで、左右で報酬の量にバイアスをつける。つまり、ある時は右は常に多量の報酬、左は常に少量の報酬が得られる。別の状況では左が多量の報酬、右は少量の報酬が得られるというようにする。これにより、知覚や運動は同じでも、サルが内的に期待している報酬量が異なる状況を作ることができる。

結果と考察: Fig2 のように、背側縫線核細胞の反応は、報酬に対する反応(Outcome)で分類すると、3 種類に大別された。A では報酬が大、B では報酬が小の場合により強く発火する。C では差がない。ここで、中心点の注視期間の発火頻度の変化を調べると、報酬が大の場合により発火するタイプの細胞(A)は、注視期間の発火は増加し、報酬が大の場合により発火が抑制されるタイプの細胞(B)は、注視期間の発火は抑制された。

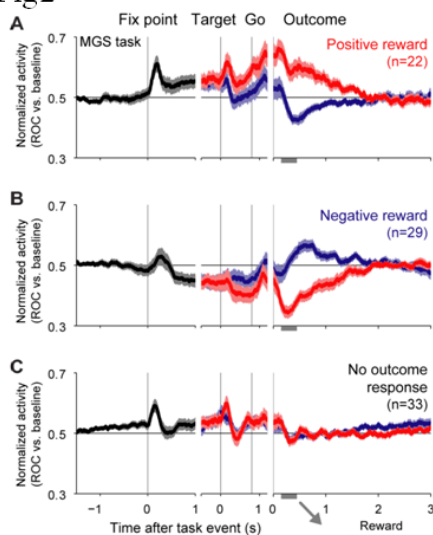
これらの結果から、背側縫線核の細胞は、課題の遂行中その時々期待される報酬、または得られた報酬を刻一刻と持続的に表現しているという仮説が導かれた。注視期間では報酬が大小は未定であるが、課題そのものの価値、すなわち報酬大小の中間の報酬期待値を表現しているとする、少なくとも正の報酬量が期待されるため、報酬で発火頻度が上昇する A タイプのニューロンは注視期間でも発火率が上昇し、B タイプのニューロンでは抑制されると考えられる。

Fig1



サル脳のMR I画像。
矢印の先が背側縫線核の位置

Fig2



記憶依存性眼球運動課題 (Fig1) における複数の背側縫線核細胞の反応。横軸は時間、縦軸は平均発火頻度を示す。赤線は報酬の多い試行、青線は報酬の少ない試行である。

さらに、背側縫線核ニューロンの発火は、感覚・運動などのさまざまな要素に反応していることが知られているが、主成分分析により、この持続的な報酬量の表現は、その他の要因と比較して最も主要でかつ発火のほとんどを説明できる成分であることが明らかとなった。以上は Journal of Neuroscience (2010)に掲載された。

考察: セロトニン系は、その作用薬が精神疾患の病態解明や治療にも使われているが、具体的な情報の内容は不明であった。今回の実験結果はセロトニン系が報酬を刻一刻と持続的に表現していることを初めて明らかにした。

背側縫線核のニューロンは、ドパミン細胞と相互投射がある。ドパミン細胞では期待報酬量と得られた報酬の差である報酬予測誤差を表現しているが、このうち、期待報酬量の情報源の一つが背側縫線核である可能性もある。すなわち、セロトニン系は、ドパミンニューロンで表現される報酬予測誤差信号の計算の一部に寄与しているかもしれない。この点を含め、セロトニンの回路の中での報酬情報処理への関与に焦点を当てた論文を発表した (Frontiers in Integrative Neuroscience ,2013)。

3. 今後の展開

1) セロトニン系の信号の起源とその機能の研究

本実験によって、背側縫線核には複数の異なる時間スケールの、異なる価値の情報が統合されていることが明らかになった。このことから、これらの信号の起源となる複数の脳部位が存在している可能性が高い。背側縫線核の神経活動の異なる因子がどの領域からの変化によるもので、どのような状況で変化するのかを明らかにしたい。

そのためには、課題遂行中の動物において、起源となりうる脳部位を操作つまり興奮または抑制した場合の、背側縫線核からの記録、行動の変化の計測を行う必要がある。

2) セロトニン系の信号の投射先の機能の研究

さらに、背側縫線核とおそらく機能的に連合して働いているドーパミン細胞での神経活動の計測、セロトニンとドーパミンの投射先である大脳基底核線条体での薬理行動学的機能を明らかにする。結果から、これまでドーパミンを中心として考えられてきた報酬学習モデルに、もう一つの重要な神経伝達物質であるセロトニンの機能を加えた新しいモデルを考案したい。

4. 評価

(1) 自己評価

セロトニンの作用については諸説があり混迷を極めていた。中脳ドーパミン細胞の記録は多く報告されているのに比べ、セロトニン細胞の多い背側縫線核からの記録、とくに霊長類においては報告がなかった。本研究で得られた結果はセロトニンの報酬または嫌悪情報処理における役割を明らかにするのに大きく寄与した。行動課題の選択やパラメータの調節など注意深く行って詳細な単一細胞記録の解析をしていく予定である。

しかし、以下の点、主に方法論的に改善の余地がかなりあるのも事実である。

1) 単一神経細胞記録では記録細胞がセロトニン細胞なのか他の細胞(GABA細胞など)なのかは区別できない。これは実はドーパミン細胞でも同じ問題である。霊長類の実験のみでは限界があるため、げっ歯類の細胞染色等の知見とあわせて結果を吟味していく必要がある。

2) 現在は背側縫線核から個別に記録を行っているが、さらに他領域、すなわちドーパミン細胞や線条体、その他の領域と関連させ、回路の中での機能を明らかにしていくのが本研究の最終的なテーマである。そのために、一領域を薬理的・電気生理学的に変化させて背側縫線核の活動の変化を計測する方法の開発を開始したい。

(2) 研究総括評価(本研究課題について、研究期間中に実施された、年2回の領域会議での評価フィードバックを踏まえつつ、以下の通り、事後評価を行った)。

BMIの実用化には情動系の研究が欠かせないが、その中で報酬や、それを得るコスト、嫌悪度などを評価する脳内構造やその機構の解明は特に重要である。本研究では、情動制御に重要な役割を果たしているセロトニンの機能を、特定の課題遂行中の神経細胞の発火頻度計測により明らかにした。研究の進捗状況は良好で着実な成果が得られており、当該領域の一流国際誌、Journal of Neuroscience にその結果が2報掲載されるなど、活発な活動を続けている。提案時の課題は完遂されたといえる。

報酬評価に重要な役割を果たす生理活性物質はドーパミンとセロトニンである。ドーパミン細胞の発火頻度が、期待していた報酬量と実際に得た報酬量の差(報酬予測誤差)に対応し、投射先で学習を引き起こすが、セロトニンの情報表現や機能については議論が分かれていた。そこで、本研究では、報酬量/嫌悪度の両方を考慮したパプロフ型条件付け課題を訓練し、サルの背側縫線核、外側視床下部等から単一神経細胞記録を行い、記録結果を解析することにより、ドーパミン・セロトニン系の相互抑制作用が、報酬—コスト・嫌悪刺激バランスを調節して意思決定を行う神経メカニズムであるという仮説を検証した。背側縫線核細胞は、課題遂行中、「時々刻々変化する期待報酬量を持続的にモニターしている」ことが示された。一方、同じ個体から記録したドーパミン細胞は、先行研究で報告された通り、期待報酬量と得られた報酬の差である報酬予測誤差を表現しており、その計算に必要な期待報酬量の情報源の一つが背側縫線核であることが示された。また、条件付け課題により、背側縫線核細胞は、報酬情報とともに嫌悪情報を、しかし異なる時間スケールで表現していた。背側縫線核は個体が置かれた状況、例えばストレス状況と、それに対応した報酬獲得行動の発現に関与すると考えられる。この実験系を拡張することにより、今後、セロトニン系の機能をさらに明らかにすることが期待される。

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

- | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1) <u>Nakamura, K.</u> , The role of the dorsal raphe nucleus in reward-seeking behavior
Frontiers in Integrative Neuroscience 7(60) (2013) |
| 2) <u>Nakamura, K.</u> , Santos, G., Matsuzaki, R., and Nakahara, H. Differential reward coding in the subdivisions of the primate caudate during an oculomotor task.
J Neurosci. 32 (45): 1518–1512 (2012) |
| 3) Okada, K., <u>Nakamura, K.</u> , and Kobayashi, Y. A neural correlate of predicted and actual reward value information in monkey pedunculopontine tegmental and dorsal raphe nucleus during saccade tasks. Neural Plasticity 1–21 (2011) |
| 4) Cools, R., <u>Nakamura, K.</u> , Daw, N.D. Serotonin and dopamine: Unifying affective, activational, and decision functions. Neuropsychopharmacology 36,98–113 (2011) |
| 5) Bromberg–Martin, E.S., Hikosaka, O., <u>Nakamura, K.</u>
Coding of task reward value in the dorsal raphe nucleus.
J Neurosci.30(18):6262–6272 (2010) |

(2) 特許出願

研究期間累積件数:0 件

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

主要な学会発表・Invited talks

- 1) **Nakamura, K.**
Differential reward coding in the dorsolateral and ventromedial part of the primate caudate
Soc. Neurosci. Abstr. (2012)
- 2) Noritake, A., **Nakamura, K.**
Coding of reward uncertainty in the primate lateral hypothalamic neurons
Soc. Neurosci. Abstr. (2012)
- 3) Hayashi K, Nakao K, Matsuzaki, R, Okada K-I, Kobayashi, Y, **Nakamura, K.**
Neuronal activity in the primate dorsal raphe nucleus encodes positive and negative value.
Soc. Neurosci. Abstr. (2011)
- 4) Noritake, A., **Nakamura, K.**
Comparison of neuronal signals for reward value in appetitive and aversive contexts in the primate lateral hypothalamus. Soc. Neurosci. Abstr. (2011)
- 5) **Kae Nakamura.** “Appetitive and aversive coding in the primate dorsal raphe nucleus”
11th International Conference on Cognitive Neuroscience, Palma, Mallorca, Spain (2011)
- 6) **Kae Nakamura.** “Differential reward coding by dorsal raphe neurons and dopamine neurons”
Seminar, National Institute on Drug Abuse, Baltimore, MD, USA (2011)
- 7) **Kae Nakamura.** “Role of basal ganglia for reward-dependent modulation of action;
New perspectives on value-based decision making” Neuro2010, Symposium, Kobe, Japan (2010)