

大脳基底核側坐核における情動的評価と行動計画
Emotional evaluation and behavioral planning in nucleus accumbens.

木村哲也¹, 古舘宏之², 星野正人³, 関口達彦³, 町田武生², 松本元¹
Tetsuya Kimura¹, Hiroyuki Furudate², Masato Hoshino³, Tatsuhiko Sekiguchi³, Takeo
Machida², Gen Matsumoto¹

1 理化学研究所脳総合研究センター 2 埼玉大学理学部 3 (株) ホンダ・リサーチ
チ・インスティテュート・ジャパン
1 RIKEN BSI 2 Fac Sci Saitama Univ 3 Honda Research Institute Japan Co.,Ltd

動物における行動計画の内部表現を理解することは、その形成のメカニズムさらには動物の意思決定のメカニズムを知る上で重要な手掛かりとなる。しかしながら、行動計画はそれ自身階層的な構造を有していることもあり、その全体像を知ることが困難といわざるを得ない。これまでの研究によって、腕の軌道設計といった運動レベルでのメカニズムに関しては多くの知見やモデルが提案されてきている。ところが、より長期的で複雑な計画では余り多くの研究がなされていないというのが現状であろう。脳そのものの一般的な特性として、行動計画のような複雑な情報を生成する場合、要素から全体像を形成する方法（ボトムアップ）とおおまかな全体像より要素を規定する方法（トップダウン）を同時平行して行っていると考えた方がよく、巨視的な行動計画がどのように作られ、それが微細なものに分節化されるのかを知ることは意義深い知見となる。

これらの観点から、故松本元博士とわれわれは側坐核の神経活動に関連した研究を行ってきた。本稿では、われわれの注目する側坐核の特徴をレビューし、最近得られたわれわれの研究成果の一部を紹介することによって、行動あるいは行動単位を情動的に評価し学習するシステムとしての側坐核の可能性を示したい。

1 側坐核の特徴

側坐核は大脳線条体の前腹側部に位置する神経核であり、その神経の発達的特徴[1]や解剖学的特徴[2]は、線条体と共通点が多く、線条体システムの一部と考えられる。一方で、特に側坐核のシェルとよばれる部位の神経細胞は、扁桃体より入力を受け、視床下部に直接軸索をのばすなど、いわゆる拡張扁桃体の発生的および解剖学的特徴も共有する[3]。これらのことから、側坐核には拡張扁桃体と背側線条体との移行部分としての機能が期待される。側坐核には扁桃体、海馬台をはじめとした辺縁系の線維以外に前頭前野、前頭眼窩、嗅内野などの皮質性線維、視床の背内側核、さらには脳幹のドーパミン、セロトニン、ノルアドレナリン作動性線維などが収斂する[4]。また、側坐核は上述したシェル部とコアと呼ばれる部位よりなる。シェルとコアは入

出力様式が異なる[3,4]。例えばラットの下辺縁(infralimbic)皮質は主にシェルに、前辺縁 (prelimbic) 皮質の背側部は主にコアに投射し、海馬台からの線維は主にシェルに投射する。側坐核は側坐核一線条体と腹側被蓋野一黒質緻密部を結ぶ大規模なスパイラルネットワークの起始部でもある。腹側被蓋野と黒質緻密部よりなる中脳ドパミン系は側坐核や線条体と双方向性の神経結合を形成していることは古くから知られている。Haberらはサルを用いた緻密な解剖学的研究によって、この双方向性結合には閉回路を成す成分と後背側に徐々に拡散していく開回路成分があることを示した[5] (図1)。このことは側坐核の活動が拡散し最終的には運動野の活動を制御する可能性を示している。さらに、彼らはこの大規模な双方向性の回路について興味深いモデルを提案している[5]。すなわち、閉回路を構成するネットワークでは側坐核-線条体の神経はドパミン神経を抑制的に制御し、開回路では局所介在神経を抑制することによる脱抑制的に制御するというモデルである。この真偽は今後の研究によるが、この大規模なネットワークの挙動を考える上で重要な提案となりうる。

同様に側坐核と深い関わりを持つ大規模なスパイラルネットワークが存在する[3,6]。側坐核シェルは、前頭前野の腹内側部より入力を受け取り、腹部淡蒼球を介して、視床内側核背部の内側に投射する。視床内側核背部の内側部の神経は前頭前野腹内側部に線維背外側部に出力し、この部位からは側坐核コアに投射がある。コアから派生する線維は腹部淡蒼球の別の部位に到達し、視床背内側に至る。さらに、これから派生する線維も、閉回路を形成しつつ[7]拡散し運動野に至る(図2)[6]。

2 側坐核の役割

解剖学的な側坐核の特徴は、いわゆる情動系と運動系の接点としての重要性を示している。一方で、その機能に関しては主に報酬の関係において議論されてきた[4]。例えば、側坐核は腹側被蓋野のドパミン神経より強い投射を受けるが、エンケファリンやコカインなどのシナプス間隙内のドパミン量を増大させる薬物を自己投与すると自己投与行動の頻度が増大する。また、自然報酬獲得のための接近行動が側坐核へのドパミン拮抗物質の投与やドパミンの枯渇によって減弱することも知られている。これらのことより、側坐核ドパミンシステムが何らかの報酬の知覚過程と深くかかわると考えられている。また、最近になって、腹側被蓋野のドパミン作動性神経の活動パターンはアクタクリティックモデルにおけるTDエラーシグナル[8]の挙動と酷似し、それが強化子(報酬)の予期誤差を表現している可能性が指摘されている[9]。また、Tranらはドパミンレセプターをノックアウトしたマウスを用いて、側坐核神経における報酬の予期信号の生成にドパミンシステムが重要な役割を果たしていることを明示している[10,11]。

Causinsらは、側坐核が行動負荷とその結果得られる報酬量のバランスに基づいた行動選択に関わることを示した[12]。変形のT迷路を用い、一方に行くとは何もすることなく少ない報酬が得られるが、他方に行くとは壁がありこれを乗り越えると大量の報酬を獲得できるというのが課題である[13]。

ラットはこの課題の意味を理解して、二つの選択肢での報酬量の差が十分に大きい場合あるいはそれに関する行動負荷が小さな場合壁を乗り越えることを選択するが、そうでない場合は行動負荷の小さな方を選択する。そして、側坐核を破壊した場合、ラットは行動負荷と報酬量の計算に基づいた行動選択をしなくなる。この実験の興味深い点は、側坐核が動物の内外にある複数の手掛かりを統合することによる多角的な行動の情動的評価とそれに基づいた行動選択に関与することを示した点である。側坐核は単に正の強化子による学習だけではなく、忌避的な負の強化子による学習にも関与することも報告されている[14]。

Cardinalらは、一方のレバーをおすと遅延期間なく少量の報酬は獲得でき、もう一つのレバーを押すと遅延期間があるものの大量の報酬が獲得できるという課題を用いて、遅延期間の効果に関連した側坐核コアの破壊効果を調べた[15]。その結果、遅延期間のある報酬獲得行動に対する嗜好性が大幅に減少し、動物が衝動的な行動を選択する傾向が増えることが示され、このことは遅延期間の伴う報酬の価値の減少として説明された。また、同様な実験が前頭前野内側や帯状回前部破壊でもなされたが影響はみられなかった。行為と報酬の相関を種々の遅延期間を越えて維持するという重要な機能にも側坐核が中心的な役割を担っていると考えられる。

3 側坐核神経活動の目視的特徴

1. 強制的な学習行動の停止と側坐核

最近、宮崎らは、繰り返し報酬を獲得しうる連続性の行動課題において、実験者によって突然報酬の提示が休止された場合やタスク内容が変更された場合に、側坐核シェルの神経活動が持続的に亢進されること、コア部ではこのような活動の亢進は殆ど見られないことを報告した[16]。ラットが学習し獲得した行動計画が機能しなくなった時に見られるこの活動は、ある種のエラーシグナルと解することができる。また、この活動は報酬獲得行動に随伴したものではなく、探索様行動中にも観測されたので、特定の行為と結果の関係を表現したエラーシグナルというより、巨視的な行動単位あるいはそれを貫く行動計画(ストラテジー)と獲得された報酬の関係を評価したものと予想された。

2. 計画された学習行動の停止と側坐核

古舘らはラット自身が自発的に報酬接近行動を停止した場合の側坐核神経の活動を調べた[17, 18]。この実験では、行動課題として八方迷路を用いた二つの課題が用いられた(図3)。一つは全アーム開放課題(all arms open task ; AAOT)であり、この場合8本のアーム先端に報酬を配置し全アームを開放した(全てのアームには独立して遠隔操作できるゲートが設置されている)。AAOTでは、ラットは一つの方向に巡回しつつアームを順序よく訪問し報酬を獲得するという行動戦略を獲得し、さらによく学習したラットは8本目アームの最終報酬を獲得した直後に突然行動を変更しゆっくりとした探索様行動を行う。これに対して、もう一つの課題であるランダム4アーム開放課題(random four arms open task ; RFOT)では、ランダムに選択された四つのアームを順序よく一方向性に訪問するという行

動傾向は変わらなかったものの、AAOTでみられた最終報酬獲得直後の明確な行動変容は殆ど観察されず徐々に変化した。すなわち、AAOTではラットの報酬獲得後の行動変容は学習され計画化されたものであり、RFOTでは明確な計画化はされていない。また、これらの課題では、報酬獲得後の神経活動と比較する目的で、アーム開放する前の計測期間を設定した。

側坐核神経活動の計測によって示されたことは、まず、側坐核神経の多くは(ゲート開放と最後の報酬獲得によって分割される)特定の課題期間特異的に強く活動することである。側坐核神経には図4で示した一つの課題期間に特異的な活動するもの以外に、二つの課題期間にまたがって活動するものがあり、考えうる6種類の全バリエーションがあった。Cardinalらが指摘した機能として遅延期間を越えた報酬の価値の維持があるが、複数の期間にまたがる活動はこの機能と関連するかもしれない。また、これらの活動以外にも、平均発火頻度に変化なくアーム訪問行動に随伴した発火を示すタイプの神経も見られた。従って、側坐核神経は特定の行為に随伴するものだけでなく、特定の巨視的な行動単位にも随伴することを示すとともに、それぞれの期間あるいは行動単位

はこれらの活動の組合せとしてコードされている可能性がある(図4)。

行動期間依存的な活動を行う神経の発現頻度をAAOTとRFOTで比較すると、AAOTでの発現頻度がコアではRFOTよりも高くシェルでは逆に低くなっており、この違いは特にアーム開放以降の期間に特異性をもつタイプで顕著であった(図5)。AAOTとRFOTでの行動的な違いはアーム開放以降の行動変化が明確に計画されているか否かにあったので、行動の計画化は側坐核コア神経の行動期間依存的な活動の分化を促し、シェルでは結小させる作用をもつと考えられた(図6)。

3. シェルにおける情動反応の統合と行動の評価

古館らが示したシェルの挙動は、宮崎らが示したものとよく一致する。すなわち、期待される報酬の予測が曖昧で予期誤差が大きい場合、その結果は主にシェルの活動に反映されることを示唆している。また、実験の設定として報酬が獲得できない二つの期間(アーム開放前と最終報酬獲得後)が設けられているが、これらの期間に特異性を示す神経細胞の組み合わせは異なっていた。このことは、シェルの活動は多様な観点の予期誤差あるいはそれぞれの状況(例えば、どうしても報酬を取りに行けない、取りに行ってもなかった)で起こる複雑な情動的反応を統合した各行動(単位)の情動的評価を表現している可能性を示す。

シェルやコアの内部の入力線維の分布は不均一であり、それらは様々な入力様式をもつ性質の異なる細胞クラスターを内包していると考えられる[19]。これによって、Groenewegenら[18]は、多様な神経群による細胞集団の生成が側坐核でなされているとの見解を示したが、古館らの実験はその見解を支持している。

4. 側坐核コアにおける行動アウトラインの生成

行動が計画化され報酬の期待値予測が的確な場合、コアの活動が完進した。このことは、報酬価の時間的変化パターンの獲得あるいはそれに基づく行動の計画化に

コアが関与することを示している。また、コアで計測された多様な活動パターンは基本的にシェルのパターンとよく似ていたため、シェルの活動の起源となる神経活動パターンを学習した結果あるいはシェル自身の活動を学習した結果とも予想できる。シェルとコアには直接的な出力関係はないが前述したスパイラルネットワークはこれを可能にする。そして、このことは興味深い仮説を導く。すなわち、動物は自身の情動活動の時間変化を学習することによって行動計画のアウトラインを作り出している可能性である。

この情動的活動にはCausinsら[12]が示した行動負荷(疲労感?)など動物自身が行動の結果作り出す内部状態も含まれているので、行動の最適化あるいは自動化を起こす重要な要因となりうる。実際、線条体は行動の順応の過程に深く係ることが知られている[20]。彦坂らは、行動の順応が進行すると線条体の前部から後部に不活性化感受性部位が移動することを報告したが[21]、このウェーブは実際には側坐核シェル部から始まっている可能性もある。

古館らによって用いられた行動課題(AAOT)は動物自身が報酬獲得行動の開始と終了を設定するという興味深いものである(この課題ではラットが開始アームを選択して初めて終了アームが定義されるが、ラットは開始アームを固定しない)。

このような全く自発的な行動における計画の生成メカニズムに関しての神経活動の知見はこれまで殆どなかった。これは多くの場合で動物の内部状態と神経活動の関係を確定しづらいという事情に起因する。今後、動物の主體的な判断や計画生成に関する生理学的背景をあきらかにするには新たな行動探題を導入するとともに、突発的に起こる神経活動を評価する方法論を確立する必要がある。

参考文献

- 1) Bayer S, Altman: Prog Neurobiol 29:57-106, 1987
- 2) Zahm DS, Brog JS: Neurosci 50: 721-767, 1992
- 3) Heimer L, Zahm DS, Alheid GF: Rat nervous system 2nd edition, pp 579-628, Academic Press, USA, 1995
- 4) 小野武年, 田村了以: 生体の科学55: 50-59, 2004
- 5) Haber SN, Fudge JL, McFarland NR: J Neurosci 20: 2369-2382, 2000
- 6) McFarland NR, Haber SN: J Neurosci 15: 8117-8132, 2002
- 7) Alexander GE, DeLong MR, Stricj PL: Annu Rev Neurosci 9: 357-381, 1986
- 8) Barto AG: Model of information processing in the basal ganglia, pp 215-232, MIT press, Cambridge, 1995
- 9) Schultz W: J Neurophysiol 80:1-27, 1998
- 10) Tran AH, Tamura R, Uwano T et al: Proc Natl Acad Sci USA 99: 8986-8991, 2002
- H) Tran AH, Tamura R, Uwano T et al: Cognition and emotion in the brain, pp 463-508, Elsevier, Amsterdam, 2003
- 12) Causins MS, Atherton A, Turner L et al: Behav Brain Res 74: 189-197, 1996
- 13) Causins MS, Salamone JD: Pharmacol Biochem Behav 49: 85-91, 1994

- 14) Haralambous T, Westbook RF: Behav neurosci 113:925-940,1999
- 15) Cardinal RN, Pennicott DR, Sugathapala CL et al : Science 292 : 2499-2501, 2001
- 16) Miyazaki WK, Miyazaki K, Matsumoto G, Kimura T : Abstract for SFN meeting, 2002
- 17) Furudate H et al : Abstract for SFN meeting, 2004
- 18) 木村哲也：生体の科学56: 32-38, 2005
- 19) Groenewegen HJ, Wrihr CI, Beijer AVJ, Voorn P: ANN NY Acad Sci 877 : 49-63,1999
- 20) Hikosaka O, Nakahara H, Rand MK et al: TINS 22 : 464-471, 1999
- 21) Miyachi S, Hikosaka O, Miyashita K et al: Exp Brain Res: 1997

図の説明

図1 側坐核の形態上の特徴を示す模式図

側坐核は線条体の前腹端に接する神経核であり、シェルとコアに分かれる。シェルは脳幹ドパミン系(腹側被蓋野, 黒質)との間に形成される大規模なスパイラルネットワークの起点でもある。(文献5より引用)

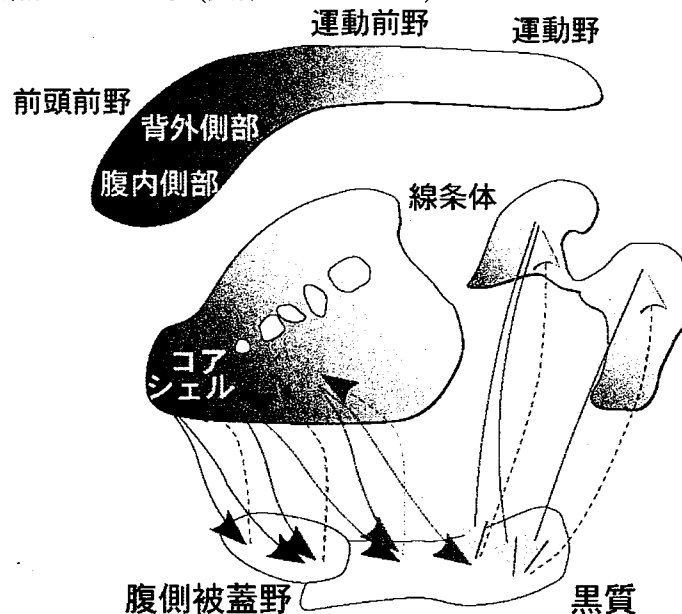


図2 大脳皮質—大脳基底核—視床ループの模式図

大脳皮質—大脳基底核—視床よりなる大規模なループが存在する。この回帰性回路には様々な部位での線維の発散が考えうる。MCFarlandとHaberは視床→大脳皮質問での発散があり、これによるスパイラル性のネットワークとなっていることを示している。M: 運動野, PrM: 運動前野, PF: 前頭前野, S: シェル, C: コア, Str: 線条体, MD: 視床背内側核, VA: 視床腹前側核, VL: 視床腹外側核。(文献6より引用)

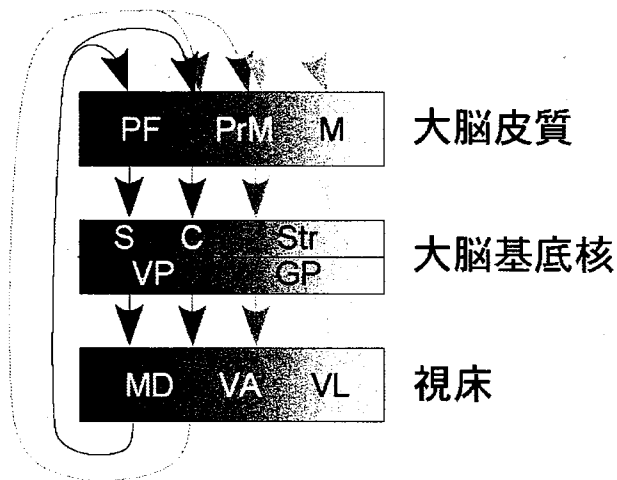


図3 AAOT(上段)とRFOT(下段)における実際のラットの行動軌跡(各迷路模式図上のトレース)と行動の時間的変化を示した模式図(下のバー)

AAOTでは連続的な報酬接近行動がみられ(中のトレース;バーにおける黒示した期間),最終報酬獲得後,探索様行動に切り替わる(右のトレース,バー中の白で示した期間)。一方,RFOTではこのような明確な変化は観察されず,最終獲得後の行動(中のトレース)は前の行動(右のトレース)と質的によく似ていた。左のトレースはアーム開放前の探索様行動の軌跡。

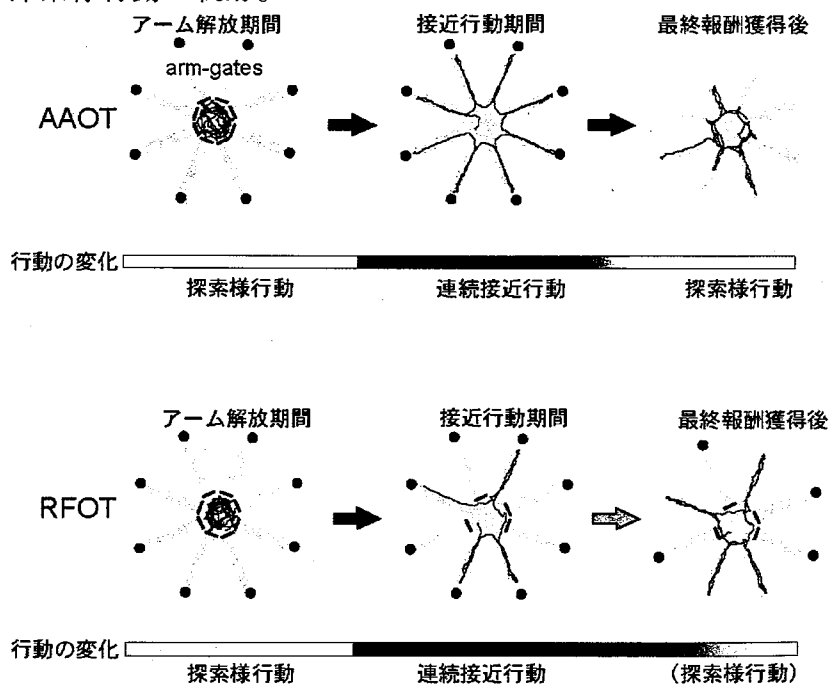


図4 AAOT遂行時に記録されたコア神経の活動(黒のバー)とラットの行動(灰色の線)

神経活動は各領域に挿入されたテトロード電極より記録され、クラスタカッティングにより分離された。表示は333 ms 間のスパイク頻度の移動平均(33 ms ステップ)である。一方、ラットの迷路上の位置は迷路上部に設置したカメラよりのビデオシグナルをもとに33 ms ごとに算出し、神経活動と共に記録した。図でのラット位置は実際の記録より算出した迷路中心からの距離によってプロットしてある。詳しくは本文参照。

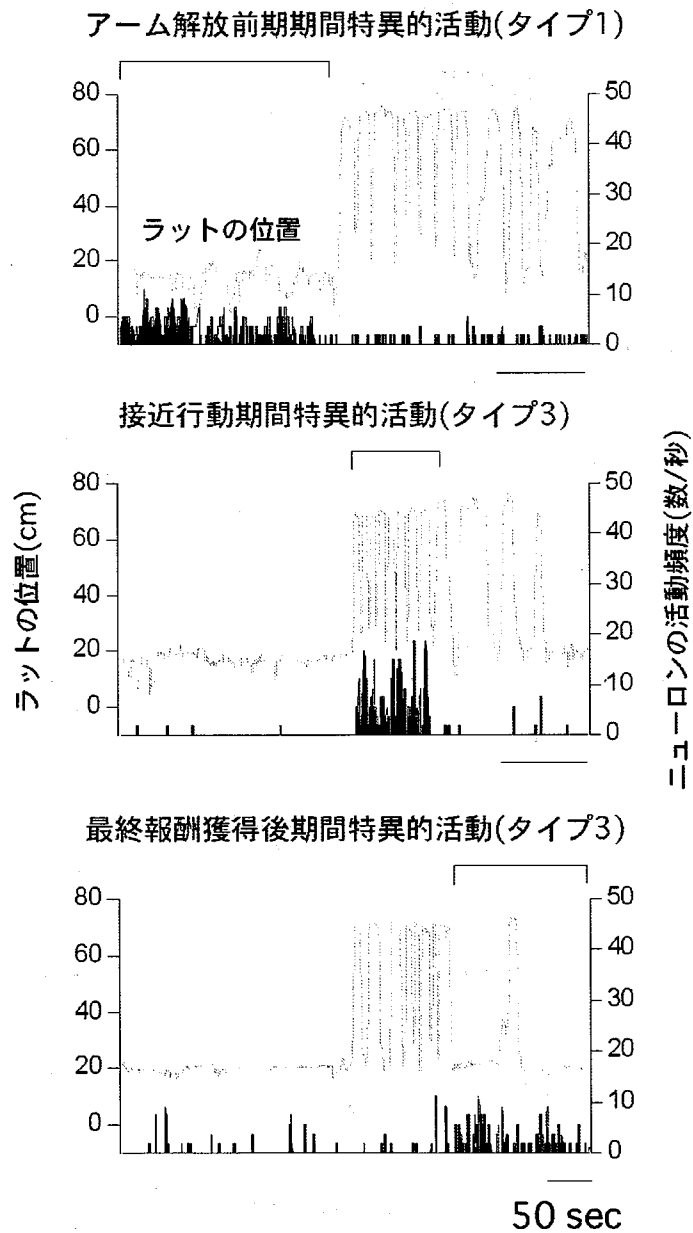


図5 統計的手法によって分類されたタイプ1-6の課題期間依存性神経の期間ごとの活動を示す模式図

各ボックス内の六つの方形の濃淡は各タイプのポピュレーションサイズと発火状態 (0か1) の乗算結果を示している (AAOT遂行時に記録されたコア神経)。各課題期間にはそれぞれ特徴の異なる活動の組み合わせをみることができる。

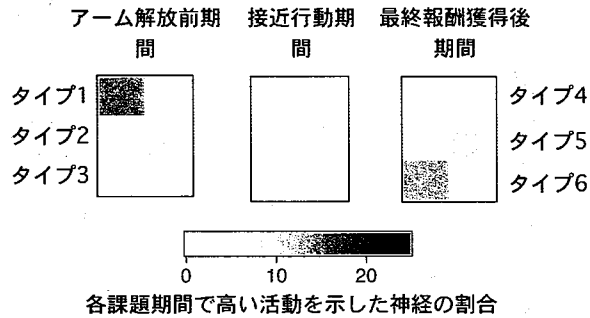


図6 AAOTとRFOTの間の神経活動の違い

それぞれの円グラフ黒い部分は課題期間依存性神経の割合を示す。明確な行動計画があるAAOTでは、コアに多くの課題期間依存性活動が観察されたが(左上のグラフ),計画が曖昧なRFOTではより少ない依存性活動しか計測されなかった(左下のグラフ)。逆にシェル部では、RFOTでの依存性活動の割合がAAOTに比べて高い傾向を示した(右上と右下のグラフ)。

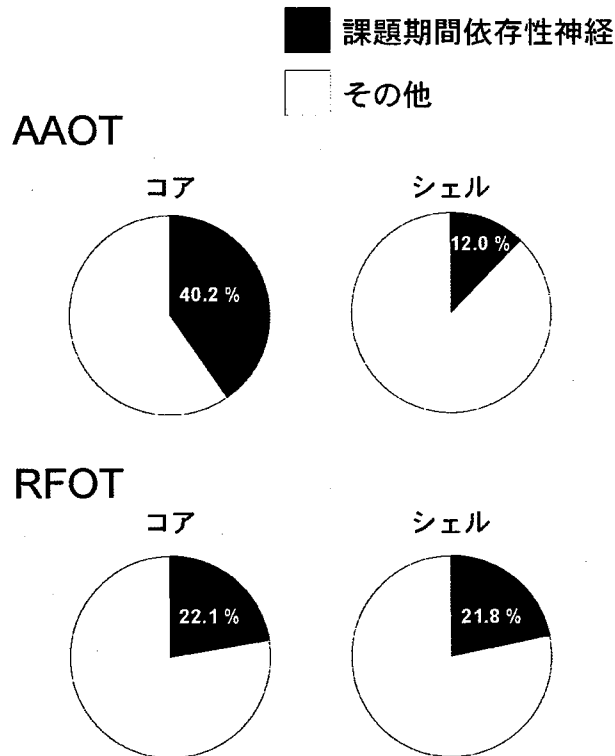


図7 各学習過程で想定される側坐核の課題期間依存性神経の分布を示す模式図
宮崎らと古館らの結果を要約したもの。

