

報道関係者各位

国立大学法人 筑波大学

関西学院大学

国立大学法人 京都大学

## 負の経験から学ぶ脳のメカニズムを発見 ～嫌なことを避ける学習のために 2 つの脳領域が役割を分担～

### 研究成果のポイント

1. 嫌なことを避ける学習のために、2つの脳領域が役割分担していることを発見しました
2. 外側手綱核という領域は嫌なことが起こったことをいち早く検出しており、前部帯状皮質という領域は現在ばかりでなく過去の嫌な経験を記憶して、将来の行動を適切に変えることに関わっていました
3. 今回の成果は、脳が学習するメカニズムを理解することに加え、学習の障害に関わる神経基盤を解明することにも繋がるものと期待されます

国立大学法人筑波大学(以下筑波大学)の川合隆嗣研究員(前関西学院大学大学院生)と筑波大学医学医療系の松本正幸教授、関西学院大学の佐藤暢哉教授、京都大学霊長類研究所の高田昌彦教授らは、動物が嫌なことを避ける学習をしているときに、2つの脳領域が役割を分担して活動していることを発見しました。

研究グループは、今回、嫌なことを避ける学習に関わる脳のはたらきを明らかにするために、認知機能が発達したマカク属のサルに学習課題を訓練し、そのときの脳活動を記録しました。その際、嫌なことが起こったときに強く活動することが知られている、外側手綱核<sup>※1</sup>と前部帯状皮質<sup>※2</sup>と呼ばれる2つの脳領域の活動に着目しました。実験の結果、外側手綱核は嫌なことが起こったことをいち早く知らせるような役割を示しました。一方、前部帯状皮質は現在や過去に起こった嫌な経験を記憶して、将来の行動を適切に変えるような役割を示しました。

今回の発見は、脳が嫌なことから学習するメカニズムの理解を深めるばかりでなく、学習の障害の原因となる神経基盤解明にも繋がるものと期待されます。

本研究の成果は、2015年10月15日(日本時間16日午前1時)に米国の科学雑誌「Neuron」にオンライン公開されました。

\* 本研究は、内閣府が助成する最先端・次世代研究開発支援プログラム(研究期間:平成22~25年度)によって実施されました。

### 研究の背景

私たちは、お金を失ったり、怒られたり、期待していた報酬がもらえなかったりすると、嫌だと感じます。もし、ある行動をした結果、嫌なことが起こったら、次はその行動を避けるように学習しなければなりません。先行研究によって、嫌なことが起こったときには、脳内の複数の領域が強く活動することが知られています。ところが、そうした複数の脳領域がどのように協調して嫌なことを避ける学習を実現しているのかは、明らかではありません。この問題に取り組む

ために、今回、研究グループは外側手綱核と前部帯状皮質という脳領域に着目しました(図1)。これら2つの脳領域は、解剖学的に直接/間接的に相互に連絡してループ回路を形成していることから、互いに情報をやり取りして機能しているものと考えられます。実際に、これら2領域の神経細胞は、共に嫌なことに対して強い興奮性の活動を示します。本研究では、この外側手綱核と前部帯状皮質の興奮性の活動が、嫌なことを避ける学習においてそれぞれどのような役割を分担しているかを調べました。

## 研究内容と成果

上記の問題に取り組むために、研究グループは、認知機能が発達したマカク属のサルを被験動物として、外側手綱核と前部帯状皮質の神経細胞活動を記録する実験を行ないました。まず、サルに逆転学習課題を訓練しました(図2A)。この課題において、サルは嫌な経験に基づいて、それを避けるように学習する必要がありました。この課題では、サルが見ているパソコンモニターに2つのターゲットが呈示されます。サルは、目を動かすことによって、自分の好きな方のターゲットを選ぶことができます。一方のターゲットを選択すると50%の確率で報酬としてリンゴジュースが与えられますが、もう一方のターゲットを選択しても報酬は与えられません。50%の確率で報酬をもたらすターゲットの位置は、サルにはわからないタイミングで左右の位置が入れ替わります。

この課題においてサルは、報酬をもたらすターゲットの位置が入れ替わるたびに、そのターゲットを選ぶように、選択を適応的に変化させました。すなわち、一方のターゲットを選択しても報酬が得られない嫌な試行が長く続くと、そのターゲットを避けて、次の試行で選択するターゲットの位置を切り替えました。この様子を図で説明します(図2B)。報酬が得られるターゲットの位置が入れ替わってからのサルの行動に着目してください(図中央)。はじめサルは前回報酬が得られた左側のターゲットを選択し続けています。しかし、左を選ぶことで繰り返し無報酬を経験すると、最終的に選択を右に切り替えています。ここで重要なことは、同じ無報酬(嫌な経験)でも、次の試行でそれを避けるように選択を切り替える場合と、切り替えない場合の2通りがあるということです。また、サルは無報酬が繰り返されたときに選択を切り替えていることから、選択切り替えの決定には過去の無報酬の経験が重要であることがわかります。そこで、脳の活動は、この選択切り替えと過去の無報酬の経験とどのように関係するかが問題となります。

研究グループは、この課題を行なっているサルの外側手綱核と前部帯状皮質の神経細胞から活動を記録しました。その結果、外側手綱核と前部帯状皮質の多くの神経細胞が、報酬が得られなかったとき(すなわち、嫌なことが起こったとき)に強い興奮性の活動を示しました。こうした興奮性の活動は、外側手綱核のほうが早いタイミングで生じていました。特に重要な点は、前部帯状皮質の興奮性の活動が、サルの将来の選択を予測するような振る舞いを見せたことです。すなわち、前部帯状皮質の嫌なことに対する活動が大きく変化した場合に、サルはそれまで選んでいたターゲットを避けて、次の試行でもう一方のターゲットを選ぶように行動を切り替えました(図3)。加えて、前部帯状皮質の神経細胞は、嫌なことを繰り返し経験するたびに興奮の程度を段階的に変化させました。これは、前部帯状皮質が過去の嫌な経験を記憶していることを意味します(図4)。一方、外側手綱核ではサルの選択や過去の嫌な経験を反映するような活動は見られず、毎回同じ強さで活動する様子が観察されました。以上の結果から、外側手綱核は嫌なことが起こったことをいち早く検出しているのに対し、前部帯状皮質は現在ばかりでなく過去の嫌な経験を記憶して、将来の行動を適切に変えることに関わっていると考えられます。

## 今後の展開

本研究では、嫌なことを避けるときに、脳内の2つの領域が互いに異なる役割を果たしていることを新たに発見しました。こうした発見は、嫌なことから学習する脳のメカニズムについての理解を深めるばかりでなく、学習の障害の原因となる神経基盤理解にも繋がるものと期待されます。また、嫌なことを避ける学習に関わる脳領域は、外側手綱核と前部帯状皮質以外にも複数存在します。今後は、それらの領域の役割分担を明らかにしていくことによって、嫌なことを避ける脳のはたらきの全体像を解明していくことが求められます。

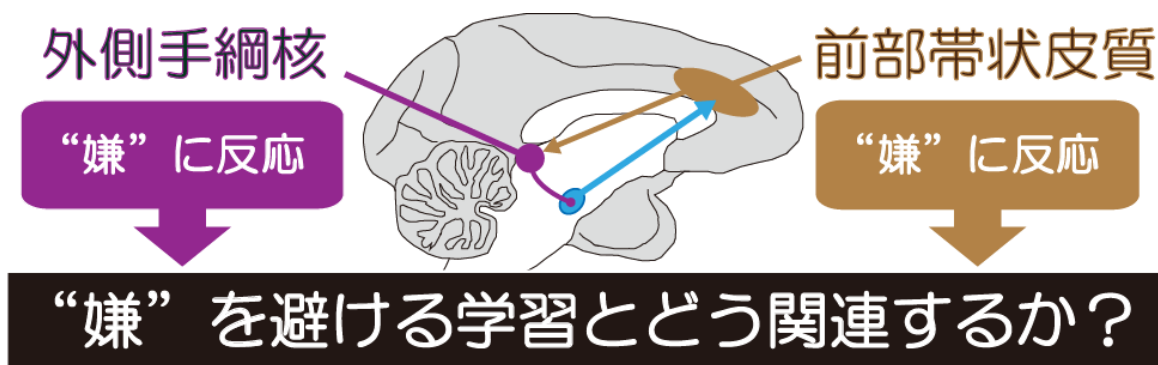


図1 脳領域の位置と研究課題

図はサルの脳の内側を横から見たもの。右が前側で、左が後側。外側手綱核は脳の深部に位置する神経核で、前部帯状皮質は大脳の前方部「前頭葉」の内側に位置する領域です。

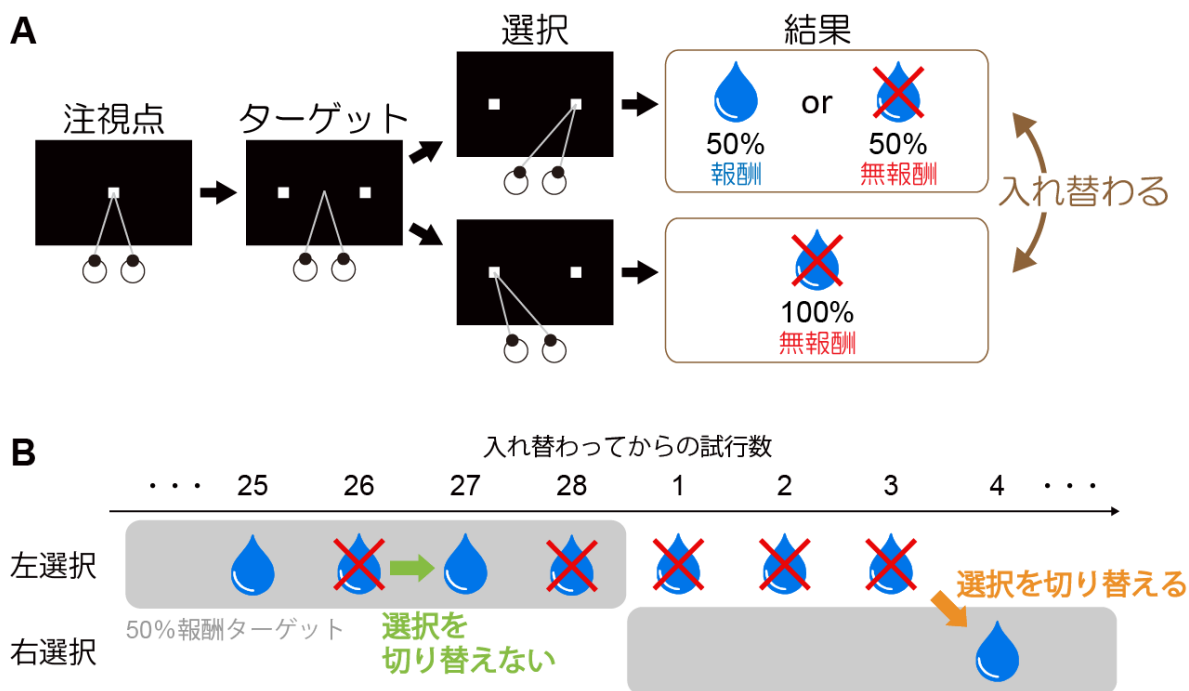
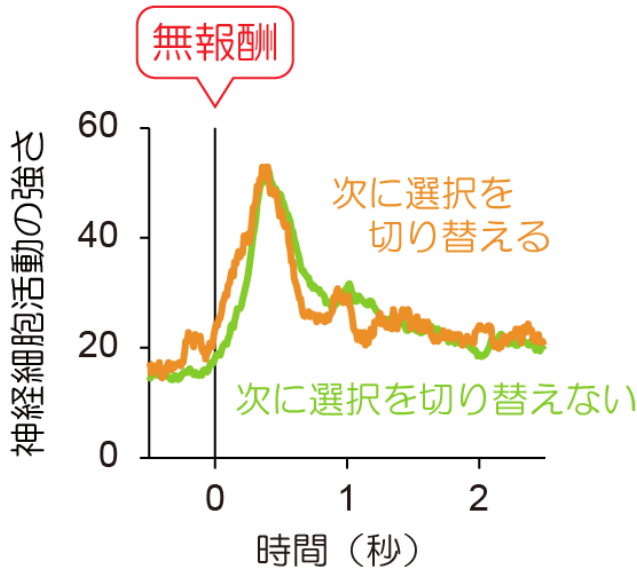


図2 逆転学習課題

A 一試行の流れ。サルが注視点を一定時間見ると、両脇にターゲットが呈示されます。どちらか一方のターゲットを目で見て選択すれば 50%の確率で報酬が得られますが、もう一方を選んでも報酬は得られません。報酬が得られるターゲットの位置はサルにはわからないタイミングで入れ替わります。サルはこの課題を一日あたり数百試行行ないます。

B サルの行動の典型例。サルが選んだターゲットの位置とその結果(報酬 or 無報酬)を表しています。左選択/右選択はサルが選んだターゲットの位置を指します。水滴は報酬が得られたことを表し、×印が付いたものは報酬が得られなかったことを表します。図の横軸は 50%で報酬が得られるターゲットの位置が入れ替わってからの試行数を指します。

## 外側手綱核



## 前部帯状皮質

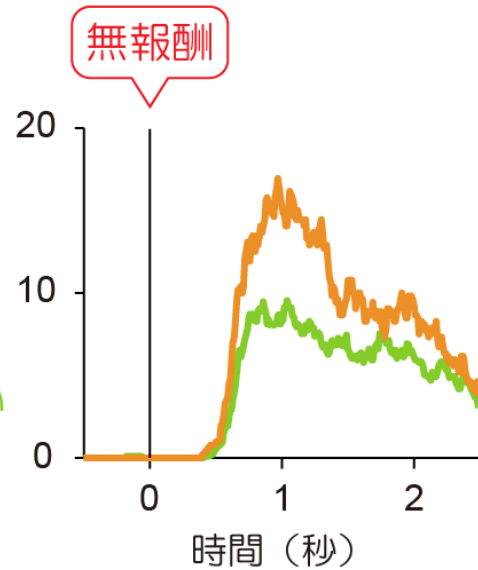
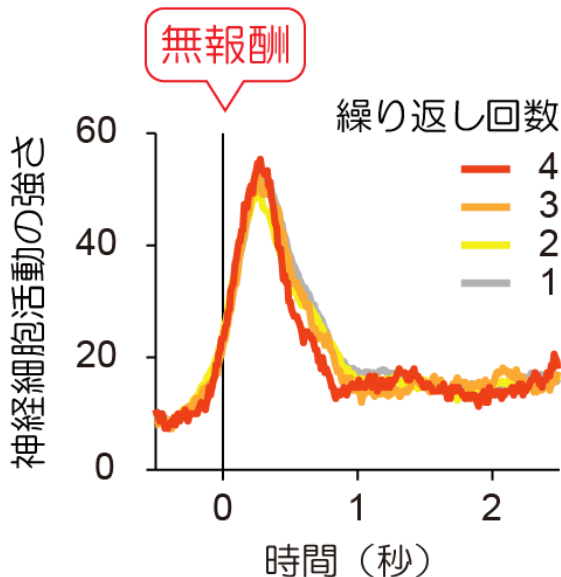


図3 選択の切り替えに関する外側手綱核と前部帯状皮質の神経細胞活動の例

左が外側手綱核、右が前部帯状皮質で記録された神経細胞の活動例です。図の縦軸は神経細胞活動の強さを表しており、値が大きいほどその活動が強いことを表します。横軸は時間の経過を表しており、0 秒の時点でサルが無報酬を経験したことを示します。オレンジ色の波形はサルが次に選択を切り替える場合の無報酬に対する活動を表し、緑色の波形はサルが次に選択を切り替えない場合の無報酬に対する活動を表します。外側手綱核はその2つの場合で活動に差が見られないのに対し、前部帯状皮質では次に選択を切り替える場合により強い活動が見られていることに注目してください。

## 外側手綱核



## 前部帯状皮質

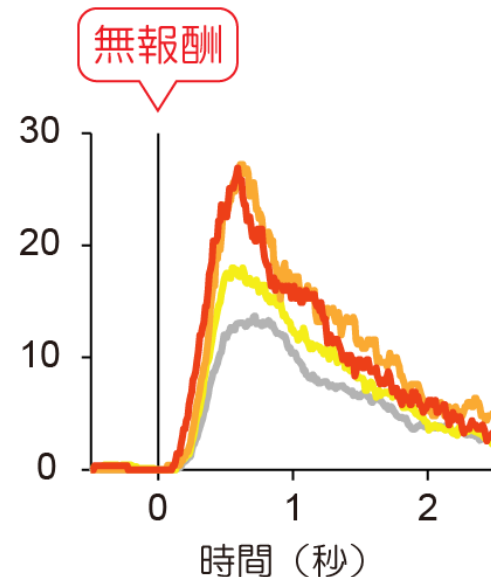


図4 過去の無報酬の繰り返しに関する外側手綱核と前部帯状皮質の神経細胞活動の例

左が外側手綱核、右が前部帯状皮質で記録された神経細胞の活動例です。波形の色は無報酬の繰り返し回数を表しています。色が赤くなるにしたがって、サルが経験した無報酬の繰り返し回数が増えていることを示しています。外側手綱核はサルが無報酬を繰り返し経験しても常に同じ強さで活動しているのに対し、前部帯状皮質では無報酬の繰り返しに応じて活動が増大している点に注目してください。

## 用語解説

注1) 外側手綱核(がいそくたづなかく)

手綱核は、構造が馬の手綱のように見える神経核で、脳の深部に一対存在する。魚類から霊長類までほぼすべての脊椎動物の脳に存在する進化的に古い構造体として知られる。形態学的、解剖学的な特徴から、外側手綱核と内側手綱核に大別できる。近年の研究によって、外側手綱核の神経細胞が、期待していた報酬が得られないといった嫌悪的な出来事に対して強い興奮性の活動を示すことが明らかとなった。

注2) 前部帯状皮質(ぜんぶたいじょうひしつ)

霊長類でよく発達した前頭葉の内側部に位置する広範な領域を指す。いわゆる大脳辺縁系に属し、感情や学習、記憶に関係するとされる。外側手綱核と同様に、嫌悪的な出来事が生じた際に特異的に活動することで知られる。

## 掲載論文

【題名】 Roles of the lateral habenula and anterior cingulate cortex in negative outcome monitoring and behavioral adjustment in nonhuman primates

【著者名】 Takashi Kawai, Hiroshi Yamada, Nobuya Sato, Masahiko Takada, Masayuki Matsumoto

【掲載誌】 *Neuron*, 2015, DOI: 10.1016/j.neuron.2015.09.030

## 問合わせ先

氏名 松本 正幸(まつもと まさゆき)

筑波大学医学医療系 教授