

## 脳が報酬価値を効果的にモニターする仕組みを解明 ～ドーパミンニューロンの二つの活動モードが切り替わる～

あなたの行きつけのバーで、バーテンダーがあなたのグラスにカクテルを注いでいる場面を想像してみてください。カクテルの量が徐々に増加していきます。カクテルがグラスを満たすまで注がれるとうれしい気持ちになりませんか？ これは、徐々に増加していくカクテルの量（つまりカクテルの価値）を、報酬系と呼ばれる脳の領域がモニターしているからだと考えられます。

ただ、報酬系の中核であるドーパミンニューロンは、持続時間が数百ミリ秒しかない一過性の神経活動によって報酬価値をモニターすると言われており、このような短時間の神経活動では持続的に増加するカクテルの価値をモニターすることはできません。

では、どのようなメカニズムが脳の中で働いているのでしょうか。本研究では、ドーパミンニューロンが、その活動を“一過性モード”と“持続性モード”の間で柔軟に切り替えることにより、持続的に変動する価値であっても効果的にモニターする機能を持つことを、サルの実験で明らかにしました。

実験では、ヒトに近縁で類似の脳構造を持つマカク属のサル（ニホンザル）に対し、これから得られる液体報酬の量を画面上に提示し、その際のドーパミンニューロンの活動を記録しました。提示する報酬量は、カクテルの例のように徐々に増加する条件、徐々に減少する条件、時間変化しない条件の三つに分けました。報酬量が時間変化しない条件では、ドーパミンニューロンは400ミリ秒程度の一過性の活動で報酬量をモニターしていました。一方、報酬量が時間とともに増加する条件では、一過性の活動が消失し、報酬量が増加する間はドーパミンニューロンの活動が持続的に増加し続けました。時間とともに減少する条件では、報酬量が減少する間は活動が持続的に減少し続けました。本研究で得られた結果から、ドーパミンニューロンは二つの活動モードを柔軟に切り替えることによって、どのような条件下でも効果的に報酬価値をモニターすることができると考えられます。

### 研究代表者

筑波大学医学医療系

松本 正幸 教授

## 研究の背景

あなたの行きつけのバーで、バーテンダーがあなたのグラスにカクテルを注いでいる場面を想像してみてください。カクテルの量が徐々に増加していきます。カクテルがグラスを満たすまで注がれるとうれしい気持ちになりませんか？ これは、徐々に増加していくカクテルの量（つまりカクテルの価値）を、報酬系と呼ばれる脳の領域がモニターしているからだと考えられます。特に報酬系の中枢であるドーパミンニューロン<sup>注1</sup>は、大きな価値の報酬が提示されると一過性に神経活動を上昇させ、小さな価値しかない報酬が提示されると一過性に活動を減少させることによって報酬価値をモニターしていると考えられてきました。ただ、このような一過性の神経活動の上昇・減少は数百ミリ秒の持続時間しかなく、持続的に増加するカクテルの価値をモニターすることはできません。脳がどのようにして時間とともに変化する報酬価値をモニターしているのかは謎でした。

## 研究内容と成果

本研究では、ヒトに近縁で類似の脳構造を持つマカク属のサル<sup>注2</sup>に、これから得られる液体報酬の量を画面上に提示し、その際のドーパミンニューロンの活動を記録しました（図 A）。画面に提示する報酬量は、カクテルの例のように徐々に増加する条件、徐々に減少する条件、時間変化しない条件の三つの場合に分けて活動を記録しました。

報酬量が時間変化しない条件では、先行研究で見られたように、大きな報酬量が提示されるとドーパミンニューロンは 400 ミリ秒程度一過性に活動を上昇させ、小さな報酬量が提示されると一過性に活動を減少させて報酬量をモニターしていることが観察されました（図 D）。一方、報酬量が時間とともに増加する条件では、一過性の活動が消失して、報酬量が増加する間は持続的にその活動が増加し続けました（図 B）。報酬量が時間とともに減少する条件では、報酬量が減少する間は持続的に活動が減少し続けました（図 C）。また、先行研究は、ドーパミンニューロンが“burst モード”と呼ばれる神経インパルス<sup>注3</sup>の連続発射によって報酬価値をモニターしていることを報告していますが、本研究が見出した持続的な活動変化は神経インパルスの逐次発射（non-burst モード）によって実現されていました。ドーパミンニューロンの burst モードと non-burst モードは異なるメカニズムによって制御されることが知られています。本研究で得られた結果から、ドーパミンニューロンは二つの活動モードを柔軟に切り替えることによって、どのような条件下でも効果的に報酬価値をモニターすることができると考えられます。

## 今後の展開

ドーパミン神経系の異常はさまざまな精神・神経疾患に関係することが知られています。今後は、うつ病など脳が快いと感じる情動が消失する疾患のモデル動物でドーパミンニューロンの神経活動を記録し、本研究が明らかにした報酬価値をモニターする仕組みにどのような異常が生じているのか解析します。これらの研究成果は、意欲障害の新しい診断法や治療ターゲットの同定につながると期待されます。

**A** 緑の領域が得られる液体報酬量を表す

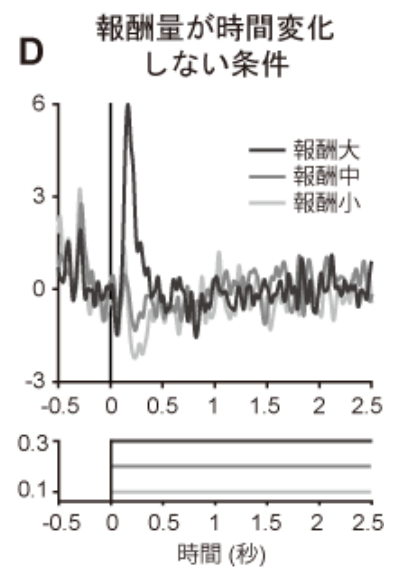
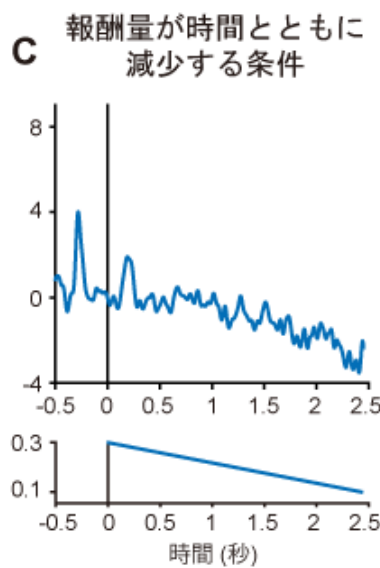
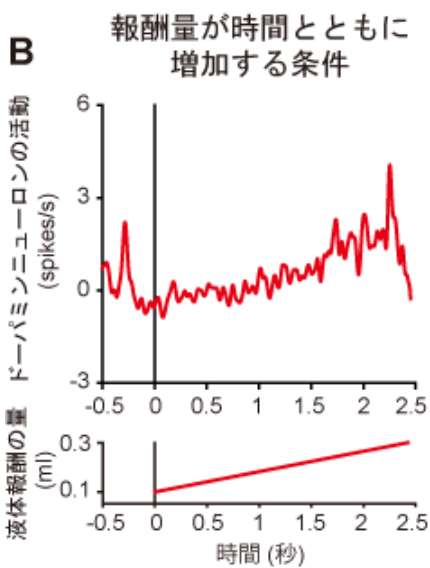
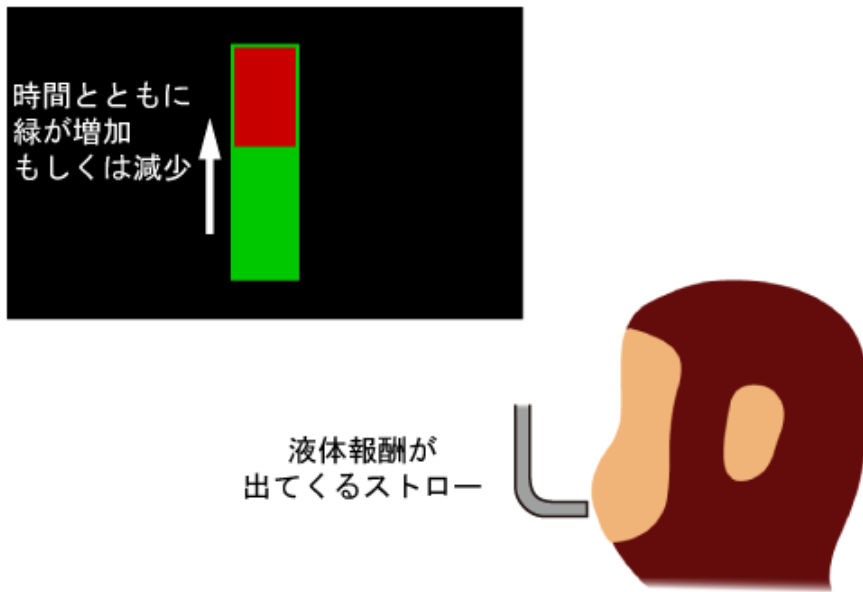


図 実験の様子と結果

(A)実験室の様子。サルが画面の前に座っており、画面上に緑と赤の領域を持つ長方形が提示される。緑の領域が得られる液体報酬量を表している。報酬量が時間とともに増加する条件では緑の領域が徐々に増加し、報酬量が時間とともに減少する条件では緑の領域が徐々に減少する。報酬量が時間変化しない条件では緑の領域は変化しない。最後にサルが加えているストローから液体報酬が与えられる。(B)報酬量が時間とともに増加する条件でのドーパミンニューロンの活動。下の図は提示された液体報酬量の時間変化。(C)報酬量が時間とともに減少する条件でのドーパミンニューロンの活動。(D) 報酬量が時間変化しない条件でのドーパミンニューロンの活動。

## 用語解説

### 注1) ドーパミンニューロン

いわゆる快楽物質として知られているドーパミンを神経伝達物質として使用するニューロン。その異常は、注意欠陥多動性障害や統合失調症、うつ病、パーキンソン病など、様々な精神・神経疾患と関係している。

### 注2) マカク属のサル

サルのグループの一つである旧世界ザルの中で、ニホンザルやアカゲザルなどを含む属。

### 注3) 神経インパルス

活動電位とも呼ばれる神経細胞の電氣的な活動。Burst モードでは、神経インパルスが 80 ミリ秒以下の短い間隔で連続的に生じる。Non-burst モードではそれより長い間隔で生じる。

## 研究資金

本研究は、JST 戦略的創造研究推進事業 (CREST)、科研費・新学術領域研究(人工知能と脳科学の対照と融合)の一環として実施されました。

## 掲載論文

【題名】 Tonic firing mode of midbrain dopamine neurons continuously tracks reward values changing moment-by-moment

(中脳ドーパミンニューロンの持続発火モードが時々刻々と変化する報酬価値をモニターする)

【著者名】 Yawei Wang, Osamu Toyoshima, Jun Kunimatsu, Hiroshi Yamada, Masayuki Matsumoto

【掲載誌】 eLife

【掲載日】 2021年3月10日

【DOI】 10.7554/eLife.63166

## 問合わせ先

【研究に関すること】

松本 正幸 (まつもと まさゆき)

筑波大学医学医療系 教授

URL: <http://www.md.tsukuba.ac.jp/basic-med/cog-neurosci/index.html>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報室

TEL: 029-853-2040

E-mail: [kohositu@un.tsukuba.ac.jp](mailto:kohositu@un.tsukuba.ac.jp)