

平成 23 年度 博士後期課程学位論文要旨

学位論文題名 (注: 学位論文題名が欧文の場合は和訳をつけること)

Roles of locus coeruleus-noradrenaline system in decision-making

(意思決定における青斑核ノルアドレナリン神経の役割)

学位の種類: 博士 (学術)

人間健康科学研究科 博士後期課程 人間健康科学専攻 ヘルスポモーションサイエンス学域

学修番号:

氏名: 雨宮 誠一郎

(指導教員名: 北 一郎)

注: 1,000 字程度 (欧文の場合 300 ワード程度) で、本様式 1 枚 (A4 版) に収めること

【背景と目的】

意思決定は、(1)「各選択肢の価値の探索」、(2)「行動の決定と実行」、(3)「結果の評価」の 3 つの過程から成り、状況に応じた最適な意思決定を行うためにはそれぞれの過程における適切な調節が必要である (Ernst 2005)。これまでの報告から、行動の価値評価や実行には、注意、新奇性探索行動、ワーキングメモリ、記憶の想起などの機能が重要であり、これらの機能は青斑核ノルアドレナリン神経系によって調節されていることが示唆されてきた (Berridge 2003)。このことは、“最適な選択肢の探索”から“行動の決定・実行”に至る過程 (上記の(1)~(2)の過程) に青斑核ノルアドレナリン神経系が関与することを示唆しているが、それらの過程をどのように調節しているのかは未だ不明である。そこで、本研究では、意思決定過程における青斑核ノルアドレナリン神経系の役割を検討することを目的とし、以下の 4 実験を行い検討した。

【実験 1: 背景音が青斑核の神経活動及び意思決定に及ぼす影響】

実験 1 では、青斑核ノルアドレナリン神経系を賦活させるために音刺激を用い、迷路課題における意思決定に対する影響について検討した。実験では、T 型多分岐迷路装置を用いた行動選択課題をラットに行わせ、その課題中 (20 試行) に背景音を提示し、青斑核の神経活動と課題成績 (エラー回数およびゴール到達までの所要時間) に及ぼす影響について検討した。青斑核の神経活動は、c-Fos 蛋白発現により評価した。その結果、中程度音量の背景音の提示により、青斑核の神経活動の亢進および課題成績の向上が観察され、青斑核ノルアドレナリン神経系が意思決定に関与している可能性が示唆された。

【実験 2: 難易度が異なる選択課題における青斑核ノルアドレナリン神経活動と意思決定の関係】

先行研究より、最適な選択肢が不確かな状況下では、青斑核ノルアドレナリン神経系の活動が亢進することが示唆されている (Dalley 2001)。そこで実験 2 では、難易度 (不確かさ) の異なる選択条件における青斑核ノルアドレナリン神経系の活動と意思決定に関連する行動指標との関係について検討した。実験では、T 型分岐迷路装置による 2 選択肢行動選択課題をラットに行わせた。課題の難易度は選択肢間の報酬量差を変えることで設定した (各条件における両選択肢の実験用餌ペレットの数; 0 粒と 4 粒、1 粒と 3 粒、2 粒と 2 粒)。迷路試験は 40 試行実施した。青斑核ノルアドレナリン神経活動は、c-Fos 蛋白とノルアドレナリン神経細胞のマーカーであるチロシン水酸化酵素に対する免疫組織化学的二重染色法により測定した。行動指標として、大報酬選択肢の選択割合、選択までの所要時間を測定した。加えて、選択肢の価値評価のための探索行動とされる代理的試行錯誤行動 (Vicarious trial-and-error: VTE) の回数についても測定した。実験の結果、両選択肢間の報酬量差の減少、すなわち難易度の高さ依存的に大報酬選択肢の選択割合が減少し、反対に、選択までの所要時間と VTE 回数については難易度依存

的に増加した。青斑核ノルアドレナリン神経活動は、難易度依存的に増加した。さらに、青斑核ノルアドレナリン神経活動と VTE 回数に有意な正の相関が見られた。これらのことから、青斑核ノルアドレナリン神経系は、課題の難易度に依存して賦活化し、意思決定における”探索”と”行動の決定・実行”を調節している可能性が示唆された。

【実験 3：ノルアドレナリン神経活動の抑制が意思決定に及ぼす影響】

実験 3 では、青斑核ノルアドレナリン神経活動の意思決定への関与を直接的に検討するため、薬理的なノルアドレナリン神経系の活動抑制が意思決定に関連する行動指標に及ぼす影響について検討した。実験では、T 型分岐迷路装置による 2 選択肢行動選択課題（選択条件：1 粒と 3 粒）をラットに行わせた。行動指標は実験 2 と同様とし、迷路試験は 40 試行実施した。迷路試験前に自己抑制機能（ネガティブフィードバック）を担うノルアドレナリン $\alpha 2$ 受容体（自己受容体）の作動薬（Clonidine）を腹腔内へ投与することで、ノルアドレナリン神経活動を抑制した。実験の結果、ノルアドレナリン神経活動を抑制していない条件では、課題成績は課題の後半にかけて向上し（大報酬選択肢の選択割合の増加）、VTE 回数は課題の初期に多くみられ後半にかけ減少した。また、選択までの所要時間は課題を通して変化せず、ほぼ一定であった。一方、ノルアドレナリン神経活動の抑制条件では、課題後半にかけての成績の向上および課題の初期における VTE 回数の増加が阻害された。さらに、選択までの所要時間は、ノルアドレナリン神経活動を抑制していない条件に比べ長く、課題を通して高い値を維持していた。以上の結果より、ノルアドレナリン神経系の活動抑制は、意思決定における”探索”行動を阻害し、”決定・実行”を遅延させることが示唆された。

【実験 4：前頭前野あるいは扁桃体におけるノルアドレナリン神経伝達の局所的抑制が意思決定に及ぼす影響】

先行研究により、不確かな状況下における最適な選択肢の探索には内側前頭前野が関与し（McGaughy 2008）、実際の行動の決定・実行には扁桃体が関与すること（Stalnaker 2007）が報告されている。そこで実験 4 では、内側前頭前野あるいは扁桃体にノルアドレナリン $\alpha 2$ 受容体作動薬（Clonidine）を局所的に投与し（非抑制条件；saline 投与、内側前頭前野抑制条件、扁桃体抑制条件の 3 条件）、その影響を実験 3 と同様の行動選択課題（選択条件：1 粒 vs 3 粒）により検討した。測定した行動指標は実験 2 および実験 3 と同様とし、迷路試験は 40 試行実施した。実験の結果、ノルアドレナリン神経伝達の非抑制条件では、実験 3 と同様、課題成績は課題の後半にかけて向上し、VTE 回数は課題の初期に多く後半にかけ減少し、選択までの所要時間は課題を通して一定であった。内側前頭前野におけるノルアドレナリン神経伝達の抑制条件では、課題成績の向上および課題初期の VTE 回数の増加は阻害されたが、選択までの所要時間は非抑制条件と差がみられず、課題を通して一定の値を示した。一方、扁桃体におけるノルアドレナリン神経伝達の抑制条件では、課題成績の向上および課題後半における VTE の減少が阻害され、さらに選択までの所要時間は非抑制条件に比べ長く、課題を通して高い値を維持した。以上の結果から、青斑核ノルアドレナリン神経系は、内側前頭前野に作用することで意思決定における”探索”を調節し、扁桃体に作用することで”決定・実行”を調節している可能性が示唆された。

【まとめ】

本研究の結果より、青斑核ノルアドレナリン神経系は、意思決定における”探索”と”決断・実行”の二つの機能に関与しており、”探索”の機能は内側前頭前野へのノルアドレナリンの作用により調節され、”決断・実行”の機能は扁桃体へのノルアドレナリンの作用によって調節されている可能性が示唆された。