

研究報告書

「モチベーションの脳内機構と制御」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成21年10月～平成25年3月

研究者: 南本 敬史

1. 研究のねらい

モチベーション(動機付け)はヒトや動物を行動へ駆り立て、目標へ向かわせる脳内プロセスである。心理学ではモチベーションは、行動の結果得られる報酬量などの外的要因(誘因)と、その報酬を身体がどの程度欲しているかという内的欲求(動因)の2つによって制御されると考えられている。このモチベーション制御に関わる神経情報を解読することができれば、モチベーションを外部からコントロールすることも可能となり、うつ病などの精神疾患の診断・治療への応用や学習・労働意欲の向上への応用への道が開かれる。本研究では、誘因と動因に基づいてモチベーションを制御する神経・分子機構の探索・モデル化を行い、さらにモチベーションを外部から制御することでそのモデル検証し、最終的に「システムレベルから分子レベルまで統合されたモチベーション制御モデル」の構築を目標とする。

2. 研究成果

(1) 概要

動因の情報処理ネットワーク

サルの報酬獲得行動が生理的脱水の客観的指標である血中浸透圧濃度でよく説明でき、水分獲得行動のモチベーション制御モデルの生理学的妥当性を示すことができた。さらに、浸透圧濃度を検出する脳部位と神経連絡がある前帯状皮質と島皮質の2領域について、その脳活動が行動課題遂行中の動因の変化と相関して変動することを見だし、動因の情報処理に関わる脳神経ネットワークの一部が同定できた。

誘因の情報処理ネットワーク

報酬量とそのタイミング(報酬遅延)の2つの誘因の統合に関与する外側前頭前野から神経投射のある尾状核部位において、単一の神経細胞がこれら2要因を統合して主観的な価値を表現し、モチベーションの情報表現の1段階前の情報であることが確認された。

モチベーション制御の分子機構

ヒト成人において意欲低下を引き起こす甲状腺機能低下症という疾患のモデルサルを新規に開発し、行動実験を通して、モチベーション低下には報酬価値に関係する／関係しない、という2つ要因があることを示した。報酬価値と関係しないモチベーションの低下は脳内のセロトニン分泌低下に起因することが明らかとなった。一方、ドーパミン D2 受容体阻害剤であるハロペリドール投与により、引き起こされたモチベーション低下と、阻害剤の D2 受容体占有率とが相関関係をもつことから、D2 受容体を介したドーパミン伝達により報酬価値に依存したモチベーションの調節機構を明らかにした。

(2) 詳細

動因の情報処理と神経ネットワーク

これまでに我々は、喉が渇いたサルが水を報酬として単純な反応が要求される行動課題を用いて、行動と誘因または動因との関係を調べてきた。このなかで、行動のモチベーションの指標として用いている行動の拒否率が誘因である報酬量と動因の指標となる充足率の関数を基にしたモデルを示してきた。動因の脳情報処理の理解のために、まず、この経験的なモデルの生理学的妥当性について検証した。ほ乳類は、体液の浸透圧を一定に保つ仕組みの一つとして、脳には体液の浸透圧を感受する器官があることが知られている。報酬量課題を行っているサルから繰り返し採血を行い、血中の浸透圧濃度と拒否率との関係を調べたところ、同じ報酬条件でも浸透圧が高いと拒否率が低いという負の相関関係が認められた。このことは報酬獲得行動において、浸透圧濃度が水報酬の価値を決める内部情報として用いられている可能性が示唆された。また、これまでのモデルが水分獲得による浸透圧濃度変化のダイナミズムを示すものとして生理学的にも矛盾がないと考えられる(Minamimoto et al., 2012a)。

次に、この動因の脳情報処理ネットワークを同定するために、行動課題遂行中の脳活動をPET イメージングにより計測した。行動から推定した動因の変化と有意に相関して変動する脳活動を示す脳部位として、前帯状皮質と島皮質の2領域が同定できた。これら2領域は、浸透圧濃度を検出する脳部位と直接及び間接的に神経連絡があることから、浸透圧濃度をもとに水報酬の価値を決める内部情報処理、つまり水報酬獲得のための動因処理の神経ネットワークを形成している可能性が示唆された。

誘因の情報処理と神経ネットワーク

行動のモチベーションはその結果得られると期待される報酬の量やタイミングなどの外部情報により影響をうける。これまでに、期待される報酬の量そのタイミング(報酬遅延)の2つの誘因の統合に外側前頭前野が必須であることを示してきた。外側前頭前野から神経投射をうける尾状核部位における神経細胞が、これら2要因の統合処理とどのように関わるかを明らかにするため、報酬量と遅延時間を独立して操作して呈示し、行動を要求した。2頭のサルの尾状核より99個の単一神経活動を記録した。64個(65%)の尾状核の細胞が手がかり刺激の後活動を有意に増大させた。そのうちの約20%の活動が、行動から推定された遅延報酬割引価値と有意に正または負の相関関係を示した。つまりこれらの神経活動それぞれが、主観価値をコードしていると考えられた。主観価値と平行して報酬獲得に従って報酬価値が指数関数的に減衰することが拒否率から推定できた。一方、主観価値をコードする神経活動は、報酬獲得に従って有意な活動の変化を示すことがなく、報酬獲得にともなう価値の減衰(devaluation)の影響を受けないことが明らかとなった。つまり、尾状核の神経活動は2要因を統合して主観的な価値を表現するものの、モチベーションの情報表現でないことが確かめられた。この成果は日本神経科学学会において報告し、現在論文を準備中である。

さらに、期待される報酬を得るのに必要なコストとして、労働量と報酬の遅延が挙げられるが、これらの要素をパラメトリックに変化させた場合のモチベーションの変化を定量し、数理モ

デルを提案した(Minamimoto et al., 2012b).

モチベーション制御の分子機構

モチベーション制御の分子機構を調べるため、ヒト成人において意欲低下を引き起こす甲状腺機能低下症という疾患に着目し、このモデルサルを新規に開発した。甲状腺ホルモンの合成を阻害する薬を継続的に投与し、サルを甲状腺機能低下症状態にしたところ、拒否率の上昇し、モチベーションの低下が確認できた。このモチベーションの低下は報酬価値による関係の変化と報酬価値に依存しない拒否率の増加という二つの要因の変化で説明できた。このとき脳脊髄液サンプル内の代謝物測定から、脳内のセロトニンとドーパミンの生成能が低下している可能性が示唆された。そこで、抗うつ薬としても知られているSSRIを投与したところ、報酬価値に依存しない拒否率が選択的に回復した。セロトニン神経活動を抑制し、脳内セロトニンレベルを低下させることが知られている5HT_{1A}受容体のアゴニストの全身投与においても同様に、報酬価値に依存しない拒否率の上昇が確認できた。

一方、報酬価値に依存した意欲の調節機構がドーパミンによるものである可能性を確認するため、モチベーション行動におけるドーパミンD2受容体阻害の影響を調べた。D2受容体阻害薬を全身投与すると脳内のドーパミンD2受容体に結合し、約7日間にわたって占有が生じることが、放射性リガンドである^[11C]Racloprideを用いたPET測定により定量できた。また、同条件でサルに行動課題を実行させると、実行しない割合の増加が約7日間生じ、その変化が報酬価値に依存したパラメータの増加で定量できた。この増加と占有率との変動との間に正の相関関係があることから、報酬価値依存的なパラメータが脳内のドーパミンD2受容体を介した伝達による調節を受けることが示唆された。

これらの結果は北米神経科学学会を始めとする学会で報告し、論文を準備中である。

3. 今後の展開

本研究成果により次の展開が期待できる。1)モチベーション制御機構の全貌解明:本研究の方向性を継続し、たとえば特定した分子機構と神経活動との対応を評価することで、より詳細な脳機構の解明につながる。2)一般化:本研究はサルが水報酬を得るためのモチベーションの脳機構を前提にしてきた。得られた結果を基礎として、生理学的欲求以外の、例えば社会的な欲求や報酬などと比較/検討することで、ヒトのモチベーション制御の脳機構理解に一般展開をはかることが重要である。3)うつなどヒトの精神疾患の病態理解:モチベーションの分子機構について、ドーパミンとセロトニンの役割の違いなどを基に、意欲低下の原因の切り分けやその脳病態解明等、医学応用への展開が可能である。

4. 自己評価

上記の研究成果により当初の研究目標の多くが達成できたと考える。誘因・動因の情報処理とその脳回路理解について、関連する脳部位を明らかにすることができ、統合して理解可能なモデルの構築とその検証ができた。特に、本研究で一貫して用いた水を報酬とする実験系において、数理モデルの生理学的妥当性が確認できたことは、得られた知見を一般化する上で重要であると考えられる。また、モチベーション低下モデル動物を用いることで、モチベーションの分子機構として、ドーパミンとセロトニンの役割の違いを特定できた。さらに、これらの分子の関連薬剤を



用いてモチベーションを操作し、モデルの検証ができた。一方、モチベーションの脳内情報の解読という観点からすると、誘因・動因を統合した神経情報に対応する神経活動を記録して、試行毎にモチベーション数理モデルとの対応を評価するのが最終到着点であろう。この点についても既に手がかりが得られており、現在神経活動記録の準備を進めている。領域終了までに、是非達成したい。また、未発表の成果についても順次、論文発表を行い、全てを総説の形にまとめたと思う。

5. 研究総括の見解

課題目標は達成された。当該研究者も述べたように、今後はモデルの拡張により、水獲得よりも高次のモチベーションに適用することが課題となろう。モチベーションを考慮した BMI 技術の展開に寄与することが期待される。

本研究は、モチベーション制御に関わる神経情報を解読し、外部から制御できれば、うつ病などの精神疾患の診断・治療への応用や学習・労働意欲の向上への道が開かれるとする考え方に基づき、モチベーションの定式化を水摂取を報酬とするサル・モデル系でなされた。すなわち、「誘因」(外的要因)と「動因」(内的欲求)を区別し、これらに基づいてモチベーションを制御する神経機構のモデル化を行い、その脳内対応物の探索を PET など脳イメージング法を用いて行った。さらに動物モデルを用い、モチベーションを外部から制御することでモデルを検証した。

「動因」については、報酬獲得行動が血中浸透圧濃度で説明できることから、水分獲得行動のモチベーション制御モデルの生理学的妥当性が示された。さらに、浸透圧濃度を検出する脳部位との神経連絡を持つ前帯状皮質と島皮質の2領域の脳活動が、行動課題遂行中の動因変化と相関して変動することを見出し、動因の情報処理に関わる脳神経ネットワークの一部を同定した。「誘因」については、「報酬量」と「報酬のタイミング(報酬遅延)」の2つの誘因があり、その統合に外側前頭前野が関与する。この領域からの神経投射を持つ尾状核部位で、単一神経細胞活動を記録すると、これら2要因を統合して主観的な価値を表現している神経細胞が見出された。これは、モチベーションの情報表現の1段階前の情報であることが確認された。一方、甲状腺機能低下症モデルサルを新規に開発し、モチベーション低下には報酬価値に「関係する」/「関係しない」という2つ要因があることを示した。報酬価値と関係しないモチベーション低下は脳内セロトニン分泌低下に起因することが明らかとなった。一方、ハロペリドール(ドーパミン D2 受容体阻害剤)投与により引き起こされたモチベーション低下と、その D2 受容体占有率とが相関をもつことから、D2受容体を介したドーパミン伝達により報酬価値に依存したモチベーションが調節される機構を明らかにした。

最終的に「システムレベルから分子レベルまで統合されたモチベーション制御モデル」の構築を目標としているが、目標の基本的な部分が達成され、残りの部分は3月末の研究期間終了までに完遂されることが考えられる。モチベーションの定式化については期待以上の成果を上げたが、今後、さらに一般化がなされ、動機づけを考慮した BMI 技術が展開されることが期待される。

6. 主な研究成果リスト

- (1)論文(原著論文)発表



- | |
|---|
| <p>1. Minamimoto T, Yamada H, Hori Y, Suhara T., Hydration level is an internal variable for computing motivation to obtain water rewards in monkeys.
<i>Exp Brain Res. (2012a) 218, 609–618.</i></p> |
| <p>2. Minamimoto T, Hori Y, Richmond BJ., Is working more costly than waiting in monkeys?
<i>PLoS ONE. (2012b) 7, e48434.</i></p> |

(2)特許出願

なし

(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)

学会発表

1. Hori Y, Nagai Y, Oh-Nishi A, Suhara T, Minamimoto T.
Decreased motivational value in an instrumental task after a single injection of haloperidol with quantitative assessment of dopamine D2-like receptor occupancy.
Program No. 398.23. New Orleans, LA: Society for Neuroscience, (2012).
2. Hori Y, Nagai Y, Oh-Nishi A, Suhara T, Minamimoto T.
A PET study of a primate model of hypothyroidism: dopaminergic dysfunction and low motivation.
Society for Neuroscience (2011).
3. Minamimoto T, Oh-Nishi A, Hori Y, Nagai Y, Suhara T.
Serotonergic dysfunction mediates decrease in motivation for instrumental action in hypothyroidism model monkeys.
8th IBRO World Congress (2011).
4. Hori Y, Richmond BJ, and Minamimoto T.
Neural coding of predicted and experienced outcome value with temporal discounting in the primate caudate nucleus.
日本神経科学学会 (2010).
5. Minamimoto T, Oh-Nishi A, Hori Y, Nagai Y, Suhara T.
Behavioral characteristics of low motivation and its relation to serotonin in a primate depression model.
Society for Neuroscience (2010).