

持続する悲観的な意思決定の源となる神経メカニズムを解明

—不安が頭から離れない原因とは？—

概要

京都大学白眉センター・霊長類研究所 雨森賢一 特定准教授、米国マサチューセッツ工科大学 雨森智子 リサーチサイエンティスト、Ann M. Graybiel 同教授らの研究グループは、持続的で悲観的な価値判断を引き起こす脳部位を、霊長類の尾状核（大脳基底核の線条体の一部）で同定しました。本グループは、マカクザルに葛藤を伴う価値判断を必要とする課題を行い、その尾状核を微小な電気で刺激して、局所神経回路の機能を調べました。その結果、ある部位の刺激により、サルが罰を過大評価することを突き止めました。この悲観的な意思決定は刺激実験終了後も長期にわたり持続することから、持続的な悲観状態が引き起こされることがわかりました。また、尾状核の刺激は、同じ意思決定を異常に繰り返す現象を誘導することもわかりました。さらに、刺激実験時に尾状核の神経活動を同時記録し、この持続的な悲観状態と、局所電場電位のベータ波振動が相関することも発見しました。こうした異常な繰り返し選択は、意思決定の柔軟な変更ができず、悲観的な価値判断に固執してしまう現象を表しており、不安障害の一つである強迫性障害のモデルとなる可能性があります。

本成果は、2018年8月9日に米国の国際学術誌「Neuron」にオンライン掲載されました。

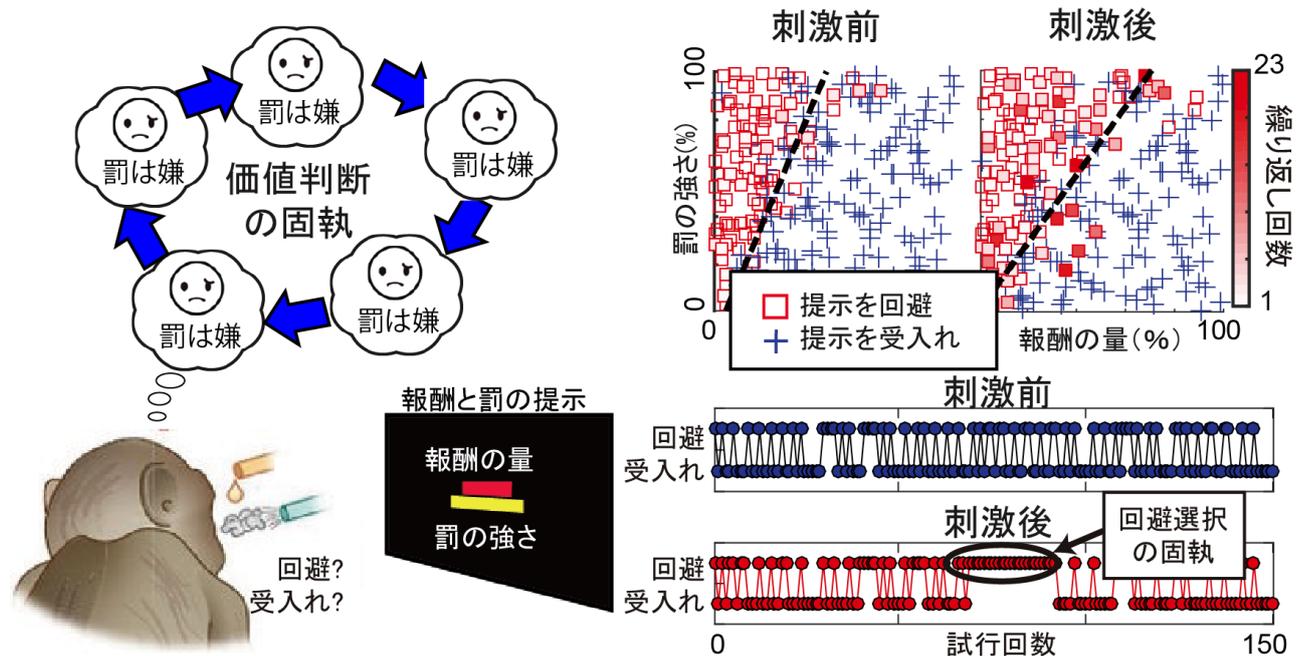


図. 葛藤課題（左）における意思決定の変化（右）。尾状核の局所刺激で、悲観的な回避選択の固執が引き起こされる。

1. 背景

不安、気分、意欲、あるいは、好き嫌いの価値判断は、すべて脳の中にある神経回路で計算され、行動に対して大きな影響を与えています。こうした情動の情報処理は、大脳辺縁系から大脳基底核に至るまで、広く分散して存在し、つながりのある大きな回路を形成していることがわかってきました。

本研究グループは先行研究で、マカクザルの前帯状回皮質の微小電気刺激によって、罰の過大評価が起こることを見つけました。さらに、この前帯状回皮質の解剖学的な結合関係から、線条体のストリオソーム構造が、この部位の主な投射先であることがわかりました。本研究グループは、さらに対応する脳部位をラットで調べ、ラット前辺縁系皮質からストリオソームに至る経路の選択的な操作を光遺伝学を使って行い、線条体ストリオソーム構造が不安の生成に因果的に関わることを突き止めました。

それでは、不安の生成に関わる場所が霊長類の線条体にもあるのでしょうか？つながりのある帯状回皮質と線条体に、機能の違いはあるのでしょうか？本研究では、これまでの本研究グループの知見をさらに進めて、マカクザルの線条体の尾状核を対象として、微小刺激法を用いて尾状核局所回路の機能を調べました。

2. 研究手法・成果

● 研究手法

本研究グループは、報酬と罰が組み合わされたときに、その組み合わせを受け入れるのか、拒否するのかの意思決定（接近回避葛藤の意思決定課題）を行なっているマカクザルの脳活動を記録しながら、局所回路操作を行って、尾状核の局所回路の機能同定を行ないました。報酬と同時に罰があたえられる場合、その報酬と罰の組み合わせを受け入れるか（接近）、拒否するのか（回避）、という意思決定には心理的な葛藤が生じます。これは「接近回避葛藤」とよべれます。

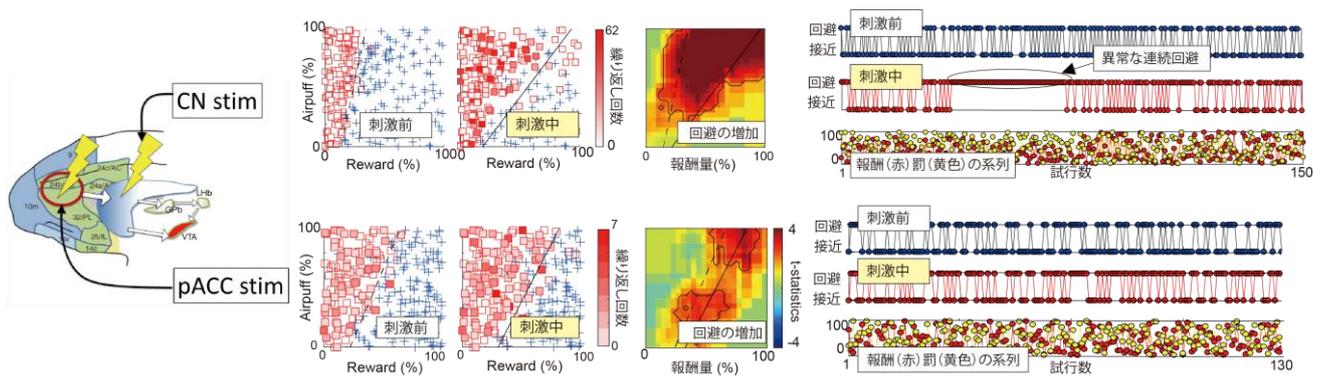
この接近回避の意思決定は、不安やうつといった情動や気分と深い関係があります。たとえば、不安を感じやすい人は回避選択が多く、うつの方は接近選択が有意に少ないことが明らかになっています。さらに、この行動課題は抗不安薬の効用を定量化するための動物実験などに用いられており、とくにジアゼパムなどの抗不安薬は、接近選択を優位に増加させることも知られています。こうした葛藤を伴う意思決定のためには、報酬に対する利得と罰に対するコストを適切に統合することが必要です。そこで本研究グループは、神経経済学的手法によって、意思決定のパターンから、サルがどのように利得と罰を統合しているかを数理モデル化しました。

● 研究成果

本研究では、意思決定のパターンのベースラインを刺激前の試行で記録したのち、尾状核の刺激を続ける刺激中ブロックでベースラインから意思決定のパターンがどのように変化するかを調べました。すると、尾状核の局所部位の12%は「ポジティブ」な神経回路で、刺激により接近選択が増え、積極的にコスト（この場合は罰）を受け入れる選択が増加しました。逆に22%の部位では、「ネガティブ」な回路で、刺激により回避選択が増え、悲観的な価値判断が増加しました。この「ポジティブ・ネガティブ」回路は、尾状核の中に分散して存在しました。数理モデルによりこの引き起こされた選択のパターンを解析すると、「ネガティブ」回路の刺激では、罰に対する過大評価が引き起こされていることが明らかになりました。この罰に対する過大評価は刺激を停止しても元に戻ることがなく、悲観的な状態が持続することが明らかになりました。さらに、刺激中の意思決定パターンをより詳しく調べたところ、回避選択の異常な繰り返しが統計的に有意に増加していることが明らかになりました。このことは、刺激が価値判断の変化だけでなく、意思決定の固執も引き起こしてい

ることを意味します。最後に、この意思決定の固執が尾状核刺激に特徴的な現象であるかどうかを調べるために、これまでの前帯状回皮質刺激のデータと比較しました。すると、こうした意思決定の固執は尾状核刺激のみで見られることがわかりました。以上のことから、前帯状回皮質と尾状核は結合関係は持つものの、刺激によって引き起こされる現象には違いがあることがわかりました（下図）。

それでは、こうした持続する悲観的な意思決定を支える神経基盤はどのようなものなのでしょう？これを明らかにするために、本研究グループは刺激実験中に、多点埋め込み電極から神経活動を同時記録し、多点局所電場電位を解析しました。すると、意思決定を行う際に変化するベータ波が見つかり、そのベータ波は、刺激の効果に相関して強度が増加することがわかりました。したがって、尾状核の一部のベータ波は、こうした持続する悲観的な意思決定を支える神経基盤になりうると考えられます。



図。(上段) 尾状核 (CN) の刺激の効果、(下段) 前帯状回皮質膝前部 (pACC) の刺激の効果。(左列) 刺激位置と結合関係、(中列) 意思決定 (回避：四角、接近：十字) のパターンの刺激による変化。受入れが青のクロス、回避を赤の四角で示しています。線条体の局所刺激は回避の頻度を有意に上昇させました。繰り返し回避の回数に応じて、濃い赤で塗りつぶしたところ、刺激後に、繰り返し回避が多いことがわかります。(右列) サルの接近/回避の意思決定を試行回数ごとに並べたもの。刺激前と刺激後で同じ報酬 (赤) と罰 (黄色) の系列を提示しました。CN 刺激では、異常な連続回避選択が引き起こされました。

● 研究成果がどういった意義を持つのか

現在、不安障害、強迫性障害やうつ病には、病状の深刻度にかかわらず、投薬による対処的な治療が主に選択されています。しかし、薬物による治療は、脳の全体に作用するため大きな副作用が避けられず、効果にもばらつきが出ます。このことから、局所回路に作用する深部脳刺激術 (deep brain stimulation、DBS) が、投薬による効果の望めない深刻なうつ病、強迫性障害などに用いられるようになりました。しかし局所回路の操作による行動変容には、まだ不明な点が数多く、精神疾患に対する決定的な治療法とはなり得ていません。この状況を打開するためには、症例報告にとどまらない、ヒトと相同の脳構造を持つ霊長類の情動回路の体系的な研究が求められています。

本研究から、前帯状回皮質に加えて、尾状核の一部の異常な活動によっても、罰の過大評価が引き起こされることがわかりました。この誘導された罰の過大評価は、普通の状態では気にならないちょっとした罰をとても気にするようになることから、「心配事がずっと頭に浮かんでいる」慢性の不安状態に似た状態を引き起こした、とも捉えることができます。さらに、尾状核の異常活動では、悲観的な意思決定の固執が引き起こされることがわかりました。これは前帯状回皮質の異常活動では引き起こされませんでした。この悲観的な意思決定の固執は、強迫性障害に似ているといえます。強迫性障害では、「自分でもつまらないことだとわかっている、そのことが頭から離れない、わかっているながら何度も同じ確認をくりかえして」しまいます。尾状核の

刺激によって引き起こされる悲観状態は、皮質は操作されていないために、自己モニタリングが正常で「自分でもわかっているのに」繰り返してしまう、という現象が引き起こされているのかもしれませんが。こうした皮質と線条体の行動に対する影響度の違いが、不安障害のタイプ分けに相当する可能性があります。

3. 波及効果、今後の予定

うつ病や不安障害は人口の約 25%が一生に一回は罹患する一般的な病です。また、強迫性障害も、人口の 2%と決して珍しい病気ではありません。罹患すると気分や睡眠を障害し、それにより自殺や他の疾患のリスクも上昇し、その社会的損失は非常に大きいとされています。この大きな問題を防ぐ手段を見つけるため、不安に関わる神経回路の研究は、とくにラットやマウスなどを用い、薬理的、行動学的な研究が進められています。生理学においても、光遺伝学などの遺伝子組み換え技術を用い、回路レベルの機能が同定されてきています。しかし、実際にヒトに対する応用を将来的に考えるならば、ヒトの脳と相同性がある霊長類を用い、ヒトと同じような高度な判断能力を定量化できるような研究が必要です。本研究は、霊長類に対し脳の回路操作法を導入し、不安障害やうつ病に深く関わる、葛藤を伴う意思決定のメカニズムを回路レベルで解き明かすことを目的としました。将来的には、この一連の研究が、ヒトの不安障害やうつ病を操作、あるいは治療のための基盤となることを期待しています。

不安に関わる精密な機能マッピングを完成させることは、単に学問的知見にとどまらず臨床応用につながります。現在、うつ病、不安障害の DBS 治療の主なターゲットは腹側前頭前皮質や腹側線条体などが中心です。しかし、今回の研究から、線条体には刺激による治療が有効な「ポジティブ」の回路がある一方、そのすぐそばに、強迫性障害の原因となる「ネガティブ」の回路があることが発見されました。このように、DBS が実際にターゲットにする領野を決定するには、どのような作用機序なのかについて、システムレベルでの十分な理解が必要ですが、現状では理解の浅いまま、臨床で実験的に使用されています。本研究計画の進展は、より適切なターゲットの発見と、より安全で効果的な刺激手法の開発の両面で、具体的な貢献が期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、米国立衛生研究所 (NIH) 研究プロジェクト助成プログラム (R01)、米海軍研究局、米 CHDI 基金、文部科学省科学研究費補助金 (17H06771、18H04943、18H05131)、内藤記念科学振興財団、上原記念生命科学財団の支援を受けて行われた、米国マサチューセッツ工科大学との共同研究です。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Striatal Microstimulation Induces Persistent and Repetitive Negative Decision-Making Predicted by Striatal Beta-Band Oscillation (線条体微小刺激は持続的で繰り返される悲観的意思決定を引き起こし、それは線条体ベータ振動で予期される)

著者：Ken-ichi Amemori、 Satoko Amemori、 Daniel J. Gibson and Ann M. Graybiel

掲載誌：Neuron DOI：10.1016/j.neuron.2018.07.022