

審査の結果の要旨

氏名 牧野 健一

私たちは、ある問題に直面したとき、その問題の難渋さゆえに、解決への「意欲」を失ってしまうことがある。その一方で、問題解決が円滑に進行している場合においては、その意欲の保持やなだらかな向上を実感することがある。意欲に関わる脳領域の1つとして、前帯状皮質 (ACC) が知られている。例えば、ヒト ACC を電気刺激することで、困難を克服しようとする前向きな感情が生じてくることが報告されている (Parvizi, Greicius, *Neuron*, 2013)。さらに、ラット ACC を不活性化することで、物理的な障害を乗り越える意欲が減少することも知られている (Walton, Rushworth, *J Neurosci*, 2003; Schweimer, Hauber, *Learn Mem*, 2006; Wang, Li, *Learn Behav*, 2017)。しかし、これらの知見においては、同一の課題を反復して利用しているため、課題遂行時における意欲の逐次的な「変動」に関しては触れられていない。本研究では、新規課題に対する学習段階における意欲に着目することで、課題遂行中の状況依存的な意欲の変動と ACC の活動との関係性に迫った。

1) 学習過程における意欲変動を観察する行動試験系の構築

本研究では、新規課題として、ノーズポーク試験中のルール学習における学習過程に着目した。ノーズポーク試験では、実験装置に2つの穴が設置されている。事前テスト時には、どちらの穴へノーズポーク (鼻先を指し入れる行動) をしても、報酬であるペレットが得られる。しかし、その次のテストの段階では、片方の穴が試行ごとにランダムに点灯し、ラットは、点灯していない穴へノーズポークしたときのみ報酬を獲得することができる。ラットにこのようなルール変更に対する学習を行わせ、このときの意欲の変動を観察した。意欲を観察するため、課題へ参加しなかった試行、すなわちノーズポークを行わなかった試行 (無反応試行) の数を利用した。

2) 学習過程における意欲の発揮には ACC が必要である

まず、学習過程における意欲の発揮に対する ACC の必要性を検証した。ラットの ACC に GABA_A 受容体アゴニストであるムシモールを局所投与することによって、テスト中の ACC の活動を不活性化した。その結果、コントロールである生理食塩水投与群と比較し、ムシモール投与群では、テスト中の無反応試行率が増加することが分かった。すなわち、ACC の活動が学習過程における意欲の発揮に寄与していることが明らかとなった。

3) 失敗経験は意欲の減退を引き起こす

次に、意欲の変動が生じうる要因として、成功/失敗経験に着目した。成功/失敗経験に依存して意欲が変動するのか検証するために、テストのセッション 1-3 の区間における各試行を正解/不正解および無反応試行の3つに分類し、その前後2試行における試行結果の遷移確率を求めた。その結果、ACC を不活性化した群では、コントロールと比較して、不正解後に無反応試行へ遷移する確率が高いことが分かった。その一方で、正解後に無反応試行へ遷移する確率は変わらなかった。すなわち、ACC の不活性化により、成功した後よりも失敗後において、学習への意欲を失いやすくなることが示唆された。さらに、ムシモール群において、無反応試行を繰り返す確率の増加が認められた。すなわち、ACC の不活性化により、無反応試行の状態が維持されやすくなることが明らかとなった。

4) 成功経験はその後の失敗後の意欲減退を緩和する

さらに、この遷移確率の解析を連続した 4 試行分まで拡張した。その結果、上記と同様に、ACC の不活性化により、不正解後に無反応試行へ遷移する確率の増加が見られた。しかし、その直前に正解試行が存在する場合、後の試行で不正解を経験しても、無反応試行への遷移確率が上昇することがないということを見出した。したがって、成功経験は後の失敗による意欲減退を緩和するということが明らかとなった。

5) 課題難易度に依存して意欲の減退が引き起こされる

上記実験において、失敗経験が意欲減退の 1 要因であることが明らかとなった。したがって、失敗しやすい難しい課題よりも、易しい課題においては、ACC を不活性化したとしても、意欲減退が生じにくいのではないかと考えられる。これを検証するため、上記で用いた課題よりも易しい課題をデザインした。易しい課題として、点灯している穴が正解のルールを採用した。実際に、この試験系では、上記の点灯していない穴が正解のルール時よりも、学習に要するセッション数が有意に少ないことが確認された。この易しい課題の遂行時、ムシモール投与により ACC を不活性化させたところ、上記の難しい課題のときよりも、無反応試行の増加が少ないことが示された。したがって、意欲減退の程度は、遂行する課題の難易度に大きく依存するということが示唆された。

6) ACC の活性化は意欲の減退を緩和する

次に ACC の活性化をすることで、意欲がどのように変動しうるのか検証を行った。ACC の活性化を行うために、DREADD システムを用いた。予め、ウイルス投与により、変異型ヒト M3 ムスカリン様アセチルコリン受容体である hM3Dq 受容体を ACC 錐体細胞へ発現させ、テストの直前に CNO を腹腔内投与することで、ACC を活性化することができる。このシステムを用いて、テストを行った結果、コントロールと比較して、ACC を活性化した群では、無反応試行数が減少していた。すなわち、ACC の活性化により、課題時の意欲減退が緩和されることが示された。

本研究では、学習過程における意欲に関して、ACC の活動性および意欲変動の状況依存的な特性に迫った。その結果、学習過程における意欲の発揮には ACC の活動が必要であること、さらに、成功後よりも失敗後において意欲が減退しやすく、また成功経験が後の失敗後の意欲減退を緩和するということが明らかとなった。これに加えて、ACC の不活性化による意欲減退の程度は、遂行する学習課題の難易度に依存することが示唆された。さらに、ACC を活性化させることで、意欲減退を緩和させることが可能であることが示された。

よって本論文は博士（薬科学）の学位請求論文として合格と認められる。