

いしい ひろのり  
氏名（本籍地） 石井 宏憲  
学位の種類 博士（生命科学）  
学位記番号 生第27号  
学位授与年月日 平成27年3月4日  
学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当

論文題目 リスクを伴う意思決定を巡る神経基盤  
—島皮質前部の役割—

博士論文審査委員 (主査) 教授 飯島 敏夫  
教授 山元 大輔  
教授 谷本 拓

## 論文内容の要旨

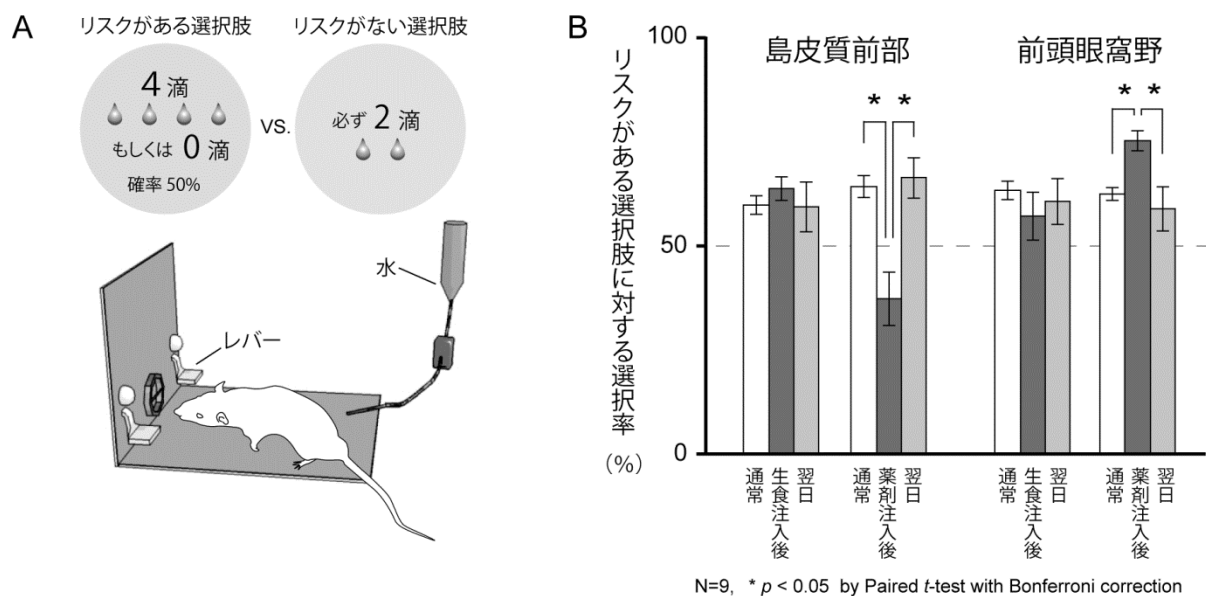
厳しい生存競争を勝ち抜くには時として、大きな損失をもたらす可能性があっても大きな利益をもたらしてくれるかもしれない可能性、すなわち“リスク”を冒す必要がある。しかしリスクは同時に身を滅ぼす危険性を孕んでいる。大切なのはリスクを取るべき時と回避すべき時を見極め、そのバランスを取っていくことである。では脳はどのようにしてその2つの戦略を使い分けているのだろうか。

臨床の現場では古くから、前頭前野腹側部の損傷は理性的な判断を失わせ、リスクを度外視した近視眼的な選択への偏好を引き起こすことが知られている。例えば髄膜腫治療のため両側の前頭眼窩野を摘出された E. V. R. という患者は術後も正常な IQ や記憶力を維持し Wisconsin Card Sorting Test や Word Fluency Test などの様々な神経心理学テストにおいても健常者と変わらない成績を示したにもかかわらず、実生活では明らかに失敗すると分かる危険なベンチャービジネスに手を出し失敗を繰り返したという (Damasio et al., 1991)。1994 年 Bechara らは初めて実験的に、脳の特定の損傷部位と異常なリスク選好性（リスクを伴う選択を好む性質）の関係性について言及した (Bechara et al., 1994)。彼らはアイオワギャンブル課題を用いて、前頭眼窩野（を含む前頭前野腹内側部）を損傷した患者は健常者が避けるようなリスクの高い選択を行う傾向があることを示した。この研究から前頭眼窩野は目先の利益に囚われず長期的な観点で選択を行うために重要な役割を果たしていると考えられている。リスクを伴う意思決定における前頭眼窩野の重要性はその後の健常者を対象にした脳機能イメージング研究 (Rogers et al., 1999b; Critchley et al., 2001; Ernst et al., 2002; Fukui et al., 2005; Tobler et al., 2007; Li et al., 2010) によっても支持されたが、それと同時に前頭前野背外側部や腹内側部、帯状回、側坐核、扁桃体などその他の様々な脳領域の関与についても多くの示唆がなされた (Breiter et al., 2001; Kutson et al., 2001; Tom et al., 2007; Venkatraman et al., 2009; Mohr et al., 2010)。

島皮質はそうした脳機能イメージング研究によりリスクを伴う意思決定への関与が示唆された領域であり、近年その機能を解明するため数多くの研究が進められている (Paulus et al., 2003; Kuhn and Knutson, 2005; Preuschoff et al., 2008; Xue et al., 2010; Burke and Tobler, 2011)。例えば島皮質、特にその前部は、ギャンブル課題においてリスクを伴う選択を行った時 (Paulus et al., 2003) やスロットマシンで勝った時 (Clark et al., 2010) に賦活化することが報告されている。これは島皮質前部が積極的にリスクを取るような選択を行う場合に重要な役割を果たす可能性があることを示唆しており、前述の前頭眼窩野とは対比的な機能を持つ可能性がある。しかし脳機能イメージング研究ではリスクを伴う意思決定と島皮質前部の活動との相関関係は示されたものの、その因果関係を示した研究はなく、実際にどのような働きを担っているのかは不明で

あった。

2012 年著者らはラットをモデルとした行動薬理実験を行い、島皮質前部にはリスク選好性を促進する機能があることを示した (Ishii et al., *Journal of Neuroscience* 2012)。実験概要は以下の通りである。まずラットには飼育ケージ内での摂水を制限し、代わりに行動実験中に課題を遂行した報酬として一日に必要な水を与えた。課題はレバー押し 1 回に対し数滴の水を与えそれを繰り返させるというシンプルなものだが、その際“確実に 2 滴の水が得られるリスクがない選択肢”と“倍の水 4 滴が得られる可能性があるが確率 50%で全く何も得られない可能性もあるリスクがある選択肢”の 2 つの選択肢を与えた (下図 A)。渇水状態にあるラットにとってこれは重要な選択だと考えられる。興味深いことに 2 つの選択肢の期待値は等価であるにもかかわらず、多くのラットはリスクがある選択肢を好んで選択する傾向を示した。ところが島皮質前部に神経活動を抑制するためのムシモールとバクロフェン (GABA<sub>A</sub> および GABA<sub>B</sub> 受容体の作動薬) を局所注入すると、反対にラットはリスクを避け報酬が少なくても確実に得られる選択を好むようになった (下図 B)。これは予想されたように島皮質前部にはリスク選好性を促進する機能があることを示している。一方同一個体において前頭眼窩野を不活性化すると、先行研究と同様リスク選好性が増加したことから、前頭眼窩野にはリスク選好性を抑制する機能があることが確認された。



なお島皮質前部と前頭眼窩野の不活性化は行動課題の選択率以外の行動指標、レバーの位置と選択肢の関係性を学習させるために設けた強制選択試行における“正答率”や選択肢が呈示されてから選択するまでの“反応時間”、選択肢が呈示されたにもかかわらず 10 秒以内に選択を行わなかった“反応ミス数”には影響を与えていなかった。よって薬理実験で見られたリスク選好性の変化は課題遂行自体に必要な認知プロセスの障害による

結果ではないと考えられる。また別の可能性として島皮質前部と前頭眼窩野の不活性化がリスクのあるなし関係なく意思決定全般に影響するのかを、異時点間選択課題を用いて検証した。異時点間選択課題は“遅延を伴うが多量の水が得られる選択肢”と“すぐに得られるが少量の水しか得られない選択肢”とを選択する課題であり、リスク（結果の非予測性）を伴わない意思決定課題である。島皮質前部と前頭眼窩野の不活性化はいずれも異時点間選択課題におけるラットの選択に影響を与えなかったことから、島皮質前部と前頭眼窩野はこのような意思決定には必須ではないと考えられる。

この研究結果から島皮質前部や前頭眼窩野はリスクを伴う意思決定において特に重要な役割を果たすと結論付けられるだろう。重要な点は同一課題同一個体において島皮質前部と前頭眼窩野の機能的差異を明らかにした点であり、最も重要な発見はリスク選好性に対する機能阻害の効果が島皮質前部と前頭眼窩野で反対であったことである。すなわち島皮質前部はリスク選好性を促進するネットワークに、前頭眼窩野はそれを抑制するネットワークに属しており、2つのネットワークのバランスによってリスクを取るか避けるかの判断が下されると考えられる。本論第1章ではこの研究成果について記述した。

本論第2章ではドーパミンとセロトニンがリスクを伴う意思決定における島皮質前部と前頭眼窩野の機能をどのように調節しているのかについて記述した。前述のように各脳領域の役割に対する理解が進む一方で、それらを調節すると考えられる広範囲調節系の神経伝達物質であるドーパミンとセロトニンの役割についても多くの研究がなされてきた。例えばドーパミンに関しては、アンフェタミンを投与されたラットは高いリスク選好性を示すという例（St Onge and Floresco, 2009）やドーパミン作動性ニューロンの GABA<sub>A</sub> 受容体を欠損させた遺伝子改変マウスも同様に高いリスク選好性を示すという例（Parker et al., 2011）が挙げられる。一方セロトニンに関しては、トリプトファン欠乏食を給餌することで一時的にセロトニンレベルを低下させたサルは高いリスク選好性が増すことが報告されており（Long et al., 2009）、これは同様の手法を用いてラットにおいても確認されている（Koot et al., 2012）。ところがこれら過去の研究においては個別の脳領域ではなく脳全体あるいは全身のドーパミン・セロトニンレベルを操作していたため、それらの神経伝達物質が実際に作用する標的の脳領域の機能にどのような影響を与えているのかについては未だ不明な点が多い。そこで著者らはリスクを伴う意思決定において異なる機能を有することが分かった島皮質前部と前頭眼窩野の2領域にドーパミンおよびセロトニン受容体阻害剤を局所投与しリスク選好性に与える影響を評価した。ここでは特に過去の選択の結果が現在直面する意思決定に及ぼす影響（履歴効果と呼ぶ）に着目した。その理由は近年ドーパミンが成功体験のフィードバックに、対してセロトニンが失敗体験のフィードバックにより強く関与しているのではないかと考えられているからである（Cools et al., 2011; Rogers, 2011）。またドーパミン・セロトニン受容体阻害剤にはそれぞれの主

要な受容体サブタイプ  $D_1 \cdot D_2 \cdot 5\text{-HT}_{1A} \cdot 5\text{-HT}_{2A}$  受容体に選択的な阻害剤を用いた。これは受容体サブタイプによってニューロンに及ぼす生理作用が異なるだけでなく発現分布やリガンドに対する感受性も異なるため、行動に与える影響においても違いが生じる可能性があったためである。結果まず、島皮質前部においては  $D_2$  受容体阻害剤と  $5\text{-HT}_{1A}$  受容体阻害剤がいずれもリスク選好性を増加させ、前頭眼窩野においては  $5\text{-HT}_{1A}$  受容体阻害剤のみがリスク選好性を減少させることが分かった。 $D_2$  受容体と  $5\text{-HT}_{1A}$  受容体はどちらもニューロンの興奮性を抑制する作用を持つことから、これらの結果は阻害剤により島皮質前部・前頭眼窩野の機能が脱抑制されたと解釈できるかもしれない。しかしさらに履歴効果に関し解析したところ、島皮質前部における  $D_2$  受容体阻害剤はギャンブルに勝った後のリスク選好性を増加させていたのに対し、 $5\text{-HT}_{1A}$  受容体阻害剤はギャンブルに負けた後のリスク選好性を増加させていたことが分かった。これは単なる脱抑制を反映した結果というより、ドーパミンとセロトニンが島皮質前部の機能を調節する上で履歴効果という側面において異なる役割を果たしていることを示唆しているだろう。一方前頭眼窩野においては  $5\text{-HT}_{1A}$  受容体阻害剤の効果は履歴依存性を示さなかった。島皮質前部と前頭眼窩野ではセロトニンは異なる役割を持ち異なる場面で機能しているのかもしれない。なお、この成果については 2014 年 *Neuroscience research* 誌にて発表された。

## 論文審査結果の要旨

近年、脳機能イメージング研究等で、リスクを伴う意思決定における前頭眼窩野の重要性が指摘されている。島皮質の前部も、ギャンブル課題において賦活化することが報告されているが、前頭眼窩野とは逆に、島皮質前部は積極的にリスクを取るような行動選択に関与する可能性が示唆されていた。しかしそれらを直接確かめた研究はこれまでなかった。著者はラットで行動薬理実験を行い、島皮質前部にリスク選好性を促進する機能があることを直接的に初めて証明した (*Journal of Neuroscience* 2012)。興味深い事に通常、多くのラットはリスクがある選択肢を好んで選択する傾向を示した。ところが島皮質前部に神経活動を抑制するためムシモールとバクロフェン (GABA<sub>A</sub> および GABA<sub>B</sub> 受容体の作動薬) を局所注入すると、ラットはリスクを避け、量は少なくとも確実に報酬が得られる選択肢を選ぶようになった。これは島皮質前部の機能にリスク選好性があることを示している。一方、同一個体、同一タスクにおいて前頭眼窩野を不活性化するとリスク選好性が増加した。これらのことから、島皮質前部はリスク選好性を示す神経ネットワークに、また前頭眼窩野はそれを抑制する神経ネットワークに属しており、2つのネットワークの活動バランスによってリスクを取るか、あるいは避けるか、の行動選択がなされる可能性が指摘された。次いで著者はドーパミンとセロトニンが、リスクを伴う意思決定における島皮質前部と前頭眼窩野の機能をどのように調節しているかを調べた。リスクを伴う意思決定において異なる機能を有することが判明した島皮質前部と前頭眼窩野の2つの領域にドーパミンおよびセロトニン受容体阻害剤を局所投与し、リスク選好性に与える影響を評価した。島皮質前部においては D<sub>2</sub> 受容体阻害剤と 5-HT<sub>1A</sub> 受容体阻害剤がいずれもリスク選好性を増加させ、前頭眼窩野においては 5-HT<sub>1A</sub> 受容体阻害剤のみがリスク選好性を減少させることが分かった。また、履歴効果に関し解析したところ、島皮質前部における D<sub>2</sub> 受容体阻害剤はギャンブルに勝った後のリスク選好性を増加させていたのに対し、5-HT<sub>1A</sub> 受容体阻害剤はギャンブルに負けた後のリスク選好性を増加させていたことが分かった。この成果は2014年 *Neuroscience research* 誌に報告された。

これらの成果は脳の高次機能の理解に大きく貢献するものである。また同時に、これらの業績は著者が自立して研究活動を行うに必要な高度の研究能力と学識を有することを示している。したがって、石井宏憲提出の論文は、博士（生命科学）の博士論文として合格と認める。