

「報酬・食の選択や獲得に関わる脳内神経回路の解明」

医学系研究科医療薬学・医学部附属病院薬剤部・准教授

溝口博之

目的と背景

飽食の現代を生きる私たちは、過食による過度なエネルギー摂取を招くことで生活習慣病といった健康問題に直面している。それゆえ、今一度「何を食べるか」という原点に立ち返り、「食の選択」の理解を進め、経験と良識を増やすことで食のウェルネスを追及することが重要である。

本研究では、報酬・食の選択や獲得における脳内ネットワークを解明する。特に生物の生命現象に必要な基本的生理機能の制御に関わるオレキシン神経に着目し、理論研究による報酬獲得における行動選択のパラメータ推定とオレキシン神経活動を細胞特異的に操作・測定することで、食報酬の獲得や選択におけるオレキシン神経の機能的役割を解明し（図1）、食の価値・評価の新たな概念を提唱することを目的とした。

実験結果

実験1：報酬獲得、食選択行動時の脳内イメージング

Fixed ratio(FR) 試験、Progressive ratio(PR) 試験や確率逆転学習課題時のオレキシン神経活動を無線ファイバースコトメトリーにより測定した（図2）。Cue 刺激によりオレキシン活動が増加し、報酬獲得後低下することを確認した。特にFR5 試験では大きなオレキシン神経活動の変化が見られた。しかし、報酬がもらえなかったとき、その活動の増加は高いまま維持された。

実験2：神経活動操作と行動

Orexin-Cre ラットに AAV-FLEX-ACR2 を視床下部に感染させ、オレキシン神経上に ACR2 を強制発現させた。テレオプト受信機を留置し、画像選択時に合わせて光刺激をし、オレキシン神経活動を抑制させた時の報酬獲得行動への影響をみた。その結果、光刺激をすると、報酬獲得行動は有意に抑制された。

AAV-FLEX-ChR2 を用いた神経興奮の影響については引き続き検討を行っている。

実験3：数理モデリングによる食選択における報酬感受性と固執性のパラメータ推定

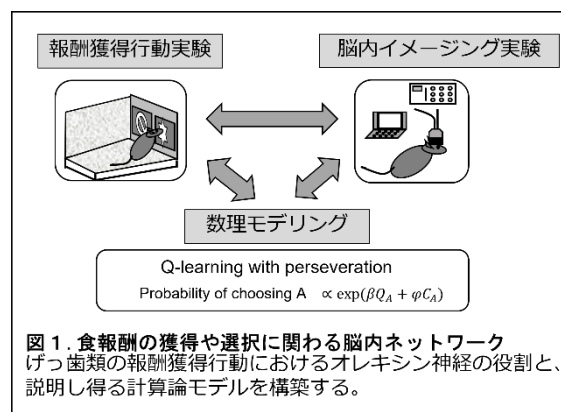


図1. 食報酬の獲得や選択に関わる脳内ネットワーク
げっ歯類の報酬獲得行動におけるオレキシン神経の役割と、説明し得る計算論モデルを構築する。



図2. タッチスクリーン式報酬獲得行動時におけるオレキシン神経活動の測定
スクリーン上の画像（白四角）にタッチすると、報酬を獲得する。報酬獲得行動下のオレキシン神経活動を測定する。

確率逆転学習課題における行動解析結果をもとに報酬獲得に対する学習係数 α 、逆温度 β 、固執性(τ 、 ϕ)について、特に1つ前のトライアルにおける報酬の有無によって固執性 ϕ の偏りを考えた改良モデルを作成することにした。確率的プログラミング言語 Stan を用いてパラメータ推定を行ったところ、結果から計算される WAIC (広く使える情報量規準) の数値が向上し、より優れたモデルを作成できた。行動データをモデルフィット化したところ、オレキシン神経を活性化させると、 ϕ 値が大きくなったことから、選択の固執性が強くなると推察される。また、 β 値が小さいことから、報酬の価値が下がっている可能性が推察された。

結論

以上の結果から、オレキシン神経は報酬獲得行動下においてダイナミックな活動変化を示すことが分かった。また、オレキシン神経活動を抑制すると、報酬獲得行動が抑制されたことから、オレキシン神経活動の増加は行動を引き起こすのに関与することが示唆される。さらに、オレキシン神経活動は選択の固執性に関わる可能性が示唆された。

今後の予定

光刺激誘発の報酬獲得行動に対するオレキシン受容体阻害剤の効果を検討することで、オレキシン神経回路を解明する予定でいる。パラメータ推定については有意な差を出すことが難しく、例数の追加など更なる検討が必要である。