A faint background illustration of a human head profile in yellow. Inside the head, there are several colorful gears (purple, blue, green, orange) and a grey ladder leaning against the back of the head.

## VII. 54. Cortico-Striatal Circuits and Changes in Reward, Learning, and Decision-Making in Adolescence

021220(Wed.)The Cognitive Neurosciences,  
6thEd. 勉強会

Yuna Koyama

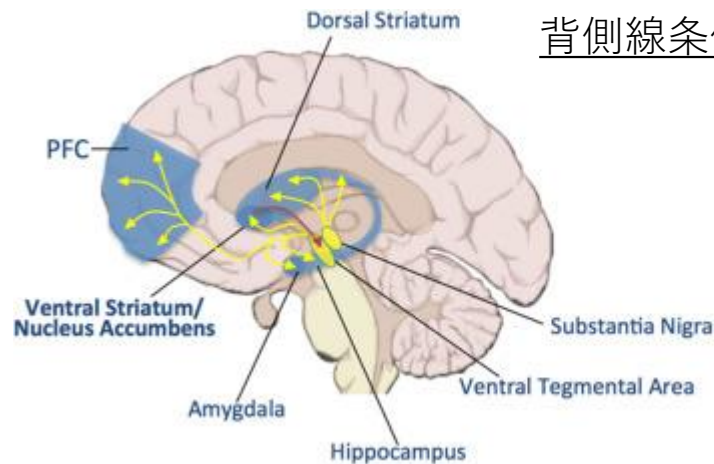


YK@Yu73716594

- 思春期は、子ども期から成人期に移行する時期であり、報酬プロセス・フィードバック学習・意思決定において重大な転機を迎える
- こうした変化の大きな時期に着目することで、神経生物学的知見と観察される行動パターンを結びつけることが可能になる
- 本章では、以下の3つの点を詳細に説明する
  1. 線条体striatumは、投票に似たシステムを用いて、他の構造からの入力を統合し、行動を生成している
  2. 大脳皮質corticalと辺縁系limbicの発達過程の違いが、線条体機能に影響を与える
  3. 背側・腹側線条体dorsal and ventral striatumへの投射における発達過程の違いが、思春期における行動変化に関連している

# 背側線条体への入力が発達と投票箱のたとえ

- 大脳基底核basal gangliaの線条体領域（霊長類では尾状核caudate・被殻putamen）は、学習・報酬プロセス・意思決定において重要な構造である



背側線条体dorsal striatumの内側部（＝尾状核caudate）  
柔軟な意思決定と行動選択

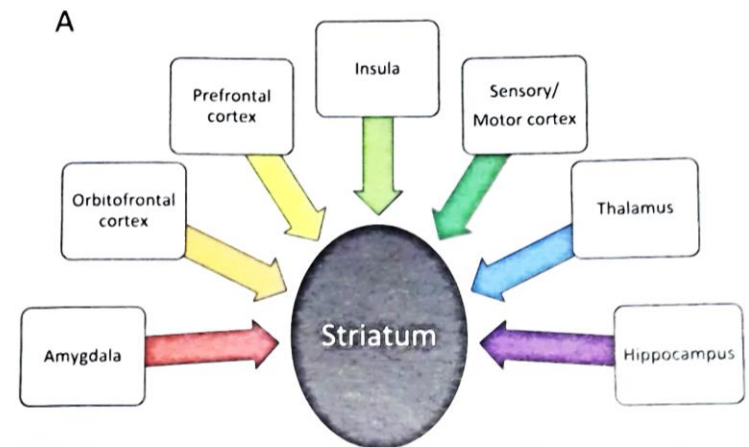
背側線条体の外側部（＝被殻putamen）  
固定化された運動パターンや習慣的な刺激反応行動

Image from Telzer, 2016

腹側線条体ventral striatum  
動機づけ、報酬、強化

# 背側線条体への入力が発達と投票箱のたとえ

- 様々な求心性神経の投射afferent sources(=voters)により、線条体の活動が規定されている
  - 線条体の全体的な活動の違いが、線条体からの出力に関わるニューロンの違いに関係している(=decision making)
- 
- 線条体のニューロンの大部分は抑制性のGABA作動性中型有棘細胞inhibitory GABAergic medium spiny neurons(MSNs, or spiny projection neurons(SPNs))である
  - MSNsは、視床thalamusへの投射を介して大脳皮質運動野cortical motorや連合野associative regionsに出力するとともに、黒質網様部substantia nigra reticulataや上丘superior colliculus、下流運動中枢downstream motor centerへの投射を介して、運動性出力に直接的に影響する
  - MSNsが発火するためには、大きな脱分極が必要であり、100～1000のグルタミン酸作動性入力を要する
  - MSNsは連合野associative・辺縁系limbic・感覚新皮質sensory neocortices・視床・扁桃体・海馬からの入力を受け取り、統合して出力パターン、すなわち意思決定や将来の意思決定のための行動の評価・強化を行う



# 背側線条体への入力の発達と投票箱のたとえ

- 思春期における線条体への投射の強度が部位ごとに変わることで  
（“gaining votes” vs “losing votes”） 行動パターンが変化する

□ 2系統モデルdual-systems model：前頭前野prefrontal cortexの成熟が、皮質下領域subcortical regionの成熟と比較して遅いことによる入力のインバランスが、思春期の刺激を求めsensation seeking、リスクをとるrisk-taking行動につながる

□ 投票箱のたとえ：

1. 思春期前期では、眼窩前頭皮質orbitofrontal cortex、扁桃体、および島insulaからの投射が大部分を占めている
2. 思春期が進むにつれ、前頭前野、特に認知制御に関わるネットワークからの投射および海馬からの投射（＝gaining votes）が；上記の部位からの投射と比較して（＝losing votes）、増加してくる
3. こうした線条体の活動に対する入力の変化が、年齢による線条体における出力および行動の変化を説明する

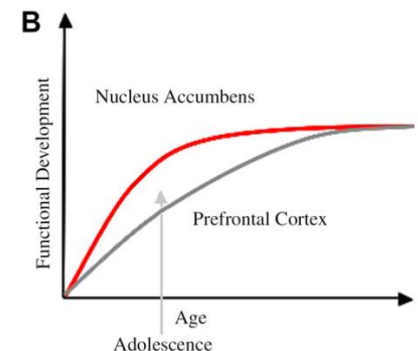
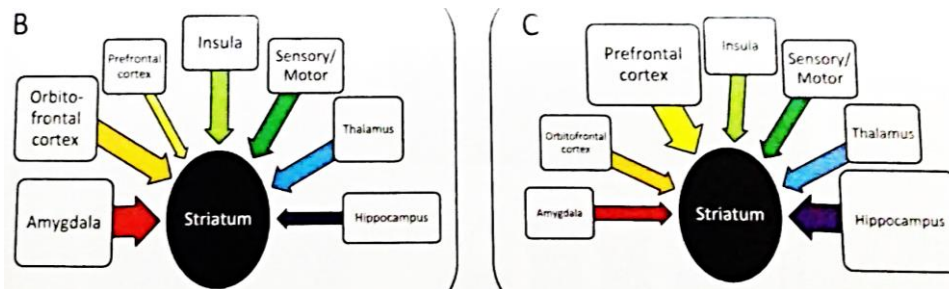


Image from Casay, et al., 2008



# 背側線条体への入力が発達と投票箱のたとえ

- 投票箱に例えることによって、個々の脳部位・投射経路・細胞の種類に関する様々な発見を統合するための、論理的モデルが確立された
  - 扁桃体・大脳皮質一次感覚野からの投射、および視床からのグルタミン酸作動性の投射における変化
  - MSNsの興奮性の機能および神経調節機能の変化
  - ドパミン性神経
- が、思春期における行動の変化における役割についても今後検討が必要

# 思春期における腹側線条体の活動

- 腹側線条体は、動機づけ・パブロフの条件付け・報酬予測のための強化学習・報酬刺激への過敏な反応・将来の選択行動への示唆において重要な構造である

- 腹側線条体には、側坐核Nucleus accumbensを含んでいる
- 将来の選択行動への示唆においては、腹側線条体のMSNがドパミンシステムを介して、腹側線条体と背側線条体が相互に刺激しあっている

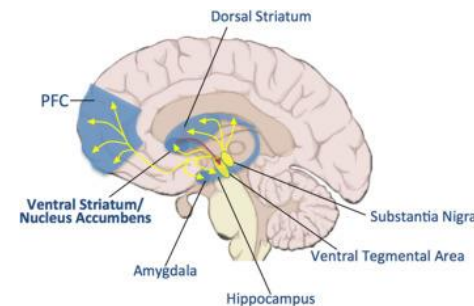


Image from Telzer, 2016



# 思春期における腹側線条体の活動

- 腹側線条体は、思春期の研究において主要なトピックだが、一貫した知見は得られていない
  - 報酬刺激に対する腹側線条体の活動は、思春期中期midadolescenceにおいて最も高い
  - しかし、これが、グルタミン酸作動性の入力の変化によるものなのか、神経調節性の入力の変化によるものなのかは明らかではない
  - 逆に、安静時における前頭前野と腹側線条体の機能的結合は思春期において減少している
  - 島皮質insular cortexから腹側線条体への投射は、嗜好的学習appetitive learningや強迫行動compulsive behaviorに関連があるとして注目されてきている
  - 安静時では、島皮質から腹側線条体への投射は思春期中期までに減少し、その後は子ども期よりも少ないレベルを保ったままである
  - 一方、刺激を与えられた状況では、島皮質と腹側線条体の結合は、思春期中期までに大人のレベルに達している
  - 海馬と腹側線条体の結合は、安静時では、思春期から成人期にかけて増加している
  - 扁桃体と腹側線条体の結合は、安静時では、思春期中期には一番低くなるU字型を示す
  - 一方で、刺激を与えられた状況では、海馬と腹側線条体の結合は成人期よりも思春期で強くなる



# 思春期における腹側線条体の活動

- 腹側線条体における前シナプスの**ドパミン機能の変化presynaptic dopamine function**も、思春期中期の報酬刺激に関する腹側線条体の活動のピークに寄与すると考えられている
- 腹側線条体と腹側被蓋野**ventral tegmental area(VTA)**間の機能的結合も、動機づけの課題を与えられている場合、思春期中期にピークを迎える
- また、**腹側・背側線条体における鉄の細胞への集積**は異なる発達の過程をとり、これが、ドパミン作動性システムの年齢による変化を示している

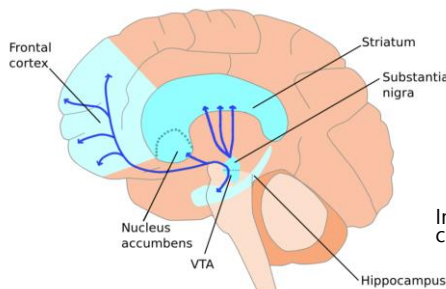


Image from <https://www.oist.jp/news-center/photos/dopamine-pathways>

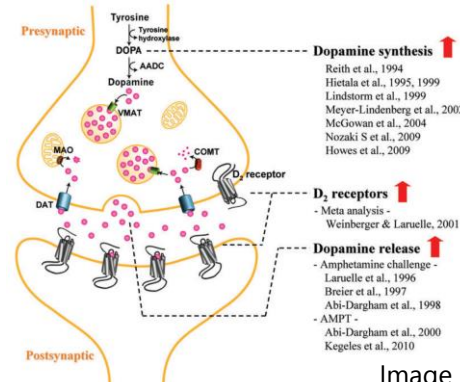


Image from Miyake, et al., 2010

- げっ歯類を用いた研究では、麻酔下で、
  - VTAのドパミンニューロンの**発火速度は思春期中期でピーク**
  - 背側線条体のドパミンの**D1RおよびD2Rの発現レベルは思春期にピーク**
  - 大脳皮質から腹側線条体に投射するニューロンにおける**D1Rの発現レベルは思春期にピーク**
- 一方、覚醒状態では、ドパミンの発火は**成人と変わらなかった**
- ドパミン性ニューロンの**発火と、実際のドパミンの放出量との乖離**および、げっ歯類と人間の間の**細胞の種類の違い**に注意が必要

# 思春期における腹側線条体の活動

- 現在は、思春期にどのように腹側線条体の活動が逆U字型の軌跡を描くのか、報酬刺激を用いた機能的MRIでは明らかになっていない
- 思春期中期における様々な要因が関連していることは確からしいが、これらを紐解く新しい研究デザインの開発が必要である

# 思春期における脳の変化がどのように行動に影響するのか

- これまでは、前頭前野が比較的未成熟であり、この部位が発達するにつれて成人のような学習と意思決定行動をするようになることから、前頭前野の発達過程が、思春期の行動変化を説明すると考えられてきた
  - また、前頭前野と皮質下領域の発達のインバランスが関係するという仮説もあった（2系統モデル）
  - これらの多様なモデルを統合する新しいモデルとして「投票箱のたとえ」が注目されるようになった
- 
- 思春期中期には、皮質下領域は前頭前野と比べて、線条体の活動に大きな影響を与えている
  - 思春期後期では、前頭前野の影響の方が大きくなる
  - しかし、どの領域がどのタスクに関しているのか、神経調節能力、線条体との結合の強さを特定することが難しい

# 思春期における脳の変化がどのように行動に影響するのか

- 実行機能の成熟は、思春期から成人への社会的な役割の変化を考えると、非常に重要である
  - 思春期に向上すると報告されている
    - 行動抑制behavioral inhibition・作業記憶working memory・認知の柔軟性cognitive flexibility
    - 反応時間の速さreaction times
    - 認知と学習の複雑さcomplexity in learning and cognition
    - モデルの使用model-base
    - 反実仮想的情報counterfactual informationの使用
    - リスクが高いときの認知的努力modulate cognitive effort when stakes are high
  - 年齢と共に減少すると報告されている
    - 運動反応と脳活動の多様性variability in motor responses and brain activity

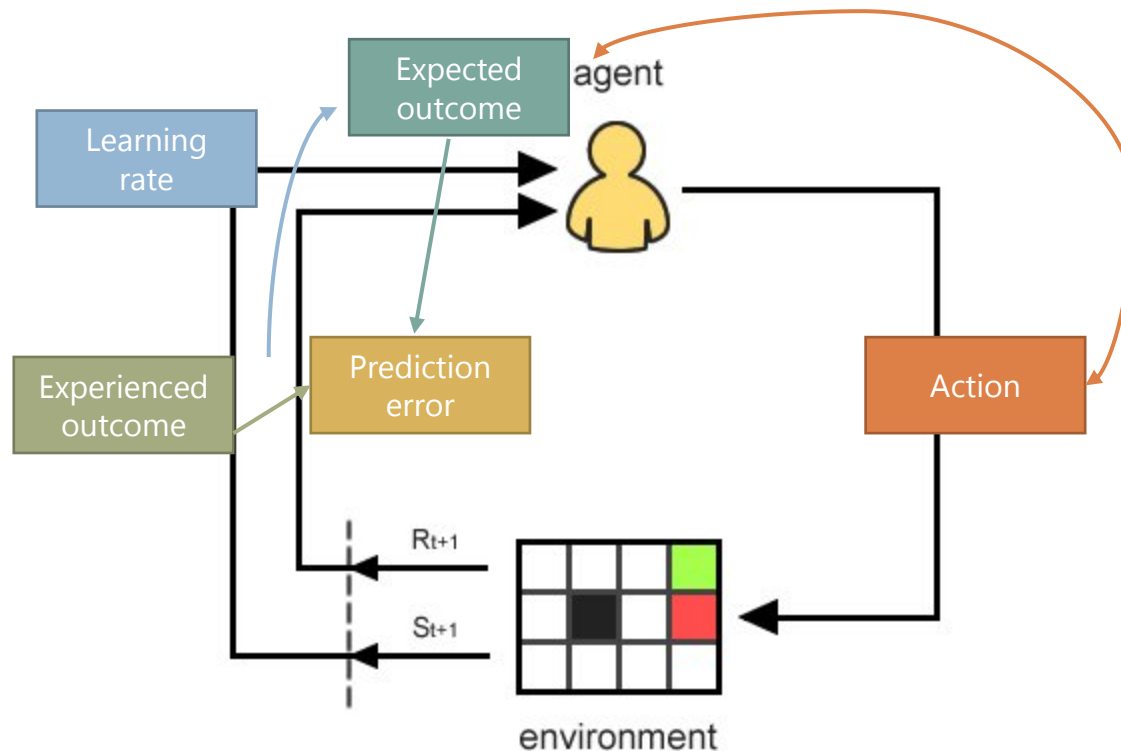
# 思春期における脳の変化がどのように行動に影響するのか

- 思春期における前述の機能発達は、前頭前野の成熟だけによるのではなく、様々な学習システム、特に海馬と線条体、の統合と関与が多くなることによる
- 子どもと思春期の児童が大人とは違い、どのように学び、意思決定をしているのかを明らかにすること
- いつ、どのように学習と意思決定が変化するのか明らかにすること

# 思春期における脳の変化がどのように行動に影響するのか

- 思春期における学習及び意思決定の過程を明らかにするために、神経経済学的手法 *neuroeconomic approaches* と強化学習モデル *reinforcement-learning models*、確率的学習モデル *probabilistic-learning models* を用いた実験による研究が進んでいる

- 時間経過に従ってフィードバック情報を異なるように統合するのか
- ポジティブフィードバックとネガティブフィードバックは異なるように統合されるのか



# 思春期における脳の変化がどのように行動に影響するのか

- 確率的学習モデルを用いることで、思春期と成人の学習・意思決定の違いが明らかになってきた
  - しかし、ポジティブフィードバックおよびネガティブフィードバックに対する反応に関しては、**いまだコンセンサスが得られていない**
- 
- 思春期の子どもの方が、成人に比べて
    - 学習率learning rateが低い（確率的学習モデルにおいては、低い学習率の方が有利）
    - 広く時間の中でbroadly in time学習や意思決定を行う
    - エピソード記憶能力や線条体と海馬の共働がより活発
  - ある研究では、年齢が上がるにつれてネガティブフィードバックの影響が小さくなると報告されている
  - 一方で、ネガティブフィードバックは思春期で最も影響が強くなるという報告もある
  - ポジティブフィードバックの場合、思春期も成人期も影響は同様である
  - しかし、一方でポジティブフィードバックは思春期の学習においてより効果的だとする報告もある



1. 性成熟pubertyの影響および、神経回路発達における性成熟のタイミングに関する研究
  - 思春期の性腺ホルモンgonadal hormones at pubertyによる腹側線条体活性化のピークの調整およびリスクテイク行動risk-taking behaviorへの影響
  - 大脳皮質の厚みcortical gray matter thickness、面積area、白質も性腺ホルモンやアドレナリンによる調節を受けている、など

## 2. 意思決定に費やす努力effort in decision-makingに関する研究

- 意思決定には、与えられた選択から得られるであろう利益potential benefits of a given choiceと費やさなければならないであろうコストpotential cost (incl. リスクrisk、遅延delay、努力effort) の両方を考慮してなされる
- 思春期の研究では、コスト、特に努力については最近研究がなされ始めたばかりである
- 思春期においては、**予期される結果・行為の動機・予期されるコストによらず**、努力が費やされることが報告されており、思春期は、**目標達成意欲の向上increased willingness to expend effort during goal pursuit**が見られる時期だといえる

- 思春期は社会的にも、重要な移行期であり、最近になって、健康や政策において注目を集めるようになった
- これまでに提唱されてきた思春期モデルに対し、報酬プロセス・学習・意思決定における神経回路の複雑さを提示することにより、より改良したモデルの構築に寄与できるであろう
- ここで紹介された「投票箱のたとえ」、そして様々な領域からの基底核への投射に注目することが、カギとなるであろう
- 思春期において線条体がより活発であり、学習が経験に基づいてなされることを考慮すると、思春期の学習が成人期のそれよりも、皮質下-線条体構造に結びついていることが示唆される
- 報酬プロセス・学習・意思決定における神経回路を特定することにより、思春期の児童の健康的な成長を支えることが可能になる