

令和 2 年 7 月 1 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K04429

研究課題名(和文)意思決定のモードシフトの神経基盤とその障害機序の解明

研究課題名(英文)The neural basis of mode shift in decision making: the mechanism of its breakdown with the locus coeruleus as the starting point

研究代表者

井口 善生 (Iguchi, Yoshio)

福島県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：20452097

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：我々の作業仮説は、青斑核から前帯状皮質へ投射するノルアドレナリンが意思決定のモード(目標追跡・習慣)シフトのためのスイッチであり、背側線条体内側部と同外側部の機能的バランスの制御を通じて、この行動機能を実現する、というものである。本研究は、この仮説を検証するために必要な3つの基盤技術、(i)青斑核ニューロンのin vivo活動操作技術；(ii)げっ歯類におけるカテコラミンニューロンのin vivo活動抑制技術；(iii)げっ歯類における意思決定制御モードの評価系、について研究開発をおこなった。本計画は順調に進行し、今後はこれら基盤技術を高度に融合させた行動神経科学の実験が可能となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

中枢ノルアドレナリン(NE)系の活動操作のための基盤技術開発に成功し、今後はこれらを有機的に統合した仮説検証が可能になった。青斑核ニューロンの活動性が中程度の場合(生理的な条件)、背側線条体内側部の機能が同外側部に比べて亢進し、意思決定は目標追跡モードで制御される；青斑核ニューロンの活動が高い場合と低い場合の両者(急性ストレス負荷時、あるいは慢性ストレス負荷の結果としてNEシナプス伝達がブレークダウンした状態)で背外側線条体は機能亢進を示し、意思決定は習慣モードに偏移する、と予想される。今後の仮説検証の過程で、意思決定に異常をきたす複数の疾患に共通した病態解明と、新たな治療法開発が期待される。

研究成果の概要(英文)：By the time we started this study, we had a working hypothesis: noradrenergic projection from the locus coeruleus (LC) to the anterior cingulate cortex is a switch for a mode of decision-making (goal-directed/habit) shift; this behavioral function is realized through the regulation of the functional balance between the medial and lateral parts of the dorsal striatum. In this study, we developed three basic technologies necessary to test this hypothesis: (i) techniques to manipulate the in vivo activity of the LC neurons; (ii) techniques to inhibit the in vivo activity of the catecholaminergic neurons of rodents; (iii) an evaluation system for decision control modes in rodents. These projects have progressed smoothly, and we will be able to conduct experiments in behavioral neuroscience by integrating these basic technologies.

研究分野：行動神経科学

キーワード：意思決定 青斑核 ノルアドレナリン 背側線条体 化学遺伝学 イオンチャネル オペラント学習

1. 研究開始当初の背景

ヒトや動物の意思決定は、目標追跡 (goal-directed) モードと習慣 (habit) モードという 2 つのモードで制御される (Yin & Knowlton, *Nat Rev Neurosci.*, 2006)。ある意思決定は、はじめは臨機応変に富むが認知資源負荷が高い目標追跡モードで開始される。その後、同じ状況で何度も好ましい結果が得られると、行動を自動的に出力する習慣モードへと、漸進的にシフトする (意思決定)。意思決定と習慣形成には、背側線条体が連関する神経回路が重要な役割を果たすと考えられており、先行研究から、内側部 (dorsomedial striatum: DMS) は目標追跡モードに、外側部 (dorsolateral striatum: DLS) は習慣モードに、それぞれ関与することがわかってきた (Yin et al., *Eur J Neurosci.*, 2004; 2005)。

近年、うつ病をはじめとする様々な精神疾患のリスクファクターであるストレスが、ヒトや動物の DLS の機能を亢進し、習慣形成を異常促進することが報告されている (Dias-Ferreira et al., *Science*, 2009; Schwabe & Wolf, *Behav Brain Res.*, 2011)。また、強迫性障害、摂食障害、依存症等の罹患者の意思決定においては、習慣モードの恒常的な優位性が報告されている (Voon et al., *Mol Psychiatry.*, 2014)。したがって、DMS と DLS の機能的なアンバランスに由来する 2 つのモードの間のアンバランスは、様々な精神疾患に共通した“意思決定の障害”の特徴の 1 つといえる。しかし、その病態や神経メカニズムの多くが不明のままである。そもそも、生理的な (病的ではない) 習慣形成においてすら、学習段階に応じて DMS から DLS へと機能的バランスの重点を移動させ、意思決定の制御モードを目標追跡モードから習慣モードへシフトさせる神経メカニズムが未解明のままである。

本研究は以下の 2 つの根拠に基づき、作業仮説を提案する。(i) ノルアドレナリン (= ノルエピネフリン: NE) は意思決定に影響する: 青斑核 (locus coeruleus: LC) の NE 作動性ニューロンは安静時には殆ど活動しないが、予期せぬ刺激に対してよく発火し、警戒・緊張・不安を引き起こす。急性ストレスは、NE 系の賦活を通じて習慣形成を促進させることが報告されている (Schwabe et al., *J Neurosci.*, 2009)。一方、うつ病の治療では NE 系の機能を増強させる薬剤が用いられることから、NE 系の機能低下もまた、習慣形成の促進効果を持つことが予想される。(ii) 前帯状皮質 (anterior cingulate cortex: ACC) は意思決定において重要な役割を担う: LC を起始核とする NE ニューロンはほぼ全脳に投射するが、線条体には投射しない。しかし最近の研究から、LC から ACC に投射する NE は、動物が報酬を得るための古い行動戦略を棄て、新しい戦略の学習を開始しようとする時に重要な役割を果たしていることがわかってきた (Tervo et al., *Cell*, 2014)。ACC はもっぱら LC から NE 投射を受ける一方で、DMS と DLS の両者に対してグルタミン酸投射を送る (Friedman et al., *Cell*, 2015)。

2. 研究の目的

先述の背景を踏まえ、本研究は次の仮説を提案し、これを検証するための基盤技術を開発することを目的とした。仮説: 前帯状皮質 (ACC) に投射する青斑核 (LC) のノルアドレナリン (NE) 作動性ニューロン (以下では LC-NE ニューロンと呼称) は、背内側線条体 (DMS) と背外側線条体 (DLS) の機能的バランスを制御し、意思決定の 2 つのモードの切り替えスイッチとして働く。この仮説を検証するための基盤技術として、ラットやマウスの LC-NE ニューロンの活動を操作 (亢進あるいは抑制) するためのツール; ラットやマウスの意思決定の制御モードを評価し、習慣形成を検討するためのタスク、の 2 つが必要であり、将来的にはこの 2 つを高度に融合させることで先述した作業仮説を実証的に検討することができると考えられた。

3. 研究の方法

本研究は、福島県立医科大学動物実験委員会、福島県立医科大学組換え DNA 実験安全委員会、および福島県立医科大学学長の承認を受けた上で実施した。

(i) LC-NE ニューロンの *in vivo* 活動操作技術の確立: ショウジョウバエの嗅覚器に局在する Ionotropic Receptors (IRs) には、1,000 を超えるサブユニットの組み合わせがあり、これらのうち、IR84a と IR8a の複合体は、フェニル酢酸 (PhAc) 依存的に陽イオンを透過するイオンチャネル共役型受容体を形成する (Abuin et al., *Neuron*, 2011; Grosjean et al., *Nature*, 2011)。我々は、IR84a と IR8a の遺伝子をチロシン水酸化酵素 (tyrosine hydroxylase: TH) の遺伝子プロモーターの下流に持つ TH-IR トランスジェニックマウスを作製した。このマウスは、IR84a/8a 複合体を、TH 陽性の LC-NE ニューロンに発現する。このマウスの LC を標的としてリガンド微量注入をおこなうために、定位脳手術により溶液注入用のカニューレを慢性留置した。十分な回復期の後に、カニューレ内部にインジェクターを挿入し、総量 0.25 μ L のリガンド溶液を微速で覚醒下のマウスに無痛的に注入した。フェニル酢酸依存的に LC-NE ニューロンが活動することは、*ex vivo* 電気生理、*in vivo* 電気生理および *in vivo* マイクロダイアリシス (脳内微量透析) 法を用いた多角的な検討により確認した。ここでは特に、申請者が主たる実験者として実施したマイクロダイアリシス法について述べる。LC-NE ニューロンは終脳全域に投射するが、特に、ACC に密な投射を送る (Robertson et al., *Nat Neurosci.*, 2013; Chandler et al., *PNAS.*, 2014)。そこで、TH-IR マウスに定位脳手術をおこない、カニューレ挿入および実施した LC と同側の ACC を標的として、透析プローブを脳内刺入するためのカニューレを慢性留置した。十分な回復期の後に ACC カニューレに透析プローブを挿入し、マウスをオープンフィールドに入れ、自由行動

を許した。透析プローブ内部に人工脳脊髄液をかん流し、膜を介して濃度勾配依存的に脳内の遊離物質を回収した（1フラクション=30分）。ダイアリシスサンプル採取後12時間以内に、高速液体クロマトグラフィーを用いて遊離NE量をフラクションごとに定量し、30分毎の変化として解析した。LCカニューレにはインジェクターを挿入した後、適当なタイミングでリガンドを微量注入し、ACCにおけるNE放出量がリガンド依存的に変化するかどうか、検討した。

LC-NEニューロンの活動抑制には、薬理学的な方法を用いた。LC-NEニューロンのシナプス前終末および細胞体膜上には自己受容体として2受容体が発現し、LC-NEニューロンの活動は、放出されたNEと2受容体の結合により負に制御される。2受容体刺激薬クロニジン（CLO）は、このようなメカニズムを介してLC-NEニューロンの活動を抑制する（Washburn & Moises, *J Neurosci.*, 1989）。このスキーマが*in vivo*で機能することを行動学的に検証するために、ワイルドタイプのマウス（C57/B6）の両側LCを標的としたカニューレーション定位脳手術を、先述した方法でおこなった。動物が回復した後に、ショ糖溶液を条件刺激（CS）とした味覚嫌悪条件づけを訓練した。無条件刺激として、塩化リチウムの腹腔注射を用いた。10分間のCS自由摂取とUSの対呈示を2セッションおこない（条件づけ）、その後のテストセッションでは、口腔内に持続的にCSを注入し、嫌悪性の顔面反応の表出潜時を分析した。同時に、テスト文脈における移動活動量を測定した。テスト試行の20分前にLCにCLOを微量注入し、これら行動指標に対する効果を検討した。

（ii）げっ歯類におけるカテコラミンニューロンの*in vivo*活動抑制技術の確立：センチュウは神経系や筋の細胞にグルタミン酸およびイベルメクチン依存的に塩化物イオンを透過させるチャネルを発現する。このイオンチャネル、GluClは、マウスの脳内でイベルメクチンに反応して一過的な活動抑制を示すことが報告されている（Lerchner et al., *Neuron*, 2007）。本研究では、ラットのドーパミン（DA）ニューロンにGluClを発現誘導し、イベルメクチン依存的な同ニューロンの活動抑制を試みた。DAニューロンの膜表面に発現する自己受容体（D2受容体）をコードする遺伝子がDrd2である。我々の研究室では、Drd2のプロモーター制御下で組み換え酵素Creを発現する遺伝子改変ラット（Drd2-Creラット）を独自開発してきた（Nonomura et al., *Neuron*, 2018）。そこで、Cre依存的にGluClおよびを誘導するAAVベクター（AAV-EF1-flex-GluClとAAV-EF1-flex-GluCl）を作成し、これを1対1のカクテルにして、Drd2-Creラットの腹側被蓋野（ventral tegmental area: VTA）に注入し、腹側線条体（側坐核）やDMSへ投射する中脳辺縁DAニューロンの活動を、リガンド依存的に抑制することを試みた。

中脳辺縁DAニューロンの*in vivo*活動抑制の効果を検討するために、モチベーションにフォーカスした。この精神・行動機能は、DAニューロンの活動と関係が深いと考えられてきたためである。動物のモチベーションを測定するために従来用いられてきた行動タスクに、行動経済学的な視点を導入した改良を加え、ラットのモチベーションの新たな行動評価系を考案した。まず、ラットの体重を自由摂食時の85%まで減量し、オペラントチャンパーに馴致させた後に、自発的にレバーを押してその報酬として餌ペレットを得ることを学習させた。1回のレバー押しに対して、45mgの餌ペレットを1粒与えた。安定的にレバー押しができるようになった後に、コスト（=価格、すなわち、1粒の餌ペレットを得るために押さなくてはならないレバー押し回数：エフォートの尺度）を、訓練セッション内で体系的に増加させた。このような実験から、コストの関数としてのレバー押し回数と報酬の需要（ペレット獲得量：消費の尺度）を、経済学における“価格-需要量”曲線に相当するものとして得た。この曲線を数理解析することで、動機づけに関連する諸変数（および Q_0 ）を推定した（Hursh & Silberberg, *Psychol Rev.*, 2008）。

このタスクを、VTA DAニューロンにGluClおよびを誘導したラットに訓練し、パラメータの変動が安定した後に、様々な用量でイベルメクチンを腹腔注射し、中脳辺縁DA系の活動を抑制、行動への効果を体系的に検討した。GluClはいずれかのサブユニットだけでは機能的なイオンチャネルを形成しないため、コントロール動物として、GluClあるいはのみをVTAに注入されたDrd2-Creラットを用いた。

（iii）げっ歯類における意思決定制御モードの評価系確立：ラットの体重を自由摂食時の85%まで減量し、オペラントチャンパーに馴致させた後に、45mgの餌ペレットを報酬としたレバー押しを訓練した。マガジン訓練および反応形成訓練を経て、ラットのレバー押しをrandom interval 30秒（RI 30-s）スケジュールで2セッション訓練し、さらに5セッションにわたってRI 60-sスケジュールで訓練した。RI 30-sあるいはRI 60-sスケジュールにおいては、ラットのレバー押しはそれぞれ平均30秒、あるいは60秒に1回、強化される。このような訓練の後に、報酬の価値低下操作とその影響を検討するためのテストをおこなった。動物をランダムにP（paired）群もしくはUP（unpaired）群に割り当て、2日を1サイクルとした実験をおこなった。P群の動物を1日目にオペラントチャンパー内に入れ、レバーは提示せずに、報酬ペレットをRT 60-sスケジュールで提示した。30分のセッション終了直後に、動物をオペラントチャンパーから出し、LiCl（0.15M）の腹腔注射を行った後にホームケージに戻した。2日目には操作をおこなわなかった。UP群の動物については、1日目にオペラントチャンパー内でRT 60-sでペレットを提示し、LiClを投与せずにホームケージに戻した。2日目にLiClの投与をおこなった。このような操作は、P群の動物がオペラントチャンパー内で提示されたペレットを完全に摂取しなくなるまで、5~6サイクルにわたって続けられた。最後のサイクルの翌日、動物をオペ

ラントチャンバーに入れ、レバー押しパフォーマンスをテストした。これは非強化テストであり、動物がレバーを押しても、報酬ペレットを提示しなかった。

4. 研究成果

LC-NE ニューロンの *in vivo* 活動操作技術の確立：TH-IR の Tg (+)動物の LC に、濃度の異なるフェニル酢酸を微小注入したところ、ACC における細胞外 NE 濃度の顕著な増加をみとめた (図 1)。0.4% フェニル酢酸は、注入直後のフラクシオンでのみ有意な NE 増加を誘導した。0.6% フェニル酢酸は、注入直後の大きな NE 増加のみならず、注入からやや遅れて (90 ~ 120 分のフラクシオン) 持続的な NE 増加を誘導した。このような NE 遊離の効果は、Tg (+)動物に PBS を注入した条件や、Tg (-)動物に PBS やフェニル酢酸を注入した条件ではみとめられなかった。したがって、無脊椎動物由来の IR84a/8a 複合体はマウス脳内でもリガンド依存性のイオンチャンネルとして機能し、フェニル酢酸の濃度依存的に標的ニューロンの活動亢進を誘導することが示唆された。

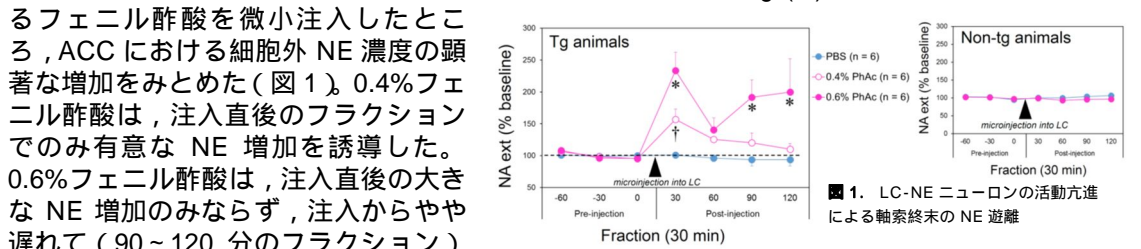


図 1. LC-NE ニューロンの活動亢進による軸索終末の NE 遊離

フェニル酢酸のようなカルボン酸体は脳血流関門の透過性が一般的に低く、末梢から中枢へ移行させて標的ニューロンの活動を操作することに困難が予想された。一方で、カルボン酸体のメチルエステル体は中枢への移行に優れている (Shukuri et al. *J Nucl Med.*, 2011)。我々は、フェニル酢酸のメチルエステル体であるフェニル酢酸メチルを TH-IR マウスの尾静脈に注入し、ACC の細胞外 NE 濃度が変化するかどうか、検討をおこなった。その結果、10 mg/kg のフェニル酢酸メチルは、Tg (+)マウスにおいて投与後から持続的な NE 遊離の増加を誘導することがわかった。これにより、動物の末梢からリガンドを投与する系の実現に大きく前進した。

次に、マウス LC ニューロンの活動抑制として、野生型マウスの両側 LC にクロニジン (CLO) を微小注入し、条件づけられた嫌悪記憶の想起や、条件性嫌悪刺激を提示されたときの一般活動性に及ぼす影響を検討した (図 2)。10 ng あるいは 20 ng の CLO は、条件づけ後の CS 提示時に、嫌悪性の顔面反応 (gape, drop, forelimb flail, wipe, rubbing) の表出潜時を、PBS 注入コントロール条件と比較して、有意に増大させた。さらに、15 分間のテストで表出された嫌悪反応の回数も CLO により低下した。テスト時の移動活動量は増加し、CS を知覚したときの情動状態に変化が生じていることを示唆した。これらの結果は、CLO を用いて LC-NE ニューロンを *in vivo* で活動抑制できることを示唆する結果であった。

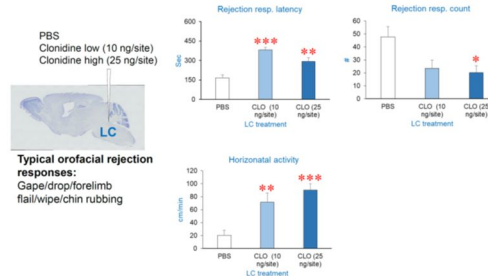


図 2. CLO による LC ニューロンの *in vivo* 活動抑制の行動効果

げっ歯類におけるカテコラミンニューロンの *in vivo* 活動抑制技術の確立：トランスジェニックラットと AAV ベクターを併用し、ラットの VTA DA ニューロンに、リガンド依存的な陰イオンチャンネルを発現誘導した。ラットのオペラント行動の安定化をまってから、用量を体系的に変化させてイベルメクチンを末梢投与 (腹腔注射) し、目標指向行動のモチベーションに関連する内在パラメータに及ぼす影響を検討した (図 3)。パラメータ Q_0 は自由消費 (free consumption) とよばれる曲線の y 軸切片であり、理論上の最小コストに対する消費量である。0 (溶媒) から 20 mg/kg まで用量をかえてイベルメクチンを投与したところ、投与の 30 分後から開始されたセッションでは、すべてのイベルメクチン用量において Q_0 への影響はみとめられなかった (図 3 上)。しかし、24 時間後のセッションでは、10 mg/kg のイベルメクチンは、GluCl の およびサブユニット両方を備えた動物に対して、 Q_0 の有意な上昇を誘導した (図 3 下)。消費量が上昇することはモチベーションの上昇として解釈しえるため、VTA DA ニューロンの活動抑制が Q_0 上昇を誘導することは逆説的である。このような結果のパターンは、我々と同様に化学遺伝学的ツールを用いて VTA DA ニューロンの活動を抑制し、コカインによって強化された目標指向行動の内在パラメータへの影響を検討した先行研究においても見出されている (Mahler et al., *J Neurosci.*, 2019)。これは、VTA DA ニューロンの活動抑制は同じ量の報酬に対する満足度を低下させ、したがって、コストが無視できる程度に小さいとき、動物がより多くの報酬と満足を求めた結果、として解釈される可能性がある。また、イベルメクチンの中枢移行には数時間以上の遅延があることが知られており (Lerchner et al., *Neuron*, 2007)、先行研究と

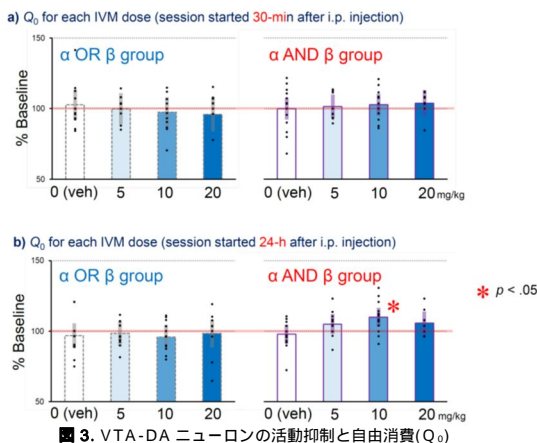


図 3. VTA-DA ニューロンの活動抑制と自由消費 (Q_0)

一致する結果である。また、イベルメクチンはグリシン受容体や一部のニコチン性アセチルコリン受容体のアゴニスト作用をもつが、グリシン受容体に富むVTA (Harbey & Yee, *Nat Rev Drug Disc.*, 2013) を標的とした場合、少なくとも 20 mg/kg の相対的に高用量のイベルメクチンは、GluCl 受容体のオフターゲット効果の可能性が示唆された。

次にパラメータ に対する効果を検討した(図 4)。はコスト弾力性とよばれ、コスト上昇に対する消費の変化(しにくさ)の測度であるが、一般に、その逆数が、目標指向行動のモチベーションの高さと比例する(Mahler et al., *J Neurosci.*, 2019)。に対する有意な影響も、GluCl の両サブユニットをもつ AND 群においてのみ、みとめられた。興味深いことに、20 mg/kg のイベルメクチンは投与の 30 分後に開始されたセッションにおいて有意に を増加させた。さらに、24 時間後のセッションでは、10 および 20 mg/kg のイベルメクチンが を増加させた。20 mg/kg のイベルメクチンは、高用量故に、投与の 30 分後にも行動に影響する濃度が脳内に移行しているのかもしれない。

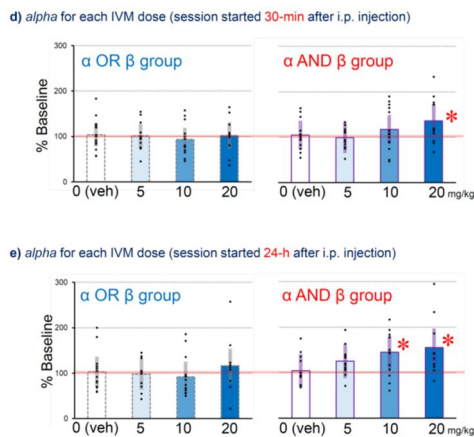


図 4. VTA-DA ニューロンの活動抑制とコスト弾力性()

げっ歯類における意思決定制御モードの評価系確立: RI 30-s と続く RI 60-s スケジュールによる

オペラント行動の訓練は順調に進行し、動物の反応率はこの期間上昇を続けた(図 5 左)。したがって、両スケジュールをあわせて 7 セッション(1 セッション/日)の訓練の程度では、反応率にあらわれるような学習のプラトーには到達していなかったのかもしれない。条件性味覚嫌悪に依存した報酬の価値低下を経験した P 群(図 11 の Devalued 群)と、報酬に対する条件づけが成立せずしたがって報酬価値低下を経験していないと推測される UP 群(同 Non-devalued 群)の、テストにおけるレバー押し回数(最後の RI 60-s 訓練の反応率に基づいて標準化した)について、between-subjects 比較をおこなうと有意であった。つまり、P 群における目標追跡モードによる行動制御が示唆された。ただし、この群の各個体の成績を詳細に検討すると、UP 群の平均値程度しかレバー押しの低下を示さない個体も存在し(図 5 右)、これらの個体における習慣モードへの制御の遷移を示した。このような個体差は、訓練開始以前の生理的な意思決定モードの個体差を反映している可能性があり、他の指標(一般活動性、情動性、ストレス反応性、タスクに対する認知資源の割り付け、など)とともに総合的な検討をおこなうことで、意思決定の個体差に関する示唆を得ることが可能だと思われる。

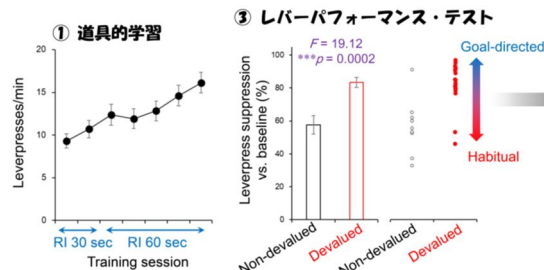


図 5. ラットの意思決定の制御モードを検討するための行動評価系

本研究の成果を踏まえた今後の研究展開: これまでの研究開発により、LC-NE ニューロンの活動操作を実現するための複数のツールが完成した。TH-IR マウスは、頭蓋内微量注入あるいは末梢からのプロドラッグの投与といった複数のルートで、リガンドを中枢標的に送り届けることが可能で、リガンド依存的に LC-NE ニューロンの活動亢進が期待される。同マウスで LC-NE ニューロンの活動抑制を実現するためには、2 アドレナリン受容体刺激薬を微量注入する戦略が合理的である。GluCl を用いたシステムでは、各種 Cre 発現動物とウィルスベクターの組み合わせにより、標的ニューロンに効率的な活動抑制を誘導できる。ただし、リガンドであるイベルメクチンのオフターゲット効果は無視できないため、標的的特異的な効果を得るためのリガンド用量には注意が必要である。LC ニューロン特異的に GluCl を遺伝子導入するために、TH-Cre ラットや、ドパミン 水酸化酵素 Cre ラットのようなリソースが必要である。陽イオンチャネルである IR84a/8a についても、ベクターとしてパッケージできると、本研究の GluCl のように使用用途の拡大が期待できる。ラットのオペラント学習を意思決定の素過程として考えたとき、報酬の価値低下テストに基づいて推定される行動の制御モードは、今後の意思決定に関する行動神経科学において重要なパラダイムとなりうる。

このラットのタスクと LC ニューロンの活動制御を組み合わせ、今後は以下のような具体的な仮説検討を実施する。LC-NE ニューロンの活動性が中程度の場合(生理的な条件)、DMS の機能が DLS に比べて亢進し、意思決定は目標追跡モードで制御されると仮説をたてた。逆に、LC-NE ニューロンの活動が高い場合と低い場合の両者(急性ストレス負荷時、あるいは慢性ストレス負荷の結果として NE 作動性シナプス伝達がブレークダウンした状態)で、DLS の機能が亢進し、意思決定は習慣モードに偏移すると予想した。今後この仮説を検証する中で、意思決定に異常をきたす複数の精神疾患・神経疾患の共通した病態の解明と、その治療法の開発が可能になると期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Arakawa, H., Iguchi, Y.	4. 巻 135
2. 論文標題 Ethological and multi-behavioral analysis of learning and memory performance in laboratory rodent models	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 1~12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.neures.2018.02.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 辻 敬一郎, 井口 善生	4. 巻 67
2. 論文標題 動物心理学研究における還元・比較・発生	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 動物心理学研究	6. 最初と最後の頁 73~78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.2502/janip.67.2.1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 井口善生	4. 巻 18
2. 論文標題 ペラント条件づけ 基礎理論を学ぶ	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床心理学第18巻第1号 もっと知りたいあなたのための認知行動療法ガイド	6. 最初と最後の頁 7~11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Toda, S., Iguchi, Y., Lin, Z., Nishikawa, H., Nagasawa, T., Watanabe, H., & Minabe, Y.	4. 巻 8
2. 論文標題 Reconsidering animal models of major depressive disorder in the elderly	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Frontiers in Aging Neuroscience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnagi.2016.00188	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iguchi, Y., Lin, Z., Nishikawa, H., Minabe, Y., & Toda, S.	4. 巻 7
2. 論文標題 Identification of an unconventional process of instrumental learning characteristically initiated with outcome devaluation-insensitivity and generalized action selection	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep43307	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kikuta, S., Iguchi, Y., Kakizaki, T., Kobayashi, K., Yanagawa, Y., Takada, M., & Osanai, M.	4. 巻 13
2. 論文標題 Store-Operated Calcium Channels Are Involved in Spontaneous Slow Calcium Oscillations in Striatal Neurons	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncel.2019.00547	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fukabori, R., Iguchi, Y., Kato, S., Takahashi, K., Eifuku S.,... Benton, R., & Kobayashi, K.	4. 巻 -
2. 論文標題 Enhanced aversive memory retrieval by chemogenetic activation of locus coeruleus norepinephrine neurons	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/831313	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 井口善生
2. 発表標題 報酬学習の履歴とストレス反応性 行動と結果の随伴性の学習によるレジリエンス生起
3. 学会等名 次世代脳プロジェクト冬のシンポジウム. 12月12-14日, 一橋大学一橋講堂, 東京.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Lin, Z., Nishikawa, H., Iguchi, Y. Iwanami, A. Minabe, Y., & Toda, S.
2. 発表標題 Continuous attentional demand may prevent habit formation in rats.
3. 学会等名 The 41th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, July 26-29, Kobe convention center, Hyogo, Japan.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nonomura, S., Kato, S., Iguchi, Y., Nishizawa, K., Sakai, Y., Kawaguchi, Y., Nambu, A., Watanabe, M., Kobayashi, K., Isomura, Y., & Kimura, M.
2. 発表標題 Identification of indirect pathway neurons and dopaminergic innervation in the rat dorsomedial striatum.
3. 学会等名 The 41th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, July 26-29, Kobe convention center, Hyogo, Japan.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井口善生
2. 発表標題 オペラント行動の制御における線条体ニューロンの役割 意思決定の変調としての依存症理解への示唆
3. 学会等名 平成30年度 アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 9月8日-10日, 国立京都国際会館 京都. (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井口善生
2. 発表標題 New chemogenetic systems to investigate the role of neural circuit for adaptive behaviors
3. 学会等名 次世代脳プロジェクト冬のシンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Iguchi, Y., Nishizawa, K., Kato, K., & Kobayashi, K.
2. 発表標題 A chemogenetic approach to elucidate the role of the striatopallidal neurons in the performance of operant auditory discrimination
3. 学会等名 The 40th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kobayashi, K., Iguchi, Y., & Nishizawa, K.
2. 発表標題 Coordinated expression of learned motor behavior through striatofugal pathways
3. 学会等名 Symposium: Advances in Behavioral Neuroscience in Japan and Diversity of DAergic Regulation. 26th Annual Meeting of the International Behavioral Neuroscience Society (IBNS 2017) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Lin, Z., Nishikawa, H., Kaneda, K., Iguchi, Y., Minabe, Y., Bruce, T.
2. 発表標題 Identification of neuronal ensembles in the entire striatum that coincides with the transition period from goal-directed to habitual during instrumental learning
3. 学会等名 Neuroscience 2016 (the 39th annual meeting of the Japan neuroscience society)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 瀬戸川将・岡内隆・井口善生・和田康弘・林中恵美・疋島啓吾・崔翼龍・小林和人
2. 発表標題 PETを用いた単一レバー押し課題中の学習依存的な神経活動の変化
3. 学会等名 第71回日本体力医学学会大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 井口善生
2. 発表標題 道具的学習の連合理論 習慣形成とその異常の機序解明に向けて
3. 学会等名 日本認知・行動療法学会第42回大会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 井口善生
2. 発表標題 ストレスと意思決定の関係を分析する ラットのオペラント学習を用いた検討
3. 学会等名 第6回東北脳科学ウインタースクール
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Iguchi, Y., Kato, S., Nishizawa, K., & Kobayashi, K.
2. 発表標題 Chemogenetic inhibition of ventral tegmental area dopamine neurons reveals multidimensional roles in motivated behavior reinforced by natural reward.
3. 学会等名 The 42th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (Neuro2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Iguchi, Y., & Kobayashi, K.
2. 発表標題 Attempts to visualize neuronal activity by striatal cell type during various learning phases of stimulus discrimination.
3. 学会等名 新学術領域研究「人工知能と脳科学」第7回領域会議
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Iguchi, Y., & Kobayashi, K.
2. 発表標題 Enhanced retrieval of learned emotional memory by chemogenetic activation of locus coeruleus noradrenergic neurons.
3. 学会等名 The 19th Annual Meeting of JSNP (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 井口善生	4. 発行年 2018年
2. 出版社 ポラーノ出版	5. 総ページ数 32
3. 書名 Chapter 4 学ぶの扉 羽成隆司・河野和明(編) あの人はどうしてそうしてしまうの? 身近な7つの扉から入る心理学の世界	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----