

令和元年6月18日現在

機関番号：34310

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K15196

研究課題名(和文) 遅延に対する海馬の応答と機能

研究課題名(英文) Response and function of hippocampus against delay

研究代表者

増田 明 (Masuda, Akira)

同志社大学・研究開発推進機構・助教

研究者番号：30612121

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、報酬受け取りに遅延が生じるときの海馬CA1神経細胞の活動を電気生理学的に調べたものである。遅延時間を徐々に長くしたとき、CA1神経細胞は発火頻度を大きく変化させる性質を持っていることが分かった。さらに受け取る報酬量を変えると発火頻度の上昇や低下が生じたが、それは遅延時の発火パターンと関係があった。これは海馬では遅延と報酬価値の表現が一般に独立していないことを示唆する。またNMDA受容体を海馬において除去すると衝動性が抑えられ、遅延に耐性があったこと、またこの変異マウスの海馬において遅延反応性に異常が生じたことからNMDA受容体を介した遅延調整機構の存在が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は海馬の時間的情報処理に関して新たな一面を明らかにしたといえる。さらに現在、報酬に対する情報処理や目的志向性行動に関する海馬の役割が注目されており、本研究はその概念の明確化の一助にもなると思われる。

また、研究成果の一部は衝動性を制御するのが困難な注意欠陥多動性症候群や痴呆性の衝動性行動、発達障害者の固執性行動、強迫性行動などの症状制御に新たな対処策を提案する一助になる可能性を持つと思われる。

研究成果の概要(英文)：We electrophysiologically recorded the hippocampal CA1 activity during a delay after which rewards are delivered. Gradual extension of the delay length impacted on the firing rate of CA1 neurons. There was subpopulation of neurons which were activated or suppressed during a delay. Manipulation of reward size also impacted on the firing rate of CA1 neurons. Notably, the subpopulations exhibited a distinct trend of firing rate change after reward size manipulation. This suggests that information of delay and reward is not separately encoded in the hippocampus. Moreover, genetic deletion of NMDA receptor in the hippocampus led suppression of impulsive choices and abnormal response characteristics against delay, suggesting a control system mediated by NMDA receptors.

研究分野：神経科学

キーワード：海馬 遅延 時間割引 意思決定 衝動性 電気生理学 NMDA受容体 マウス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 報酬を受け取るタイミングは、その報酬を選択するかどうかという意思決定に不可欠な情報である。受け取るまでに長く時間がかかるような遅延がある場合、その報酬を選ぶ頻度や嗜好性、つまり選択する価値が大きく減少することが知られ、この現象を時間割引と呼ぶ。時間割引は多くの生物で普遍的にみられることから、生物にとって基本的な能力であると考えられる。腹側被蓋野のドーパミンニューロン、その上流経路として海馬および側坐核を介した経路が時間に基づく意思決定に重要な働きをしていると考えられている。海馬の破壊により遅延嫌悪行動が生じることから遅延により報酬価値を不当に低下させない衝動性の制御に海馬が必要であると考えられてきたが、海馬が遅延時にどのように活動をするのか不明な部分が多かった。

(2) 場所細胞でよく知られる海馬であるが、空間のみならず時間的情報にも感受性があることが近年明らかになった。ところが前述のように海馬が時間に基づく意思決定中、前後でどのように活動するのか詳しく分かっていなかった。海馬では作業記憶課題において遅延時間中に発火が起こることがサルやラットで確認されていた。しかし、それらは遅延を記憶課題の難度パラメータとして使用しており、長時間の遅延による「価値判断の変化」として観察されていなかった。長時間の遅延を与え、その時の嗜好性を行動観察を上、海馬の活動を調べることで、時間割引時を伴う遅延において、海馬がどのように作動するのかを明確にできる可能性があった。

(3) 海馬の時間情報依存的な発火パターンに関しては分子基盤がほとんど分かっていない。衝動性制御に NMDA 受容体がかかわるという点、海馬の NMDA 受容体を消失させると意思決定が異常となる点から、海馬の NMDA 受容体が重要な働きを持っていると推定された。

### 2. 研究の目的

(1) 時間に基づく意思決定における海馬の動作原理を詳細に明らかにすることを目的とした。

(2) 時間情報以外にも空間情報、報酬量情報にも影響をどのように受けるのかということも調べた。

(3) 神経の可塑的变化に重要である NMDA 受容体が海馬による衝動性制御においてどうかかわるかを明らかにしようと試みた。

### 3. 研究の方法

(1) マウスの行動課題として、自動化された T 字迷路を用い、片方の選択肢において遅延時間を変化させながら二者択一の意思決定を行わせる課題(時間割引課題)を行った。遅延時間が長い経路を選ぶと高報酬の工サを与え、遅延時間が一定の経路を選ぶと低報酬の工サを与えた。課題中のマウスの海馬 CA1 へ埋め込んだ高密度電極により神経活動記録を行った。遅延変化に対する神経活動の変化を調べると同時に衝動的、固執的行動特性との関係を調べた。

(2) 課題の遅延時間以外の変数を変化させることで、海馬の活動性の時間情報、空間情報、報酬情報との関係性を探った。空間情報は遅延が生じる場所を左右で入れ替えるスイッチング課題および遅延場所を両側にする両側課題を通常の遅延課題の後に連続して行うことで調べた。報酬情報は、遅延後に得られる報酬(糖ペレット)の個数を、課題の途中から減少させたり、増加させたりすることで調べた。

(3) 遺伝学的手法により海馬 CA1 錐体細胞の NMDA 受容体を選択的に破壊することで NMDA 受容体を介した機構がそれにどう関わっているかを検証した。海馬に興奮性細胞において NMDA 受容体を称したマウスは、海馬の興奮性神経細胞で特異的に組み換え酵素 Cre を発現する(厳密には生後 4 週までは特異性が高い)マウスラインと NMDA 受容体の必須サブタイプである Nr1 遺伝子を標的とした flox マウスラインとの交配による、Cre-loxP 遺伝子組み換えシステムを使用により作製した。

#### 4. 研究成果

##### (1) CA1 興奮性細胞の遅延に対する反応性の分類

マウスは遅延時間を徐々に長くする時間割引課題において、遅延時間の増大に対して海馬 CA1 の興奮性細胞は遅延時間の長さに応じて、発火頻度を変化させる性質を持っていることが分かった(図1)。遅延に対して、発火頻度を上昇させたり、発火頻度を減少させたりという特性を多くの神経細胞が保持していた。また遅延時の発火が多いもの、少ないものに分類し、それぞれが遅延増加に対し、様々な様式で変化することを示した。

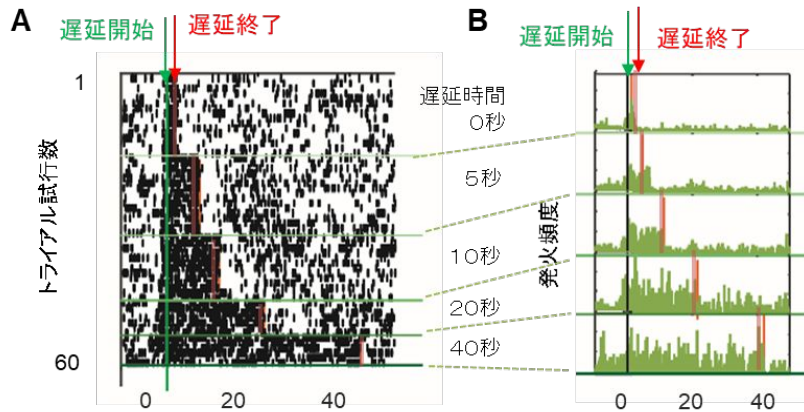


図1 遅延時に興奮する海馬 CA1 の細胞例

##### (2) 遅延時の発火による分類と空間情報、報酬情報依存性

遅延時間内に発火頻度を増加させる細胞(遅延時興奮細胞)と減少させる細胞(遅延時沈静細胞)が存在した。その集団ごとに空間特異性および報酬依存性に関連した遅延応答性について検証した。空間特異性に関しては遅延時興、沈静細胞ともに、特異性が高いものの割合が多く(約60-70%)、特異性の低いものは少なかった(約25-30%)(図2)。少なくとも、後者の一部は遅延に関するイベントそのものに反応性があると思われるが、多くは前者のように場所と遅延イベントの複合的な情報を符号化していると考えられる。

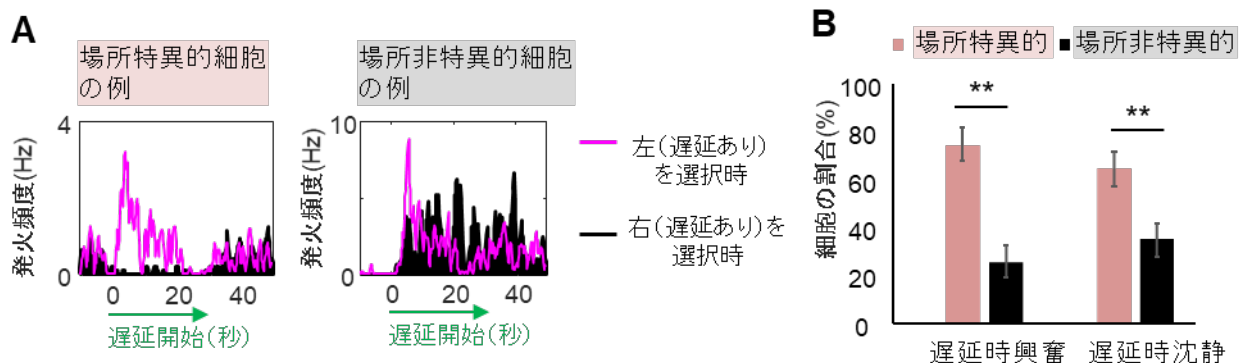


図2 遅延時発火の空間特異性による分類と細胞数割合

また、報酬量を変化させたときの神経応答を調べると、遅延時興奮細胞は、報酬量を減少させると発火頻度を下げる傾向があったが、遅延時沈静細胞は、報酬量を低下させたときに逆に発火頻度が増加する傾向があった(図3A)。それぞれの発火頻度の変化を比として計算すると、遅延時興奮細胞と遅延時沈静細胞の間には統計学的にも有意な差があった(図3B)。この結果は、海馬において遅延に対する表現と、報酬価値に対する表現は独立しているわけではなく、複合的あるいは統合的であることを示唆する。

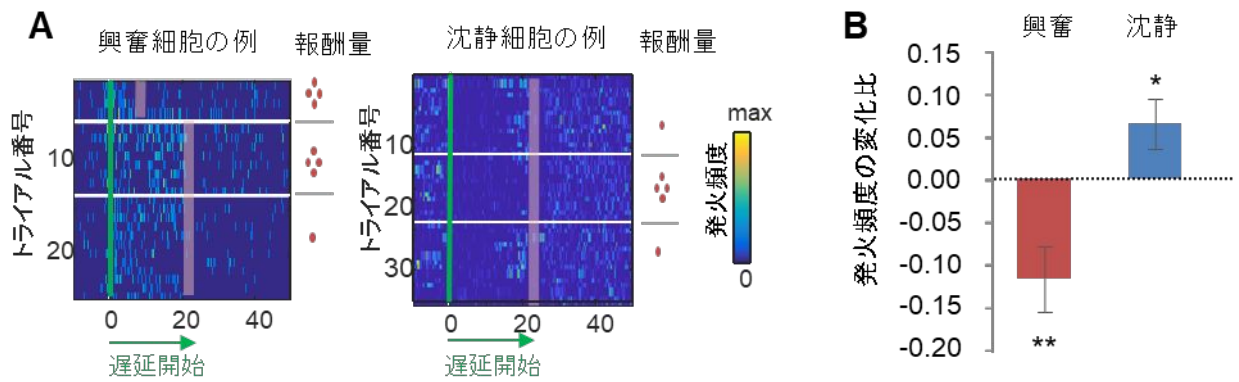


図3 遅延時興奮細胞と遅延時沈静細胞の報酬量変化による発火率変化の違い

### (3) 海馬のNMDA受容体を介した分子基盤の解明

NMDA受容体を遺伝的に破壊したマウスは、遅延増加に対し、選択肢をほとんど変えることがなく、「異常に待つことができる」という表現型を有していた(図4A)。このマウスの海馬の作動動態について詳細に調べると、海馬の特徴である、上記の遅延応答性が部分的に消失していることが分かった(図4B)。このことから、海馬における遅延応答性および遅延割引に海馬におけるNMDA受容体が重要な働きを担っていることが示唆される。

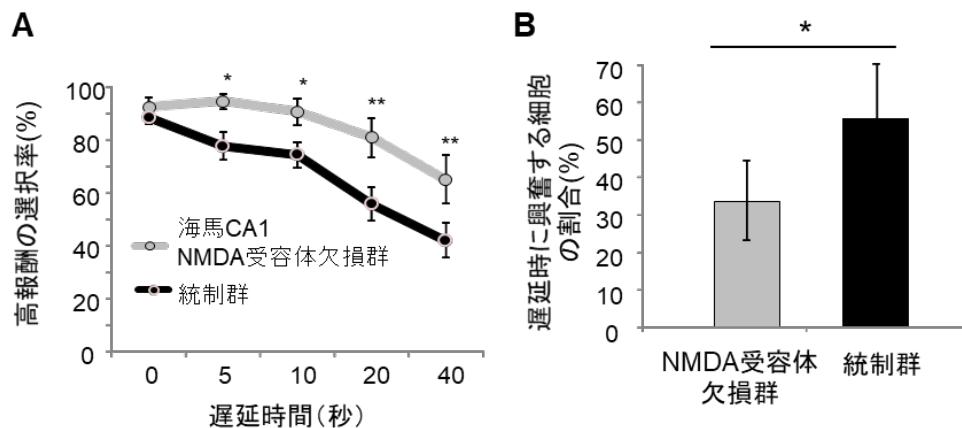


図4 海馬CA1のNMDA受容体を欠失したマウスは遅延抵抗を示し、遅延反応性の一部に障害を持つ

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 1 件)

1. Masuda, A., Sano, C., Zhang, Q., Goto, H., McHugh, T.J., Fujisawa, S., Itohara, S., "The hippocampus encodes delay and value information during delay-discounting decision making", bioRxiv, (doi: <https://doi.org/10.1101/495598>), 2018 (査読なし)
2. Masuda, A., Kobayashi, Y., Itohara, S., "Automated, Long-term Behavioral Assay for Cognitive Functions in Multiple Genetic Models of Alzheimer's Disease, Using IntelliCage", Journal of visualized experiments : JoVE (138), 2018 (査読あり)

〔学会発表〕(計 5 件)

1. Masuda, A., Sano, C., Fujisawa, S., Itohara, S., “Differential representation strategies for delay discounting in the hippocampus and medial prefrontal cortex” 27th Annual Meeting of the International Behavioral Neuroscience Society, 2018
2. Masuda, A., Sano, C., Fujisawa, S., Itohara, S. “Representation of delay discounting in hippocampus medial prefrontal cortex” 26th Annual Meeting for International Behavioral Neuroscience Society, 2017
3. Masuda, A., Sano, C., Fujisawa, S., Itohara, S. “Neural mechanisms for delay-discounting in hippocampus” 47th Annual Meeting European Brain & Behaviour Society, 2017
4. Masuda, A., Sano, C., Fujisawa, S., Itohara, S. “Neural processing in medial prefrontal cortex and hippocampus”, 46th Annual Meeting of Society for Neuroscience (2016)
5. 増田 明, 佐野千枝, 藤澤茂義, 糸原重美「遅延割引課題における遅延時に発生する海馬と前頭前野の活動」, 第 39 回日本神経科学大会, 2016

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。