

令和 6 年 5 月 7 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K16248

研究課題名（和文）恐怖を克服する神経活動の解明

研究課題名（英文）Elucidating neural mechanisms to overcome fear

研究代表者

人羅 菜津子（Hitora, Natsuko）

熊本大学・大学院生命科学研究部（薬）・講師

研究者番号：40762191

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：報酬刺激と嫌悪刺激が共存する葛藤状況における適切な行動選択は、生物が環境に適応して生存するために重要である。葛藤状況にある動物は報酬を獲得するまでに、行動の制止、リスク評価といった、複数の意思決定段階を経るが、古典的な葛藤試験の多くは最終的に行動を起こした否かを評価するものであり、報酬獲得に至る異なる行動段階を区別して評価することが困難であった。私たちは、葛藤状況における異なる行動段階を定量的に評価できる新しいパラダイム、3コンパートメント葛藤試験を開発した。さらに、抗葛藤作用を有するジアゼパムを使用して、本試験の薬理的妥当性を確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

様々な精神疾患において、葛藤状況での正常な意思決定が困難になることが報告されている。例えば、注意欠如多動性障害や薬物乱用患者は、ネガティブな結果になることがわかっていても行動を制止することが難しい。また不安障害患者は、曖昧な情報に対してリスクを過大に評価しがちである。本研究で開発した3コンパートメント葛藤試験を用いることにより、葛藤状況における異なる意思決定プロセスを区別して評価することが可能となるため、疾患モデル動物の表現型解析やそれぞれの意思決定プロセスの神経メカニズム解明などの研究に有用であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Appropriate behavioral choices in situations where reward stimuli and aversive stimuli coexist are crucial for organisms to adapt and survive in their environment. Animals in conflict situations undergo multiple decision-making stages, such as suspension and risk assessment, before obtaining a reward. However, most studies have not addressed these distinct behavioral processes separately. Here, we developed a new experimental paradigm called the three-compartment conflict task to quantitatively evaluate conflict processes. Furthermore, we confirmed the pharmacological validity of this test using diazepam, which exhibits anti-conflict effects. Our new paradigm is valuable for quantitatively evaluating distinct behavioral processes and contributes to developing effective treatments for psychiatric disorders associated with maladaptive behaviors in conflict scenarios.

研究分野：神経科学

キーワード：神経科学 精神疾患 記憶学習 葛藤行動 意思決定 うつ

1. 研究開始当初の背景

動物は、快情動をもたらすもの(報酬刺激)に対しては接近行動を、不快情動をもたらすもの(嫌悪刺激)に対しては回避行動を示す。そのため、相反するこれらの刺激が同時に存在する場合、接近するか回避するかの葛藤状況(**approach-avoidance conflict**)におかれ、自身や周囲の状態、過去の経験などに基づいていずれかの行動を適切に選択する必要性が生じる。近年、薬物乱用や不安障害といった多くの精神疾患患者およびモデル動物で葛藤状況における適切な行動選択が困難になることが報告されており、この行動選択を制御する神経機構の解明が、精神疾患治療の一助となることが期待される。

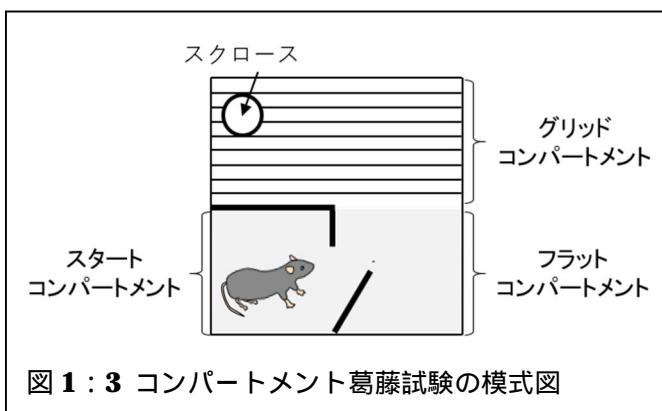
葛藤状況にある動物は、報酬を獲得するまでに 2 つの意思決定段階を経る。最初のステップは「行動するかどうか(**whether to act**)」であり、動物は、決断に至るまでは安全な場所に静かにとどまる行動を示す(**suspension**)。最初のステップで行動を起こすという決断をすると、次に「いつ、どのように行動するか(**when and how to act**)」を決定しなければならない。この第 2 のステップでの行動方針を決定するために、動物はリスク評価行動(**risk assessment**)を示し、最終的に報酬に到達する。古典的な葛藤試験の多くは最終的に行動を起こした否かを評価するものであり、報酬獲得に至るこれらの異なる行動プロセスを区別して評価することが困難であった。

2. 研究の目的

本研究では、葛藤状況における異なる行動プロセスを定量的に評価できる新しいパラダイム、**3** コンパートメント葛藤試験を開発した。さらに、抗葛藤作用を有するジアゼパム(**DZP**)を使用して、本試験の薬理学的妥当性を確認した。

3. 研究の方法

スタート、フラット、グリッドの **3** つのコンパートメントから成る実験環境をもちいた(図 1)。試験期間中、マウスに食事制限を施した。本試験において、マウスはスタートコンパートメントから試行を開始し、フラットコンパートメントを通過し、グリッドコンパートメント上で **10%** スクロース水を得ることができる(スクロース試行)。葛藤条件づけ時には、マウスがグリッドコンパートメントに侵入した際に **foot shock (0.1 mA, 5 秒間)** を **1** 度だけ与えた(スクロース+ショック試行)。1 つの試行は最大 **5** 分間とし、**1** 日に **10** 回の試行をおこなった。



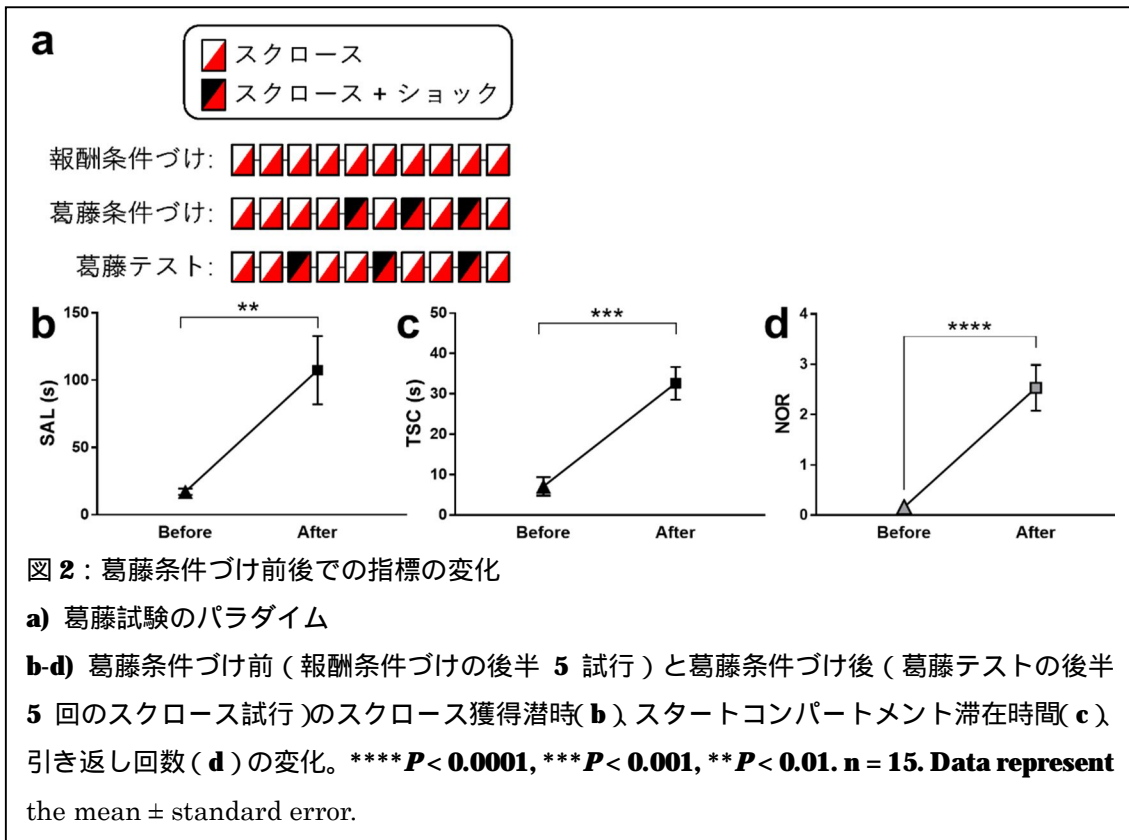
総合的な葛藤の程度の指標として、試行開始からスクロースを獲得するまでの潜時(**sucrose acquisition latency, SAL**)を計測した。**Suspension** における葛藤の程度の指標としてスタートコンパートメント滞在時間(**time spent in the start compartment, TSC**)を、**risk assessment** における葛藤の程度の指標としてグリッドコンパートメントからフラットコンパートメントへの引き返し回数(**number of retreats, NOR**)を計測した。

DZP (1 mg/kg) は、行動試験の **30** 分前に腹腔内投与した。溶媒は生理食塩水(**0.1% Tween-80**)とした。

4. 研究成果

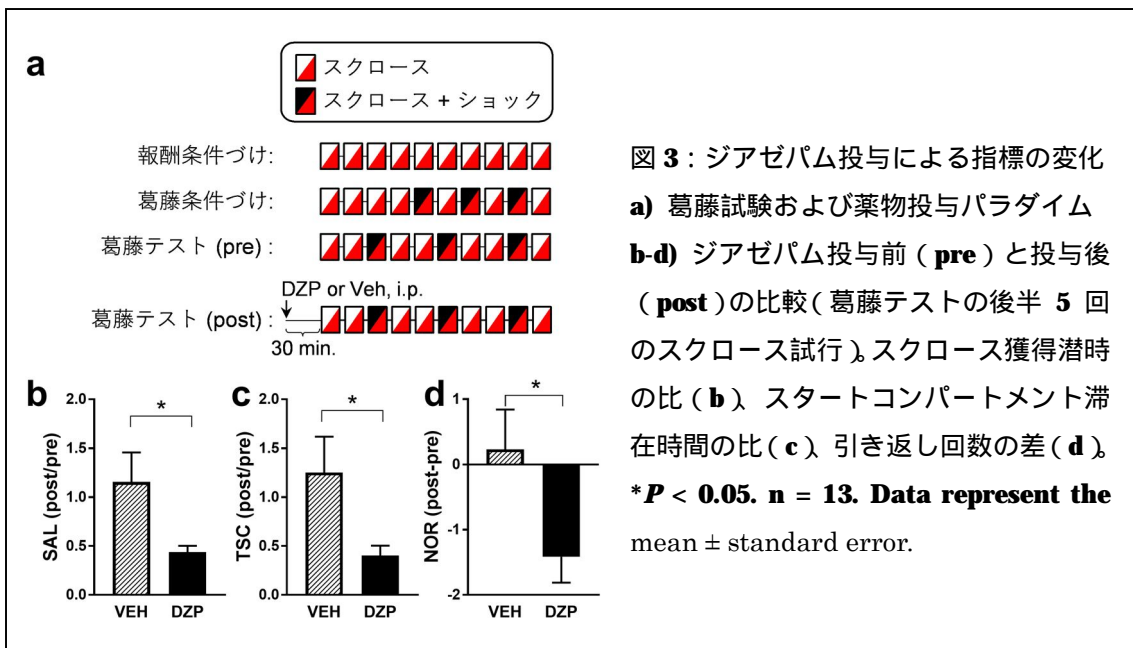
(1) 葛藤条件づけにより、**SAL**、**TSC**、**NOR** が増大した

スクロース試行を **10** 回繰り返すことにより、報酬条件づけをおこなった。翌日、まず、スクロース試行を **4** 回繰り返して報酬学習が成立していることを確認した後、マウスがグリッドコンパートメントに侵入した際に **foot shock** を与えるスクロース+ショック試行を **2** 回に **1** 回の割合で施すことにより、葛藤条件づけをおこなった。翌日、適度な葛藤状態を維持するために、スクロース+ショック試行を **2** 回に **1** 回の割合で施し、葛藤テストをおこなった。その結果、葛藤条件づけの前後で **SAL**、**TSC**、**NOR** のいずれの指標も有意に増加した(図 2)。



(2) ジアゼパムは SAL、TSC、NOR の増大を阻害した

報酬条件づけ、葛藤条件づけを施したマウスに対して、葛藤テスト (**pre**) をおこない、さらに翌日、DZP あるいは溶媒のみ (**Veh**) を投与してから葛藤テスト (**post**) をおこなった。その結果、コントロールである Veh 群では **pre** と **post** で顕著な変化がなかったのに対し、DZP 群では SAL、TSC、NOR のいずれの指標も有意に減少した (図 3)。



引用文献

Miyagami Y, Honshuku Y, Nomura H, Minami M, Hitora-Imamura N*. Evaluation of behavioural selection processes in conflict scenarios using a newly developed mouse behavioural paradigm. *Sci. Rep.*, 13:20006 (2023)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Miyagami Yurika, Honshuku Yuki, Nomura Hiroshi, Minami Masabumi, Hitora-Imamura Natsuko	4. 巻 13
2. 論文標題 Evaluation of behavioural selection processes in conflict scenarios using a newly developed mouse behavioural paradigm	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 20006
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-46743-3	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 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 宮上祐里佳, 南雅文, 人羅(今村)菜津子
2. 発表標題 葛藤行動試験系の構築と抗不安薬投与による影響
3. 学会等名 第72回日本薬理学会北部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮上祐里佳, 南雅文, 人羅(今村)菜津子
2. 発表標題 葛藤環境における接近・回避行動の解析
3. 学会等名 第30回神経行動薬理若手研究者の集い
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------