

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K06935

研究課題名(和文) 行動選択における状況適応的な記憶シフトの神経回路機構

研究課題名(英文) Neural circuit mechanisms of adaptive modulation of multiple memory systems in decision making

研究代表者

雨宮 誠一郎 (Amemiya, Seiichiro)

国立研究開発法人理化学研究所・脳神経科学研究センター・研究員

研究者番号：20796015

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：記憶は、宣言的記憶や手続き的記憶など複数の種類に分類されている。本研究では、複数の記憶に基づく行動の調節機構の解明に向け、青斑核ノルアドレナリンニューロンが記憶に関連する前頭前野および扁桃体を調節する神経回路メカニズムを検討した。本研究により、前頭前野と扁桃体はそれぞれ異なる青斑核ノルアドレナリンニューロン群と神経回路を形成しており、異なる青斑核ノルアドレナリンニューロン群の活動によって宣言的記憶に基づく行動選択と手続き的記憶に基づく行動選択が制御されていることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

長年の記憶研究により、記憶は宣言的記憶と手続き的記憶など複数の種類に分類されており、それらの個々の記憶と行動の関係の理解は進んできている。一方で、複数の記憶に基づき行動がどのように調節されているのかについての知見は乏しい。本研究は、複数の記憶を調節する神経回路メカニズムの一端を明らかにしたことで、記憶機能の包括的理解を進めるとともに、多様な行動を生み出す脳内原理の解明や脳が複数の記憶を獲得した意義の解明に貢献することが期待される。

研究成果の概要(英文)：Adaptive decision-making relies on the referencing and updating of different kinds of memories, including declarative memory and procedural memory. Locus coeruleus noradrenergic neurons (LC-NA) are known to be involved in the regulation of these memories, as are their postsynaptic target regions, the prefrontal cortex and the amygdala. However, how these circuits contribute to the mnemonic processes remains poorly understood. Our findings reveal that distinct groups of LC-NA project to the prefrontal cortex and the amygdala. Furthermore, the transition between choice behaviors based on declarative memory and those based on procedural memory is controlled by the distinct groups of LC-NA.

研究分野：神経科学

キーワード：記憶 行動選択

## 1. 研究開始当初の背景

記憶は、脳内に情報を保持し、その情報を活用することで推論や思考などを可能にする脳機能であり、柔軟な行動の根幹である。記憶はその性質から、経験や知識などの宣言的記憶と習慣行動などの手続き的記憶に大別される。しかし、行動選択においてそれらの記憶システムがどのように調節されるのかについての知見は乏しい。

これまでの記憶研究により、宣言的記憶には前頭前野と海馬が関与し、手続き的記憶には背外側線条体と扁桃体が関与するというように、異なる記憶システムが別々の脳領域に依拠する実態が明らかになってきている。これまでに私たちは、記憶を担う脳領域の行動選択への関与から、状況に応じて宣言的記憶に基づく熟慮的な行動選択と手続き的記憶に基づく自動的な行動選択が切り替わること (Regier et al., 2015; Amemiya & Redish 2016)、この状況に応じた記憶システムの移行が、神経伝達物質のノルアドレナリンの放出を抑制する薬剤の投与によって影響を受けることを報告している (Amemiya & Redish 2016; Amemiya et al., 2016)。ノルアドレナリンは、脳幹部の青斑核から脳の広範な領域に投射するノルアドレナリンニューロンにより脳全体に放出されることで、様々な脳機能を調節していることが知られる。しかし、青斑核ノルアドレナリンニューロンがどのように複数の記憶を担う脳領域を調節し記憶システムの移行を制御しているのかについては不明である。

## 2. 研究の目的

本研究では、青斑核ノルアドレナリンニューロンが記憶に関連する脳領域を調節する神経メカニズムを明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) マウスの選択行動の評価

T型迷路を用いた逆転学習課題を用いて、マウスの選択行動を評価した。迷路のT型分岐の左右一方の通路を報酬が獲得できる正解の通路として設定し、マウスに正解の通路を3日学習させた。その後、正解の通路を逆転させて、マウスに新たな正解の通路を4日間学習させた。

### (2) 記憶関連領域におけるノルアドレナリン動態の解析

T型迷路課題を遂行中に、マウスの記憶に関与する脳領域におけるノルアドレナリン活動動態を検討した。ノルアドレナリン動態は、細胞外ノルアドレナリンに反応して蛍光を変化させる蛍光ノルアドレナリンセンサーである GRAB-NE を用いたファイバーフォトメトリー法により計測した。麻酔下のマウスの前頭前野あるいは扁桃体に対して GRAB-NE 遺伝子を挿入したアデノ随伴ウイルスベクターを投与し、同時に前頭前野に蛍光変化を計測するための光ファイバーを慢性的に埋め込んだ。回復期の後、マウスにT型迷路を用いた逆転学習課題を行わせ、課題遂行中のノルアドレナリンの動態を解析した。記録した蛍光変化データは MATLAB を用いて解析した。

### (3) 青斑核ノルアドレナリンニューロンと記憶関連領域の神経回路の解析

ノルアドレナリンニューロンに発現するチロシン水酸化酵素 (Tyrosine hydroxylase, TH) 遺伝子の領域下に Cre リコンビナーゼを組み込んだ遺伝子改変マウス (TH-Cre マウス) を用いた。前頭前野および扁桃体に Cre を発現するニューロン特異的に目的遺伝子を導入するための逆行性アデノ随伴ウイルスベクターを投与し、前頭前野と扁桃体へ投射する青斑核ノルアドレナリンニューロンにそれぞれ蛍光タンパク質の mCherry あるいは EYFP の遺伝子を導入し標識した。ウイルス発現後、各蛍光タンパクで標識されたノルアドレナリンニューロンの数を測定した。

## 4. 研究成果

### (1) マウスの選択行動の評価

マウスは、課題開始から日を追うごとに正反応率の上昇を示した。正解通路の逆転により正反応率は一旦低下するが、その後再び正反応率は上昇した。課題遂行中、マウスは、時折、迷路の分岐点付近で左右通路へ頭部や体を向ける行動である代理的試行錯誤を表出した。代理的試行錯誤は、課題初期および正解通路の逆転直後に増加し、学習に伴う行動の強化に伴い減少した。代理的試行錯誤は、宣言的記憶に基づく熟慮的な行動選択を反映し、手続き記憶に基づく自動的な行動選択時には観察されない (Regier et al., 2015; Amemiya & Redish 2016)。これらのことから、マウスは、学習初期では熟慮的な行動選択を行い、学習が進むと自動的な行動選択を行うことが示された。

## (2) 記憶関連領域におけるノルアドレナリン動態の解析

前頭前野におけるノルアドレナリンシグナルは、スタート地点から迷路分岐点付近にかけて上昇した。一方で、扁桃体におけるノルアドレナリンシグナルは分岐点通過後の報酬獲得時に上昇した。これらのことから、ノルアドレナリンの活動動態は投射する脳領域によって異なることが示された。

## (3) 青斑核ノルアドレナリンニューロンと記憶関連領域の神経回路の解析

mCherryとEYFPの両方の蛍光タンパク質で標識された青斑核ノルアドレナリンニューロン数は少なく、多くの青斑核ノルアドレナリンニューロンはmCherryあるいはEYFPの一方の蛍光タンパク質で標識されていた(図1)。これは前頭前野と扁桃体へ投射している青斑核ノルアドレナリンニューロンが異なるニューロン群であることを示している。

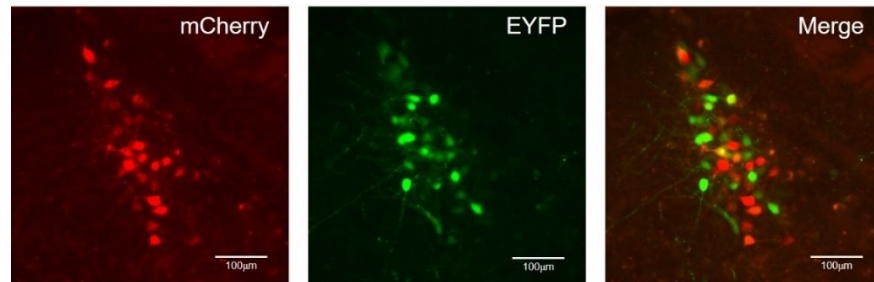


図1. 青斑核ノルアドレナリンニューロン。(左)前頭前野に投射するノルアドレナリンニューロン。(中)扁桃体に投射するノルアドレナリンニューロン。(右)前頭前野と扁桃体へ投射するノルアドレナリンニューロンの重ね合わせ

本研究により、記憶に関連する前頭前野および扁桃体が異なるノルアドレナリンニューロン群により調節されることが明らかになった。特に、ノルアドレナリンは、前頭前野において代理的試行錯誤が観察されるスタートから迷路分岐付近で増加し、扁桃体では行動が強化される報酬獲得時に増加した。これらの結果は、異なるノルアドレナリンニューロン群の協調的な活動が、状況に応じた記憶システムの制御に関与していることを示唆している。今後さらに、青斑核ノルアドレナリンニューロンと記憶に関連する脳領域の関係の詳細を明らかにすることで、記憶の統合的な制御機構の解明が期待される。

### < 引用文献 >

Regier, P. S., Amemiya, S., & Redish, A. D. (2015). Hippocampus and subregions of the dorsal striatum respond differently to a behavioral strategy change on a spatial navigation task. *Journal of Neurophysiology*, 114, 1399–1416.

Amemiya, S., & Redish, A. D. (2016). Manipulating decisiveness in decision making: Effects of clonidine on hippocampal search strategies. *The Journal of Neuroscience*, 36, 814–827.

Amemiya, S., Kubota, N., Umeyama, N., Nishijima, T., & Kita, I. (2016). Noradrenergic signaling in the medial prefrontal cortex and amygdala differentially regulates vicarious trial-and-error in a spatial decision-making task. *Behavioural Brain Research*, 297, 104–111.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Kubota N, Amemiya S, Yanagita S, Kita I	4. 巻 436
2. 論文標題 Neural pathways from the central nucleus of the amygdala to the paraventricular nucleus of the hypothalamus are involved in induction of yawning behavior due to emotional stress in rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Behavioural Brain Research	6. 最初と最後の頁 114091
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbr.2022.114091	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 -

1. 著者名 Morikawa R, Kubota N, Amemiya S, Nishijima T, Kita I	4. 巻 71
2. 論文標題 Interaction between intensity and duration of acute exercise on neuronal activity associated with depression-related behavior in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12576-020-00788-5	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 Amemiya S, Ishida M, Kubota N, Nishijima T, Kita I	4. 巻 174
2. 論文標題 Stress drives deliberative tendencies by influencing vicarious trial and error in decision making	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurobiology of Learning and Memory	6. 最初と最後の頁 107276
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.nlm.2020.107276	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 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 1件／うち国際学会 8件）

1. 発表者名 Amemiya S, Kubota N, Kita I.
2. 発表標題 Modulation of brain neural functional connectivity through physical exercise
3. 学会等名 Annual Meeting of The Physiological Society of Japan（国際学会）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Amemiya S, McHugh T
2. 発表標題 A subpopulation of locus coeruleus noradrenergic neurons projecting to prefrontal cortex regulate flexible memory processes during contingency reversal.
3. 学会等名 Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Amemiya S, McHugh T
2. 発表標題 A subpopulation of locus coeruleus noradrenergic neurons projecting to prefrontal cortex regulate flexible memory processes during contingency reversal.
3. 学会等名 The 46th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Amemiya S, McHugh T
2. 発表標題 Locus coeruleus noradrenergic control of schema-based behavior in contingency reversal
3. 学会等名 Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Amemiya S, McHugh T
2. 発表標題 Locus coeruleus noradrenergic control of schema-based behavior in contingency reversal
3. 学会等名 The 45th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mugan U, Hoffman S, Cunningham P, Regier SP, Amemiya S, Redish AD
2. 発表標題 Environmental complexity modulates the arbitration between deliberative and habitual decision-making
3. 学会等名 Computational and Systems Neuroscience (COSYNE) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mugan U, Cunningham P, Regier SP, Amemiya S, Redish AD
2. 発表標題 The effect of topology on adaptive strategies that arise from a conflict between deliberative and procedural decision-making.
3. 学会等名 Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Amemiya S
2. 発表標題 Hippocampal search processes in deliberative decision making
3. 学会等名 The 43th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Ugurcan Mugan, Seiichiro Amemiya, Paul S. Regier, A. David Redish	4. 発行年 2024年
2. 出版社 Springer Cham	5. 総ページ数 30
3. 書名 Habits: Their Definition, Neurobiology, and Role in Addiction	

〔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
---------	---------