

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 3 月 24 日現在

機関番号：74415

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25871080

研究課題名(和文) 能動および受動的忌避学習における大脳基底核の伝達制御機構の解析

研究課題名(英文) Pathway-specific role of active avoidance in the nucleus accumbens

研究代表者

矢和多 智 (Yawata, Satoshi)

公益財団法人大阪バイオサイエンス研究所・システムズ生物学部門・研究員

研究者番号：90455246

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：大脳基底核ネットワークには、黒質網様部に投射する直接路と、淡蒼球を介する間接路がある。直接路と間接路は、回路全体としては拮抗的に作用し、そのバランスにより機能を果たしている。経路選択的に伝達阻害するマウスを用い、忌避学習において必要な線条体経路について解析を行った。その結果、能動的忌避学習においては直接路が重要であることを明らかにした。また、薬理学的手法を組み合わせ、能動的忌避学習には直接路におけるドーパミン D1 受容体の活性化が重要であることを示した。

研究成果の概要(英文)：In the basal ganglia, inputs from the nucleus accumbens (NAc) are transmitted through both direct and indirect pathways and control reward-based and aversive learning. In the NAc, dopamine (DA) serves as a key neurotransmitter, modulating these 2 parallel pathways. This study aimed at exploring how passive or active avoidance learning controlled in a pathway-specific and DA receptor-dependent manner. We used reversible neurotransmission blocking (RNB) technique, in which transmission of the direct (D-RNB) or the indirect (I-RNB) in the NAc was selectively blocked by transmission-blocking tetanus toxin. D-RNB and dopamine D1 receptor antagonist-treated unilateral D-RNB showed severe impairment in active avoidance learning.

研究分野：総合生物

科研費の分科・細目：神経科学

キーワード：忌避学習 大脳基底核 側坐核 ドーパミン受容体

1. 研究開始当初の背景

大脳基底核は運動制御とともに報酬系を制御する脳部位である。報酬系とは、ある事柄が「好ましい」(報酬)のか、「好ましくない」(忌避)のかを記憶する機構であり、何かを求めるのか避けるのかの意思決定の基盤をなす。忌避行動は、危険を予測し積極的に回避する能動的忌避 (active avoidance) と、逆に行動を起こさないことで危険を回避する受動的忌避 (passive avoidance) に分けることができる。これらの行動には、ともに線条体におけるドーパミンを介した制御が重要であることが知られていた。しかしながら、能動的忌避と受動的忌避の制御機構の共通点・特異性については不明であった。

2. 研究の目的

大脳基底核神経回路には、線条体からの出力経路として、黒質網様部に投射する直接路と、淡蒼球を介する間接路がある。直接路と間接路は、回路全体としては拮抗的に作用し、そのバランスにより機能を果たしている。しかし二つの経路の神経細胞は形態的・電気生理学的にも違いがなく、それぞれの経路がどのような機能を果たしているか不明であった。

ドーパミン細胞は、持続性の定常発火と一過性のバースト発火を示す。正の予測誤差 (予想よりも良い状況、たとえば予想していない報酬) は一過性発火を、負の予測誤差 (予想より悪い状況、たとえば突然の嫌悪刺激や予想よりも報酬が少ない) は定常発火の停止を引き起こす。線条体の直接路細胞には親和性の低いドーパミン D1 受容体が、間接路細胞には親和性の高い D2 受容体がそれぞれ特異的に発現している。D1 受容体は Gs を介し cAMP を増加、D2 受容体は Gi と結合し cAMP を減少させる。そのため、一過性発火は D1 受容体を活性化し、cAMP が増加、PKA が活性化され、直接路を増強する。直接路の増強により、正の予測誤差を生じさせた行動・状況が記憶されると考えられている。一方、親和性の高い D2 受容体は、定常発火により恒常的に活性化されているが、定常発火の停止により不活性化され、その結果、間接路細胞において cAMP の増加、PKA 活性化が起こり、間接路の増強が起こると考えられている。間接路の増強により、負の予測誤差を生じさせる、すなわち悪い状況を引き起こす原因となった行動・状況を記憶し、忌避行動を引き起こしていると考えられている。私は、これまでに報酬学習には、直接路における D1 受容体の活性化が重要であること、また、能動的忌避学習には間接路における D2 受容体の不活性化が重要であることを明らかにしており、上記のモデルに一致する。

一方で、能動的忌避学習においては、学習中に線条体でドーパミン濃度が上昇するこ

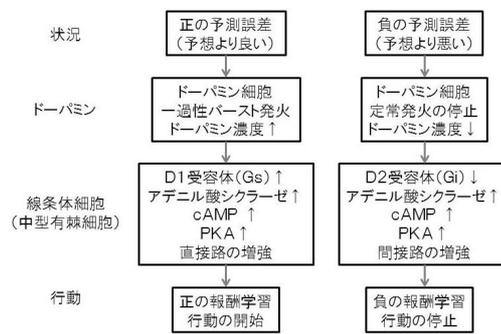


図1 ドーパミンによる線条体経路特異的の制御機構のモデル

と、またドーパミン濃度を上昇させることで学習が亢進することが知られていた。これらの結果は、能動的忌避学習には、直接路における D1 受容体の活性化が重要であると考えられ、能動的忌避は、受動的忌避や他の嫌悪学習とは異なったメカニズムにより記憶形成がなされていると予想できた。私はこれまでに、RNB法 (3. 研究の方法 参照) により、線条体の経路特異的な解析を行ってきた。本研究は、これらの手法を能動的忌避学習に適用し、この学習に関わる神経回路およびその制御機構の解析を目的とした。

3. 研究の方法

能動的忌避学習には、大脳基底核回路およびドーパミンによる制御が重要であることが知られている。本研究では、以下に示す手法により能動的忌避学習に関わる大脳基底核回路の制御機構の解明を行った。

線条体経路特異的機能を解析するために、経路特異的神経伝達遮断 (reversible neurotransmission blocking: RNB) マウスを用い、直接路もしくは間接路を特異的に神経伝達遮断し、能動的忌避学習への影響を解析する。は、神経伝達を阻止する破傷風菌毒素蛋白をテトラサイクリン依存的に特定の神経細胞に発現し、特定の神経経路を特異的可逆的に長期遮断することができる方法である。RNB法は、神経伝達を阻止する破傷風菌毒素蛋白をテトラサイクリン依存的に特定の神経細胞に発現し、特定の神経経路を特異的可逆的に長期遮断することができる方法である。

薬理学的手法とRNB法を組み合わせることで、経路特異的なドーパミンによる制御を解析する。大脳基底核回路は、左右の基底核のうち、どちらかが正常であれば基底核全体としては十分に機能しうる。従って、RNB法を用いて片側を神経遮断し、他方にさまざまな薬剤投与を行い伝達物質の同定とその作用、それぞれの経路の神経伝達機構が解明できる。

光ファイバーを用いた生体内 P K A - F R E T プローブ観測により、課題中マウス線条体からリアルタイムな P K A 活性を測定する。P K A - F R E T プローブは、D 1 - C r e (直接路) または D 2 - C r e (間接路) マウスを用いることで、経路特異的に発現させる。能動的回避学習中マウスから測定を行うことで、どちらの経路において、どのタイミングで P K A の活性化が起こっているかを解析する。

4. 研究成果

能動的回避学習における線条体経路特異的役割

R N B 法を用い、能動的回避学習に重要な線条体経路の解析を行った。その結果、側坐核の直接路を伝達遮断することで能動的回避学習が阻害された (図 2)。一方で、受動的回避学習では重要であった間接路を遮断しても、能動的回避学習には影響がなかった (図 3)。

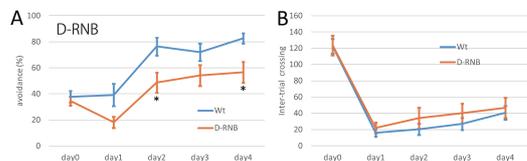


図 2 A) 直接路の神経遮断により、能動的回避学習が阻害された。B) 試行間の移動回数には影響がない。

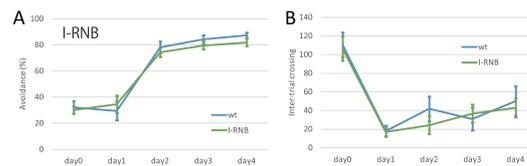


図 3 A) 間接路の神経遮断は、能動的回避学習に影響がなかった。B) 試行間の移動回数には影響がない。

薬学理学的手法と組み合わせ、学習に重要なドーパミンによる制御を解析した。片側の側坐核を R N B 法により伝達遮断し、他方へドーパミン受容体の阻害剤・作用薬を投与した。

直接路遮断とドーパミン D 1 受容体阻害剤を組み合わせた場合に、能動的回避学習が阻害された (図 4 D)。一方、生理食塩水 (図 4 B)、D 1 受容体作用薬 (図 4 F)、D 2 受容体作用薬 (図 4 H) の組み合わせでは、回避学習への影響が見られなかった。

これらの結果より、能動的回避学習には、側坐核の直接路細胞におけるドーパミン D 1 受容体の活性化が重要であることが明らかになった。

P K A - F R E T プローブを、D 1 - C r e マウスと組み合わせることで直接路選択

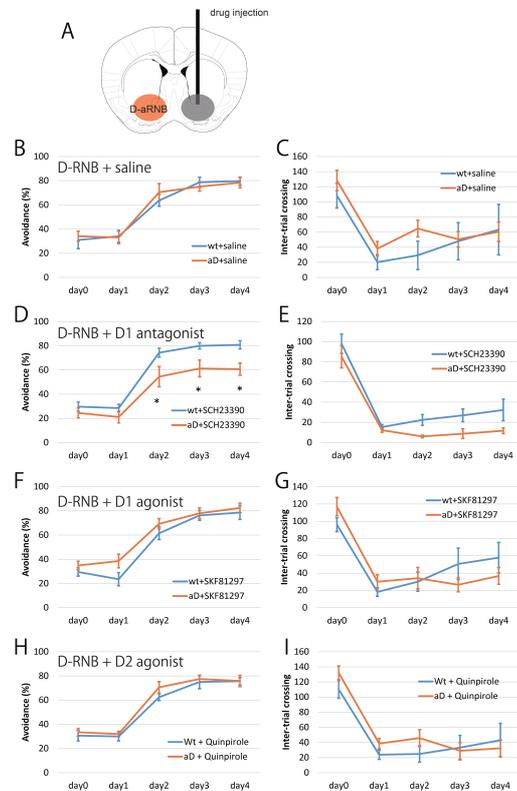


図 4 直接路神経遮断と薬剤投与による学習への影響 直接路遮断と、生理食塩水 (B , C)、D 1 受容体阻害薬 (D , E)、D 1 受容体作用薬 (F , G)、D 2 受容体作用薬 (H , I) を組み合わせた。D 1 受容体阻害薬との組み合わせにより学習が阻害された。いずれの場合も、試行間の移動回数には影響がない (C , E , G , I)。

的に発現させ、直接路細胞において能動的回避学習中どのような変化が生じるかを観察した。図 1 に示したように、直接路細胞においては、ドーパミン細胞のバースト発火により D 1 受容体が活性化し、P K A の活性上昇が引き起こされると予想される。観測の結果、学習が成立した課題 2 日目以降で、課題開始後に P K A 活性の上昇が観察された。

以上の結果から、能動的回避学習には側坐核の直接路細胞におけるドーパミン D 1 受容体の活性化が重要であると考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

Aversive behavior induced by optogenetic inactivation of ventral tegmental area dopamine neurons is mediated by dopamine D2 receptors in the nucleus accumbens.

Danjo T, Yoshimi K, Funabiki K, Yawata S, Nakanishi S.

Proc Natl Acad Sci U S A. Vol.111,

pp.6455-60. (2014)

Distinct dopaminergic control of the direct and indirect pathways in reward-based and avoidance learning behaviors.
Nakanishi S, Hikida T, Yawata S.
Neuroscience Vol. 282, pp.49-59 (2014)

(2)研究分担者
なし

(3)連携研究者
なし

〔学会発表〕(計 2件)

矢和多 智、山口 隆司、檀上 輝子、疋田 貴俊、中西 重忠 (2013年6月22日)
報酬学習および行動柔軟性における大脳基底核回路特異的役割 (第36回日本神経科学大会) 京都市: 国立京都国際会館

S. YAWATA, T. YAMAGUCHI, T. DANJO, T. HIKIDA, S. NAKANISHI (2013年11月13日)

Pathway-specific and dopamine receptor subtype-specific control of nucleus accumbens in reward learning and its flexibility. (43rd Annual Meeting of the Society for Neuroscience) San Diego: the San Diego Convention Center

〔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:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況 (計 0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

矢和多 智 (Yawata Satoshi)
公益財団法人 大阪バイオサイエンス研究所
システムズ生物学部門 研究員
研究者番号: 90455246