

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 1 日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26830023

研究課題名(和文)嫌悪的体験の強さに対応した恐怖学習を制御する予測誤差生成回路の解明

研究課題名(英文)Neural circuit mechanisms generating prediction error coding to control adaptive fear learning

研究代表者

小澤 貴明(Ozawa, Takaaki)

国立研究開発法人理化学研究所・脳科学総合研究センター・客員研究員

研究者番号：90625352

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：恐怖学習が十分に進行するとその学習強度は一定となり、以降の恐怖体験はさらなる学習を引き起こさなくなる。本研究ではこの「恐怖学習の漸近化」現象を嫌悪的体験の強さに応じた適応的恐怖学習モデルとして、その神経メカニズムの解明を試みた。その結果、1)嫌悪刺激の到来を予測する音刺激による扁桃体中心核・中脳水道周囲灰白質腹側経路の活性化により、恐怖記憶の貯蔵領域である扁桃体外側核で嫌悪刺激に対する神経応答が減少すること、2)さらにこの経路が吻側延髄腹内側部を介して恐怖学習の漸近化を引き起こすことが明らかになった。この結果は過剰な恐怖学習に特徴づけられる不安症等の精神疾患メカニズムの解明に重要な知見である。

研究成果の概要(英文)：For adaptive behavioral decision making, the strength of aversive learning needs to be appropriate to the level of danger. During auditory fear conditioning, learning finally reaches a steady state at a certain memory strength (termed the learning asymptote) beyond which further training is ineffective at producing learning. However, it is poorly understood how our brains set this fear learning asymptote. In this study, we found that (1) central nucleus of amygdala to ventrolateral periaqueductal gray pathway is activated by auditory stimulus predicting aversive outcome during fear conditioning to suppress response to aversive stimulus in lateral nucleus of amygdala, which is known as fear memory storage area. (2) This pathway further activates ventrolateral periaqueductal gray to rostroventral medulla pathway to set fear learning asymptote. Our findings give new insight into the neural mechanism of anxiety disorders which is typified by exaggerated fear learning.

研究分野：神経科学

キーワード：恐怖記憶 扁桃体 中脳水道周囲灰白質 条件づけ

## 1. 研究開始当初の背景

恐怖の情動をもたらす嫌悪的体験は、同時に生じた、中性的であった事物に対しても我々に恐怖を抱かせるようになる。しかし、恐怖学習が十分に進行すると、その学習強度は一定となり、以降の恐怖体験はさらなる恐怖学習もたらさなくなる。この現象は「恐怖学習の漸近化」と呼ばれ、その漸近値は恐怖体験の強さによって決まる。この現象は、恐怖体験の強さに応じた適切な恐怖学習を可能にする能力であり、その欠落は過剰な恐怖学習による行動的不適応を引き起こすと考えられるが、その神経基盤はほとんど研究されていない。

## 2. 研究の目的

扁桃体外側核(LA)は中性刺激(CS)と嫌悪刺激(US)の連合に重要な恐怖記憶の中核である。これまでの研究で、LAにおけるCS提示後の対US神経応答は学習に伴って低下することが知られている。そのため本研究では、このLAにおける予測誤差様神経活動が(1)どのような脳内回路メカニズムで生み出され、(2)実際に恐怖学習を制御しているのか、を明らかにするため、扁桃体の主要出力部位である中心核(CeA)、その投射先である中脳水道周囲灰白質腹側部(vIPAG)、さらにvIPAGの投射先である吻側延髄腹内側部(RVM)の三領域の連携に着目し、その役割について検討した。

## 3. 研究の方法

(1) 光遺伝学・in-vivo 電気生理学・行動解析を用いることにより、USの到来を予測するCS提示中のCeA-vIPAG経路活性化がLAにおける予測誤差様神経活動および学習の漸近化に果たす役割について検討する。

(2) 光遺伝学・蛍光免疫染色法・行動解析を用いることにより、CeA-vIPAG経路の活性化がその先のvIPAG-RVM経路の活性化を引き起こし、機能的に恐怖学習の漸近化を引き起こしているかどうかを検討する。

## 4. 研究成果

(1) 光遺伝学を用いてCS-US提示中に限局したCeA-vIPAG経路の特異的不活性化を行ったところ、LAにおける学習に伴うUS応答性の低下が消失した。さらに、同処置によって通常の漸近値を超えた恐怖学習が生じた。この経路不活性化による恐怖学習促進効果は、LAの薬理学的不活性化によって消失した。また一方でUS提示中に限局したLAの光遺伝学的活性化も同様に通常の漸近値を超えた恐怖学習を引き起こした。これらの結果はCeA-vIPAG経路がCSによって活性化されるこ

とによりLAにおけるUS応答性を低下させることでLAにおける予測誤差様神経活動を生み出し、恐怖学習を機能的に制御していることを示唆する。

(2) RVMに逆行性神経トレーサーを投与することでvIPAGにおけるRVM投射神経細胞を標識し、CSによる活性化を神経活性マーカーであるc-fos蛋白の発現を指標として観察したところ、USの到来を予測するCSの提示によってvIPAGにおけるRVM投射細胞の活動が上昇していることが明らかになった。さらに、CeA-vIPAGの光遺伝学的抑制によってこのRVM投射細胞の活動上昇が抑制されることがわかった。さらに、光遺伝学を用いてvIPAGにおけるRVM投射細胞を抑制したところ、CeA-vIPAGの抑制と同様の、通常の漸近値を超えた恐怖学習が生じた。これらの結果は、CS提示によりCeA-vIPAG経路を介してvIPAGにおけるRVM投射細胞が活性化すること、このRVM投射細胞の活性が恐怖学習の漸近化を引き起こしていることを示唆する。

これら一連の結果はCeA-vIPAG-RVM経路が嫌悪的体験の強さに対応した恐怖学習の制御に参与していることを示している。この結果は過剰な恐怖学習に特徴づけられる不安症等の精神疾患メカニズムの解明に重要な知見である。

## 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)

1. Johansen JP, Diaz-Mataix L, Hamanaka H, Ozawa T, Ycu E, Koivumaa J, Kumar A, Hou M, Deisseroth K, Boyden ES, LeDoux JE. Hebbian and neuromodulatory mechanisms interact to trigger associative memory formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. (2014) 23;111(51):E5584-92. doi: 10.1073/pnas.1421304111. (査読有)
2. Ozawa T, Johansen JP. Neural circuits: Interacting interneurons regulate fear learning. *Current Biology*. (2014) 4;24(15):R690-3. doi: 10.1016/j.cub.2014.06.050. (査読有)

[学会発表](計16件)

1. Takaaki Ozawa, Edgar A. Ycu, Ashwani Kumar, Touqeer Ahmed, Li-Feng Yeh, Jenny Koivumaa, Joshua P. Johansen., A distributed circuit mechanism for

- setting the strength of fear memories, Annual Meeting of Society for Neuroscience, 2015 年 10 月 18 日, Illinois, USA
2. Takaaki Ozawa, Edgar A. Ycu, Ashwani Kumar, Touqeer Ahmed, Li-Feng Yeh, Jenny Koivumaa, Joshua P. Johansen, 日本動物心理学会第 75 回大会, 2015 年 09 月 11 日, 東京女子大学(東京, 杉並)
  3. Takaaki Ozawa, Edgar A. Ycu, Ashwani Kumar, Touqeer Ahmed, Li-Feng Yeh, Jenny Koivumaa, Joshua P. Johansen, A distributed circuit mechanism for setting the strength of aversive memories, Gordon Research Conference Amygdala in Health & Disease, 2015 年 08 月 03 日~2015 年 08 月 04 日, Massachusetts, USA
  4. Takaaki Ozawa, Edgar A. Ycu, Touqeer Ahmed, Ashwani Kumar, Li-Feng Yeh, Jenny Koivumaa, Joshua P. Johansen, A neural circuit mechanism for calculating prediction errors in amygdala neurons to prevent excessive fear, 第 38 回日本神経科学大会, 2015 年 07 月 30 日, 神戸国際会議場・神戸国際展示場(兵庫, 神戸)
  5. Takaaki Ozawa, Edgar A. Ycu, Touqeer Ahmed, Ashwani Kumar, Li-Feng Yeh, Jenny Koivumaa, Joshua P. Johansen, A neural circuit mechanism for calculating prediction errors in amygdala neurons to prevent excessive fear, Bridging Biomedical Worlds (BBW 2015): From Neural Circuitry to Neurotechnology, 2015 年 05 月 11 日, 東京大学(東京, 文京)
  6. Takaaki Ozawa, 「神経生理学の最前線」: 扁桃体-中脳水道周囲灰白質回路による予測誤差様神経活動の生成と恐怖記憶の制御, 脳科学若手の会第 15 回談話会, 2015 年 01 月 24 日, 東京大学(東京, 目黒)
  7. Takaaki Ozawa, Edgar A. Ycu, Touqeer Ahmed, Ashwani Kumar, Jenny Koivumaa, Joshua P. Johansen, An amygdala-periaqueductal gray circuit for calculating prediction errors in amygdala neurons and setting the strength of fear memories, 包括脳ネットワーク 冬のシンポジウム, 2014 年 12 月 12 日, 東京医科歯科大(東京, 文京)
  8. Takaaki Ozawa, Edgar A. Ycu, Touqeer Ahmed, Ashwani Kumar, Jenny Koivumaa, Joshua P. Johansen, An amygdala-periaqueductal gray circuit for calculating prediction errors in amygdala neurons and setting the strength of fear memories, Annual Meeting of Society for Neuroscience, 2014 年 11 月 17 日, California, USA
  9. Takaaki Ozawa, Edgar A. Ycu, Touqeer Ahmed, Ashwani Kumar, Jenny Koivumaa, Joshua P. Johansen, An amygdala-periaqueductal gray circuit for calculating prediction errors in amygdala neurons and setting the strength of fear memories, 13th Annual Molecular and Cellular Cognition Society Meeting, 2014 年 11 月 13 日, California, USA
  10. Takaaki Ozawa, Edgar A. Ycu, Touqeer Ahmed, Ashwani Kumar, Jenny Koivumaa, Joshua P. Johansen, A circuit interaction between amygdala and periaqueductal gray regulates fear memory strength, 第 57 回日本神経化学会大会, 2014 年 09 月 29 日, 奈良文化会館(奈良, 奈良)
  11. Takaaki Ozawa, Edgar A. Ycu, Touqeer Ahmed, Ashwani Kumar, Jenny Koivumaa, Joshua P. Johansen, A neural circuit mechanism for calculating prediction errors in amygdala neurons and setting the strength of fear memories, 第 37 回日本神経科学大会, 2014 年 09 月 13 日, パシフィコ横浜(神奈川, 横浜)
  12. Takaaki Ozawa, 大会企画シンポジウム「動物の生理心理学は終わったのか?」: 神経活動の記録と操作による連合学習制御回路の解明, 日本心理学会第 78 回大会, 2014 年 09 月 10 日, 同志社大学(京都, 京都)
  13. Takaaki Ozawa, Edgar A. Ycu, Touqeer Ahmed, Ashwani Kumar, Jenny Koivumaa, Joshua P. Johansen, 扁桃体-中脳水道周囲灰白質回路は恐怖記憶の強さを制御する, 平成 26 年度 生理学若手研究者フォーラム, 2014 年 07 月 26 日, 東京女子医大(東京, 新宿)
  14. Takaaki Ozawa, Edgar A. Ycu, Touqeer Ahmed, Ashwani Kumar, Jenny Koivumaa, Joshua P. Johansen, A negative feedback pathway which generates prediction errors in amygdala neurons and sets learning asymptotes during

auditory fear conditioning in rats,  
日本動物心理学会第74回大会, 2014年  
07月19日, 国際観光センターフロイデ  
(愛知, 犬山)

15. Takaaki Ozawa, Edgar A. Ycu, Touqeer  
Ahmed, Ashwani Kumar, Jenny Koivumaa,  
Joshua P. Johansen, CIRCUIT  
INTERACTIONS BETWEEN AMYGDALA AND  
PERIAQUEDUCTAL GRAY SET THE STRENGTH  
OF FEAR MEMORIES, 9th The Federation  
of all European Neuroscience  
Societies meeting, 2014年07月08日,  
Milan, Italy

16. Takaaki Ozawa, Edgar A. Ycu, Touqeer  
Ahmed, Ashwani Kumar, Jenny Koivumaa,  
Joshua P. Johansen, CIRCUIT  
INTERACTIONS BETWEEN AMYGDALA AND  
PERIAQUEDUCTAL GRAY SET THE STRENGTH  
OF FEAR MEMORIES, 6th EMCCS-FENS  
meeting, 2014年07月03日, Milan,  
Ital

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

小澤 貴明 (Takaaki Ozawa)

国立研究開発法人理化学研究所・

脳科学総合研究センター・客員研究員

研究者番号: 90625352