

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 4 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H05400

研究課題名(和文) 認知柔軟性実行に關与する神経回路網転移の生理心理学的研究

研究課題名(英文) Physio-psychological study about the transformation of neural circuits for cognitive flexibility.

研究代表者

橋本 佳奈(岡田佳奈)(Hashimoto, Kana)

広島大学・医歯薬保健学研究科(医)・日本学術振興会特別研究員(RPD)

研究者番号：50528263

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 9,500,000円

研究成果の概要(和文)：線条体コリン作動性介在神経細胞は、行動柔軟性について中心的な役割を果たしているものと考えられてきています。そこで、我々の研究では、この細胞が行動柔軟性にどのような役割を果たしているのかを、イムノトキシン細胞標的法によって検討しました。その結果、ラット背内側線条体コリン作動性介在神経細胞が、学習の試行間隔が短い場合には反応弁別学習での行動柔軟性を促進する役割を持つのに対し、試行間隔が長い場合には行動柔軟性を抑制する役割をもつことがわかりました。この結果により、学習条件の違いによって、行動柔軟性が背内側線条体コリン作動性介在神経細胞から双方向的な制御を受けることが示されました。

研究成果の概要(英文)：Cholinergic interneurons in the DMS appear to play the central role of behavioural flexibility. Here, we conducted immunotoxin-mediated cell targeting of DMS cholinergic interneurons and examined the functions of these interneurons in behavioural flexibility, with the learning conditions differing in trial spacing. Elimination of the DMS cholinergic cell group impaired the reversal performance in response discrimination with the short ITI. In contrast, DMS cholinergic elimination resulted in enhanced reversal performance in response discrimination tasks with longer ITIs. These findings suggest distinct roles of the DMS cholinergic cell group in behavioural flexibility dependent on the trial spacing constituting the learning tasks.

研究分野：生理心理学

キーワード：神経回路網

## 1. 研究開始当初の背景

動物が環境に適応した行動をとるためには、自身の記憶・学習内容やそれに基づく行動を安定的に維持することが必要である一方で、一度形成した記憶と学習内容や行動を環境の変化に応じて変化させ、その変化後の内容をまた安定的に使用していく必要がある。この安定化と柔軟化のバランスがどのようなメカニズムで形成され、維持されているのかを検討することは、ヒトをはじめとする動物の認知と行動における神経機構を解明していく上で、重要な問題である。

前頭前野 線条体回路は、認知柔軟性に関わる神経機構としてしばしば挙げられる (Kehagia et al., 2010)。サルやげっ歯類を用いた多くの研究が、前頭前野や線条体、視床による認知柔軟性への関与を報告している。また、臨床研究において、認知安定性/柔軟性の障害がパーキンソン病やハンチントン病の一症状として、病気の初期段階から認められると報告されている他、統合失調症や強迫性神経障害での認知柔軟性の低下がしばしば報告されており、前頭前野 線条体回路の認知柔軟性関与を支持する。中でも、線条体内局所回路の一部を形成するコリン作動性介在神経細胞は、線条体中の神経細胞の僅か2%を占めるに過ぎないものの、条件付けられた感覚刺激に対して学習性応答を示す tonically active neuron とみなされていることから、動物の学習行動の形成や変更に深く関与しているものと予想されている (Aosaki et al., 2010)。これまでの我々の損傷法による研究や、薬理学的研究 (McCool et al., 2008) はムスカリン作動性受容体 (特に M4 受容体) の活性が認知柔軟性の必要な課題遂行に必要であることを報告している。また、認知柔軟性の必要な課題である逆転課題遂行中に線条体のアセチルコリン流量が上昇することも報告されている (Ragozinno, 2009)。

線条体の出入力が空間記憶の柔軟性にお

いてどのような役割を果たしているかを、特に大脳コリン作動系に注目して明らかにすることは、記憶と認知柔軟性のメカニズムを解明する上で重要である。

## 2. 研究の目的

皮質、線条体、海馬の各領域が認知柔軟性を必要とする空間記憶の運用 (逆転学習、消去学習、ルール変更の学習) において果たす役割を明らかにする。その検討のため、各領域間の投射関係の遮断によって、空間記憶の認知柔軟性の各側面がどのように分化して障害あるいは亢進されるか、また、対象の脳領域のどのような投射システムがどのように関係し合って認知柔軟性に関与しているのかに関して、神経心理学的な手法を用いて取り扱う。

## 3. 研究の方法

神経毒損傷法やイムノトキシン細胞標的法を用いて、ラットの皮質、海馬、線条体の神経細胞を選択的に交叉損傷または同側損傷し、それによる認知柔軟性の障害を検討する。さらに、コリン作動性神経細胞や他の神経細胞に対するイムノトキシン細胞標的損傷を用いて、コリン作動性投射を受ける領域が、どのようなメカニズムによって認知柔軟性をもたらしているのかを検討する。また、その各領域の認知柔軟性に関わる神経活動を局所的な集合細胞外記録の時系列解析によって探索する。その際、認知柔軟性に関わる刺激提示や遂行の変容に際して、それぞれのコリン作動性入力を受ける領域が、どのような時間的關係で活動し、どのような因果關係をもった活動が推測できるのかを考察する。

## 4. 研究成果

本研究では、いずれも認知柔軟性に関与することが報告されている前頭前皮質、線

糸体、海馬等の領域について、それらが形成する神経ネットワークが認知柔軟性の機能をどのように果たしているのかを、損傷法や神経活動測定などの手法を用いて解明することを目標としていた。

イムノトキシン細胞標的法と電気生理学的手法を用いて、ラットの背内側線糸体コリン作動性介在神経細胞を選択的に損傷し、改良型丁字迷路における反応弁別学習及びその逆転学習における、学習成績とエラーの性質や行動中の神経活動について検討した。

先行研究により、既にラットの背内側線糸体コリン作動性介在神経細胞が逆転学習や消去学習に関与していることが示唆されてきたが、この時の認知柔軟性の調節の方向性に関しては議論が分かれており、研究者によって、当該コリン作動性介在神経細胞が逆転学習の遂行を促進しているとしているものと、逆に空間記憶の逆転学習や消去学習の遂行を抑制していると主張しているものがある。我々は、この不一致の原因のひとつに、試行間隔の長さの違いがあると考え、短い試行間隔と中間の試行間隔の訓練スケジュールの場合に、それぞれ背内側線糸体コリン作動性介在神経細胞を選択的に損傷したラットの、改良型丁字迷路における逆転学習、消去学習の遂行を検討した。結果、短い試行間隔では、背内側線糸体コリン作動性介在神経細胞損傷ラットは反応弁別学習を統制ラットと同様に学習したが、逆転学習を障害した。背外側線糸体を含む背側線糸体コリン作動性介在神経細胞損傷ラットに関しては反応弁別学習自体の障害が認められた。中間の試行間隔では、背内側線糸体コリン作動性介在神経細胞損傷ラットは統制ラットと同様に空間学習を成立させたが、逆転学習については促進した。同様に、より長い試行間隔の実験では逆転学習が同損傷によって亢進された。従って、我々の実験では背内側コリン作動性神経細胞の損傷により、短期、

中期、長期の試行間隔それぞれにおいて、異なる様相の逆転学習の遂行結果を得られたと言えるが、中期と長期の試行間隔スケジュールの逆転学習では遂行成績に類似する部分も多いため、大まかに述べて、行動柔軟性のためには、短期型の空間学習システムと中期-長期型の空間学習システムが存在していると考えられる。このことは認知柔軟性に関わる学習変更過程において大まかに2段階の時間的に異なる過程が進行しており、コリン作動系がそれぞれ異なる方向性で行動柔軟性に関与している可能性を示すものである(Okada et al., 2017)。また、改良型丁字迷路における学習および逆転学習中の線糸体、前頭前皮質、海馬における神経細胞活動計測を行った。得られた局所的集合細胞外記録に対して、行動遂行中の神経活動の分析に適した時系列解析と思われるウェーブレット解析を行った。

更に、場所細胞活動の柔軟性や学習亢進に関係していることが報告されている電位依存性チャンネルである HCN チャンネル(非選択的な過分極活性型陽イオンチャンネル)の持つレゾナンス特性に注目し、レゾナンス特性を導出する HCN チャンネルとこの特性を増幅する CAV チャンネルに関するダブルロックアウトマウスを用いて音弁別オペラント課題を行った。結果、弁別成績に関しては野生型マウスとロックアウトマウスが同様に緩やかな上昇を示していた。全般的な遂行成績はロックアウトマウスの方が野性型を上回っており、HCN ロックアウトマウスの学習亢進を支持する結果であった。また、ロックアウトマウスにおいてより記憶の減衰が起こりにくいことが示唆された。これは音手掛りの弁別学習とその忘却において、レゾナンス特性が関与していること示唆するものであり、これらイオンチャンネルを介して齎される神経細胞活動の特徴と、固執や行動柔軟性との関連が注目される。

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)

1. Kato S, Fukabori R, Nishizawa K, Okada K, Yoshioka N, Sugawara M, Maejima Y, Shimomura K, Okamoto M, Eifuku S, Kobayashi K. Action Selection and Flexible Switching Controlled by the Intralaminar Thalamic Neurons. Cell Rep. 2018 Feb 27;22(9):2370-2382.  
doi: 10.1016/j.celrep.2018.02.016  
査読あり
2. Okada K, Nishizawa K, Setogawa S, Hashimoto K, Kobayashi K. Task-dependent function of striatal cholinergic interneurons in behavioural flexibility. Eur J Neurosci. 2017 Nov 9.  
doi: 10.1111/ejn.13768.  
査読あり

〔学会発表〕(計 0件)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

特になし

6. 研究組織

(1)研究代表者

橋本 佳奈 (HASHIMOTO, Kana)

広島大学・医歯薬保健学研究科(医)・日

本学術振興会特別研究員 RPD

研究者番号：50528263