

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：34417

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K18347

研究課題名(和文) 嫌悪情報による行動制御の神経機構の解明

研究課題名(英文) The neuronal mechanism for behavioral modulation by aversive information

研究代表者

安田 正治 (YASUDA, Masaharu)

関西医科大学・医学部・講師

研究者番号：90744110

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)：情動は、しばしば行動に影響を与える。これまでの研究は、記憶や判断と言った認知行動が情動の影響を受けることを示しているが、その神経機構は未だ不明である。そこで我々は、サルに様々な情動条件下で認知課題を行わせ、情動への感受性を持つ神経細胞が多く存在する背側縫線核の神経活動を記録した。

負の情動条件では、課題遂行中のサルの自律神経系応答において、ストレス指標である心拍数の増大や瞳孔径の散大が観察された。また、多くの背側縫線核細胞が情動条件やサルの行動成績に応じて活動を変化させた。これらの結果は、背側縫線核において、情動と認知的行動の情報との融合が細胞レベルで生じていることを示唆している。

研究成果の概要(英文)：The change of emotion often affects actions. Studies have reported the emotional influence on aspects of cognitive process including decision making, memory, and perception. Previously, we found that many neurons in the dorsal raphe nucleus (DRN) were modulated by emotional contexts. To understand the neuronal mechanisms of emotional modulation of cognitive process, we recorded neuronal activity of DRN while a monkey performed reversal choice task, but manipulating its emotion by presenting conditioned cues. During the choice task in the aversive state, we observed significantly larger pupil diameter and higher heart rate in aversive than in the other two emotional states, suggesting emotional stress. We found that many of task-related DRN neurons were modulated by emotional state. Furthermore, the neurons also changed their response depend on monkey's performance. These results indicate the interacting nature of emotional and cognitive signals in single DRN neurons.

研究分野：神経生理学

キーワード：情動 背側縫線核 ストレス サル 認知 単一細胞外記録 自律神経

1. 研究開始当初の背景

我々の行動は、情動に影響を受ける。負の情動であるストレスと行動との関係については、げっ歯類などを用いて多くの動物実験がなされており(文献1)いくつかの実験では、ストレスが行動をより保続的な傾向に偏らせることなどを報告している(文献2)。しかしながら、ストレスが学習や記憶に基づいた、より高次で認知的な意思決定のプロセスにどのような影響を与えているのかについてはあまり調べられてこなかった。

モノアミン系神経伝達物質のひとつであるセロトニンは、情動をはじめとする我々の精神活動に強い影響を与える物質であると考えられている。脳内のセロトニンニューロンは、その大半が脳幹の縫線核に局在しており、その拡散した投射により、認知機能に影響を持つといわれる前頭葉、行動選択に重要な役割を果たす大脳基底核、記憶の座といわれる海馬など、様々な脳領域に直接の影響を与えている(文献3)。

げっ歯類を用いた生理学実験では、背側縫線核が嫌悪刺激の情報処理に関わること(文献4)そしてストレスに基づく逃避行動に重要な役割を果たしていることなどが報告されている(文献5)。覚醒サルにおける背側縫線核の直接的な神経活動の探索はまだほとんど行われていないが、林らは、背側縫線核ニューロンが、特徴的な持続発火によって、異なる情動を区別して表現していることを明らかにしている(文献6)。一方で、ヒトを用いた薬理実験では、セロトニン伝達の操作が、学習に基づいた選択行動の成績に影響を与えることが示されている(文献7,8)。こうした報告は、セロトニンが、情動の情報処理のみならず、注意や学習、記憶などの認知機能とも深い関連を持つことを示唆する。

2. 研究の目的

本研究では、ストレス下の認知行動調節の神経メカニズムを明らかにするため、サルに異なる情動条件下で認知課題を行わせ、行動や自律神経系への情動の与える影響を解析し、単一細胞外記録により、背側縫線核の神経活動を記録した。

3. 研究の方法

まず、パブロフ条件付けによって、負または正の情動と関連付けられた条件刺激をサルに学習させる。次にサルに二者択一選択課題を行わせ、試行間に学習した条件刺激と無条件刺激を提示する。二つの課題を組み合わせることで、情動が認知的行動にどのような影響を与えるのかを観察する。

・**パブロフ条件付け** 各試行では、初めに10個の積み重なった長方形(ブロック)が提示され、その数が順次減少する。ブロックが無くなると、ブロックが灰色あった場合は、エアパフ嫌悪刺激が、白であった場合は報酬が与えられる(図1)。

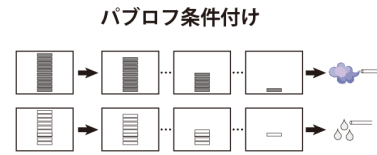


図1. パブロフ条件付け。画面に提示されたブロックが順次減っていき、無くなるとエアパフ(ブロックが灰色の場合)もしくは報酬(白色の場合)が与えられる。

・認知課題(二者択一選択課題+パブロフ条件付け)

サルの認知的行動は、二者択一選択課題によって観察する。各試行では、2つの選択肢を提示し、どちらか一方を眼球運動によって選択させる。片方の選択肢を選ぶとサルは報酬が得られるが、もう片方を選ぶと、報酬は得られない。試行を重ねるごとに、サルは報酬が得られる選択肢をより頻繁に選ぶようになるが、報酬試行の割合が77%に達すると、報酬を得られる選択肢と得られない選択肢が逆転する。そのため、サルはどちらが最適な選択肢であるかを常に認識し、注意深く意思決定を行うことを要求される(図2A)。負または正の情動条件下で認知課題を行わせるために、二者択一選択課題と上記のパブロフ条件付けを組み合わせた課題をサルに行わせる(図2B)。この場合、二者択一選択課題の各試行間に、パブロフ条件付けで学習した条件刺激を一つ提示する。1試行目の後には10個のブロックを、2試行目の後には9個のブロックを提示し、提示するブロックの数を試行毎に一つずつ減らす。そしてブロックが無くなる10試行後に、ブロックが灰色である場合は嫌悪刺激を(負の情動条件)、白である場合は報酬を与える(正の情動条件)。

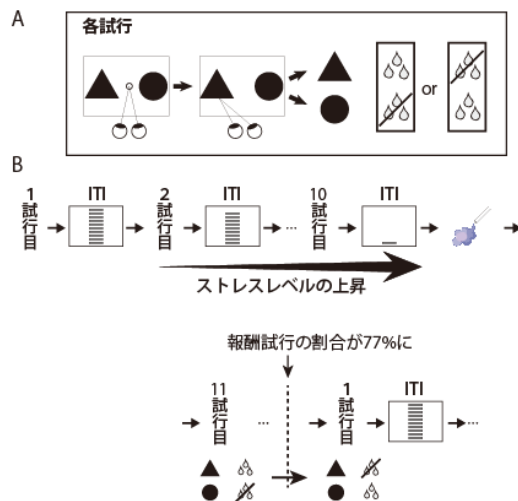


図2. 認知課題。A. 各試行では、サルは二者択一逆転学習課題を行う。B. 各試行のITI期間に、パブロフ条件付けで学習した条件刺激が順次提示される。10試行目のITIで条件刺激のブロックが一つになると、エアパフが与えられる。そのためサルのストレスレベルは10試行目に向け、上昇すると考えられる。

単一細胞外記録

認知課題遂行中に、背側縫線核、黒質網様部からの単一細胞外記録を行う。記録用チェンバーは後頭部に装着し、垂直軸から 35 度の角度で記録用電極を刺入した。脳深部に位置する背側縫線核は、MRI 画像と細胞外記録による神経活動によって同定した (図 3)。

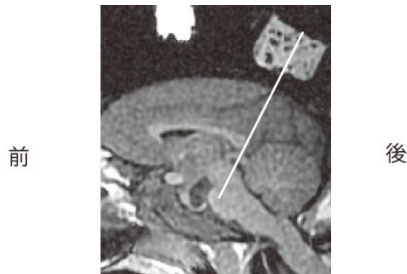


図 3. 記録に用いたサルの脳矢状断面図の MRI 画像。記録用電極の刺入方向を白い線で示している。

4. 研究成果

我々が開発したパプロフ条件付けは、連続して変化する視覚刺激を条件刺激として学習させるという点で、従来多く用いられてきたものと大きく異なる。こうした段階的な条件刺激提示により、無条件刺激の予測が行われ、条件刺激に伴う情動喚起が増強されると期待する。実際、図 4 に示されるように、嫌悪刺激直前のサルの瞬き行動は高頻度になり、また報酬条件では、サルがストローを舐める Licking 行動がブロックの減少とともに増加している。

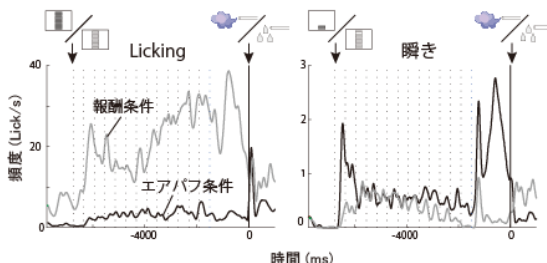


図 4. パプロフ条件付けにおけるサルの予測的な行動。(左): Licking 頻度。(右): 瞬き頻度。

我々は認知課題において 2 つの情動条件を用意した。一つは報酬と関連付けられた条件刺激が提示される正の情動条件、もう一つは嫌悪刺激と関連付けられた視覚刺激が提示される、負の情動条件である。負の情動条件では、10 試行後に一度与えられるエアパフに加え、各試行後の条件刺激提示によって、サルがストレスを感じている可能性がある。我々はしばしば、ストレスにより行動がぎこちなくなり、意思決定が乱れる。同様の現象が本認知課題遂行中のサルにも認められるかどうかを確かめるため、サルの行動の成績を解析した。図 5 に示されるのは、横軸に課題を行った日数、縦軸に各日に報酬試行の割合が 77% になるまでに要した試行数をプロットしたものである。垂直の点線で示された時点は、パプロフ条件付けによる学習を開始した日

を示す。試行間に提示される条件刺激の意味を、この時点まではサルは学習していない。そのため 2 つの情動条件間でサルの情動に違いは見られないと考えられる。実際、パプロフ条件付けを行う前の期間では、2 つの情動条件間で、パフォーマンスの差は確認されなかった。一方、パプロフ条件付けを行った後の期間では、負の情動条件で有意な試行数の増加が見られた。一方、正の情動条件では、パプロフ条件付け開始後の、試行数の有意な上昇は見られなかった。このことは、サルによるパフォーマンスの低下が情動条件に依存しており、提示された条件刺激の顕著性に依存しているわけではないことを示している。

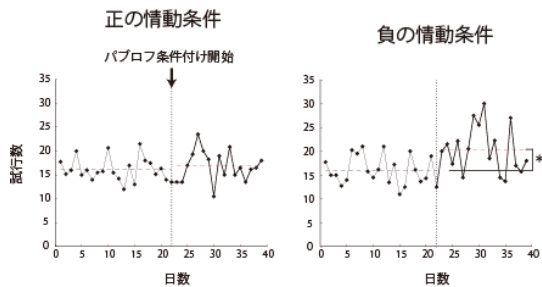


図 5. 各日に報酬試行の割合が 77% になるまでに要した試行数。点線の示された日に、パプロフ条件付けを開始した。

次に我々は、負の情動条件下でサルがストレス状態にあるのかを検証するため、サルの自律神経系応答を解析した。ヒトを用いた報告などでは、ストレスがかかると自律神経系が活性化されることが知られている。まず、パプロフ条件付けにおけるサルの選択肢提示前の瞳孔径を、2 つの情動条件間で比較したところ、負の情動条件下で瞳孔が最も散大し、正の情動条件下で最も収縮した (図 6B)。次に、パプロフ条件付けで確認された自律神経系応答が認知課題遂行中にも反映されているかどうかを調べた結果、認知課題遂行中も同様に、負の情動条件下で瞳孔が最も散大し、正の情動条件下で最も収縮していた。そして、

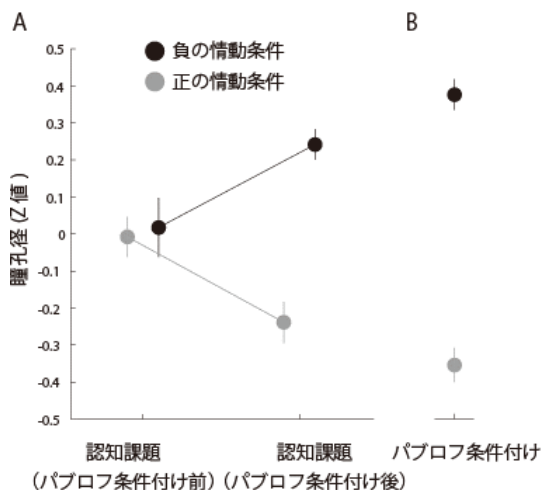


図 6. A: 認知課題中の試行間における瞳孔径。B: パプロフ条件付けの条件刺激提示前における、瞳孔径。

そうした情動条件に依存した自律神経系の活動変化は、パプロフ条件付けを始める前の期間では見られず、有意差も認めなかった（図 6A）。

この結果は、負の情動条件下でサルがストレス下におかれていることを示唆している。サルがストレス下で認知課題を行っている間、背側縫線核はどのような神経応答を示すのかどうかを明らかにするため、単一細胞外記録を行った。図 7A に、記録された背側縫線核ニューロンのパプロフ条件付けにおける応答を示す。ここに示されるように、このニューロンの条件刺激に対する応答は、エアパフ条件の時のほうが大きい。また、刺激に対する応答のみでなく、試行開始前の期間においてもエアパフ条件のほうが強い活動を示している。このことは、このニューロンが、刺激提示中に喚起される情動のみでなく、条件刺激提示後も保持される心的モードも表現する可能性を示唆している。同じニューロンの、認知課題遂行中の応答を図 7B に示した。ニューロンは持続的な発火を示し、パプロフ条件付けと同様、負の条件下でより強くなった。認知課題中はパプロフ条件付けと異なり、条件刺激提示と無条件刺激（エアパフや報酬）との関連付けはほとんど行われない。この結果は、条件刺激と無条件刺激との関連付けが行われないコンテキストにおいても、条件刺激の提示のみにより情動が変化し、それがニューロンの持続的発火によって表現される可能性を示唆している。

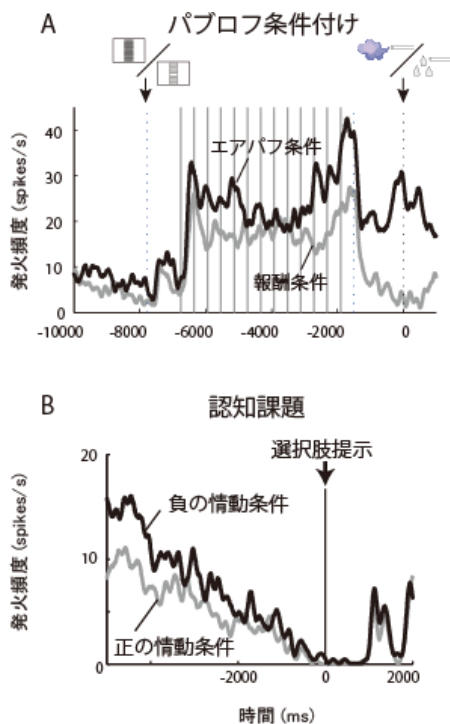


図 7. A: パプロフ条件付けにおける、背側縫線核ニューロンの応答例。嫌悪刺激条件下でより高い持続的発火が認められる。B: 認知課題における、同じ背側縫線核ニューロンの応答例。負の情動条件下でより高い持続的発火が認められる。

別のニューロンの認知課題中の反応を図 8 に示した。このニューロンは、異なる情動条件間では活動差を示さなかったが、サルの行う選択に応じて活動を変化させた。図に示すようにこのニューロンは、サルが誤った選択肢を選んだ試行のほうが、正しい選択肢を選んだ試行よりも強く応答した。しかもその反応差は、選択肢が提示される数秒前にすでに表れている。この結果は、背側縫線核ニューロンが認知的な意思決定に関与する可能性を強く示唆している。

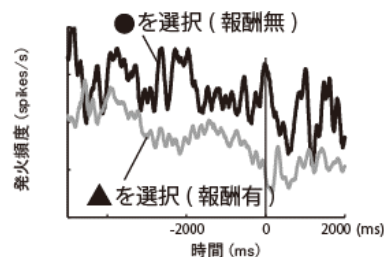


図 8. 認知課題の負の情動条件における、背側縫線核ニューロンの応答例。サルが無報酬の選択肢を選んだ試行で、より高い持続的発火が認

本研究では、これまでのところ持続的発火によって情動条件を切り分けるニューロン、サルの選択行動を予測するニューロンの、二種類のニューロンが見つかった。こうしたニューロン活動の存在は、背側縫線核が、個体の現在の情動状態を表現するだけでなく、それにより影響の受ける意思決定にもかかわっている可能性を強く示唆する。今後このような性質を持つニューロンをさらに見出し、こうした神経応答が、どの脳領域に影響を与えているのかを、神経回路レベルで探っていきたい。

<参考文献>

- 1) Nick G Hollon, Lauren M Burgeno, Paul E M Phillips. Stress effects neural substrates of motivated behavior. *Nature Neuroscience Review*, 2015 Vol 18: 1405-1412
- 2) Frederico G. Graeff, Francisco S. Guimaraes, Telma G.C.S. De Andrade, John F.W. Deakin. Role of 5-HT in stress, anxiety, and depression. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1996 Vol 54: 129-141
- 3) Efrain C. Azmitia, Menahem Segal. An Autoradiographic analysis of the Differential Ascending Projections of the Dorsal and Median Raphe Nuclei in the Rat. *Journal of Comparative Neurology*, 1978 Vol 179: 641-668
- 4) J. F. William Deakin, Frederico G. Graeff. *Journal of Psychopharmacology*, 1991 Vol 5, 305-315.
- 5) Steven F. Maier and Linda R. Watkins. Stressor controllability and learned helplessness: The role of the dorsal raphe nucleus, serotonin, and corticotropin-releasing factor. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2005 Vol 29: 829-841

6) Kazuko Hayashi, Kazuko Nakao, Kae Nakamura. Appetitive and Aversive Information Coding in the Primate Dorsal Raphe Nucleus. The Journal of Neuroscience, 2015 Vol 35: 6195-6208

7) Samuel R. Chamberlain, Ulrich Muler, Andrew D. Blackwell, Luke Clark, Trevor W. Robbins, Barbara J. Sahakian. Response Inhibition and Probabilistic Learning in Humans. Science, 2006 Vol311: 861-863

8) Roshan Cools, Oliver J Robinson and Barbara Sahakian. Acute Tryptophan Depletion in Healthy Volunteers Enhances Punishment Prediction but Does not Affect Reward Prediction, Neuropsychopharmacology, 2008 Vol 33: 2291-2299

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)

〔学会発表〕(計 1件)

第39回日本神経科学大会 2016年7月21日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

「感情が学習に与える影響についての生理学的解析」安田 正治、中村 加枝

6. 研究組織

(1)研究代表者

安田 正治 (YASUDA, Masaharu)

関西医科大学・医学部・講師

研究者番号：90744110

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

()