

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K03381

研究課題名(和文) 腹側被蓋野ドーパミンニューロンの活動と目標指向行動の動機づけの因果的關係

研究課題名(英文) Elucidating roles of ventral tegmental area dopaminergic neurons in motivation of appetitive goal-directed behavior

研究代表者

井口 善生 (Iguchi, Yoshio)

福島県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：20452097

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)：D2R陽性の腹側被蓋野ドーパミンニューロンが目標指向行動の動機づけの制御においてはたず役割を検討した。そのために、化学遺伝学的手法を用いた標的ニューロンに特異的かつ可逆的な活動操作系と、ラットのオペラント行動の動機づけに関わる内在変数を推定する行動実験系を確立した。組織化学、生化学および行動科学的な手法を有機的に組み合わせた研究を展開し、D2R陽性の腹側被蓋野ドーパミンニューロンが、側坐核コアへの投射を通じて報酬価格の増大にともなうモチベーションの維持において重要な役割を果たしていることを発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

中脳に起始するドーパミンニューロンが関与する生理機能や、その機能破たん起因する疾患の病態は多様であり、発現分子に基づいた細胞集団の分離・同定と、それぞれの心理-行動機能の詳細な解析の重要性はますます高まっている。本研究は、D2Rを分子マーカーとする腹側被蓋野ドーパミンニューロンが、側坐核コアへの投射を通じて、報酬価格が増大したときのモチベーションの維持に関与していることを発見した。今後は、D2R以外のマーカーをもつ細胞集団の機能解析を同様の方法論ですすめることで、ドーパミン系に関する包括的理解と、動機づけプロセスが障害される精神-神経疾患の病態理解や治療法開発につながることを期待される。

研究成果の概要(英文)：We investigated the role of D2R-positive ventral tegmental area dopamine neurons in the motivational control of goal-directed behavior. We established a system to specifically and reversibly manipulate the activity of target neurons using chemogenetic technologies and a behavioral experiment to estimate intrinsic variables involved in the motivation of appetitive operant behavior in rats. By a series of systematic experiments combining histochemical, biochemical, and behavioral methods, we found that D2R-positive ventral tegmental area dopamine neurons play an essential role in the maintenance of motivation associated with increased reward prices through projections to the nucleus accumbens core.

研究分野：行動神経科学

キーワード：目標指向行動 オペラント学習 動機づけ(モチベーション) 行動経済学 中脳辺縁ドーパミン投射系 ドーパミンD2受容体陽性細胞 化学遺伝学(ケモジェネティクス)システム トランスジェニックラット

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

脳内の神経修飾システムは、比較的小さな神経核に起始し広範囲に投射することで高次機能を発揮するために必要な基調的なモードを制御する。中でも、腹側被蓋野 (VTA) に起始する中脳辺縁ドーパミン (DA) システムに対する注目は一際大きく、その行動機能に関して様々な学説が提出されてきた。初期には快の情動そのものと同とみなされた (たとえば, Wise, 1978) がその後の反証も多く、続いて提出されてきた理論は、学習における“報酬”の処理過程に関与するというもの (たとえば, Schultz & Dickinson, 2000) と、報酬を得るための生活体の動機づけに関与する (たとえば, Salamone et al., 2009) というものに大別される。最近, VTA において発現分子を異にする様々な DA ニューロンが混在する (たとえば, Morales & Margolis, 2017) ことがわかってきたため、これらの諸理論は互いに背反というよりは、DA システムが支える行動機能の多様性を反映しているものと推測される。今後は、発現分子に基づいて分離・同定された VTA 内の細胞集団の行動機能の詳細な解析がますます重要になると考えられる。

VTA の DA ニューロンが報酬や動機づけにおいて果たす役割については、心理学・神経科学の基礎研究的な関心のみならず、中脳辺縁 DA システムが目標指向行動の制御に異常をきたす薬物依存やうつ病の責任回路の一つであるため、先行研究が多い。しかし、これまでの研究は、以下の2点においてその限界を呈していた。第一に、その多くが DA 受容体の機能障害や、DA ニューロンの変性除去を目的とした薬理学的実験であったが、障害薬の全身投与ではその標的神経核や回路を特定することが、破壊実験では脳の代償的な反応を除外することが、それぞれ困難であった。第二に、従来のげっ歯類動物モデル研究において、動機づけの強さを測定するために用いられてきたオペラント学習の強化スケジュール (Progressive Ratio 法) は直感的・経験的にデザインされており、ラットやマウスで得られた結果を、ヒトの臨床データと相互に比較・翻訳することが困難であった。

## 2. 研究の目的

従来、DA ニューロンは D2 受容体 (D2R, 自己受容体) と DA 輸送体 (DAT) を典型的に発現すると考えられてきたが、最近の研究から、D2R や DAT を発現しない VTA ニューロンが一定の割合で存在することがわかっている (たとえば, Morales & Margolis, 2017)。本研究では、VTA の D2R 陽性 DA ニューロンのもつ特異的な投射パターンや、統合失調症などの治療薬の作用点の一つである (たとえば, Fox et al., 2016) といった機能的な重要性から、D2R 陽性の VTA DA ニューロンが目標指向行動の動機づけの制御においては果たす役割を明らかにすることを目的とした。

この目的を達成するための方法論では、先述した先行研究の2つの問題を解決する。第一に、化学遺伝学的手法を用いることで D2R 陽性の VTA DA ニューロンに特異的かつ可逆的に活動を操作し、動物の行動に与える影響を詳細に検討することで、回路の動作と動機づけの間の因果関係にアプローチする。第二に、行動経済学的な視点を導入することでオペラント行動の動機づけに関与する内在変数を推定し、DA ニューロンの活動操作がこれらの変数に与える影響を詳細に検討することで、回路操作の影響を定量的に評価する。

本研究は、ラットの中脳辺縁 DA システムが目標指向行動の動機づけの制御において果たす役割を、他の動物種やヒト臨床に対するトランスレーション価値を担保しつつ、明確に描出しようとしたものであり、この点で、従来の研究と区別される画期的なものである。

## 3. 研究の方法

(1) 標的細胞の可逆的活動操作の戦略: DA ニューロンの活動は、膜上に分布する多くのイオンチャンネルによって制御される。このような DA ニューロン活動の生理的な制御機構を模倣し、任意のタイミングで DA ニューロンの活動を抑制するための化学遺伝学 (chemogenetics) ツールとして、本研究はイベルメクチン-GluCl システムを用いた。GluCl は、センチュウ (*C. elegans*) の神経系や筋の細胞に発現する塩化物 (Cl<sup>-</sup>) チャンネルであり (Slimko et al., 2002)、この2つの遺伝子がコードするサブユニットから構成される複合体である。このチャンネルを発現するマウスのニューロンはイベルメクチン (リガンド) に応答して可逆的な活動抑制を示すことが、先行研究により報告されている (Lerchner et al., 2007)。一方、DA ニューロンの活動を亢進 (活性化) するためのツールとして、我々が独自に開発した IRNA (IRs-mediated neuronal activation) システムを用いた。Ionotropic Receptors (IRs) は、ハエ (*D. melanogaster*) の体表で多様なモダリティの感覚データをセンシングする陽イオンチャンネルであり (Abuin et al., 2011)、IR84a と IR8a の2つのサブユニットから構成される複合体を哺乳類ニューロンに発現させると、フェニル酢酸 (リガンド) に応答して可逆的な活性化を誘導する (Fukabori, Iguchi, et al., 2020)。

(2) D2R 陽性細胞に組み換え酵素 Cre をもつトランスジェニックラット：Drd2 プロモータの制御下で組み換え酵素 Cre を発現する，Long-Evans をバックグラウンドとしたヘテロ接合型トランスジェニックラット (Nonomura et al., 2018) を被験体とした。行動実験では雄性個体のみを使用した。

(3) Cre 依存的に導入遺伝子を発現誘導するウィルスベクター：CAG プロモータあるいは EF1 プロモータを有し，緑色蛍光タンパク質 (eGFP), GluCl と mYFP の融合タンパク質, GluCl と cgf-TagRFP の融合タンパク質, IR84a と EGFP の融合タンパク質, あるいは IR8a とエピトープタグ HA の融合タンパク質, のそれぞれの二重 loxP 導入逆方向リーディングフレーム (double-floxed inverted open reading frame: DIO) を導入遺伝子とするアデノ随伴ウィルス・セロタイプ 2 (AAV2) ベクターを用いた。

(4) 定位脳手術，リガンドの脳実質への微量注入および末梢投与：ラットをイソフルラン麻酔下 (1.5 ~ 2.5%) で定位手術装置 (Narishige, Japan) に固定し，全身鎮痛と局所鎮痛を施しつつ，VTA の直上の頭骨にドリルで穿孔した。ガラスキャピラリーを用いてウィルスベクターを注入した座標は，脳の吻側-尾側を AP 軸，正中から側部を ML 軸，背側から腹側を DV 軸として，AP: -5.0, ML:  $\pm 0.8$ , DV: -8.1 (mm) (AP および ML はブレグマを基準とし，DV は脳表を基準とした)，同 -5.4,  $\pm 0.6$ , -8.0; 同 -5.9,  $\pm 0.4$ , -7.9 の片側 3 サイト (両側で 6 サイト) であった。イオンチャンネルを構成する 2 つのサブユニットの AAV ベクターを 1 : 1 で混合し，これを 1 サイトに対して 0.1  $\mu\text{L}$ /分の流速で 5 分間，計 0.5  $\mu\text{L}$  注入した。コントロール動物を作成する場合，2 つのサブユニットの一方の AAV ベクターを PBS で 2 倍希釈し，これを同じ注入パラメータで注入した。これに続いて，リガンドを脳内に微量注入するためのダブル・ガイドカニューレ (26G, Plastic One, USA) を脳に刺入し，アンカービスとデンタルセメントで頭骨に固定した。ガイドカニューレの標的が VTA の場合，AP: -5.4, ML:  $\pm 0.5$ , DV: -6.8 (mm); 側坐核コアの場合，同 +2.3,  $\pm 1.5$ , -5.2; 背内側線条体の場合，同 +1.8,  $\pm 1.7$ , -3.3 を，それぞれの目標座標とした。マイクロダイアリシスプローブを挿入するためのガイドカニューレ (25G, エイコム) の留置では，標的が側坐核シェルの場合，同 +2.3,  $\pm 0.8$ , -5.9; 側坐核コアの場合，同 +2.3,  $\pm 1.5$ , -5.8; 背内側線条体の場合，同 +1.8,  $\pm 1.6$ , -3.8 を，それぞれの目標座標とした。

イベルメクチン (Sigma-Aldrich, USA) は，3,000 pmol/0.6  $\mu\text{L}$  の濃度でストック溶液を調整 (溶媒は DMSO と Tween80 をそれぞれ 10% ずつ含有した PBS)，用事に PBS で希釈して，15, 30, 60 pmol/0.6  $\mu\text{L}$  および Vehicle (0.2% DMSO, 0.2% Tween80 in PBS) を調整した。微量注入では，33G のインターナルカニューレをガイドカニューレに挿入し，ガイド先端からインターナル先端が 1.0 mm 突出させた状態で，0.6  $\mu\text{L}$  の溶液を注入した。末梢投与では，5, 10, 20 mg/kg/mL のイベルメクチンを腹腔注射した。

フェニル酢酸 (和光純薬) は，50 nmol/0.6  $\mu\text{L}$  の濃度でストック溶液を調整 (溶媒は PBS)，用事に PBS で希釈して 250 あるいは 500 pmol/0.6  $\mu\text{L}$  を調整し，0.6  $\mu\text{L}$  の溶液を VTA に微量注入した。

(5) マイクロダイアリシス：透析プローブ (エイコム) をガイドカニューレに挿入し，プローブ内に人工脳脊髄液をかん流してフラクション・サンプル (1 フラクションが 30 分) を HPLC で分析した。濃度を变化させたフェニル酢酸を VTA に微量注入し，側坐核シェル，コア，背内側線条体における細胞外ドーパミン濃度変化をモニターした。

(6) 行動課題：ラット用の標準型オペラントチャンバー (MED associates, USA) を用いた。このチャンバーには，45 mg 餌ペレット (Bioserv, USA) をマガジン内に提示するためのディスプレイと，マガジンの左右に格納式のレバーを 1 つずつ備えていた (Figure 1a)。ハンドリングを施し，自由摂食状態の 85% まで体重を減量したラットをチャンバーに馴致し，その後，マガジン訓練，シェイピングを経て，餌ペレットを報酬として安定的にレバーが押せるようになるまで訓練をおこなった。その後，Mahler et al. (2019) を参考にし，1 ペレットを得るために必要なレバー押し回数の平均値 ( $E_n$ ) を報酬価格とみなし，1 セッション内で，次の対数スケール (式) に従って 10 分ごとに増加させる訓練を開始した。

$$E_n = E_{n-1} \times 10^{0.25} \quad (1)$$

つまり，報酬価格は，セッション開始時には 1 (1 回のレバー押しが報酬で強化される確率が 1) であるが，これは 10 分後に 2 となり，その後 10 分毎に，3 · 6 · 10 · 18 · 32 · 56... というふうに 110 分間 (11 セグメント) で 316 (1 回のレバー押しが強化される確率が 1/316) まで増大させた (Figure 1a)。データの解析では，各セグメントでラットが得た報酬量に対して，価格と需要の間の曲線モデル (式)，

$$\ln Q = \ln Q_0 + k(e^{-Q_0 C} - 1) \quad (2, \text{Hursh \& Silberberg, 2008})$$

をフィッティングし，変数  $k$  と  $Q_0$  を推定した (Figure 1b)。  $Q_0$  は推定された曲線の y 切片であり，理論上の最小コストに対する報酬獲得量 (自由摂取量)，  $k$  はコストが増大したときの曲線の下方加速度 (価格弾力性) であり，動物の意欲の逆数に比例する (Bentzley et al., 2014)。本研究では，動機づけに対する操作 (化学遺伝学ツールのリガンドの投与や行動学的な操作) をあるセッションの前におこない，このセッションで推定された  $Q_0$  および  $k$  を，その前日の (動機

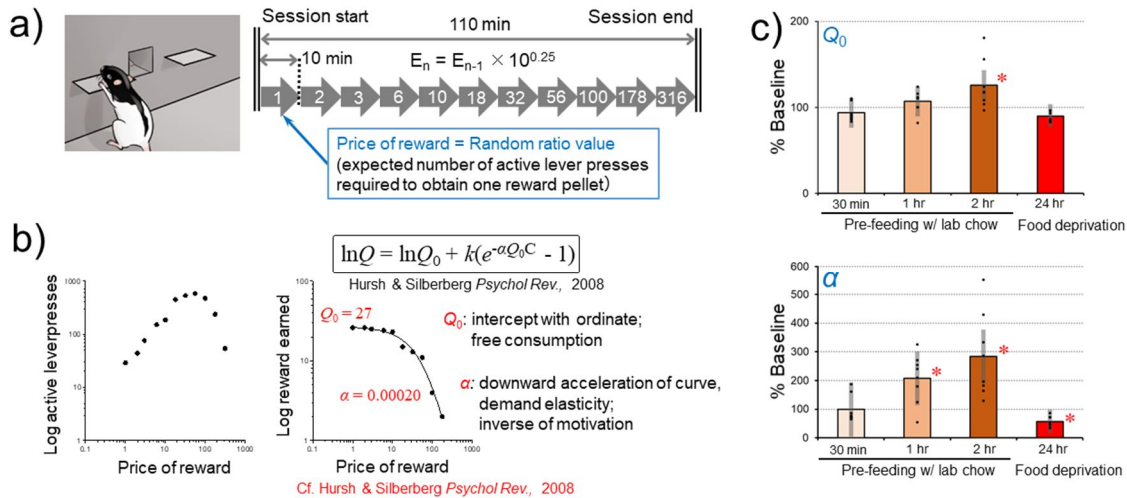


Figure 1

づけ操作なし)セッションにおける  $Q_0$  および  $\alpha$  (ベースライン) の百分率として算出, このスコアの 95% 信頼区間を算出して, 変化なし (100%) を帰無仮説とした検定をおこなった。

(7) 組織解析: 動物に深麻酔を施し, 経心臓的にリン酸バッファーおよび 4%PFA 溶液をかん流, 脳を固定した。抜脳後, 30% ショ糖溶液でクライオプロテクションし, -20 のクライオスタットで 30  $\mu$ m 厚で薄切した。ブロッキング処理した切片を, 抗 GFP 抗体, 抗 cgfTagRFP 抗体, 抗チロシン水酸化酵素 (TH) 抗体, および抗 IR8a 抗体でインキュベーションし, その後それぞれの一次抗体に対応する二次抗体によって蛍光標識した。標識シグナルを顕微鏡 (ニコン A1, キーエンス BZ-X700) で観察した。

#### 4. 研究成果

(1) VTADA ニューロンへの遺伝子導入: Drd2-Cre ラットの VTA 領域に, Cre 依存的に GFP を発現する AAV ベクターを注入したところ, 約 2 週間後には, VTA およびそのターミナル領域で GFP のシグナルが観察された。GluCl や IR 複合体のサブユニットを Cre 依存的に発現誘導する AAV ベクターのカクテルを Drd2-Cre ラットの VTA に注入したところ, 2 つのサブユニットの標識が TH 陽性細胞の標識にマージして観察されることを組織的に確認した。これらのことから, 本研究が採用した遺伝学的な方法論により, D2R 陽性の VTA DA ニューロンに細胞機能を操作するための分子を発現誘導できることが実証された。

(2) 動機づけに関する内在変数の推定: 得られた行動データから, レバー押し回数が報酬価格の逆 U 字関数になることと, 報酬獲得量が報酬価格の指数関数になることを示した (Figure 1b)。後者に対して, 式をフィッティングし,  $Q_0$  と  $\alpha$  を推定した (Figure 1b)。実際に, 野生型ラットを用いた予備的検討では, セッション前の餌の自由摂食は, 摂食時間の増加にともなって  $Q_0$  と  $\alpha$  を有意に増加させ, 逆に, 24 時間の餌制限は  $Q_0$  と  $\alpha$  を有意に低下させることを確認した (Figure 1c, \*)。これらのことから, 本研究が採用した行動課題により, 動機づけを制御する内在変数を定量できることが実証された。

(3) イベルメクチン-GluCl システムによる DA 系の活動抑制と動機づけ: Cre 依存的に GluCl を発現誘導するウイルスベクターを Drd2-Cre ラットの VTA に注入したが, この際に, 2 つのサブユニットをコードするベクターの混合液を注入され, VTA において機能的なイオンチャンネルを発現することが期待される AND 群と, そのコントロール条件として, いずれかのベクターのみを注入された OR 群を設けた。これらの動物の体力が回復し, 行動が安定した後, 用量を変化させたイベルメクチンを腹腔注射し,  $Q_0$  および  $\alpha$  への影響を検討した。先行研究からは, イベルメクチンの代謝されにくさと, 脳への透過性の低さが指摘されている (Lerchner et al., 2007; Slimko et al., 2002)。この所見と一致して, 機能的なイオンチャンネルをもつラットにおいて, 10 mg/kg のイベルメクチンは 24 時間後に  $Q_0$  および  $\alpha$  を有意に増加させたが, 投与の 30 分後ではいずれのパラメータも有意な変化を示さなかった。

次に, イベルメクチンを VTA に微量注入して,  $Q_0$  および  $\alpha$  に与える影響を検討した。30 pmol のイベルメクチンは, 20 分後に開始されたセッションにおける  $Q_0$  と  $\alpha$  を有意に上昇させたが,  $Q_0$  に対する影響はマージナルなものにとどまった。これらの結果は,  $Q_0$  および  $\alpha$  の制御における D2R 陽性の VTA DA ニューロンの役割を示唆する。

(4) 動機づけの制御における機能的回路の検討: VTA の DA ニューロンは様々な領域に投射を送ることが知られているため,  $Q_0$  および  $\alpha$  の制御においてクリティカルな回路を特定しようと

試みた。まず、VTA の D2R 陽性 DA ニューロンの機能的投射を同定した。Cre 依存的に IR84a と IR8a を発現誘導するウイルスベクターを Drd2-Cre ラットの VTA に注入し、R84a/IR8a 複合体を発現するニューロンにリガンド依存的な活動亢進を誘導した。VTA にフェニル酢酸を微量注入し、背側線条体内側部 (DMS)、側坐核コア、側坐核シェルのそれぞれにマイクロダイアリシスプローブを挿入して、遊離 DA の変化をモニターした。その結果、DMS および側坐核コアでリガンド依存的な細胞外 DA 濃度の上昇を確認した。これらの結果は、DMS および側坐核コアが、D2R 陽性の VTA DA ニューロンの機能的な投射先であることを示唆する。

そこで、D2 陽性の VTA DA ニューロンに GluCl を発現誘導し、イベルメクチンを DMS あるいは側坐核コアに微量注入して、 $Q_0$  および  $Q_1$  に与える影響を検討した。側坐核コアへの 30 pmol のイベルメクチンは  $Q_1$  を有意に上昇させたが  $Q_0$  に与える影響はマージナルなものであった。一方、DMS のイベルメクチンは、いずれの用量においても、この 2 つのパラメータに有意な効果を与えなかった。これらの結果は、D2R 陽性の VTA DA ニューロンは、側坐核コアへの投射を通して  $Q_1$  を制御していることを示唆する。その一方で、 $Q_0$  は、VTA あるいは側坐核コアの局所的な活動抑制では有意な変化を示さず、起始核と神経終末を同時に抑制することが期待される末梢イベルメクチン投与によって有意な変化を示したことから、 $Q_0$  は起始核と神経終末の協調的な活動によって制御されているのではないかと推測される。

(5) まとめ：本研究の含意は、DA ニューロン/回路の活動抑制により、報酬価格の増大にともなうモチベーションの維持が困難になるとともに、報酬価格が理論上ゼロのときの報酬摂取量も増大する、というものであり、一見するとこれらは互いに矛盾しているように見える。しかし、 $Q_0$  は、1 単位の報酬から感じられる価値 (快情動) の大きさの逆数に比例する、と考えると理解可能な結果となる。すなわち、DA ニューロンの活動が、“単位あたりの報酬に対する快情動の大きさ”と“報酬を獲得するために支払い可能なエフォート”の両者を、シームレスに制御していることを示唆する結果である、と解釈できる。

本研究は、ラットの D2R 陽性 VTA DA ニューロンの活動操作による動機づけへの影響を体系的に検討したものであるが、将来的には D2R 以外のマーカー分子で分離・同定される中脳の細胞集団の機能解析結果と比較・対照が可能であり、そのようなデータを包括的に分析することで、動機づけプロセスが障害される精神-神経疾患の病態理解や治療法開発に資するものと期待される。

イベルメクチン投与量が多い条件における  $Q_0$  や  $Q_1$  への効果は、投与量が少～中程度の条件とは逆方向となる現象が確認された。イベルメクチンはグリシン受容体への弱い親和性を有しており、GluCl を介した効果をキャンセルするような回路メカニズムがはたらくのではないかと推測される。

#### 引用文献

- Abuin L., et al. (2011). Functional architecture of olfactory ionotropic glutamate receptors. *Neuron* 69:44-60.
- Bentzley BS., et al. (2014). Economic demand predicts addiction-like behavior and therapeutic efficacy of oxytocin in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 111:11822-11827.
- Fox ME., et al. (2016). Cross-hemispheric dopamine projections have functional significance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 113:6985-6990.
- Fukabori R., Iguchi Y., et al. (2020). Enhanced retrieval of taste associative memory by chemogenetic activation of locus coeruleus norepinephrine neurons. *J Neurosci.* 40:8367-8385.
- Hursh SR., & Silberberg A. (2008). Economic demand and essential value. *Psychol Rev.* 115:186-198.
- Lerchner W., et al. (2007). Reversible silencing of neuronal excitability in behaving mice by a genetically targeted, ivermectin-gated Cl<sup>-</sup> channel. *Neuron* 51:35-49.
- Mahler SV., et al. (2019). Chemogenetic manipulations of ventral tegmental area dopamine neurons reveal multifaceted roles in cocaine abuse. *J Neurosci.* 39:503-518.
- Morales M., & Margolis EB. (2017). Ventral tegmental area: cellular heterogeneity, connectivity and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 18:73-85.
- Nonomura S., et al. (2018). Monitoring and updating of action selection for goal-directed behavior through the striatal direct and indirect pathways. *Neuron* 99:1302-1314.
- Salamone JD., et al. (2009). Dopamine, behavioral economics, and effort. *Front Behav Neurosci.* 3:13.
- Schultz W., & Dickinson A. (2000). Neuronal coding of prediction errors. *Annu Rev Neurosci.* 23:473-500.
- Slimko EM., et al. (2002). Selective electrical silencing of mammalian neurons in vitro by the use of invertebrate ligand-gated chloride channels. *J Neurosci.* 22: 7373-7379.
- Wise RA. (1978). Catecholamine theories of reward: a critical review. *Brain Res.* 152:215-47.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Osanai M, Miwa H, Tamura A, Kikuta S, Iguchi Y, Yanagawa Y, Kobayashi K, Katayama N, Tanaka T, & Mushiake H	4. 巻 1293
2. 論文標題 Multimodal Functional Analysis Platform: 1. Ultrathin Fluorescence Endoscope Imaging System Enables Flexible Functional Brain Imaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Optogenetics. Advances in Experimental Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 471 ~ 479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-15-8763-4_31	査読の有無 無
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 Fukabori R, Iguchi Y, Kato S, Takahashi K, Eifuku S, ..., Benton R, & Kobayashi K	4. 巻 40
2. 論文標題 Enhanced Retrieval of Taste Associative Memory by Chemogenetic Activation of Locus Coeruleus Norepinephrine Neurons	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 8367 ~ 8385
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/jneurosci.1720-20.2020	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 該当する
1. 著者名 Sakayori N, Katakura M, Hamazaki K, Higuchi O, Fujii K, Fukabori R, Iguchi Y, Setogawa S, Takao K, Miyazawa T, Arita M, & Kobayashi K	4. 巻 3
2. 論文標題 Maternal dietary imbalance between omega-6 and omega-3 fatty acids triggers the offspring's overeating in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 --
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-01209-4	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 Lin Z, Nishikawa H, Iguchi Y, Iwanami A, Kikuchi M, & Toda S	4. 巻 10
2. 論文標題 Sustaining temporal attention prevents habit expression during operant learning in rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 --
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-67304-y	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 Kikuta S, Iguchi Y, Kakizaki T, Kobayashi K, Yanagawa Y, Takada M, & Osanai M	4. 巻 13
2. 論文標題 Store-Operated Calcium Channels Are Involved in Spontaneous Slow Calcium Oscillations in Striatal Neurons	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncel.2019.00547	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 Fukabori R, Iguchi Y, Kato S, Takahashi K, Eifuku S, ..., Benton, & Kobayashi K	4. 巻 --
2. 論文標題 Enhanced aversive memory retrieval by chemogenetic activation of locus coeruleus norepinephrine neurons	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 --
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/831313	査読の有無 無
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 該当する

1. 著者名 Matsushita, N., Nishizawa, K., Kato, S., Iguchi, Y., Fukabori, R., Takeuchi, K., Miyasaka, Y., Mashimo, T., & Kobayashi, K.	4. 巻 -
2. 論文標題 Catecholaminergic cell type-specific expression of Cre recombinase in knock-in transgenic rats generated by the Combi-CRISPR technology	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2022.04.13.488137	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 井口善生
2. 発表標題 味覚連合記憶の想起における青斑核ノルアドレナリン細胞の役割 ハ工嗅覚器由来のイオンチャネルを利用した新規神経活動活性化ツールによる検討
3. 学会等名 生理研研究会2020・行動の多様性を支える神経基盤とその動作様式の解明 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名	Matsushita N, Nishizawa K, Fukabori R, Hashimoto H, Iguchi Y, Kato S, Miyasaka Y, Mashimo T, Takeuchi K, & Kobayashi K
2. 発表標題	Novel knock-in rat lines created by the Combi-CRISPR method that express Cre recombinase specifically in the central catecholaminergic neurons.
3. 学会等名	MBSJ2020 Online
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	井口善生・深堀良二・加藤成樹・高橋和巳・永福智志・辻真伍・挾間章博・内ヶ島基政・渡辺雅彦・水間広・崔翼龍・尾上浩隆・疋島啓吾・八十島安伸・小山内実・稲垣良・福永浩司・西條琢真・初山俊彦・リチャード=ベントン・小林和人
2. 発表標題	青斑核ノルアドレナリン神経細胞の活動亢進による情動記憶の想起の促進：新規神経活動活性化ツールによる検討
3. 学会等名	第52回東北生理談話会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Iguchi Y, Hikishima K, & Kobayashi K
2. 発表標題	The individual history of reward learning and stress responsibility: resilience induced by contingency learning between action and reward.
3. 学会等名	The 43rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Osanai M, Ohkawa N, Iguchi Y, Yokose J, Nakayama S, Inokuchi K, Kobayashi K, Haga Y, & Mushiake H
2. 発表標題	Development and application of the multimodal ultra-thin endoscope for analyzing neuronal circuits in the deep brain region.
3. 学会等名	Neural Oscillation Conference 2019 (国際学会)
4. 発表年	2019年



1. 発表者名 Iguchi Y, & Kobayashi K
2. 発表標題 Attempts to visualize neuronal activity by striatal cell type during various learning phases of stimulus discrimination.
3. 学会等名 新学術領域研究「人工知能と脳科学」第7回領域会議
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sakayori N, Higuchi O, Fukabori R, Iguchi Y, Setogawa S, Eitsuka T, Miyazawa T, & Kobayashi K
2. 発表標題 Innately induced palatable feeding by dietary imbalance of essential fatty acids.
3. 学会等名 The 42th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (Neuro2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Iguchi Y, Kato S, Nishizawa K, & Kobayashi K
2. 発表標題 Chemogenetic inhibition of ventral tegmental area dopamine neurons reveals multidimensional roles in motivated behavior reinforced by natural reward.
3. 学会等名 The 42th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (Neuro2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Iguchi Y, & Kobayashi K
2. 発表標題 Enhanced retrieval of learned emotional memory by chemogenetic activation of locus coeruleus noradrenergic neurons.
3. 学会等名 The 19th Annual Meeting of JSNP (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Iguchi Y, Fukabori R, Kato S, Takahashi K, Eifuku S, et al.
2. 発表標題 Development of a new chemogenetic neuronal activation system based on insect ionotropic receptors.
3. 学会等名 The 44th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fukabori R, Iguchi Y, Kato S, Takahashi K, Eifuku S, et al.
2. 発表標題 Ionotropic receptor-mediated chemogenetic activation of LC neurons enhances conditioned memory retrieval through adrenergic receptor subtypes in the basolateral amygdala.
3. 学会等名 The 44th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Iguchi Y, Fukabori R, Kato S, & Kobayashi K
2. 発表標題 Role of the locus coeruleus-basolateral amygdalar noradrenergic projection in the retrieval of taste aversion memory in mice: a pharmacological and chemogenetic circuit manipulation study.
3. 学会等名 日本動物心理学会第81回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林和人・瀬戸川将・井口善生
2. 発表標題 Cortico-basal ganglia loop circuits shifting during the learning acquisition process and functions of striatal projection pathways (学習獲得プロセスで変化する皮質基底核ループと線条体投射路の機能).
3. 学会等名 第95回日本薬理学会シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井口善生
2. 発表標題 Toward a mereological understanding of brain functions starting from the striatum to support trial-and-error-based memory acquisition and habit formation (試行錯誤に基づく記憶獲得と習慣化を支える線条体を起点とした脳機能のメレオロジカルな理解に向けて).
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

昆虫において受容体を用いたほ乳類脳神経細胞の新たな活動操作技術の開発とその応用  
<https://www.fmu.ac.jp/univ/kenkyuseika/research/202011091.html>

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		
スイス	The University of Lausanne		