

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：32689

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K16882

研究課題名(和文) 記憶の修正を司るドーパミン受容体とその脳回路

研究課題名(英文) Dopamine receptors and the brain circuits responsible for memory modification

研究代表者

寺尾 勘太 (TERAO, Kanta)

早稲田大学・文学大学院・その他(招聘研究員)

研究者番号：90825449

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：記憶と現実とズレが見つかった場合は、過去に作られた記憶を修正し、現実に即して行動することが重要である。ほ乳類と昆虫の連合学習におけるドーパミン系の重要性を鑑みて、昆虫でもドーパミン系が記憶の修正に寄与する、との仮説の検証を試みた。

本研究の成果として、記憶の修正についての実験系である消去および過剰予期効果について、コオロギで再現可能であるとの結果を得た。過剰予期効果の再現は無脊椎動物で初であり、論文として報告した。消去および過剰予期効果におけるドーパミン系の機能について、予備的な結果を得た。今後の更なる研究が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

記憶の修正機能の破綻は、依存症やPTSD(心的外傷後ストレス障害)、統合失調症や強迫神経症など多数の精神疾患に繋がる。したがって、その検証のための行動実験系と神経メカニズムの解明が必要である。

消去は依存症やPTSDの原因の一端であると共に、その治療にも用いられてきた。本研究で明らかにした消去とその類型である過剰予期効果の性質は、将来的には、これらの治療の基盤となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：When a discrepancy between memory and reality is found, it is important to modify memories and act in accordance with reality. Given the importance of the dopamine system in associative learning in mammals and insects, we attempted to test the hypothesis that the dopamine system contributes to memory modification in insects as well.

As a result of this study, we found that the extinction and overexpectation effects, which are experiments for memory modification, can be demonstrated in crickets. This is the first demonstration of the overexpectation effect in invertebrates and we reported it in a journal. We obtain preliminary results on the function of the dopamine system in the extinction and overexpectation effects, thus further studies are required.

研究分野：神経行動学

キーワード：記憶 学習 ドーパミン コオロギ ショウジョウバエ 消去

1. 研究開始当初の背景

過去の経験に応じて記憶を形成することは重要であり、その神経メカニズムはよく研究されてきた(Waddell, *Curr Biol* 2016)。一方で、記憶と現実にズレが見つかった場合は、過去の記憶を修正し、現実に即して行動することもまた重要である。記憶の修正機能が破綻すると、統合失調症や強迫神経症などに繋がる。しかし、記憶の修正を司る神経回路に関しては不明な点が多い。

空腹のハエは匂いとショ糖の関係性を連合学習可能である。この訓練の後、ハエは訓練された匂いへ積極的に接近する。この接近行動の経時変化を観察したところ、当初ハエは積極的に匂い探索をするが、徐々にその行動が修正されることを見出した。匂いへの接近はショ糖獲得に向けたものであるが、実際にはショ糖は得られず、ハエの記憶と現実にズレが見いだされ、過去の記憶が修正されたと解釈できる。

フタホシコオロギは連合学習についての知見が豊富であり、また薬理的な実験が容易で実験対象として有用である。申請者はこれまでに、フタホシコオロギを実験動物としてドーパミンとその受容体Dop1が学習に重要なことを明らかにしてきた(Terao, *Sci Reps* 2017; Awata, Terao, *Sci Reps* 2016; Mizunami, Terao, *Front Psy* 2018)。近年申請者は、コオロギで行動選択の修正現象の1つである消去の予備的な結果を得た。コオロギに、匂いCS+と水報酬を提示する訓練を行うと、CS+に対する接近行動が誘発される。すなわち、匂いCS+と水報酬の連合学習が成立する。この後に、CS+の単独提示を繰り返すと、CS+への接近行動は十分起こらなくなる(Alvarez, Terao, *Spa Soc Eth Evo Ecol* 2018)。これは、CS+の記憶が修正されたと解釈できる。

ほ乳類では、報酬と連合された刺激に脳内ドーパミンニューロンが応答し、記憶の修正にも関与することが知られている(Schultz, *Annu. Rev. Psychol.* 2006)。ほ乳類と昆虫の連合学習におけるドーパミン系の重要性を鑑みて、申請者は、ドーパミン系が記憶の修正に寄与する、との仮説を立てて検証を行った。

2. 研究の目的

記憶の修正におけるドーパミンシグナルの重要性は明らかであるものの、それを司る脳回路はいまだ不明である。そこで申請者は【記憶の修正は、脳内のどのような回路で制御されるか?】を調べる計画を立案した。

3. 研究の方法

当初、以下の研究計画を立案していた。

D-1. ドーパミン受容体変異体を用いた、記憶の修正に必要なドーパミン受容体の特定
ドーパミン受容体が記憶の修正に関与する可能性について、予備データが得られた受容体1種に限らず、網羅的な検証が必要である。ショウジョウバエではゲノム上に存在するドーパミン受容体全てについて、欠損変異体が確立されている(Kim, *J. Neurosci.* 2007; Ishimoto, *Plos Genet.* 2013; Scholz-Kornehl, *J. Neurosci.* 2016.)。そこで、ドーパミン受容体変異体を用いた受容体の機能解析を行う。

D-2. RNAi法を用いた、記憶の修正に重要な受容体発現回路の特定

記憶の修正に関与する脳回路を行動実験で同定すべく、4種類のドーパミン受容体特異的な発現抑制と、キノコ体細胞種特異的な遺伝子発現制御を組み合わせる。ショウジョ

ウバエでは、ドーパミン受容体全てについて、GAL4/UAS法を用いたRNAiによる発現抑制が可能である(Ni, Nat. Met. 2011)。キノコ体細胞種特異的にドーパミン受容体を発現抑制する系統を網羅的に用意し、選択行動の修正を定量する。記憶の修正に重要な脳回路でのみ、匂いCS+の選択が持続(ないし減衰)すると予想される。これにより、記憶の修正に重要な脳回路を明らかにする。

研究環境の変化に伴い、実験動物を変更した。申請者は新たにフタホシコオロギを実験動物とする研究計画を立案した。

コオロギでは記憶の修正を検証する手段として消去学習を用いる。消去学習の手順の概要は以下のとおりである。1. コオロギにミントの匂いと水提示することで、ミントの匂いに対する接近行動を学習させる。2. ミントの匂いを単独で提示する訓練を行う。訓練の結果、ミントの匂いに対する接近行動が訓練前に比べて抑制される。

新たな研究計画ではC-1. 消去学習の性質を行動実験で詳細に検証すること C-2. 消去学習にドーパミンが関与するか検証すること を目標とした。C-1ではC1-a. 消去学習の結果を確認する方策を2種類比較することで、結果の頑健性を検証する C1-b. 消去学習に伴う接近行動の変化を訓練毎に検討することを計画している。C-2ではドーパミン受容体の阻害剤を用いて消去学習にドーパミン系が影響するか検証することを計画している。

4. 研究成果

記憶の修正を司るドーパミン受容体とその脳回路を検証するための学習実験系を確立し、ドーパミン系の関与を示唆するデータを得た。

D-1 ドーパミン受容体変異体を用いた、記憶の修正に必要なドーパミン受容体の特定は順調に進行した。D-1では記憶の修正にかかわるドーパミン受容体を行動実験によって同定するために、ショウジョウバエの4種類のドーパミン受容体(DopR1, DopR2, D2R, DopEcR)の特異的な変異体を用意し、選択行動の修正を定量する計画であった。記憶の修正にかかわる受容体変異体でのみ、スクロースと結びつけて訓練した匂いの選択が持続(ないし減衰)すると予想し、実験を行った。結果、2種類の受容体で匂いの選択の持続を示唆する結果を得た。記憶の修正に必要なドーパミン受容体は複数存在することが明らかになった。今後、それぞれの受容体がどの神経回路で機能しているかを研究する必要がある。

D-2 RNAi法を用いた、記憶の修正に重要な受容体発現回路の特定については計画の進行は不十分であった。神経回路の制御に必要なショウジョウバエの系統の選定を行い、一部の系統を取り寄せた。実験に必要なショウジョウバエの掛け合わせを行い、実験の前提となる八工の絶食時間の検討を行った。しかしながら、記憶の修正に必要な神経回路の同定には至ってらなかった。今後、記憶の修正に必要な受容体がどの神経回路で機能しているかを研究するために、記憶中枢キノコ体をはじめとする脳内の微小回路で受容体の発現を抑制した際の記憶の修正に対する影響を検証する必要がある。

C-1. 消去学習の性質を行動実験で詳細に検証することについては実験系の確立が順調に進んだ。C-1ではC1-a. 消去学習の結果を確認する方策を2種類比較することで、結果の頑健性を検証する C1-b. 消去学習に伴う接近行動の変化を訓練毎に検討することを計画していた。C1-a.については、コオロギでは記憶の修正を検証する手段とし

て消去学習とその類型として過剰予期効果を用いた。コオロギの消去および過剰予期効果について、再現可能であるとの結果を得た。過剰予期効果の検証は無脊椎動物では初であり、その成果を査読付き英語論文に報告した。C1-b. についても消去および過剰予期効果において検証を行い、その効果が回数依存的に生じることを示唆する結果を得ている。さらに、過剰予期効果の影響は時間経過によって部分的に失われることを確認し、論文として報告した。

一方で、C-2. 消去学習にドーパミンが関与するか検証すること については研究の継続が必要な状態にある。消去および過剰予期効果実験に伴ってドーパミン受容体の阻害剤を投与したところ、そのタイミングによっては影響が生じることを示唆するデータを得た。ただし、得られた結果は予備的な物に過ぎない。ドーパミン系の機能については、現時点で得られたデータから明瞭な結論は得られていない。今後の更なる研究が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Terao Kanta, Matsumoto Yukihiisa, Alvarez Beatriz, Mizunami Makoto	4. 巻 12
2. 論文標題 Spontaneous recovery from overexpectation in an insect	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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） 10.1038/s41598-022-13800-2	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 該当する

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Terao K., Matsumoto Y., Alvarez B., Mizunami M.
2. 発表標題 Overexpectation and its spontaneous recovery in crickets
3. 学会等名 Symposium Comparative Psychology（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Terao K., Matsumoto Y., Kosaki Y.
2. 発表標題 Extinction learning in crickets
3. 学会等名 日本比較生理生化学会第43回札幌オンライン大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Terao K., Alvarez B., Matsumoto Y., Mizunami M.
2. 発表標題 予測誤差理論のさらなる検証：コオロギの連合学習におけるoverexpectation現象
3. 学会等名 日本動物学会第91回オンライン大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Terao K., Alvarez B., Matsumoto Y., Mizunami M.
2. 発表標題 過剰予期効果をコオロギの連合学習で検証する
3. 学会等名 日本動物心理学会日本基礎心理学会第39回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 寺尾勘太, Alvarez Beatriz, 神前裕, 松本幸久, 水波誠
2. 発表標題 フタホシコオロギ <i>Gryllus bimaculatus</i> . における消去
3. 学会等名 日本動物学会関東支部第75回大会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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			
スペイン	Navarra州立大学			
スペイン	Universidad Publica de Navarra			