

令和 3 年 5 月 24 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2020

課題番号：19K21808

研究課題名（和文）安心感を制御する神経メカニズムの解明

研究課題名（英文）The neural mechanism of relief in animals

研究代表者

小澤 貴明（Takaaki, Ozawa）

大阪大学・蛋白質研究所・助教

研究者番号：90625352

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：快・不快は我々の意思決定の基本となる情動であり、これまでその神経メカニズムに関する研究が精力的に行われてきた。一方で、苦痛からの解放、すなわち安心感は、我々の行動を左右する重要な情動であり、ストレスと関連した行動的不適応とも密接に関連しているにも関わらず、その脳内メカニズムの研究はほとんど進んでいない。本研究は、動物モデルを用いて「安心感」を測定する行動課題を確立し、動物が安心を感じていると推察されるタイミングにおいて、脳内報酬系として知られる神経伝達物質ドーパミンの放出量が上昇している可能性を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究が着目する神経伝達物質ドーパミンは、脳内報酬系として快情動を制御しているばかりでなく、粘り強い行動の持続やストレス耐性にも重要な役割を果たすことが示されてきた。本研究が明らかにした、安心感におけるドーパミンの積極的役割は、安心感と快情動の関係性、安心感のストレス耐性における重要性、を解明する上で重要な知見である。また、ストレスへの鋭敏化によって特徴づけられる精神疾患の治療法開発にも貢献することが期待される。

研究成果の概要（英文）：Pleasure and pain are fundamental emotions to regulate our decision-making. Relief is another important positive emotion that is defined as the removal/attenuation of expected/ongoing aversion. Although previous studies have revealed the neural mechanisms underlying pleasure and pain, that of relief has been largely unknown. In the present study, we established the behavioral paradigm, which is based on the pavlovian conditioning, to assess relief-like behavior in mice. By taking advantage of this task, we also found that the dopaminergic circuit is activated when mice feel relief.

研究分野：実験心理学

キーワード：安心感 ドーパミン マウス

1. 研究開始当初の背景

快・不快は我々の意思決定の基本となる情動であり、これまでその神経メカニズムに関する研究が精力的に行われてきた。一方で、苦痛からの解放、すなわち安心感は、我々の行動を左右する重要な情動であり、ストレスと関連した行動的不適応とも密接に関連しているにも関わらず、その脳内メカニズムの研究はほとんど進んでいない。

神経伝達物質ドーパミンは、脳内報酬系として知られる神経回路において中心的な役割を果たす[1,2]。特に、中脳に位置する腹側被蓋野から線条体への強いドーパミン投射は、快情動の中核として、その制御機構が多くの研究によって明らかにされてきた[3]。また、ドーパミンはストレス耐性とも関連があることも示唆されている[4]。このことを考慮すると、我々にとってある種の快情動である安心感においてドーパミンが機能的な役割を果たしている可能性が考えられる。しかしながら、動物モデルにおいて安心感と脳内ドーパミン放出の関係性を検討した研究はこれまでほとんど行われて来なかった。

2. 研究の目的

本研究は、まず、動物モデルを用いて「安心感」を測定する行動課題を確立する。次に、脳内報酬系であり、ストレス耐性にも重要な役割を果たすドーパミンに焦点を当て、動物が安心感を得ていると推察されるタイミングにおける、線条体ドーパミン変化量を調べる。一連の研究により、これまで快情動において重要な役割を果たすことが知られているドーパミンが、安心感においても機能的役割を担っている可能性について検討する。

3. 研究の方法

すべての動物実験は、大阪大学蛋白質研究所動物実験委員会の承認のもと実施し、動物実験に関する指針に従った。

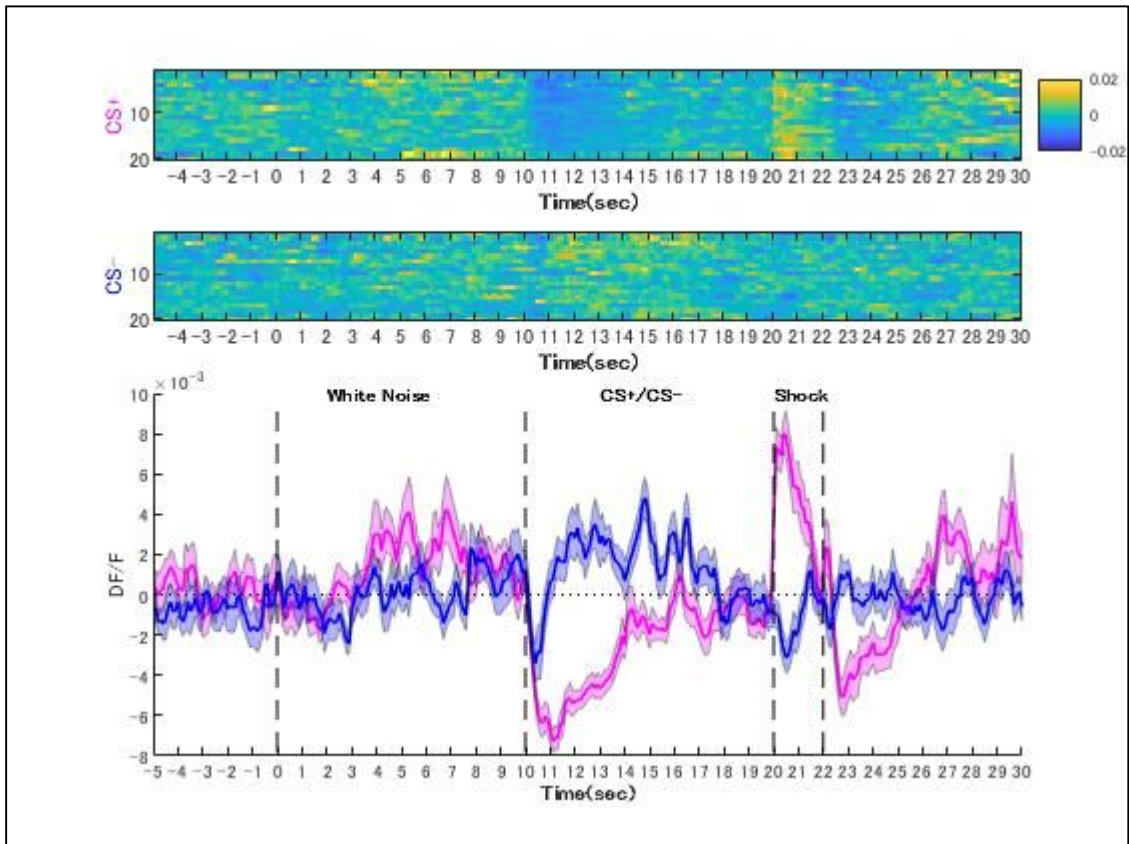
本研究では、自由行動下の動物(マウス)におけるドーパミン変化量を計測するために、蛍光ドーパミンセンサー、GRAB-DAを用いた[5,6]。行動実験の前に、アデノ随伴ウイルスベクターを線条体に注入することで、脳内局所的に遺伝子導入を行い、GRAB-DAを発現させた。GRAB-DAの蛍光変化量の定量は、同時に埋め込んだ光ファイバーを介した観察によって行った(ファイバーフォトメトリ法)[7]。励起光は470nm、サンプリング周波数は10Hzであった。

行動実験として、3種類の音刺激(条件刺激, CS)および微弱電流(無条件刺激, US)を用いた分化恐怖条件づけ課題を用いた。この課題では、ホワイトノイズ(WN)を10秒間提示した後、50%の割合で2.9kHzの音刺激(CS+)あるいは4.5kHzの音刺激(CS-)が10秒間提示され、CS+の後には微弱電流(0.4mA)が与えられた。重要なことに、この課題においてWNの音刺激が提示された時点では、将来の電流到来確率は50%であるが、音刺激がCS+に切り替わると、その確率は100%に上昇する。一方で、音刺激がWNからCS-に切り替わった場合、電流の到来確率は0%に減少する。実験では、WN CS+およびWN CS-試行のそれぞれについて、試行間間隔は平均150秒で、20試行ずつ、数日間訓練を行った。

4. 研究成果

実験の結果、分化恐怖条件づけを十分に行うと、音刺激がWNからCS+に切り替わった場合と比較して、CS-に切り替わった場合において、動物の示す恐怖反応が減少していることが明らかとなった。次に、行動課題中の腹側線条体におけるドーパミン変化量を測定したところ、音刺激がWNからCS+に切り替わった場合、ドーパミン量が減少することがわかった(下図)。一方で、音刺激がWNからCS-に切り替わった際には、ドーパミンが上昇することが明らかになった(下図)。一連の結果は、将来起こる嫌悪的事象の生起確率が50%から0%に切り替わった際に(1)動物は安心感を得て恐怖反応を減少させること、(2)脳内では報酬系神経回路が活性化すること、を示唆している。

うつ病は「ストレスへの鋭敏化」という観点からその神経基盤の解明が進められてきており、その緩和メカニズムとしてセロトニンが注目されてきた。しかし、すべての患者においてセロトニン系の薬物が改善効果を示すわけではなく、うつ病治療に向けて様々な分子をターゲットした研究が行われている。本研究のもたらす「安心感」とドーパミンの関係性に関する知見は、うつ病の発症メカニズムを「安心感を制御するドーパミンの異常」という、これまでと異なる観点からとらえ直すきっかけとなり、ストレス・疾患とそのケアに関する研究の発展に貢献する可能性と幅広い波及効果を秘めている。



図：代表個体におけるドーパミン変化量。上部のヒートマップは各試行におけるドーパミン変化量 (DF/F) を示す。下部は、全試行におけるドーパミン変化量の平均値と標準誤差を示す (ピンク：CS+、青：CS-)。

< 引用文献 >

1. Olds J. Self-Stimulation of the Brain: Its Use To Study Local Effects of Hunger, Sex, and Drugs. *Science* (80-). 1958;127: 315-324. doi:10.1126/science.127.3294.315
2. Pascoli V, Hiver A, Van Zessen R, Loureiro M, Achargui R, Harada M, et al. Stochastic synaptic plasticity underlying compulsion in a model of addiction. *Nature*. 2018;564: 366-371. doi:10.1038/s41586-018-0789-4
3. Hikida T, Kimura K, Wada N, Funabiki K, Nakanishi Shigetada S. Distinct Roles of Synaptic Transmission in Direct and Indirect Striatal Pathways to Reward and Aversive Behavior. *Neuron*. 2010;66: 896-907. doi:10.1016/j.neuron.2010.05.011
4. Tye KM, Mirzabekov JJ, Warden MR, Ferenczi EA, Tsai HC, Finkelstein J, et al. Dopamine neurons modulate neural encoding and expression of depression-related behaviour. *Nature*. 2013;493: 537-541. doi:10.1038/nature11740
5. Sun F, Zeng J, Jing M, Zhou J, Feng J, Owen SF, et al. A genetically-encoded fluorescent sensor enables rapid and specific detection of dopamine in flies, fish, and mice. *Cell*. 2018;174: 332528. doi:10.1101/332528
6. Sun F, Zhou J, Dai B, Qian T, Zeng J, Li X, et al. Next-generation GRAB sensors for monitoring dopaminergic activity in vivo. *Nat Methods*. 2020;17: 1156-1166. doi:10.1038/s41592-020-00981-9
7. Kim CK, Yang SJ, Pichamoorthy N, Young NP, Kauvar I, Jennings JH, et al. Simultaneous fast measurement of circuit dynamics at multiple sites across the mammalian brain. *Nat Methods*. 2016. doi:10.1038/nmeth.3770

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Ozawa T, Yamada K, Ichitani Y.	4. 巻 187
2. 論文標題 d-Cycloserine reverses scopolamine-induced object and place memory deficits in a spontaneous recognition paradigm in rats.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pharmacology, Biochemistry and Behavior	6. 最初と最後の頁 172798-172805
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.pbb.2019.172798.	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 -

1. 著者名 Simmler LD, Ozawa T.	4. 巻 129
2. 論文標題 Neural circuits in goal-directed and habitual behavior: Implications for circuit dysfunction in obsessive-compulsive disorder.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 104464-104452
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuint.2019.104464.	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 OZAWA Takaaki	4. 巻 38
2. 論文標題 An Introduction to Optogenetics: Novel Tools for Physiological Psychology Research	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Physiological Psychology and Psychophysiology	6. 最初と最後の頁 48 ~ 58
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5674/jjppp.2004si	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 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 1件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 小澤貴明
2. 発表標題 恐怖学習を制御するネガティブフィードバック神経回路
3. 学会等名 蛋白研セミナー「精神疾患の分子・回路病態研究の最前線」（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 下田 翔太, 五十嵐 優香, 小澤 貴明, 山田 一夫, 一谷 幸男
2. 発表標題 学習の速さと記憶促進薬の効果には個体差がある 空間記憶の記録におけるラットの個体差とD-Cycloserineの効果
3. 学会等名 日本心理学会第83回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kodai Kaseda, Takaaki Ozawa, Yukio Ichitani, Kazuo Yamada
2. 発表標題 Caffeine facilitates fear extinction in rats
3. 学会等名 動物心理学会第79回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S. NAKAZAWA, T. OZAWA, Y. ICHITANI, K. YAMADA
2. 発表標題 The effects of serotonergic lesion of dorsal raphe nucleus (DRN) and median raphe nucleus (MRN) on fear extinction in rats
3. 学会等名 Neuroscience 2019, Annual meeting of Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小澤貴明
2. 発表標題 マウスにおける塩味とうま味の相乗作用
3. 学会等名 第5回 食欲・食嗜好の分子・神経基盤研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柴田智弘, 疋田貴俊, 小澤貴明
2. 発表標題 うま味物質の持つ塩味嗜好性増強効果 - マウスにおける検討 -
3. 学会等名 日本味と匂学会 第54回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加瀬田 晃大, 小澤 貴明, 一谷 幸男, 山田 一夫
2. 発表標題 恐怖条件づけの消去におけるアデノシン受容体阻害薬の影響
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小澤 貴明, 疋田 貴俊
2. 発表標題 うま味物質の持つ塩味嗜好性増強効果における脳内報酬系の関与
3. 学会等名 大阪大学蛋白質研究所セミナー「食行動の脳内基盤と分子機構」(国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 佐々木 努	4. 発行年 2021年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 215
3. 書名 もっとよくわかる! 食と栄養のサイエンス	

〔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
---------	---------