

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：34417

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K06916

研究課題名(和文) ストレスによる行動変容に対するドーパミンとセロトニンの役割を明らかにする研究

研究課題名(英文) The role of dopamine and serotonin in the primate caudate for decision-making under different emotional contexts.

研究代表者

上田 康雅 (UEDA, Yasumasa)

関西医科大学・医学部・講師

研究者番号：60332954

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：強い情動ストレス存在下で、ヒトは不適切な行動選択を行うことがあることが知られているが、そのメカニズムについては明らかではない。報告者はこの不適切な行動選択が、ヒト以外の霊長類でも見られることを発見し、さらにこの不適切な行動選択は、適切な行動選択に関わると考えられている大脳基底核の情報処理プロセスが、強い情動ストレス情報が入力することで障害され引き起こされている可能性があることを、サル尾状核の神経細胞の活動を記録することで明らかにした。加えて、ストレス存在下での正しい行動選択のために、尾状核の異なる神経回路(直接路と間接路)が、それぞれ回路特異的な役割を果たしていることを示唆することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は日々多くのストレスに耐えながら、自分、家族あるいはその他の目的のために正しい行動選択をしていかねばならない。しかし実際は多くの人々が経験しているように、強いストレスを感じると、自分でも考えられないようなミスをしてしまうことがある。このことは、本人にとっても社会にとっても大きな損失となる。このミスの発生する神経メカニズムを明らかにすることで、適切な事故の予防策を開発することを目的としている。

研究成果の概要(英文)：It has been reported that cells that express information about stress are present in the dorsal raphe nucleus (DRN), and anatomically, the substantia nigra pars compacta (SNc) receive projections from this DRN. I researched to reveal the role of the basal ganglia under stress. I discovered that inappropriate behavioral selection occurs when animals feel strong stress, which is also seen in non-human primates. Furthermore, by recording the activity of neurons in the caudate nucleus of monkeys, we clarified that this inappropriate behavioral selection may be caused by the impairment of the information processing process in the basal ganglia, which is thought to be involved in appropriate behavioral selection, due to the input of strong emotional stress information. We also suggested that different neural circuits (direct and indirect pathways) in the caudate nucleus play circuit-specific roles in selecting correct behavior under stress.

研究分野：高次脳機能

キーワード：ストレス 大脳基底核 意思決定 行動制御 セロトニン ドーパミン 霊長類 情動

1. 研究開始当初の背景

申請者は、課題を十分学習させたサルでも、選択を成功すると報酬がもらえるが、失敗すると顔に圧縮空気を吹き付けられる(嫌悪刺激)ような情動的なストレスのかかるような状況で課題を遂行しなければならない状況では、課題における行動選択で不適切な行動選択(意志決定)をする現象を発見した(図 1-A)。このような実験では、サルの感じているストレス強度を定量的・客観的に評価することが重要であるが、申請者はサルの顔の表面温度と瞳孔径を計測することで、交感神経の活動の亢進を定量的に評価し、動物が感じている情動的なストレス強度を評価することに成功していた(図 1-C)。ヒトや動物にとって、恐怖などの情動的なストレスに打ち勝って、将来の利益につながる意志決定と行動選択を行うことは、非常に大切である。これまでに、意志決定と行動選択のプロセスには大脳基底核が重要な役割を果たすことが知られている(Samejima K, Ueda Y, ..., 2005)。大脳基底核線条体は、情動に関連する扁桃体からの濃密な投射や、ストレス関連の情報をコードする背側線条体から入力がある黒質からのドパミン入力が知られている。そのため、情動ストレスは大脳基底核での意志決定プロセスに影響を与えることが考えられる。ただ、我々が普段経験する作業中の強いストレスにより引き起こされる失敗に、大脳基底核がどのようにかわるかという問題については明らかではなかった。大脳基底核の意志決定プロセスに、直接路と間接路という2つの経路が関わると考えられている。直接路の興奮は良い結果をもたらす行動を促進し、間接路の興奮は望ましくない行動を抑制する働きをするという考え方である(Hikosaka et al., 2006; Hikida et al., 2010; Ueda et al., 2017; 図 1-D)。このような役割の違う経路が、情動ストレス存在下のこの領域での意思決定プロセスと行動選択においてどのような役割分担をしているのかについても明らかではなかった。サルを用いた実験からストレス存在下で起こる不適切な行動には、反応時間の早いものと、遅いものがあることを見出していた(図 1-B)。このことからストレス存在下で現れる2種類の不適切な行動選択は、機能的に異なる原因によって誘発されている可能性が考えられる。前者は、ストレスにより視覚刺激に対する衝動的な反応を抑制する機能が低下しており、後者は十分判断する時間があるにも拘わらず失敗していることから、報酬に基づいた意志決定プロセスそのものの障害により引き起こされているという可能性が考えられた。

2. 研究の目的

これまでのシステム神経科学における意志決定論では、特定の認知過程を情動的に中立な定常状態であると仮定して行われてきた。しかし多くの事実から、体内外の環境や情動などの異なる基底の状態では、意志決定に関して異なるメカニズムが働く可能性があることが示されている。大脳基底核の学習と行動選択のメカニズムにおいて、強化学習モデルが提唱されており(Samejima, Ueda, Doya, Kimura, 2005)、この中で行動選択には線条体だけでなく黒質緻密部(SNc)から線条体へのドパミン投射が非常に重要な役割を担っている。この線条体とSNcの両者

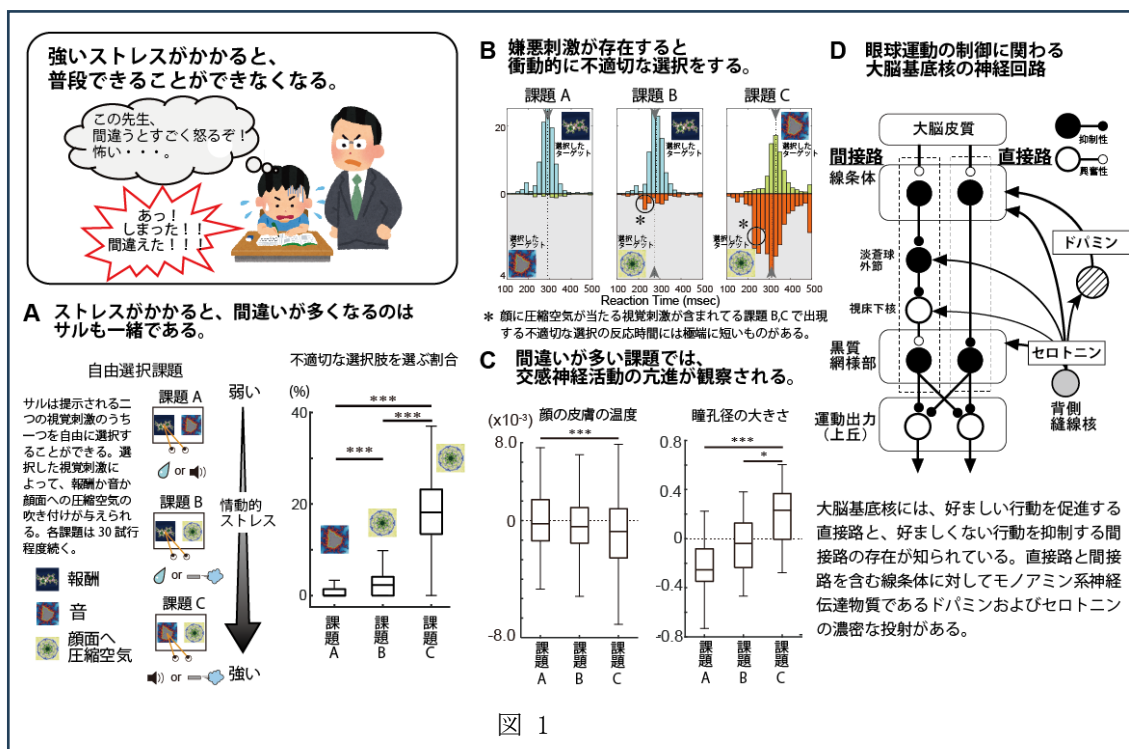


図 1

に対して、背側縫線核(DRN)からセロトニンが入力している。このことは、強化学習モデルに基づいた大脳基底核の機能的役割にセロトニン入力が必要な役割を担うことを示唆しているのだが、これらの入力の機能的意義の解明は、全く行われていない。そのため、体内外の環境や情動に関する入力を考慮に入れた、大脳基底核の線条体における意思決定と行動選択における役割について明らかにしようとした。

本研究の目的は、ストレス存在下におけるサルの行動変容に対して、

- ① 黒質—線条体系の機能的な役割を解明する。
- ② 線条体へのドパミン入力の機能的な役割を解明する。
- ③ 尾状核および黒質緻密部へのセロトニン入力の機能的な役割を解明する。

3. 研究の方法

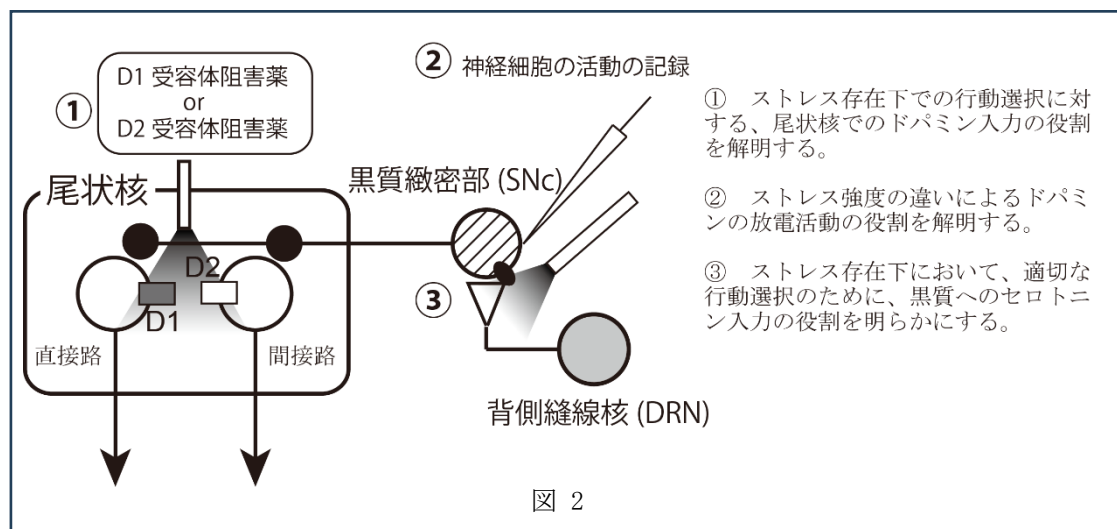


図 2

サルにこれまで用いてきた課題と同様に、報酬、音または嫌悪刺激(顔面への圧縮空気の吹き付け)に結び付いた3つの異なる視覚刺激を、古典的条件付けを用いて十分学習させる。3つの異なる視覚刺激のうち2つをサルに提示し、眼球運動を用いて選択させる課題を行う(図 1-A,)。課題は、『課題 A(報酬と音)』、『課題 B(報酬と嫌悪刺激)』、『課題 C(音と嫌悪刺激)』の3種類である。各課題の視覚刺激の組み合わせは30試行の間、固定する。この予備実験の結果、選択肢に嫌悪刺激がある(課題 B, C)において、不適切な選択肢を選択する割合が2頭の動物で上昇した(図 1B)。この課題を遂行中の大脳基底核線条体の中で、眼球運動の制御に関わる尾状核において、ドパミン D1 および D2 受容体の阻害剤を用い、直接路および間接路特異的な機能をブロックした場合に、ストレス強度の変化によって現れた不適切な行動選択がどのように変化するかを観察し、黒質—線条体系のストレスによる行動変容に対する機能的役割を明らかにする。このうち、同じ課題を用いて線条体尾状核へドパミンを介した情報を送っていると考えられる黒質緻密部の放電活動を記録し、ストレス強度の変化により、ドパミン細胞の放電活動がどのように変化するかを明らかにし、ストレスによって尾状核に入力するドパミンを介したストレス関連の情報の持つ意味を明らかにする。最後に、ストレス関連情報を、セロトニンを介して黒質緻密部に送っていると考えられる背側縫線核からの入力を、黒質緻密部にセロトニン受容体阻害剤を入れることで、機能的に遮断し、背側縫線核—黒質—線条体系のストレス存在下における、行動変容に対する役割を明かにする。

4. 研究成果

研究成果については、以下の3点があげられる。

- ① 大脳基底核線条体の尾状核では、ストレスを感じる時に正しく行動選択するのにかかわると考えられる神経細胞は、線条体尾状核の全交連より後ろの背側に主に存在していること。
- ② 強いストレスに抗して、適切な行動選択を行うためには、大脳基底核線条体へのドパミンの入力が必須であること。
- ③ 強いストレスに抗して、正しい行動選択を行うためには、大脳基底核の直接路より間接路がより重要な役割を担っている可能性がある。

以上のことが明らかになった。当初、当該計画に加えて黒質緻密部の記録と、そこへ投射する背側縫線核からのセロトニンを介した入力について実験する予定であったが、コロナ禍による影響で、海外からの電極や薬剤の納入が滞ったため、計画通りにはいかなかったが、注入実験と並行し大脳基底核の尾状核における神経活動の記録を引き続き行い、どのような活動パターンを示す細胞が尾状核内にどのように分布しているのかを確認し、機能分布のマップを作製した。この放電パターンの分布を参考に、ドパミン受容体 D1 と D2 の阻害剤を注入した。現在この結果をま

とめ、論文投稿を行った。この論文は、査読者のコメントからの追加実験が必要であると判断したため、さらにさまざまな条件での神経活動の記録を行い、その結果をまとめて現在再投稿の準備中である。

報告者は、2頭の動物の脳基底核線条体尾状核から、動物が課題を遂行している時の多単一神経細胞の活動を記録した。この活動データから、行動選択直前の1000 msecの注視期間のうち、前半500 msecの期間の放電活動に注目した。この期間の活動に注目したのは、実際にターゲットへの眼球運動を活動が反映されているのではなく、線条体に入ってくる視覚刺激の組み合わせに関連した情動関連の情報の差が反映されていると考えられたためである。嫌悪刺激が選択肢に含まれている場合と、含まれていない場合で、放電活動の差を解析した。この結果、嫌悪刺激と関連する選択肢を含む組み合わせ(課題C(音と嫌悪刺激), 課題B(報酬と嫌悪刺激))で課題を遂行している時に、より活動が大きいタイプ(図3-A Type A, B, C)の神経細胞が多く見つかった。一方で、その逆のパターン、報酬と関連する選択肢を含む組み合わせ(課題A(報酬と音), 課題B(報酬と嫌悪刺激))で課題を遂行している時に、より大きな活動を示す神経細胞もあった(図3-A, Type E, F, G)。それぞれのタイプに分けられた細胞の活動を、Z-valueで正規化し、population histogramで示した(図3-B)。Type A, B, Cの神経細胞の活動は、嫌悪刺激を意味する視覚刺激が存在する中で課題を遂行しなければならないという動物の内的な情動ストレスの強さが反映されていると考えられる。一方Type E, F, Gは、報酬に関連付けられた選択肢がある課題を遂行することができるという情動ストレスの小ささの状態が反映されていると考えられる。今回、図は示していないが、Type A, B, Cの細胞の多くが、その解析期間の活動が低いと、不適切な行動選択をする確率が高かった。これは、この細胞の活動が、動物が感じている情動ストレスに抗して適切な行動選択をするために、重要な役割と担っていることを示している。ストレスが強い時に活動が強い細胞と、ストレスが弱い時に活動が強い細胞の線条体の分布を観察すると、ストレスが強い時に強い活動を示す細胞は尾状核の前交連より後ろに多くみられ、ストレスが弱い時に強い活動を示す細胞は、前交連より前側に多く見られた(図3-C)。

脳基底核には直接路と間接路が存在し、直接路に含まれる線条体の投射細胞は、活動することで行動の発現を促進し、間接路に含まれる線条体の投射細胞は、活動することで不適切な行動の抑制をすると考えられている。今回、ストレス強度が強い時に放電頻度が高い細胞については、ストレスが強い状態でも不適切な行動選択が起こらないように抑制している可能性があり、こ

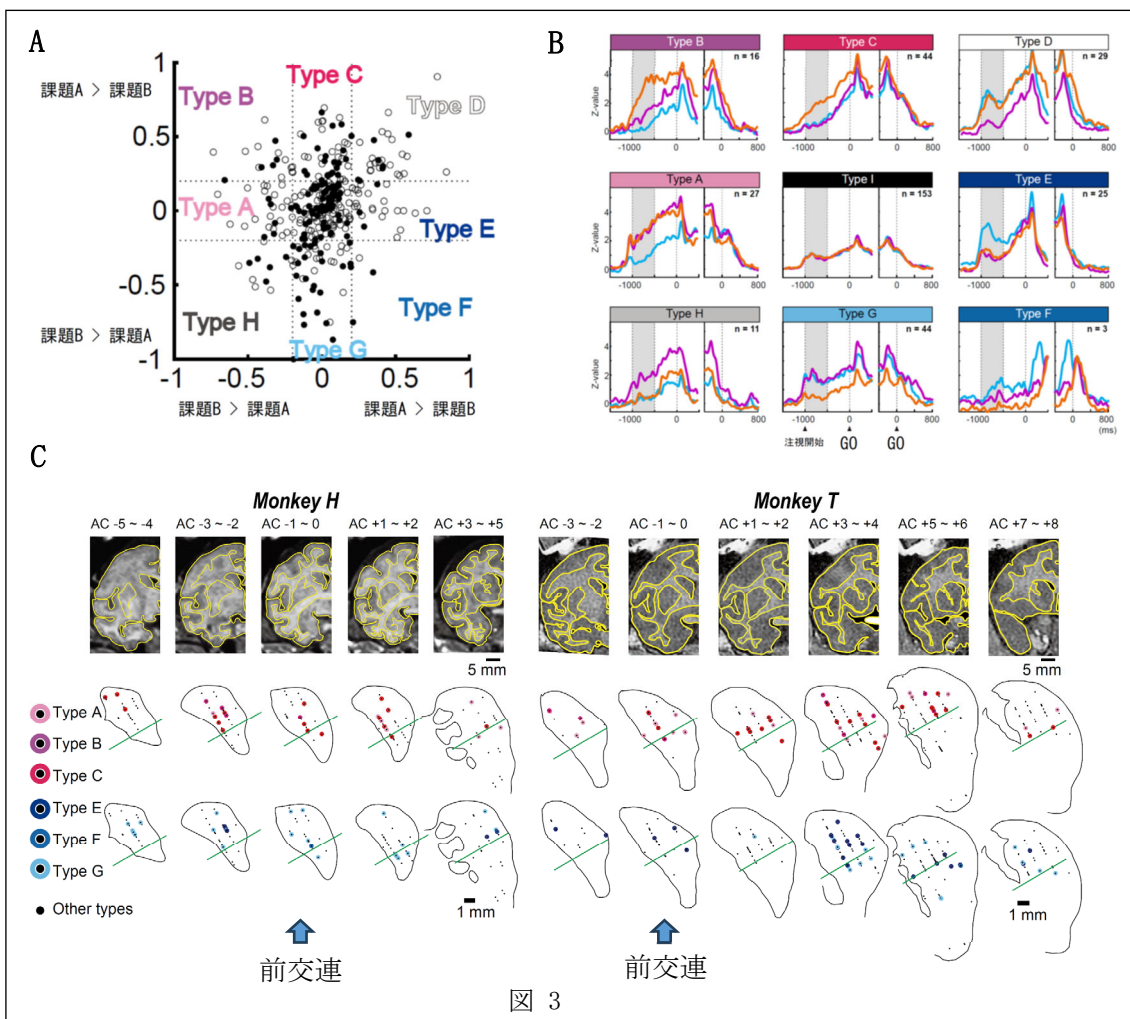


図 3

の場合それは間接路に属する投射細胞の可能性がある。もう一つの可能性として、動物が感じている強い情動ストレスに抗して適切な行動選択を積極的に促進させている可能性もある。この場合は、この細胞は線条体の間接路に含まれる投射細胞の可能性がある。しかし、どちらの可能性が高いのかはこの研究からだけでは明らかでない。

SNC は、DRN からセロトニンを介したストレス関連情報を受け取っていると考えられる。この SNC はドパミンを線条体へ送っており、ストレス存在下においてそれに抗して適切な行動を行うために、線条体へのドパミン入力は、必須であるかどうかを調べた。線条体尾状核にドパミン受容体阻害剤を注入し、線条体へのドパミン入力を薬理的に遮断した。この結果、D1 受容体を阻害しても D2 受容体を阻害しても、動物にとって最もストレスのかかる、課題 C において課題 A に比べて不適切な行動選択の出現する確率が増加することが示された(図 4)。このことから、ストレスに抗して適切な意思決定と行動発現をするためには、線条体へのドパミンの入力が必須であることが明らかになった。このことは、DRN から SNC を介して線条体へ至る系が、ストレスによる行動選択に非常に重要な役割を担っていることを示している。今回の実験計画の当初の予定であった、DRN から SNC への投射の機能的な遮断により、DRN から SNC へ送られていると考えられるストレス関連情報を、SNC へセロトニン受容体阻害薬を注入することで機能的に遮断し、その場合に起こる行動変容の観察については、期間内に遂行することができなかった。この件については引き続き研究を続ける予定である。今回、さらなる詳細な解析が必要であると考えているが、情動ストレスに対する、大

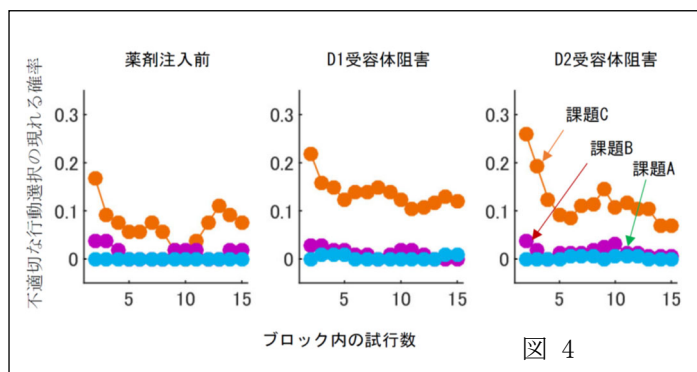


図 4

脳基底核の回路特異的な役割について示唆することができた。D1 と D2 受容体阻害剤を線条体に注入すると、情動ストレスが強い時の不適切な行動選択の増加は、どちらの受容体を阻害しても観察された。薬剤の注入は、適切な行動選択においては、注入前の眼球の反応時間の分布とそれほど差は見られない。しかし、不適切な行動選択の反応時間を見ると、どちらの薬剤を注入した場合でも、眼球運動の反応時間は早くなっている(図 5)。全体的な傾向としては、D2 受容体を阻害した時の方が、やや反応時間が短い傾向があった。また、注視点が点灯しても注視点を無視する割合も注入薬剤による差は見られなかった。また注視点が点灯後に、それを注視するまでの時間についても、注入薬剤による差は見られなかった。このことは、直接路あるいは間接路のドパミン入力を阻害しても、課題に対する動物のモチベーションそのものは阻害されていない可能性を示唆している。一方で、注視を要求される期間中に、注視エリアから他の場所を見てしまう(注視ができない)失敗は、どちらの薬剤注入でも増加したが、D2 受容体を阻害した方が、その効果が有意であった。このことから、線条体の直接路より間接路の方が、ストレスに抗して、不適切な行動を抑制し、正しく行動選択する役割を担っているのではないかと推測される。

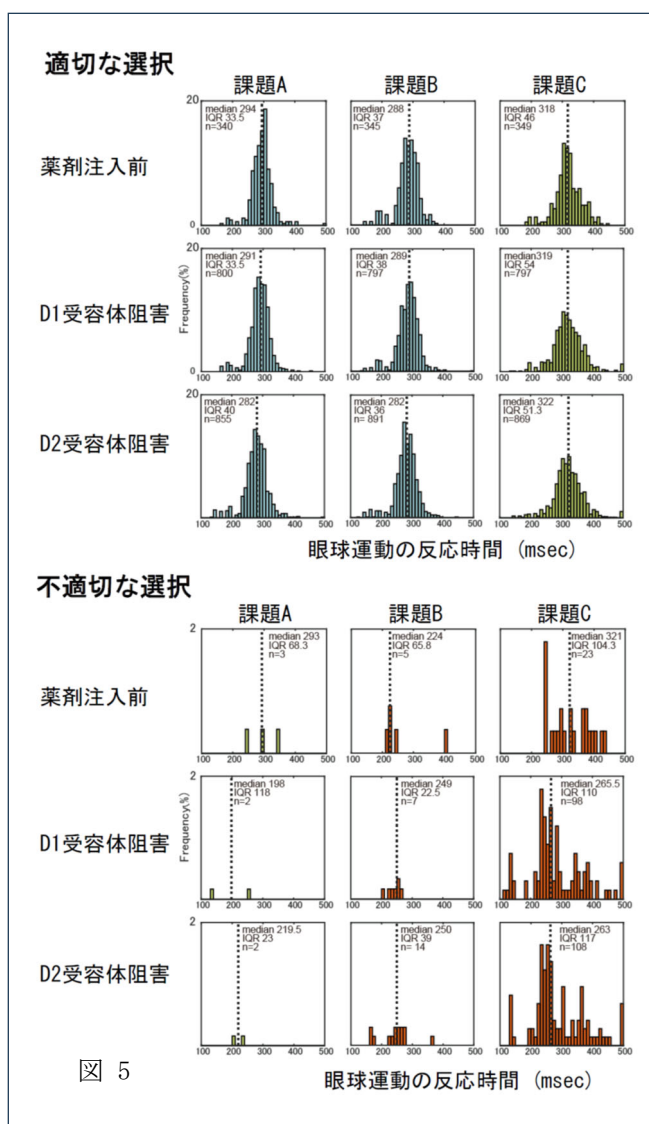


図 5

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 上田康雅
2. 発表標題 ストレスがサルの意志決定に与える影響と、このときの大脳基底核のはたらきについて
3. 学会等名 大脳基底核研究会（招待講演）
4. 発表年 2024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
---------	---------