

令和 6 年 4 月 17 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K03131

研究課題名（和文）コリン作動系リズムによる線条体マイクロサーキットの認知柔軟性メカニズム

研究課題名（英文）Mechanism of cognitive flexibility in the microcircuit of striatum, involving the rhythmic activity of the cholinergic system.

研究代表者

岡田 佳奈（Okada, Kana）

広島大学・医系科学研究科（医）・助教

研究者番号：50528263

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究課題は、線条体コリン作動性介在神経細胞が線条体内のマイクロサーキットの機能的変容に由来する行動柔軟性の双方向制御にどのような役割を果たすのかを明らかにすることを目的としていた。背内側線条体コリン作動性介在神経細胞は、生体に課せられた課題条件によって、行動の柔軟性を亢進したり抑制したりすることを可能にする双方向制御機能を持つことが分かっている。本研究では、背内側線条体の下位領域にそれぞれ投射する前頭前野の下位領域から行動柔軟性を促進あるいは抑制する領域があり、それらからの情報入力、線条体コリン作動性介在神経細胞の行動柔軟性の双方向制御に資することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生物が環境に適応した行動をとるためには、自身の記憶内容や学習内容に基づく行動を安定的に維持することが必要である。しかしその一方で、一度形成した記憶と学習内容や行動を環境の変化に応じて柔軟に変容させ、その変化後の内容をまた安定的に使用していく必要がある。この安定化と不安定化のバランスがどのようなメカニズムで形成され、維持されているのかを検討することは、ヒトをはじめとする動物の認知と行動における神経機構を解明していく上で、重要な問題である。本研究は、この認知柔軟性メカニズムに前頭前野や線条体といった領域のどのような神経活動が関与しているのかを同定することに役立つ。

研究成果の概要（英文）： This study aimed at the psycho-physiological elucidation how the striatal cholinergic interneurons was involved in bidirectional regulation to behavioral flexibility of learning derived from the functional change of striatal neuronal microcircuits. Our previous studies revealed that dorsomedial striatal cholinergic interneurons mediate both the enhancement and inhibition of behavioral flexibility, depending on the conditions and environments of the tasks those require the animals to solve. This study suggested that the two distinct cortical inputs from subregions in prefrontal area to striatal areas might be functionally differentiated to enhance or inhibit behavioral flexibility. These distinct cortical inputs might contribute to the bidirectional regulation to behavioral flexibility of learning by the striatal cholinergic interneurons.

研究分野：生理心理学

キーワード：神経回路網

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

動物が環境に適応した行動をとるためには、自身の記憶・学習内容やそれに基づく行動を安定的に維持することが必要である一方で、一度形成した記憶と学習内容や行動を環境の変化に応じて柔軟に変化させ、その変化後の内容をまた安定的に使用していく必要がある。この安定化と柔軟化のバランスがどのようなメカニズムで形成され、維持されているのかを検討することは、ヒトをはじめとする動物の認知と行動における神経機構を解明していく上で、重要な問題である。

大脳皮質 基底核回路は、行動柔軟性に関わる神経機構としてしばしば言及される(Kehagia et al., 2010)。サルやげっ歯類を用いた多くの研究が、前頭前野や線条体、視床による行動柔軟性への関与を報告している。また、臨床研究において、行動柔軟性の障害がパーキンソン病やハンチントン病の一症状として、病気の初期段階から認められると報告されている他、統合失調症や強迫性神経障害での行動柔軟性の低下がしばしば報告されており、前頭前野 線条体回路の行動柔軟性関与を支持する。前頭前野や視床からの入力を受け取る線条体内局所回路は、GABA 作動性の投射ニューロンである中型有棘細胞(medium spiny neuron: MSN)の他に、コリン作動性介在神経細胞(cholinergic interneuron: ChAT)と GABA 作動性介在神経細胞(パルプアルブミン陽性細胞: PVA、ソマトスタチン/NPY 陽性細胞: SST、カルレチニン陽性細胞: CAL)などから成る。中でもコリン作動性介在神経細胞(ChAT)は、線条体中の神経細胞の僅か 2%を占めるに過ぎないものの、条件付けられた感覚刺激に対して学習性応答を示す持続的発火型ニューロン(tonically active neuron:TAN)とみなされていることから、手掛かりを伴う動物の学習行動の形成や変更に深く関与しているものと予想されている(Aosaki et al., 2010)。この TAN は、その持続的発火型ニューロンという名前の通り、平時は持続的にランダムな発火を続けているのだが、学習が進行するにつれて報酬の到来を予告する感覚手掛りに対して先述の学習性応答を示すようになる。この学習性応答は、初期の活動上昇(initial activation)とその後の活動抑制(pause)、および反覆興奮(rebound activation)からなるため、TAN の pause response とも呼ばれている。このような TAN の性質からすると、学習された行動にとって重要なのはむしろ、コリン作動性介在神経細胞の活動が抑制されてアセチルコリンの放出が停止し、線条体マイクロサーキット内のムスカリン作動性受容体(M1R, M4R など)やニコチン作動性受容体(nAChR)が活性化されない時であると考えられる(Aosaki et al., 2010; Cragg, 2009)。しかし、こうしたコリン作動性神経細胞の沈黙の形成には皮質や視床からの入力や黒質からのドーパミン入力に関与していることが知られているものの、コリン作動性神経細胞の沈黙、つまり学習性応答が、学習遂行中の行動柔軟性やこの柔軟性の実行に際して生起する線条体マイクロサーキットの動態変容に関与するメカニズムはまだ明らかではない。背内側コリン作動性介在神経細胞は、これまでの薬理的または損傷法による研究によって、逆転学習をはじめとする認知柔軟性課題に重要な役割を示すことが示されてきた。しかし、背内側コリン作動性介在神経細胞が行動柔軟性課題においてどのような役割を果たすのかに関しては結果が一致しておらず、主に Ragozzino らによる薬理学的研究では、背内側線条体コリン作動系が M1 作動性ムスカリン受容体の活性化を介して行動柔軟性を促進していると報告している(McCool et al., 2008; Ragozzino, 2009 など)のに対し、我々の損傷法的アプローチと遺伝子サイレンシングによるアプローチでは、コリン作動性介在神経細胞が M4 作動性ムスカリン受容体を介して認知柔軟性の抑制に関与しているということが明らかとなっている(Okada et al., 2014)。

## 2．研究の目的

本研究は、線条体内のマイクロサーキット中に大きな役割を占めるコリン作動性介在神経細胞が、前頭前野や視床からの情報入力の変化を起因とする機能的変容によって行動柔軟性にどのような役割を果たすのかを生理心理学的に検討することを目的としている。背内側線条体コリン作動性介在神経細胞は、生体に課せられた課題条件によって、行動の柔軟性を亢進したり抑制したりすることを可能にする双方向制御機能を持つことが分かっている。この行動柔軟性の双方向制御機能を線条体コリン作動性介在神経細胞が実現するにあたり、当該細胞に線条体内のマイクロサーキットや前頭前野や視床髄板内核からの入力がどのように作用しているのかを明らかにすることは、行動の変容を促す作用と行動の変容を保留する作用の統合の結果である行動柔軟性の実行システムの解明において重要であり、その解明によって得られた知見は、強迫神経症やパーキンソン病に対する臨床的応用や人間の日常的な環境変化や社会変動に対する適用方法に対して有用となる可能性がある。

## 3．研究の方法

本研究では、背内側線条体のコリン作動性介在神経細胞と当該細胞と関連の深い神経細胞や脳領域が行動柔軟性実行の各段階でどのような役割を果たしているのかを行動科学的側面と電気生理学的側面から検討した。まず、(a)行動柔軟性課題のどの時期のコリン作動性介在神経細胞のリズムと沈黙がどのような役割をするのか、また、(b)前頭前野や視床からの入力のどのような動態変化がコリン作動性介在神経細胞のリズム活動やその沈黙を変容させ、また、その結果として線条体マイクロサーキットの活動と動物の行動柔軟性をどのように変化させるのかについて、化学遺伝学的アプローチや電気生理学的手法を併用してラットの行動に関する検討を行った。化学遺伝学的アプローチでは、Cre-loxp システムを用いて背内側線条体コリン作動性神経細胞特異的に化学受容体を発現させ、当該細胞の抑制の時期を操作することで、背内側線条体コリン作動性神経細胞がこの両作用の統合にどのように関与しているのかを検討しようとした。また、行動柔軟性を要求する課題中の前頭前野や視床、線条体の電気生理学的活動と動物の行動変容との相関を検討するため、迷路課題中の動物の行動パターンを収集・分類し、各行動パターンと相関する電気生理学的現象を明らかにしようとした。

## 4．研究成果

背内側線条体コリン介在神経細胞を中心として、線条体マイクロサーキットは行動柔軟性の双方向制御にとって重要な役割を果たしているが、この唯一の出力細胞である MSN 上にはムスカリン型 M1 受容体とムスカリン型 M4 受容体が存在する。このうち、線条体内の M4 受容体の分布と機能的側面から、この双方向制御のメカニズムには線条体に対する大脳皮質や視床からのグルタミン作動性入力の役割が重要であることが予想される。そこで、試行間間隔が異なる空間逆転学習場面での前頭前野、線条体、海馬、視床の細胞外活動に注目して解析を行ったところ、まず、分散試行(長い試行間間隔)の空間逆転学習中の学習初期過程での前頭前野と線条体の細胞外活動の相互相関値が集中試行(短い試行間間隔)の同学習中のものよりも大きいことを示唆す

る結果が得られた。空間学習中の前頭前野と線条体の細胞外活動の相互相関値や、空間学習および空間逆転学習中の前頭前野と海馬の細胞外活動の相互相関値ではそのような違いはなかった。これは、前頭皮質からの入力が双方向制御のメカニズムに重要な役割を果たしていることを予想させる結果である。この結果から、前頭前野のいくつかの下位領域に関して、それぞれの領域が行動柔軟性にどのような役割を果たすのかを検討したところ、行動柔軟性を抑制することが示唆される下位領域と行動柔軟性を促進することが示唆される下位領域とが別に存在することが見出された。このことは、異なる前頭皮質下位領域から入力される情報の違いが M4 受容体を介して線条体マイクロサーキットの果たす行動柔軟性制御に関与していることを推察させる。また、行動柔軟性課題の逆転学習中に背内側線条体コリン作動性介在神経細胞の活動を抑制し、逆転学習が促進された場合の迷路内での動物の行動動画を機械学習によって解析し、身体各パーツの移動データから逆転学習を促進された場合の行動パターンと促進されていないコントロールの行動パターンを、それぞれ主成分分析を用いて抽出した。その後、その抽出パターンを動的クラスター分析することによって、逆転学習の初期、中期、後期における動物の行動パターンの変遷が逆転学習の促進にどのように関わっているのかを調べた。その結果、逆転学習初期の行動パターン分布の違いが最もよく行動柔軟性促進と関係していることが示唆された。以上のことから、前頭前野と線条体の多重的な投射関係の時間空間的動態変化が、線条体コリン作動性介在神経細胞のコントロールを、恐らく学習初期過程において受けることで、行動柔軟性の双方向的発現に関わっていることが予想される。

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 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Okada Kana, Hashimoto Kouichi, Kobayashi Kazuto	4. 巻 16
2. 論文標題 Cholinergic regulation of object recognition memory	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Behavioral Neuroscience	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） 10.3389/fnbeh.2022.996089	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 Hashimoto Kouichi, Yamawaki Yosuke, Yamaoka Kenji, Yoshida Takayuki, Okada Kana, Tan Wanqin, Yamasaki Miwako, Matsumoto-Makidono Yoshiko, Kubo Reika, Nakayama Hisako, Kataoka Tsutomu, Kanematsu Takashi, Watanabe Masahiko, Okamoto Yasumasa, Morinobu Shigeru, Aizawa Hidenori, Yamawaki Shigeto	4. 巻 3
2. 論文標題 Spike firing attenuation of serotonin neurons in learned helplessness rats is reversed by ketamine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Communications	6. 最初と最後の頁 fcab285
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/braincomms/fcab285	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 Okada Kana, Nishizawa Kayo, Kobayashi Tomoko, Sakata Shogo, Hashimoto Kouichi, Kobayashi Kazuto	4. 巻 11
2. 論文標題 Different cholinergic cell groups in the basal forebrain regulate social interaction and social recognition memory	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13589
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-93045-7	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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 岡田佳奈、西澤佳代、小林とも子、坂田省吾、橋本浩一、小林和人
2. 発表標題 前脳基底部コリン作動性神経細胞による社会行動の調節
3. 学会等名 第73回日本生理学会中国四国地方会
4. 発表年 2021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
---------	---------