

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 10 月 28 日現在

機関番号：82626

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2011～2014

課題番号：23530972

研究課題名(和文) 認知行動を取捨選択制御する前頭前野神経回路機構の研究

研究課題名(英文) Study of prefrontal neural circuit controlling cognitive behavior by will or choice

研究代表者

灌田 正寿 (Takita, Masatoshi)

独立行政法人産業技術総合研究所・ヒューマンライフテクノロジー研究部門・主任研究員

研究者番号：40344204

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：「何かに気持ちを奪われ、意図することが十分できない/不適切なことをしてしまう」様な認知行動に不具合の生じる仕組みを、脳神経回路機能レベルから明らかにし、対処法を提唱することを本研究の目的とし、東日本大震災の影響を乗り越えて研究実施した。

臨床では作業記憶が負の感情で阻害される報告が増えており、ラットでは各々を海馬-前頭前野路と前頭前野-扁桃体路が調節し、共にドーパミン伝達を要する。この直列回路を電気生理・神経化学的に解析し、主として、ラット早期母仔分離モデルが示す不安行動と前頭前野-扁桃体路の伝達機能不全の仕組みを報告した。

研究成果の概要(英文)：Insufficient/improper behaviors toward goal-direction appear when something else occupies one's mind. This study aimed to solve such failure of cognitive behaviors by investigating the neural mechanisms and to make coping plans on the basis of the mechanisms, being conducted beyond the influence of Great East Japan Earthquake.

Recent clinical studies have increased to report that "working memory" was disturbed by "negative feeling." These wits were reportedly involved in the "hippocampo-prefrontal pathway" and the "prefrontal-amygdala pathway" of rats, respectively, and worked with dopaminergic transmission in the prefrontal cortex and the amygdala. We electrophysiologically and/or neurochemically analyzed above subjects, and mainly reported relationship between behavioral property and synaptic transmission of the prefrontal-amygdala pathway in early-weaned rats.

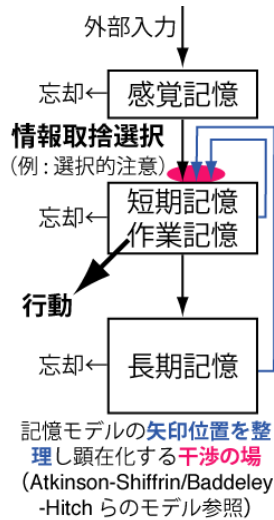
研究分野：生理心理学

キーワード：前頭前野 海馬 扁桃体 ドーパミン 記憶 意志決定 電気生理 脳内微小透析法

1. 研究開始当初の背景

申請者は、ラットの作業記憶を担う海馬-前頭前野路を多角的に研究し「神経機能解剖的に異なる**2つの作業記憶システム**」のあることを認めた。広く知られる Atkinson-Shiffrin や Baddeley-Hitch らを参照する記憶モデルと比較考察して、下図矢印の方向は情報の流れのままに位置だけを整理すると、脳機能構造に即することに気づいたことが当該研究計画の背景にある。

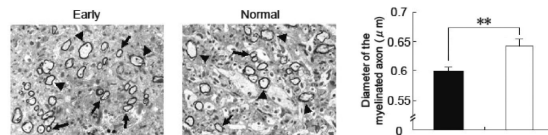
(1) 海馬-前頭前野路の作業記憶機能の研究からラットの作業記憶の研究では、放射状迷路の時間オーダーの作業記憶に腹側海馬-前頭前野路が寄与することが (Floresco 他 1997)、申請者は遅延交替課題の秒オーダーの作業記憶に中間海馬-前頭前野路が必須で、且つ、腹側海馬-前頭前野路の寄与がないことを見出した (Izaki 他 2008)。最低でも**2つの作業記憶システムが並列**することに加え、前者には広帯域の入力強度に対して出力強度を狭帯域で調節する神経可塑性 (対刺激による双方向性フィードフォワード調節) が備わり、後者にはその様な調節がないという電気生理学的差異も判った (Takita 他 2010)。更に、この中間路と腹側路の間には、腹側路から中間路への一方向性の神経伝達干渉 (連合学習性を含む) のあることも見出している (Kawashima 他 2006)。注1 同一脳半球内を一方向性投射する両経路について、一側海馬と対側前頭前野を破壊し、残る非破壊側で各脳部位機能を補いつつ、両側の海馬-前頭前野間の神経連絡機能を阻害する交差破壊法の結果である。



(2) 記憶想起の並列性とモデル 以上の実験結果は、記憶の記録に短期から長期への直列関係のある一方、「**記憶保持能には並列性**」があり、互いは**干渉**することを指す。感覚記憶と短期・長期記憶の間にも、注意の瞬きと復帰抑制やストループ効果などについて干渉が認められる。記憶の二重貯蔵モデルの作業記憶 (短期記憶) のリハーサルの矢印と長期記憶から作業記憶 (短期記憶) に戻る矢印を感覚記憶からの矢印と揃えて整理すると、上図の様に並列する「感覚記憶、短期記憶、長期記憶」が互いに干渉する場が現れる。この干渉の場は、選択的注意・注意を要しない情報の抑制・情報の取捨選択制御後、作業記憶から行動へのプロセスに至り、作業記憶モデルでは中央実行系に相当する。

(3) 作業記憶処理資源容量が記憶情報干渉に及ぼす影響は？ 左図から、負の感情を生じる外傷性ストレス障害 (PTSD) などの長期記憶が作業記憶の処理資源容量に影響する臨床報告も容易に理解できる (e.g., Bremner 他 1993)。そして、作業記憶の処理資源容量がトレーニングで増加することが近年示唆されているが (Klingberg 他 2002; Olesen 他 2003)、その影響の及ぶ「干渉の場」と負の感情処理の間には、次に述べるように生理心理的な関連性がある。

(4) 前頭前野-扁桃体路機能について 母仔分離を3週から2週に短縮する早期母仔分離モデルは、個体間の相互作用 (社会性行動) の減少と不安の増加を呈する。連携研究者の菊水らは、**扁桃体外側基底核前部 aBLA のミエリン鞘直径の減少**を報告している (Ono 他 2008; 下図参照)。



このことに加えて

- ・ 前頭前野 (内側) から aBLA に神経投射がある (McDonald 他 1996; Vertes, 2004)
- ・ Phineas Gage の前頭前野損傷例で社会性欠如が報告されている
- ・ 前頭前野-扁桃体路は条件付け恐怖の消去に必須である (Quirk 他 1993)

ことを根拠に電気生理的特性を解析し、早期母仔分離では前頭前野-扁桃体路の対刺激反応性が減少することを見いだした (Takita & Kikusui 学会発表 2010 論文 2015)。そして、この経路は特性不安や状態不安を含む負の感情を広汎に抑制する可能性のある事を認めている。

(5) 海馬-前頭前野-扁桃体路とドーパミン 前頭前野のドーパミン伝達は作業記憶に必須であり (Sawaguchi, Goldman-Rakic 1991)、申請者は脳内微量透析法を用いて作業記憶を担う海馬-前頭前野路の神経可塑性が D1 受容体を介して促進することを明らかにしている (Gurden, Takita, Jay 2000)。また、扁桃体のドーパミンは、前頭前野-扁桃体路を介する条件付け反応抑制を調節することが知られている (Grace, Rosenkranz 2002)。前頭前野が「感覚記憶、短期記憶、長期記憶」の干渉の場の第一候補であり、作業記憶を担う海馬-前頭前野路機能の昂進が、前頭前野を介する選択的注意を促し効率的な行動を形成しつつ、他方で前頭前野-扁桃体路を介して注意を要しない情報 (負の感情) を抑制する可能性がある。

2. 研究の目的

「何かに気持ちを奪われ、意図することが十分できない / 不適切なことをしてしまう」様な認知行動に不具合の生じる仕組みを、脳神経回路機能レベルから明らかにし、対処法を提唱することが本研究の目的である。臨床では**作業記憶が負の感情**で阻害される報告が増えており、ラットでは各々を**海馬-前頭前野路**と**前頭前野-扁桃体路**が調節し、共に**ドーパミン**伝達を要する。この直列回路を電気生理・神経化学的に解析し、最終的に、ラット**早期母子分離モデル**が示す不安行動と前頭前野-扁桃体路の伝達機能不全を改善することを目指し、認知行動療法的な作業記憶トレーニングや臨床様に向精神薬投与を行い、認知行動に不具合の生じる仕組みを検証する。

(1) 海馬を刺激して前頭前野で反応を計測することに加え、海馬神経と前頭前野神経の自発活動を計測して双方の関係性を解析して、海馬-前頭前野間の情報伝達効率を求める。そして、この情報伝達効率とドーパミン伝達の間関係を脳内微量透析法で詳細に解析し、遅延交代反応を用いた作業記憶課題による海馬-前頭前野間の情報伝達効率の変化を明らかにする。

(2) 前頭前野-扁桃体間について課題 1 に準じた解析を行い、前頭前野-扁桃体間の情報伝達効率を求める。そして、この情報伝達効率とドーパミン神経伝達の間関係を解析し、高架式十字路迷路内の不安行動と前頭前野-扁桃体路の情報伝達効率の変化の間関係を明らかにする。

(3) 作業記憶トレーニングとドーパ伝達修飾を利用して、早期母子分離モデルの不安行動の解消と前頭前野-扁桃体路の神経伝達効率の間関係を明らかにする。

3. 研究の方法

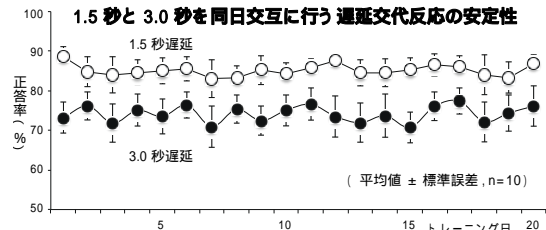
研究計画は、作業記憶と不安行動の相互関係を、ラットの海馬-前頭前野-扁桃体路機能とドーパミン神経伝達機構に基づき明らかにすることである。作業記憶は遅延交代課題で評価し、不安行動は高架式十字路迷路法で評価する。神経回路機能は電気生理的な神経伝達効率 / 量から評価し、脳内微量透析法で前頭前野と扁桃体の細胞外ドーパミン濃度を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で計測し、神経伝達効率とドーパミン神経伝達の相互関係を明らかにする。また、ドーパミン受容体作用薬と拮抗薬を脳内微量透析プローブから投与し、神経伝達効率と行動への影響を解析する。そして、作業記憶トレーニングによる不安行動の変化と前頭前野-扁桃体路の神経伝達効率の間関係を解析する。以上について、早期母子分離群と通常分離群の比較を行う。

4. 研究成果

主に、遅延交代課題、海馬-前頭前野路の2経路、前頭前野-扁桃体路についての内容について記載した。

(1) 遅延交代課題について

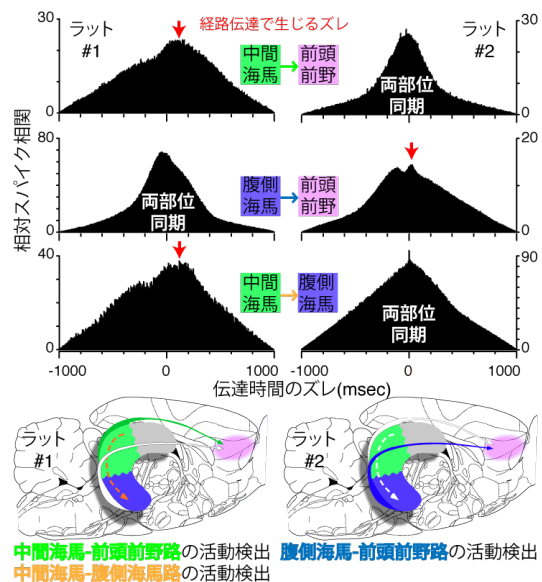
オリジナル遅延交代課題 (Izaki et al. 2008) は4秒と16秒を用いたが、短長それぞれ異なる日の試験だった。申請者は、短い遅延時間と長い遅延時間のパフォーマンスを直接比較することを視野に入れて「ランプの点滅を指標に、左右のレバーに乗せた両手の一方をリリースする課題 (参照: Oltonらの2選択反応時間課題 1992)」を用いた。



上図の様に、各トレーニング日で連続し、1.5秒と3.0秒の遅延交代反応で安定した成績を示した。

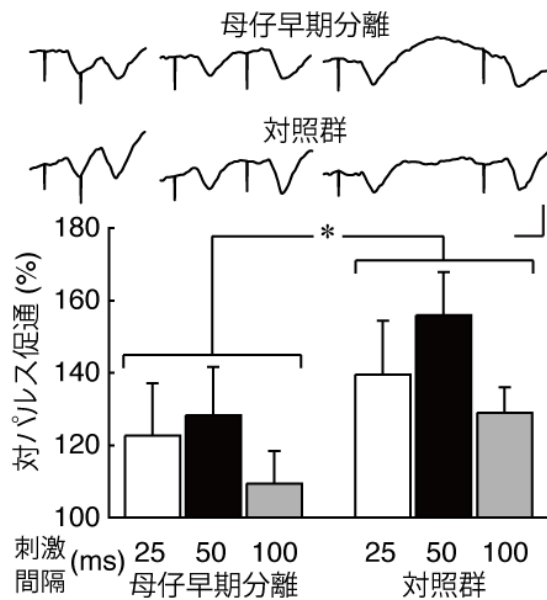
(2) 海馬-前頭前野路の2経路について

中間海馬-前頭前野路と腹側海馬-前頭前野路、そして中間海馬-腹側海馬路の情報の流れの解析例(ウレタン麻酔下; Takita et al. 2013)。各2部位の相対スパイク相関と、海馬スパイクをトリガーにした前頭前野 local field potential から、ラット #1 は中間路と、中間海馬から腹側海馬への情報伝達認められるが、腹側路は両部位が同期し、その間の情報の流れが認められなかった。ラット #2 では、ラット #1 の結果と真逆で、腹側路の情報伝達の流れが認められる。作業記憶の種類や成績に伴い、回路毎に相関量が増減すると予測される。余談だが、解剖的回路の存在が、情報の流れまでを保証しないことが考察された。



(3) 前頭前野-扁桃体路について

早期母仔分離は社会性行動の減少と不安増加を呈し、扁桃体のミエリン鞘直径が減少する(Ono et al. 2008)。そのモデルをそのまま利用した申請者と連携研究者のストレス研究では、下図様に、前頭前野-扁桃体路の対刺激応答性が減少した。つまり、生得的な扁桃体機能は脳のデフォルト状態形成に寄与すると考えられる。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 5 件)

TAKITA Masatoshi, KIKUSUI Takefumi. Early weaning influences short-term synaptic plasticity in the medial prefrontal-anterior basolateral amygdala pathway, *Neuroscience research* 査読有 印刷中 [doi:10.1016/j.neures.2015.08.003](https://doi.org/10.1016/j.neures.2015.08.003) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26325007>

MURAKAMI Gen, NAKAMURA Masato, TAKITA Masatoshi, ISHIDA Yasushi, UEKI Takatoshi, NAKAHARA Daiichiro. Brain rewarding stimulation reduces extracellular glutamate through glial modulation in medial prefrontal cortex of rats. *Neuropsychopharmacology* 査読有 冊子体印刷中・電子版 [doi:10.1038/npp.2015.115](https://doi.org/10.1038/npp.2015.115) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25924203>

TAKITA Masatoshi, FUJIWARA Sei-Etsu, IZAKI Yoshinori. Functional structure of the intermediate and ventral hippocampo-prefrontal pathway in the

prefrontal convergent system. *Journal of Physiology-Paris* 査読有 107:441-447, 2013.

TAKITA Masatoshi, LEE Young-A, GOTO Yukiori, The developmental changes in prefrontal dopamine and serotonin release with neonatal habenula lesion in rats. *Journal of Physiological Sciences* 査読有 63:S279-S279, 2013.

TAKITA Masatoshi, KIKUSUI Takefumi. Effect of mother-infant interaction on relationship between synaptic properties of the prefrontal-amygdala pathway and behavioral components of emotion. *Neuroscience Research* 査読有 71:E281-E281, 2011.

[学会発表](計 13 件)

TAKITA Masatoshi, KIKUSUI Takefumi. Effect of mother-infant interaction on the relationships between amygdalar dopamine release and open-field behaviors, 第 92 回日本生理学会大会, 2015 年 03 月 23 日, 神戸

瀧田 正寿, 藤原 清悦, 伊崎 義憲, 海馬 - 前頭前野投射の中間路と腹側路の構造と機能 - 前頭前野情報収束システムとしての役割について - . 第 23 回海馬と高次脳機能学会, 2014 年 10 月 11 日, 金沢

TAKITA Masatoshi, KIKUSUI Takefumi. Mother-infant interaction interferes with the development of amygdalar dopaminergic control. 第 37 回日本神経科学大会, 2014 年 09 月 12 日, 横浜

瀧田 正寿. 高次脳機能の仕組みを考える - 前頭前野の生物学的構造から - (依頼講演). 電気通信大学脳科学ライフサポート研究センターセミナー, 2014 年 06 月 27 日, 電気通信大学

瀧田 正寿, 菅谷-井沢 優美. 恐怖条件付けに伴う情動反応般化の扁桃体 - 海馬 - 前頭前野回路調節機構. 第 3 回日本情動学会, 2013 年 12 月 07 日, 京都

GOTO Yukiori, LEE Young-A, TAKITA Masatoshi. Habenula in the pathogenesis of ADHD. *Neuro2013* (第 36 回日本神経科学大会), 2013 年 06 月 20 日, 京都

TAKITA Masatoshi, LEE Young-A, GOTO Yukiori. The developmental changes in correlations between prefrontal dopamine/serotonin release and open-field behaviors in rats with

neonatal habenula lesion. Neuro2013(第 36 回日本神経科学大会), 2013 年 06 月 20 日, 京都

TAKITA Masatoshi, LEE Young-A, GOTO Yukiori. The developmental changes in prefrontal dopamine and serotonin release with neonatal habenula lesion in rats. 第 90 回日本生理学会大会, 2013 年 03 月 29 日, 東京

TAKITA Masatoshi, FUJIWARA Sei-Etsu, IZAKI Yoshinori. Neural elements underlying prefrontal functions: Focus on the hippocampal-prefrontal pathway (依頼講演). 3rd International Symposium on Prefrontal Cortex Searching for Mechanism of Mind , 2012 年 11 月 29 日, 京都大学

TAKITA Masatoshi, LEE Young-A, GOTO Yukiori. The effects of neonatal habenula lesion on prefrontal dopamine/serotonin release and their relationship to open-field behaviors in juvenile rats. 35 回日本神経科学大会, 2012 年 09 月 19 日, 名古屋

TAKITA Masatoshi, LEE Young-A, GOTO Yukiori. The effects of neonatal habenula lesion on prefrontal dopamine and serotonin releases in juvenile rats. 第 89 回日本生理学会大会, 2012 年 03 月 31 日, 松本

瀧田 正寿. 前頭前野機能を支える神経機構 海馬 - 前頭前野路を中心に (依頼講演). つくばブレインサイエンス・セミナー, 2011 年 10 月 11 日, 筑波大学

TAKITA Masatoshi, KIKUSUI Takefumi. Effect of mother-infant interaction on relationship between synaptic properties of the prefrontal-amygdala pathway and behavioral components of emotion, 第 34 回日本神経科学大会, 2011 年 09 月 16 日, 横浜

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕(計 0 件)

〔その他〕(計 0 件)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

瀧田 正寿 (TAKITA, Masatoshi)
独立行政法人 産業技術総合研究所・
ヒューマンライフテクノロジー研究
部門・主任研究員
研究者番号: 4 0 3 4 4 2 0 4

(2)研究分担者

藤原 清悦 (HUJIWARA, Sei-Etsu)
聖マリアンナ医科大学・医学部・講師
研究者番号: 1 0 4 4 0 3 2 2

(3)連携研究者

菊水 健史 (KIKUSUI, Takefumi)
麻布大学・獣医学部・教授
研究者番号: 9 0 3 0 2 5 9 6