

## 研究成果報告書の概要

講座等名	生理学講座	事業推進者名	中村 加枝
所属部門	神経部門		
分担研究課題	情動による意思決定の変化の神経メカニズムの解明		
キーワード	サル、報酬、嫌悪刺激、ドパミン、セロトニン、背側縫線核、扁桃体、線条体		
講座内の本プロジェクト参加研究者数	5名		
研究組織（本プロジェクトに参加する研究者、大学院生等のリストおよびそれぞれの役割）	<p>生理学講座 教授 中村加枝 実験の遂行と解析・統括</p> <p>同 講師 安田正治 実験の遂行と解析</p> <p>同 講師 上田康雅 実験の遂行と解析</p> <p>同 助教 倉岡康治 実験の遂行と解析</p> <p>同 助教 石井宏憲 実験の遂行と解析</p>		
研究成果の概要（令和元（2019）・令和2（2020）年度の研究成果について）	<p>1) 霊長類におけるセロトニン特異的回路操作法の開発</p> <p>背側縫線核にはセロトニン細胞が最も多く分布するが、GABA など別の種類の細胞も存在する。セロトニン特異的な投射の機能を明らかにするため、昨年度は、カニクイサル1頭にセロトニン細胞選択的に発現する AAV ベクターを背側縫線核の中心に注入し、光応答とそれに伴う行動変化を確認し、組織的解析を行った。本年度は、再現性の確認と、セロトニン投射先の刺激効果も明らかにするため、5倍の濃度の AAV ベクターをカニクイサル1頭の背側縫線核の中心に注入した。背側縫線核およびその投射先である大脳基底核黒質網様部・緻密部において光応答が見られ、眼球運動課題の行動変化を確認できた。</p> <p>2) 異なる情動コンテキストによる認知行動の変化のメカニズムの解明</p> <p>情動は我々の認知行動に影響を与えるが、その神経機構は未だ不明な点が多い。我々はサルが情動指標となる自律神経応答を計測しつつ認知課題を行わせる動物モデルを開発した。課題では二者択一選択行動を行い、その試行間に正、負または中立の情動と関連付けた条件刺激を提示し、これにより認知行動中のサルの情動を継続して制御した。課題中は、瞳孔径、心拍（自律神経応答）に加え、情動とかかわりの深いとされるセロトニンニューロンが局在する背側縫線核からの神経活動計測を行った。2019・2020年度においては新たにもう一頭のサルについての計測を行い、一頭目のサルにおいて得られていた結果と同様に、負の条件刺激提示下における瞳孔径の散大と心拍数の上昇が見られ、交感神経系優位の有効なストレス指標が得られた。二頭のサルから得られたニューロン活動から、背側縫線核ニューロンの持続的発火が、サルの情動と選択行動の両方を表現していること、そしてこれら情動と認知行動の表現が、時間依存的な相互作用を有することが明らかとなった。このことは、背側縫線核が、様々な情動下で適切な意思決定を行うための神経基盤であることを示唆する。現在論文執筆中である。</p> <p>3) ストレス下での意思決定行動変化の神経メカニズムの解明</p> <p>負の情動による意思決定機構の変化の神経メカニズムを明らかにするため、嫌悪刺激と関連付けられた視覚刺激を呈示しつつ意思決定を行う行動課題を開発した。報酬・音・嫌悪刺激に関連付けられた3つの異なる視覚刺激のうち、2つの視覚刺激を同時にサルに提示し、どちらか一方を、眼球運動を用いて選択させる。この結果、(報酬・音)に比べ(報酬・嫌悪)の組み合わせでは有意に報酬を選択する割合が減少し、瞳孔径が大きくなる傾向が見られた。このことは、嫌悪刺激と関連付けられた視覚刺激の選択肢としての存在が、サルにとってはストレスとなり、不適切な行動選択をしたことを示唆する。さらに、意思決定に重要な役割を担う線条体尾状核のニューロンでは、嫌悪刺激の存在する組み合わせで強く反応するニューロンが多く観察された。しかも、不適切な嫌悪刺激の選択の直前では発火が弱まった。このことから、尾状核ニューロンの発火が不適切な行動の抑制に重要な役割を果たしていることが示唆された。この因果関係を明らかにするために、行動課題中のサル尾状核にドパミン D1D2 拮抗剤を投与し行動の変化を調べた。その結果、特に D2 拮抗剤投与により嫌悪刺激提示時の反応時間の短縮、不適切選択の増加が観察された。D2 受容体は行動を抑制する大脳基底核間接路に属する細胞に多く出現していることから、間接路が嫌悪刺激によって引き起こされる衝動的行動を抑制し、ストレス下での正しい行動選択</p>		

を可能にすることが示唆された。現在、再現性を確認するため、2頭目のサルにおいて神経活動・自律神経反応計測・ドパミン受容拮抗剤投与の実験を行っている。

#### 4) 霊長類扁桃体における情動情報と社会的情報の処理メカニズムの解明

情動情報と社会的情報は密接に関連しているが、本来は独立した情報である。2つの情報の処理過程の神経メカニズムを明らかにするため、異なる情動状況(報酬多・少)と社会的状況(社会的・非社会的)の下で視覚刺激を提示しながら、サルに眼球運動を行わせる課題を開発した。視覚刺激の探索パターンを解析すると、より多くの報酬と関連付いた刺激や社会的刺激をより長く見ていた。また、視覚刺激に対する瞳孔径は、報酬が少ないより多い状況および非社会的状況より社会的状況において大きくなる傾向がみられた。以上の結果は、報酬が多い刺激や社会的刺激に興味を抱いていることを示唆する。さらに、社会的情動情報処理に関与が知られている扁桃体内の複数の核からニューロン応答を記録したところ、外側核には社会的状況の違いによって応答を変化させるニューロンが多く、一方、基底核や中心核には情動状況の違いによって応答を変化させるニューロンが多かった。この結果より、扁桃体は情動情報と社会的情報を別々に受け取り、異なる神経核で処理していることが示唆される。また、外側核ニューロンの応答は、瞳孔径の大きさと正の相関がみられた、この結果は、外側核ニューロン応答は、サルが社会的刺激を見ることによる交感神経の興奮を反映していることが示唆される。現在、再現性を確認するため、2頭目のサルにおいてニューロン活動記録の実験を行っている。