

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、ドパミン、セロトニン、背側縫線核、視床下部、側坐核			
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）				
生理学講座	教授	中村加枝	実験の遂行と解析・統括	
	同	講師	上田康雅	実験の遂行と解析
	同	講師	安田正治	実験の遂行と解析
	同	助教	倉岡康治	実験の遂行と解析
	同	助教	眞田尚久	実験の遂行と解析
研究成果の概要（平成 29 年度～30 年度の研究成果について）				
<p>1) サル背側視床下部の報酬・嫌悪情報の表現</p> <p>背側視床下部はドパミン系と解剖学的結合が強く、ドパミン細胞で観察される報酬関連反応の情報源である可能性がある。しかし、背側視床下部における報酬・さらには嫌悪情報の表現の詳細は不明である。そこで、報酬や嫌悪刺激（エアパフ）と条件づけられた視覚刺激を用いて、サル背側視床下部細胞の条件刺激、無条件刺激への反応を調べた。その結果、条件刺激、無条件刺激への反応は報酬確率により正または負の関係性をもって変化するもの、変化がないものと 3 種類ほぼ同数の細胞が確認された。また、報酬が 50% の確率で与えられるという不確実な条件で強く反応するものもあった。すなわち、ドパミンに比べて背側視床下部細胞の発火パターンは多くの種類があり、環境の変化による報酬情報の修飾のメカニズムである可能性が示唆された。結果は J. Neurophysiology に掲載された。</p>				
<p>2) 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>強いストレスの存在下では、ヒト・動物において不適切な行動が起こりうる。しかし、ストレスや負の情動による意思決定機構の変化の神経メカニズムは不明である。我々は、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を可能にすることが示唆された。結果は 日本神経科学会で発表した。</p>				
<p>3) 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 などの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あきらかにするために、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、それに伴う行動変化を解析した。その結果、光応答と行動変化どちらも確認できた。セロトニン細胞選択的、時間選択的な脳機能の操作を霊長類において初めて可能とした。現在 1 頭の組織的解析を行っている。今後動物数を増やす予定である。</p>				