

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：手綱核による行動・学習の選択機構の解明

2. 研究代表者：岡本 仁（(独)理化学研究所脳科学総合研究センター 副センター長／シニアチームリーダー）

3. 研究概要

手綱核は、間脳の最背側部に両側性に存在し、大脳辺縁系や大脳基底核と脳幹のモノアミン（ドーパミン、セロトニン）神経細胞群や本能行動の中枢である中心灰白質との結合を中継し、恐怖や動機に基づく行動の制御に関与する。この神経核は内側手綱核（魚では背側手綱核）と外側手綱核（魚では腹側手綱核）からなり、内側手綱核は脚間核を経て縫線核のセロトニンニューロンと中心灰白質に投射し、外側手綱核は脚間核を経ることなく、腹側被蓋野のドーパミンニューロンと縫線核のセロトニンニューロンに投射し、これらの基本構造は脊椎動物で魚類から哺乳類まで保存されている。本研究では、ゼブラフィッシュとげっ歯類（マウスとラット）を対象として、主として遺伝子操作によってこれらの神経回路の動作特性を変化させ、動物の行動に及ぼす影響を調べ、情動的価値判断を伴う行動の選択のスイッチボードとしての手綱核の役割を明らかにする。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

本研究チームは、研究代表者と理化学研究所脳科学総合研究センターの深井グループ、McHugh グループからなり、研究代表者が研究課題全体を統括するとともに主としてゼブラフィッシュやマウスを対象として遺伝子操作によって手綱核神経回路の動作原理を解明する研究を行い、深井グループが多重電極による手綱核神経活動解析、McHugh グループが自由行動マウス手綱核の神経活動解析を分担している。これまでの研究では、ゼブラフィッシュを対象とした、手綱核による恐怖行動の制御機構に関する研究で成果を上げ、その一部はトップジャーナルに原著論文として発表されている。また、げっ歯類を対象とした外側手綱核の記憶固定化機能に関する研究が進んでいる。

これまでの主な研究成果としては、次のものが挙げられる。(1)ゼブラフィッシュにおける背側手綱核外側亜核による恐怖反応選択の制御機構の解明：遺伝子操作法を開発し、背側手綱核外側亜核と背側脚間核との神経伝達を選択的に不活化したところ、この動物が恐怖条件付け学習で条件刺激に対して持続的な「すくみ」行動を示すことを観察し、その神経回路機構の一部を明らかにした。(2)ゼブラフィッシュにおける腹側手綱核による適応的危機回避学習の制御機構の解明：腹側手綱核と正中縫線核との神経伝達を選択的に不活化すると能動的回避行動における学習能力が著明に低下すること、また、チャンネルロドプシンを発現させた腹側手綱核からの出力線維の光刺激により、正中縫線核セロトニンニューロンが興奮することを明らかにし、セロトニンニューロンの適応的危機回避学習への関与を示した。(3)記憶固定化における外側手綱核と海馬の協調的活動の意義の解明：多重電極記録における高精度スパイク分離法を開発し、オペラント条件付け課題遂行中のラットの外側手綱核と海馬ニューロンからの発火の同時記録を行い、その相関を解析することにより、手綱核が記憶の固定化に関与する可能性を示した。

一方、ゼブラフィッシュの場合と同様に、マウスについても、手綱核を介する神経回路の諸部位に選択的な遺伝子操作を加えることにより、哺乳動物の手綱核神経回路の動作原理の解明を目指す研究が進められているが、特に顕著な成果を上げるには至っていない。

4-2. 今後の研究に向けて

ゼブラフィッシュを対象として手綱核神経回路の動作原理を解明する研究では、今後次のことが望まれる。(1)背側手綱核外側亜核と腹側手綱核の選択的不活化による行動研究に次いで、残る背側手綱核内側亜核の研究を進めること。内側亜核は腹側脚間核を介して縫線核セロトニンニューロンに投射する。この系と腹側手綱核から直接セロトニンニューロンに投射する系との機能的差異を明らかにすることは、モノアミン制御系の内側手綱

核(魚の背側手綱核)経路において、脚間核の介在する機能的意義の理解につながると思われる。(2)選択的不活化実験の行動学的変化の神経回路基盤の解明をさらに進めること。手綱核関連神経回路網の構成ニューロン間のシナプス結合に関する解剖学的・電気生理学的解析、神経伝達物質の同定、可塑性の有無・種類・発現メカニズム等を明らかにし、それらの知見に基づき、当該神経回路の動作原理を明らかにすることが求められる。

また、手綱核神経回路の構造・機能について、ゼブラフィッシュと哺乳動物の間での共通性と差異を明らかにすることは、本研究の中で重要な位置を占める。そのために、マウスの手綱核神経回路の諸部位に選択的に遺伝子操作を加えて行動解析を行うとともに、あわせて神経回路解析を行い、哺乳動物の手綱核神経回路の動作原理を解明する研究を加速することが望まれる。

最後に、手綱核はうつ病、統合失調症、精神作用性薬物依存症などの精神障害の発症と深い関連をもつこと、さらには手綱核を標的とする精神疾患の治療法に関する試みも報告されている。本研究の中で、手綱核神経回路の異常と精神疾患の病態生理との関連を明確にするための、より具体的な戦略が構築されることを期待したい。

4-3. 総合評価

これまでに、ゼブラフィッシュで、遺伝子操作技術の開発により、背側手綱核外側垂核と腹側手綱核の選択的不活化に成功し、恐怖反応選択および適応的危機回避学習の制御機構の解明に貢献した。今後は、残る背側手綱核内側垂核の選択的不活化の実験、またこれらの垂核の選択的不活化による行動変化の裏付けとなる神経回路基盤に関する体系的解析が必要である。また、ゼブラフィッシュを対象とする研究に比べて、哺乳動物での研究には遅れが見られるので、残る期間でこれを加速して行い、ゼブラフィッシュでの垂核ごとの機能とげっ歯類のそれとの対比を明らかにし、さらにサル、ヒトで得られている知見を参照しつつ、手綱核神経回路について、ゼブラフィッシュからヒトに至るまでの脊椎動物に共通する普遍的原理および動物種による差異を網羅的に示すことが望まれる。