

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

手綱核による行動・学習の選択機能の解明

§1. 研究実施体制

(1) 岡本グループ

- ① 研究代表者: 岡本 仁 (理化学研究所脳科学総合研究センター、副センター長)
- ② 研究項目
 - ・手綱核による行動・学習の選択機構の解明

(2) 深井グループ

- ① 主たる共同研究者: 深井 朋樹 (理化学研究所脳科学総合研究センター脳回路機能理論研究チーム、チームリーダー)
- ② 研究項目
 - ・手綱核機能解析システムの開発
 - ・多細胞記録システムの改良
 - ・神経回路モデルの構築

(3) McHugh グループ

- ① 主たる共同研究者: Thomas McHugh (理化学研究所脳科学総合研究センター神経回路・行動生理学研究チーム、チームリーダー)
- ② 研究項目
 - ・自由行動マウス、ラットを使った手綱核機能の解明

§ 2. 研究実施内容

(文中に番号がある場合は(3-1)に対応する)

1:ゼブラフィッシュ腹側手綱核の能動的回避学習成立における役割の解明

哺乳類において手綱核は内側および外側手綱核に分けられ、内側手綱核は脚間核へと選択的に投射する一方で、外側手綱核は腹側被蓋野や縫線核へと投射し、ドーパミンやセロトニン神経細胞を主に抑制する。これまでにゼブラフィッシュにおける腹側手綱核がモノアミンを制御する哺乳類外側手綱核に相同する部位であることを見いだしてきた (Amo et al., 2010)。哺乳類において外側手綱核は嫌悪刺激が与えられた時や嫌悪刺激が予想された時に強く活動し、外側手綱核の活動はモノアミン神経細胞を抑制することが報告されている (Matsumoto and Hikosaka, 2007, 2009; Wang and Aghajanian, 1977)。これらの報告から、腹側手綱核は適応的回避行動学習において重要な機能を担っていると予想し、その機能を調べるため、腹側手綱核からの神経伝達の特異的阻害を目指した。腹側手綱核特異的遺伝子 diamine oxidase の発現制御領域を含む BAC クローンを用いた GAL4VP16 系統、UAS:GFP-TeNT (tetanus toxin) 系統を作製し、この二種類の系統を掛け合わせることで、腹側手綱核特異的に GFP-TeNT を誘導することに成功した。この腹側手綱核神経伝達抑制個体を用いて能動的回避学習課題を行った。興味深いことに、腹側手綱核抑制個体においては回避行動の学習が障害されることがわかった。能動的回避学習の異常は大別して、恐怖記憶の異常と目標指向行動の異常に分けられる。腹側手綱核抑制個体における恐怖記憶を調べるため、条件付け恐怖学習を行ったところ、腹側手綱核抑制個体でも正常に学習が行われ、学習の指標である条件付け刺激に対する回転反応の上昇が認められた。また、運動量や不安行動は正常個体と差が認められなかった。これらの結果より、腹側手綱核は目標指向行動の成立に、恐らくモノアミン神経細胞を介して、特異的に関わっていると考えられた。

2:ゼブラフィッシュでの背側外側手綱核・背側脚間核間シナプス結合の増強の発見

正立顕微鏡下での *in vivo* 実験において、手綱核外側垂核を電気刺激した際に背側脚間核で生じる集合電位を記録し、カドミウムイオンを用いた薬理学的手法により、刺激から 20 ms 後付近にピークをもつ集合興奮性シナプス後電位を同定した。このシナプス後電位に対して感覚性入力をもたらす神経修飾について解析を行うため、手綱核の電気刺激に加えて、感覚入力として個体尾部への電気ショックを与える実験を行った。

3:マウス手綱核の各垂核特異的な神経伝達の修飾を導入したマウスの作成

前年度に引き続き上記マウスの作成を継続中である。また上記に加え、ラットでの報告 (Aizawa et al., submitted) を参考に、内側手綱核ではこれまでの背側部/腹側部に加えてさらに上部垂核特異的に、外側手綱核では外部垂核に、神経伝達の修飾を導入するマウスの作成を新たにスタートさせた。内側手綱核腹側垂核にはアセチルコリンとグルタミン酸を脚間核中央部に共放出する神経細胞が存在する。この神経細胞についてアセチルコリンのみの放出を遮断したマウスを作

成し、不安様行動についての解析を行った。一方、これらのマウスでの神経伝達修飾の手段として、ウイルスベクター導入や、特異的光遺伝学操作を施せるマウスラインとの掛け合わせも進めている。さらに、拘束麻酔下における、内側手綱核の投射先である脚間核からの電気生理記録の系を確立した。

4: 手綱核・海馬神経回路の神経活動の解析とモデル化

手綱核-海馬回路による記憶の固定化処理のモデル化に向けて、海馬神経回路の演算機能のモデル化を行った。つぎに、行動中のラットから同時記録した手綱核と海馬の多細胞記録データを解析し、海馬神経集団の発火パターンに手綱核細胞の発火によって生じられるような特定の時系列構造が含まれていないかを探った。旧来のスパイク・ソーティング手法を用いた準備研究の結果は、そのような時系列構造の存在を示唆している。さらに海馬 CA3 神経回路による記憶想起と記憶操作のモデル化を目指して、スパイク発火ニューロンの神経回路モデルを構築した。とくに、最近の実験によって明らかにされた、CA3 シナプス結合の long-tail EPSP 分布を取り入れ、自発発火状態と記憶想起状態の両方の再現に成功した。そのような EPSP 分布を自然に生成するスパイク時間依存の可塑性ルールを導出した。また、手綱核や海馬回路と連絡する大脳基底核回路をモデル化し、さらに淡蒼球と視床下核の回路モデルを構築して同期特性について調べた。この回路は意思決定や運動生成におけるドーパミン系の障害に深く関与する。

5: 自由行動マウスからの手綱核神経活動の計測方法の開発

挿入方法に改良を重ねた結果、マウス手綱核に、複数の4極子電極を挿入することが可能になったが、ここで用いた形状電極では、単一細胞単位での電位活動を計測できないことが明らかになった。そこで、特注したシリコン製の電極や、高電気抵抗電極等を用いて、単一神経細胞の活動を取得すべく改良を加えている。

§3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

- 論文詳細情報

1. Takekawa T, Isomura Y, Fukai T. Spike sorting of heterogeneous neuron types by multimodality-weighted PCA and explicit robust variational Bayes. *Front Neuroinform.* 6:1-13, 2012. (DOI:10.3389/fninf.2012.00005)
2. Kimura R, Kang S, Takahashi N, Usami A, Matsuki N, Fukai T, Ikegaya Y. Hippocampal polysynaptic computation. *J Neurosci.* 31:13168-13179, 2011. (DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1920-11.2011)
3. Gilson M, Fukai T. Stability versus neuronal specialization for STDP: long-tail weight distributions solve the dilemma. *PLoS One* 6:e25339-1-e25339-18, 2011. (DOI: 10.1371/journal.pone.0025339)
4. Igarashi J, Shouno O, Fukai T, Tsujino H. Real-time simulation of a spiking neural network model of the basal ganglia circuitry using general purpose computing on graphics processing units. *Neural Networks* 24:950-960, 2011. (DOI: 10.1016/j.neunet.2011.06.008)
5. Fujita T, Fukai T, Kitano K. Influences of membrane properties on phase response curve and synchronization stability in a model globus pallidus neuron. *J Comput Neurosci.* 31:1-16, 2011. (DOI: 10.1007/s10827-011-0368-2)

(3-2) 知財出願

- ① 平成 23 年度特許出願件数(国内 0 件)
- ② CREST 研究期間累積件数(国内 0 件)