

特集 1 脆弱性とレジリエンスの精神疾患研究

3. 行動の柔軟性における側坐核神経回路機構

疋田 貴俊*

抄録：行動の柔軟性とは、環境の変化に応じて行動を適応させることを指す。多くの精神神経疾患では行動の柔軟性が低下しているため、その神経機構の解明は重要である。状況に応じた柔軟な行動は逆転学習と新しい戦略へ注意を移すセットシフトに分類される。ここでは報酬や忌避の情報に基づく認知学習行動に関与している側坐核に着目し、行動の柔軟性にかかわる神経回路機構を概説した。注意セットシフト課題により、側坐核の間接路がセットシフトではなく逆転学習に重要であることを明らかにした。また、タッチスクリーン視覚性図形識別学習課題での柔軟な認知学習に間接路が重要であることを示した。これらは精神神経疾患病態に神経回路の可塑性が重要であることを示している。

日本生物学的精神医学会誌 34 (3) : 107-110, 2023

Key words : behavioral flexibility, nucleus accumbens, neural circuit, reversal learning, visual discrimination learning, dopamine

はじめに

行動の柔軟性とは、内部または外部環境の変化に応じて行動を適応させることを指し、刻々と変化する世界で生き残るための重要なスキルである。行動の柔軟性の低下は、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病などの神経変性疾患や、統合失調症、自閉症スペクトラム障害、強迫性障害などの精神疾患の大きな特徴である。状況に応じた柔軟な行動にはさまざまな種類の学習が必要と考えられているが、一般的に、学習した刺激-反応-結果を切り替える能力（逆転学習）や学習した戦略から新しい戦略へ注意を移す能力（セットシフト）に分類される。これらの行動の柔軟性を保つための神経基盤は明らかになっていない。柔軟な行動は、大脳皮質-大脳基底核-視床-大脳皮質ループ回路によって協調的に制御されていると考えられている。特に大脳基底核の腹側線条体にあたる側坐核が、報酬や忌避の情報に基づく認知学習行動に関与している。ここでは、最近明らかとなってきた行動の柔軟性にかかわる側坐核神経回路機構を概説する。

1. 側坐核神経回路

側坐核は黒質網様部、視床、大脳皮質前頭前野とループ回路を形成している（図1）。側坐核から黒質網様部への経路は、側坐核から黒質網様部へ直接に投射する直接路と、腹側淡蒼球や視床下核を經由して黒質網様部に投射する間接路に大きく二分される³⁾。側坐核に存在するドーパミン D1 受容体発現中型有棘細胞（D1-MSN）やドーパミン D2 受容体発現中型有棘細胞（D2-MSN）および腹側淡蒼球からの投射神経細胞は γ -aminobutyric acid (GABA) 作動性の抑制性神経細胞であり、直接路が黒質網様部に対して1つの抑制であるのに対して、間接路が黒質網様部までに間接路細胞と腹側淡蒼球投射細胞の2つの抑制を介する脱抑制となるため、黒質網様部に対して2つの回路が拮抗しており、側坐核から視床・大脳皮質への出力を調整すると考えられる³⁾。側坐核の D1-MSN と D2-MSN は、大脳皮質からのグルタミン酸や腹側被蓋野からのドーパミンによる入力により調節を受ける。D1-MSN と D2-MSN は側坐核にて混在しているため、これまで生体内での機能解析が遅れていた。そこで、筆者らは側坐核の直接路と間接路それぞれに特異的な可

Neural circuit mechanisms of the nucleus accumbens for flexible behavior

* 大阪大学蛋白質研究所高次脳機能学研究室（〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-2）Takatoshi Hikida : Laboratory for Advanced Brain Functions, Institute for Protein Research, Osaka University. 3-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

【疋田 貴俊 E-mail : hikida@protein.osaka-u.ac.jp】

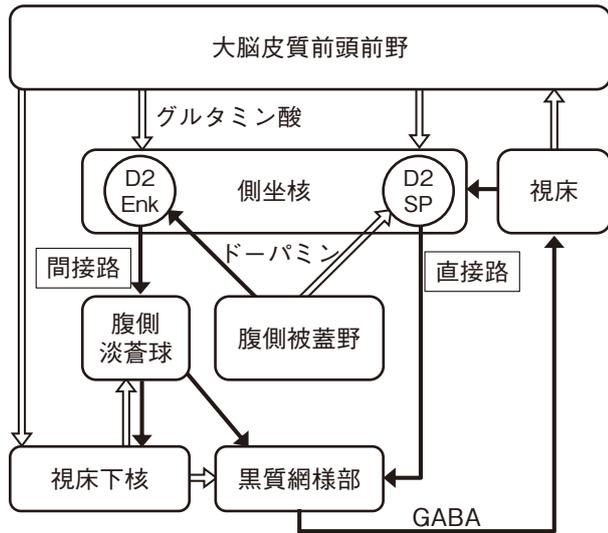


図1 側坐核神経回路

白矢印は興奮性神経伝達，黒矢印は抑制性神経伝達を示す。

逆的神経伝達阻止法 (Reversible neurotransmission blocking : RNB) を開発した¹⁾。本手法は、D1-MSN または D2-MSN のそれぞれに特異的に発現する substance P (SP) あるいは enkephalin (Enk) のプロモーターを利用し、D1-MSN または D2-MSN に特異的に破傷風菌毒素の発現を可逆的に制御することによって、特定の神経回路の神経伝達を遮断/再開できる。本手法は細胞死を誘導することなく長期間にわたって神経伝達遮断が可能であるため、学習行動の神経回路を研究するのに最適である。RNB を用い、側坐核からの直接路神経伝達または間接路神経伝達を特異的に遮断したマウスの報酬学習および忌避学習を解析した。その結果、直接路は報酬学習に、間接路は忌避学習にそれぞれ重要であることを示した^{1, 2)}。

2. 柔軟な行動のための側坐核神経回路機構

次に、行動柔軟性における側坐核神経回路機構を調べるために、直接路あるいは間接路の神経伝達を遮断されたマウスを用いて注意セットシフト課題を行った⁵⁾。注意セットシフト課題では、マウスは2つのボウルのいずれかに入った餌を探し出すために、2種類の手がかり刺激 (匂いとプラットフォームの感触) のいずれかを用いて識別学習を行う。注意セットシフト課題は、単純識別学習 (SD)、複合識別学習 (CD)、複合識別逆転学習 (CDR)、次元内セットシフト (IDS)、次元内セットシフト逆転学習 (IDR)、次元外セットシフト (EDS)、次元外セットシフト逆転学習 (EDR) の7ステージからなる。

各段階では、マウスが特定の手がかり次元 (匂いまたは感触) を用いて、報酬のあるボウルと報酬のないボウルを識別する能力を評価した。SD ステージでは、マウスは識別に使用できる1つの次元にのみ曝露され、CD ステージでは、両方の次元が存在するが、識別に使用する次元は前のステージ (SD) から変化しない。IDS ステージでは、SD、CD、CDR ステージと関連する次元は同じであるが、新しい匂いとプラットフォームの手がかりが導入され、同じ戦略で手がかりと結果の競合を再学習することが必要となる。EDS ステージでは、関連する次元が変更され、新しい匂いとプラットフォームの手がかりが導入される。最後に、CDR、IDR、EDR の各段階では、正解と不正解の手がかりを逆にして、関連する次元を学習させる。ステージの順番は変えずに、関連する次元と手がかりの順番は動物間でランダムにした。6回連続して正解すると、識別学習が完了したとみなして、次のステージに進む。その際に、学習した刺激-反応-結果 (S-R-O) を切り替える能力 (逆転学習) あるいは学習した戦略から新しい戦略へ注意を移す能力 (セットシフト) を調べることができる。

直接路遮断はこれら7ステージの学習のどれも影響を与えなかった。一方、間接路遮断は逆転学習のステージ (CDR、IDR、EDR) で学習に遅れが生じた。しかし、識別学習とセットシフトのステージでは影響を与えなかった。このことは逆転学習課題において、行動柔軟性に側坐核間接路が重要であることを示している。また、セットシフトにおいては側坐核の関与は少なく、内側線条体など別領域の関与が示唆された。

3. 柔軟な認知学習の側坐核神経回路機構

認知学習における側坐核神経回路機構を調べるために、タッチスクリーン認知学習装置を用いて視覚性図形識別学習課題を行った⁸⁾。視覚性図形識別学習課題ではタッチスクリーンに2種類の図形を示し、片方の図形にマウスがタッチすると報酬を得ることができるが、もう片方の図形にタッチすると報酬を得ることができない。マウスは30トライアルを1セッションとして数セッションで80%以上の正解率に達する。これまでにドーパミン D2 受容体のアイソフォームの1つでポストシナプスで機能している D2L 受容体が視覚性図形識別学習に重要であることをノックアウトマウスの解析で示している⁷⁾。そこで側坐核の D1-MSN と D2-MSN のそ

れぞれに特異的にカルシウムセンサータンパク質 GCaMP を発現させ、小型顕微鏡の gradient index lenses (GRIN) レンズを側坐核に設置し、一細胞レベルで視覚性図形識別学習課題中の神経活動イメージングを行った⁸⁾。その結果、D2-MSN に特徴的な神経活動として、報酬を得ることができない図形をタッチした後に活性化がみられることがわかった。この活性化だけを光遺伝学的手法で活動抑制を行うと、間違えたトライアルの次のトライアルでの正解率が低下した。すなわち間違えたトライアルでの D2-MSN の神経活動が次のトライアルで異なる図形を選択する行動是正に関連しており、側坐核の間接路が柔軟な認知学習に必須であることが明らかとなった。

まとめ

本研究により、柔軟な行動や認知学習に、側坐核の間接路が関与していることが明らかになった。この結果は、十字迷路課題における逆転学習やインテリケージを用いた連続逆転学習に側坐核の間接路が重要であることを示した筆者らの報告と一致している^{6, 9)}。このことから、外部環境の変化に対応して柔軟な行動をするためには可塑的な神経回路機構が関与していることが明らかとなった。

さまざまな精神疾患において、側坐核の直接路と間接路のバランスが崩れることで、行動変化をもたらす神経回路病態が考えられている⁴⁾。今後、精神疾患モデルマウスの側坐核神経回路機構を調べることで、神経回路を標的とした精神神経疾患病態解明と治療法開発へつながると考えられる。

本研究で実施された動物実験は大阪大学蛋白質研究所動物実験委員会の承認のもと、動物に不必要な苦痛を与えないように配慮した。本研究は日本医療研究開発機構研究課題 (JP21wm0425010) および科研費基盤研究 (B) (JP22H02944) によった。開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Hikida T, Kimura K, Wada N, et al (2010) Distinct roles of synaptic transmission in direct and indirect striatal pathways to reward and aversive behavior. *Neuron*, 66 : 896-907.
- 2) Hikida T, Yawata S, Yamaguchi T, et al (2013) Pathway-specific modulation of nucleus accumbens in reward and aversive behavior via selective transmitter receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 110 : 342-347.
- 3) Kaneko S, Hikida T, Watanabe D, et al (2000) Synaptic integration mediated by striatal cholinergic interneurons in basal ganglia function. *Science*, 289 : 633-637.
- 4) Macpherson T and Hikida T (2019) Role of basal ganglia neurocircuitry in the pathology of psychiatric disorders. *Psychiatry Clin Neurosci*, 73 : 289-301.
- 5) Macpherson T, Kim JY and Hikida T (2022) Nucleus accumbens core dopamine D2 receptor-expressing neurons control reversal learning but not set-shifting in behavioral flexibility in male mice. *Front Neurosci*, 16 : 885380.
- 6) Macpherson T, Morita M, Wang Y, et al (2016) Nucleus accumbens dopamine D2-receptor expressing neurons control behavioral flexibility in a place discrimination task in the IntelliCage. *Learn Mem*, 23 : 359-364.
- 7) Morita M, Wang Y, Sasaoka T, et al (2016) Dopamine D2L receptor is required for visual discrimination and reversal learning. *Mol Neuropsychiatry*, 2 : 124-132.
- 8) Nishioka T, Macpherson T, Hamaguchi K, et al (2021) Distinct roles of dopamine D1 and D2 receptor-expressing neurons in the nucleus accumbens for a strategy dependent decision making. *bioRxiv*. doi : 10.1101/2021.08.05.455353.
- 9) Yawata S, Yamaguchi T, Danjo T, et al (2012) Pathway-specific control of reward learning and its flexibility via selective dopamine receptor in the nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci USA*, 109 : 12764-12769.

■ ABSTRACT

Neural circuit mechanisms of the nucleus accumbens for flexible behavior

Takatoshi Hikida

Laboratory for Advanced Brain Functions, Institute for Protein Research, Osaka University

Behavioral flexibility refers to the ability to adapt behavior in response to changes in the environment. Since behavioral flexibility is impaired in many neuropsychiatric disorders, it is important to elucidate its neural mechanisms. Flexible behavior in response to situations can be categorized into reversal learning and set-shifting, in which attention is shifted to a new strategy. Here, we focused on the nucleus accumbens, which is involved in cognitive learning behaviors based on reward and aversion information, and outlined the neural circuit mechanisms involved in behavioral flexibility. The attentional set-shift task revealed that the indirect pathways of the nucleus accumbens are important for reversal learning rather than set-shifting. We also showed that the indirect pathways are important for flexible cognitive learning in the touch-screen visual discrimination learning task. These results indicate that neural circuit plasticity is important in the pathophysiology of neuropsychiatric disorders.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 34 (3) : 107–110, 2023)
