

107. 前頭前野機能への局在性ドーパミン入力役割

松本 正幸

Key words: ドーパミンニューロン, 認知機能,
黒質緻密部, 腹側被蓋野

筑波大学 医学医療系 生命医科学域
認知行動神経科学教室

緒言

中脳(黒質緻密部および腹側被蓋野)に分布するドーパミンニューロンは、脳の報酬機能の中核として注目されている。ドーパミンニューロンは、報酬が得られたとき、あるいは報酬を得ることが予期されたときに活動を上昇させ、報酬に関わる神経信号を前頭前野や大脳基底核線条体に伝えている。特に近年の研究は、大脳基底核線条体へのドーパミン信号が、報酬を得るための学習や意欲のコントロールに重要な役割を果たすことを明らかにしてきた。一方、複数の領域に区分けされる前頭前野へのドーパミン信号については、その役割に不明な点が多い。前頭前野の各領域は異なる認知機能に関わることが知られている。たとえば、前頭前野の内側に位置する帯状皮質前部は reward prediction (報酬予測) や error monitoring (エラー検出)、前頭前野背外側部は working memory (作業記憶) や motor planning (行動の企画)、前頭眼野は visual search (視覚探索) などの認知機能に関与する。このようにそれぞれ違った機能を持つ前頭前野各領域へのドーパミン信号は、伝達される領域ごとに異なる役割を担っているのではないかと推測される。

特に重要な点は、前頭前野へ伝えられるドーパミン信号の様式が一様ではないことである。これまでドーパミンニューロンは、一様に報酬の「価値」に関わる神経信号を伝達すると考えられてきた。しかし、最近の研究の中で我々は、黒質緻密部の腹内側部や腹側被蓋野にあるドーパミンニューロンは報酬や罰の「価値」の信号を伝達し、黒質緻密部の背外側部にあるドーパミンニューロンは「motivational salience (顕著性)」の信号を伝達することを明らかにした¹⁾。また、黒質緻密部の背外側部のドーパミンニューロン(上述の salience タイプ)が主に前頭前野の背側部・背外側部に投射するのに対して、黒質緻密部の腹内側部や腹側被蓋野のドーパミンニューロン(上述の価値タイプ)は主に前頭前野の腹内側部に投射することが知られている。つまり、前頭前野背側部・背外側部は主に salience 信号を、前頭前野腹内側部は価値信号をドーパミンニューロンから受け取ることになる。

上述したように、ドーパミンニューロンは、異なる生理学的・解剖学的特性を有する複数の細胞集団に分けることができる。しかし、これらのドーパミンニューロンにどのような機能的差異があるのかについては不明な点が多い。今回我々は、遅延見本合わせ課題遂行中のサルからドーパミンニューロンの神経活動を記録し、それらのニューロンが分布領域によって異なる課題関連活動を示すことを見出したので報告する^{2,3)}。

方法および結果

2頭のマカクザル(サルFとサルE)を実験に使用した。図1Aに示した遅延見本合わせ課題 [delayed matching-to-sample (DMS) task] をそれぞれのサルに訓練した。サルがモニター上に呈示された点を750 ms注視していると(Fixation), barが750 msのあいだ呈示される(Sample)。サルはこのbarの角度を記憶しておく必要がある。その後、遅延期間が750 msあり(Delay), search arrayが呈示される(Search)。サルは、search arrayの中からsample barと同じ角度のbarを1,500 ms以内に探し出し、そのbarを750 msのあいだ注視すると報酬が与えられる。最初に呈示された注視点が赤色のときは課題成功時に得られる報酬量が大きく、青いときは報酬量が小さくなる。また、search arrayの数を2, 4, 6と調節することによりsearchの難易度を変化させた。

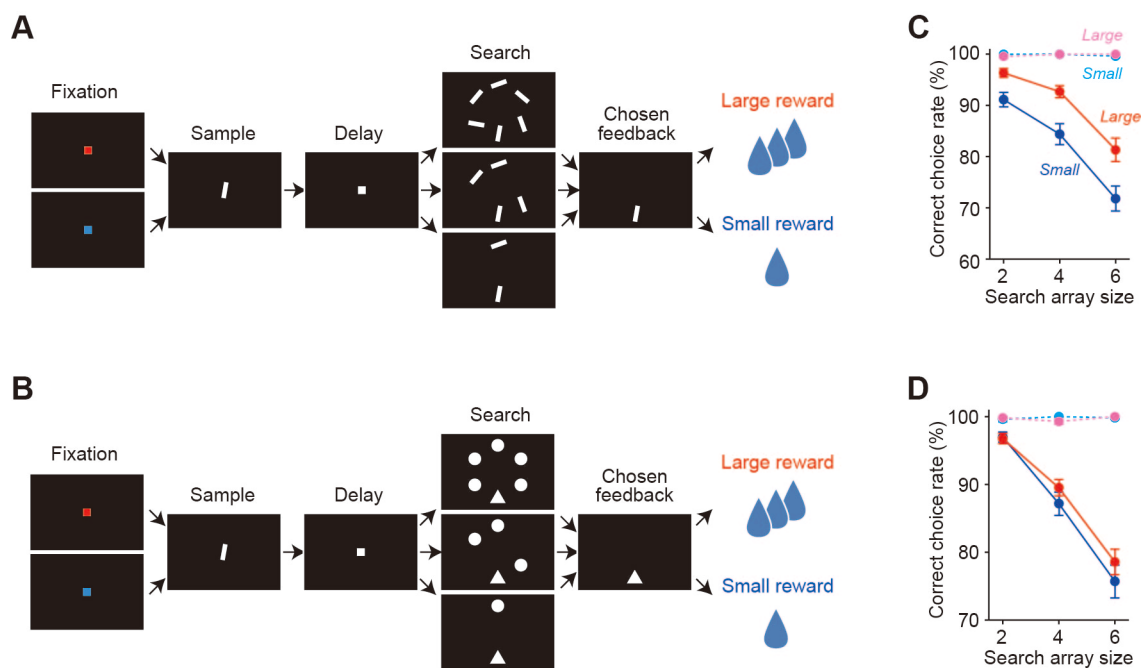


図1. サルの行動課題と成績.

A) DMS task の時間経過. サルがモニター上に呈示された点を 750 ms 注視していると (Fixation), bar が 750 ms 呈示される (Sample). サルはこの bar の角度を記憶しておく必要がある. その後, 遅延期間が 750 ms あり (Delay), search array が呈示される (Search). サルは, search array の中から sample bar と同じ角度の bar を 1,500 ms 以内に探し出し, その bar を 750 ms 注視すると報酬が与えられる. 最初に呈示された注視点が赤色のときは課題成功時に得られる報酬量が大きく, 青いときは報酬量が小さくなる. また, search array の数を, 2, 4, 6 と調節することにより search の難易度を調節した. B) Control task の時間経過. Search array だけが DMS task と異なる. この search array は複数の circle と一つの triangle から成り, triangle を見つけ出して 750 ms 注視すれば正解である. C) 各 search array size におけるサル F の正解率. Red: DMS task における large reward trials. Blue: DMS task における small reward trials. Magenta: Control task における large reward trials. Cyan: Control task における small reward trials. D) サル E の正解率. Error bar: SEM.

図 1C と図 1D に DMS task におけるサル F とサル E の行動データを示す. 正解率 (correct choice rate) は, 得られる報酬量が大きいほど高く, search array が増えるに従って低下した. このデータは, 報酬量が大きいほどサルの意欲が高く, search array の数が増えるに従って課題が難しくなることを示唆する. また, 図 1B に示す Control task をサルに訓練した. Search array だけが DMS task と異なる. この search array は複数の circle と一つの triangle から成り, triangle を見つけ出して 750 ms のあいだ注視すれば正解である. Control task では sample bar を記憶する必要がなく, また, circle の中から顕著に目立つ triangle を見つけるだけで正解できる.

Control task におけるサル F とサル E の行動データを図 1C と図 1D に示す. 報酬量や search array によらず, 正解率 (correct rate) はほぼ 100%であったことから, サルにとっては簡単な課題であり, その難易度は search array によらず一定であることを示唆する.

サルが上述した DMS task と control task を行っているとき, サルのドーパミンニューロンから神経活動を記録した. 特に記憶することが求められる sample に対する応答を解析した. 図 2A に記録したドーパミンニューロンの一例を示す. このニューロンは, DMS task を行っているときには sample に対して興奮性の応答を示したが, control task を行っているときには興奮性応答が低下した. つまり, 記憶する必要があるときにだけ大きな興奮性応答が見られたことになる.

2頭のサルから計 66 個のドーパミンニューロンを記録した. そのうち, DMS task 中に sample に対して有意な興奮性応答を示したのは 23 個のニューロンであった (Wilcoxon signed-rank test, $P < 0.05$).

次に我々は、sample に対して興奮性応答を示したドーパミンニューロンの中脳での分布域について解析を行った。図 2B は、実験終了後に灌流固定したサル F の脳切片である。興味深いことに、sample に対して興奮性応答を示したドーパミンニューロンは黒質緻密部の背外側部に多く集まっていた。黒質緻密部の腹内側部や腹側被蓋野では、sample に対して有意な興奮性応答を示すドーパミンニューロンはほとんど見られなかった。以上の結果から、黒質緻密部の背外側部にあるドーパミンニューロンには、認知機能（特に短期記憶）に関わる信号を伝達するものがあると示唆される。

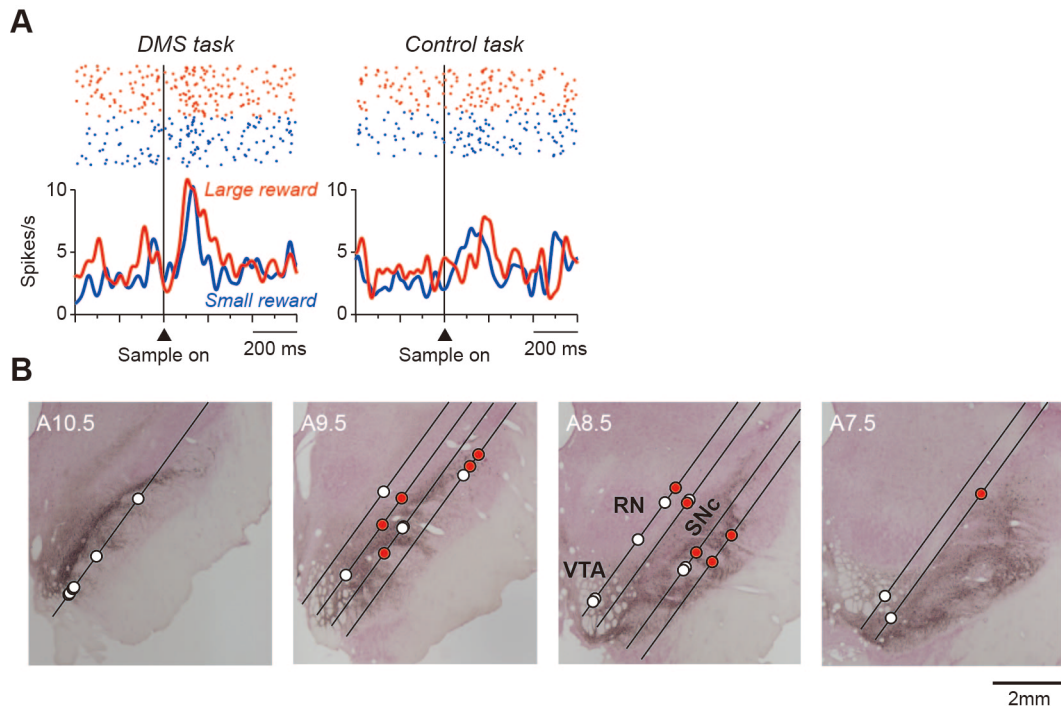


図 2. ドーパミンニューロンの活動と中脳での分布域。

A) ドーパミンニューロンの活動の一例。Raster plot (上) と histogram (下) を sample の呈示時刻にそろえて表示した。左は DMS task での活動で、右は同じドーパミンニューロンの control task での活動。Red: large reward trials. Blue: small reward trials. B) Sample に対して興奮性応答を示したドーパミンニューロンの分布。A10.5 から A7.5 までのサル F の脳の冠状断面。直線は刺入した電極の track。Red circle: sample に対して有意な興奮性応答を示したドーパミンニューロン (Wilcoxon signed-rank test, $P < 0.05$)。Open circle: sample に対して興奮性応答を示さなかったドーパミンニューロン (Wilcoxon signed-rank test, $P > 0.05$)。SNc: 黒質緻密部。VTA: 腹側被蓋野。RN: 赤核。

考 察

ドーパミンニューロンはこれまで、脳の報酬機能の中核として注目され、報酬や罰の価値に関連した信号を伝達すると考えられてきた。その一方、これまでの研究の中で我々は、ドーパミンニューロンは価値信号を伝達する一様な細胞集団ではなく、少なくとも価値と motivational salience の信号を伝達する 2 つの集団に分かれていることを示してきた。今回我々は、motivational salience を伝達する黒質緻密部背外側部のドーパミンニューロンが、認知機能に関わる信号の伝達にも関与していることを報告した。

ドーパミンニューロンの変性・消失が主な原因と考えられているパーキンソン病の患者では、運動機能障害や認知機能障害、意欲障害など様々な症状が見られる。しかし、このように多様な症状を、報酬機能の中核としてのドーパミンニューロンの働きだけで説明することは難しい。我々が行った研究は、特に、黒質緻密部の背外側部にあるドーパミンニューロンが、認知機能に関連した信号を伝達することを示唆している。また、この領域のドーパミンニューロンは、

パーキンソン病の初期の段階で脱落することが知られている。パーキンソン病の初期症状として mild cognitive impairment が報告されているが、この初期症状は、認知信号の伝達に関わる黒質緻密部背外側部のドーパミンニューロンが早期に脱落することによって説明できるのではないだろうか。

共同研究者

本研究の共同研究者は、京都大学霊長類研究所の高田昌彦教授である。最後に、本研究にご支援を賜りました上原記念生命科学財団に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Matsumoto, M. & Hikosaka, O. : Two types of dopamine neuron distinctly convey positive and negative motivational signals. *Nature*, **459** : 837-841, 2009.
- 2) Matsumoto, M. & Takada, M. : Distinct representations of cognitive and motivational signals in midbrain dopamine neurons. *Neuron*, **79** : 1011-1024, 2013.
- 3) Matsumoto, M. : Dopamine signals and physiological origin of cognitive dysfunction in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, **30** : 472-483, 2015.