

## 背側縫線核による報酬・嫌悪情報処理

中村 加枝, 林 和子, 中尾 和子

**要約:** セロトニンは、ドパミンと並んで我々の精神機能を支えている重要なモノアミン系神経伝達物質である。しかし、その具体的な機能、特に報酬と罰のいずれの情報処理を担っているのかさえ不明であった。行動課題を行っている動物の脳から個々の神経細胞の発火パターンを記録する単一神経細胞外記録は豊富な情報をもたらす。そこで我々は、報酬獲得行動および古典的条件付け課題を行っているマカサルにおいて、セロトニン細胞が多く分布する背側縫線核の単一神経細胞の発火を記録した。報酬を期待して行う眼球運動課題においては、背側縫線核細胞は、課題の遂行中その時々期待される報酬価値を刻一刻と持続的に表現していることがわかった。さらに、嫌悪刺激情報処理への関与を明らかにするため、報酬および嫌悪刺激が与えられる古典的条件付け課題における背側縫線核細胞の神経活動を記録した。その結果、持続的・短期間両方の発火パターンが観察された。持続的な反応で、まず、「罰が与えられるかもしれない」情動的なコンテキストを表現していた。さらに、条件刺激への反応など短期的な反応は、ドパミン細胞と同様、報酬の確率や予測の程度に従って変化したが、罰についてはそのような反応の変化は稀であった。以上より、背側縫線核細胞は、持続的な情動の区別と、異なる情動下での報酬獲得行動の制御に必要なイベントの価値情報の表現の両方に関与していると考えられた。

### 1. はじめに

セロトニンは、ドパミンと並んで我々の精神機能を支えている重要な神経伝達物質である。実際、抗うつ薬や抗不安薬を中心とした精神神経疾患の治療薬の多くがセロトニンに関与する。しかし、その具体的な作

用機序については驚くほどわかっていない。特に、セロトニンが報酬情報と嫌悪情報処理どちらに関与するのかさえ不明であった。

行動課題を行っている動物の脳から個々の神経細胞の発火パターンを記録する単一神経細胞外記録は豊富な情報をもたらす。実際、同じモノアミン系の神経伝達物質であるドパミンに関しては、中脳ドパミン細胞が、報酬や、報酬を予告する感覚刺激に短期間持続性 (phasic) の反応をし、その反応の強さは予測していた報酬と実際得た報酬の差 (報酬予測誤差) に相当することが示された。そこで我々は、報酬獲得行動および古典的条件付け課題を行っているマカサルにおいて、セロトニン細胞が多く分布する背側縫線核 (dorsal raphe nucleus: DRN) の単一神経細胞の発火を記録した。その結果、ドパミン細胞とは大きく異なる特徴的な報酬と嫌悪情報処理機構が明らかになったので紹介したい。

### 2. セロトニンと嫌悪情報処理

古くからセロトニンは嫌悪情報処理に関与しているとされ、多くの実験的証拠が報告された。直接的には、罰刺激によって DRN における c-Fos 発現・セロトニン上昇がみられた。また、セロトニンを増加または抑制すると、報酬効果 (摂食・歩行・性行動・place preference 等) が抑制または促進される (1)。この事実はセロトニンの効果が報酬効果と対極的である、すなわち間接的な嫌悪情報処理への関与を示唆している。セロトニン抑制による報酬促進効果はドパミン抑制によって減弱することから、その効果は、少なくとも一部はドパミンに依存している (2)。セロトニン抑制によって 75% のドパミン細胞の phasic な発火が増加す

キーワード: 背側縫線核, 霊長類, 条件付け, セロトニン, 嫌悪情報

関西医科大学 医学部 生理学第二講座 (〒573-1010 大阪府枚方市新町 2-5-1)

E-mail: nakamkae@hirakata.kmu.ac.jp 原稿受領日: 2016 年 10 月 4 日, 依頼原稿

Title: Appetitive and aversive information representation in neurons in the dorsal raphe nucleus

Author: Kae Nakamura, Kazuko Hayashi, Kazuko Nakao

ることから(3), セロトニン抑制による報酬効果は「ドパミン系を抑制しているセロトニンの作用を抑制する」ことによる脱抑制効果も含まれる。

### 3. セロトニンと報酬情報処理

持続的に反応を変化させる薬理学的操作が概してセロトニンの anti-reward effect を呈するのに対し, 行動課題遂行中の DRN ニューロン発火や, DRN の直接刺激・抑制の効果は, セロトニンの報酬情報処理への関与を示唆している。DRN ニューロンの発火の最大の特徴は, 視覚刺激や与えられた報酬に対しての数ミリ秒ほどの短時間の反応 (phasic response) だけでなく, 数秒にもわたる持続的な発火 (tonic response) が顕著なことである。サルの DRN の単一ニューロンの発火の計測によって, DRN ニューロンの発火は, 持続的にその時々の期待報酬量を反映していることが明らかになった。図1は, サルが報酬を得るため中心の注視点から右か左のターゲットへ眼球運動を行った際の DRN ニューロンの発火を示している。ここで, ターゲットの方向によって期待報酬量が報酬大か小 (ゼロ) 報酬であるとする, 中心を注視している間は, 期待報酬量は最大と最小の間の値だが, 報酬大のターゲットが呈示されたら期待量は最大, 報酬小のターゲットに対しては最小になる。このような刻一刻変化する期待報酬量に応じて DRN 細胞は持続的に発火強度を変化させた。一方, 同じ個体から記録したドパミ

ン細胞は, 報告されていた通り, 期待報酬量と得られた報酬の差である報酬予測誤差を phasic response により表現していた。

報酬期待に関与する DRN の tonic response は別稿の Miyazaki らのげっ歯類での記録でも報告された(4)。この課題ではラットは, 報酬を得るために鼻を反応の穴にしばらくの間入れ続ける必要がある。彼らの報告の重要な点は, DRN の tonic response が期待報酬量というより, 報酬を得るために「待つ」という要素を強調した点である。実際, tonic response の強さが十分でないと待つことをやめてしまった。さらに, 最近の Liu らの論文は, さらに, 報酬を得るためにより努力 (エフォート) を要する場合に DRN の発火が増強することを示している(5)。

### 4. 報酬情報処理と嫌悪情報処理の統合

以上, 二つの一見相反する知見から, DRN 細胞では報酬・嫌悪刺激両者の情報はどのように計算されているのかという疑問が生じる。一つの細胞で報酬と嫌悪情報が統合されているのか, 異なる細胞集団が報酬と嫌悪情報を計算しているのか。この疑問に答えるために, 我々はサルに視覚刺激を用いた条件付け課題を学習させた (図2a)。各試行において, まず timing cue (TC), 続いて視覚条件刺激が呈示され, 遅延の後, 無条件刺激が呈示される。重要な点は, 報酬であるジュースが異なる確率 (100%, 50%, 0%) で与えられる appetitive block と嫌悪刺激であるエアパフが異なる確率 (100%, 50%, 0%) で与えられる aversive block を完全に分けて行ったことである。このようなブロック形式で課題を行なうことによって「報酬が得られる可能性があるコンテキスト: appetitive block, 図2a左」「エアパフが来る可能性があるコンテキスト: aversive block, 図2a右」を作り出すことができる。この課題を行っているサルの背側縫線核ニューロンから記録を行ったところ, tonic, phasic な異なる時間スケールの情報表現が一つのニューロンに重畳して表現されることがわかった。

Tonic な神経細胞発火による情報は試行の間 (inter-trial interval: ITI) や TC 期間に見られた。この期間は appetitive block でも aversive block でも視覚刺激が同一であるので (ITI はスクリーンのみ, TC は白い円), 神経活動の違いは appetitive か aversive かという情動のコンテキストの違いによるものである。解析した細胞のうち半数近くがブロックによって異なる tonic activity を呈した。図2bのAの細胞では, ITI・TC 期間の発火は appetitive block のほうが aversive block よ

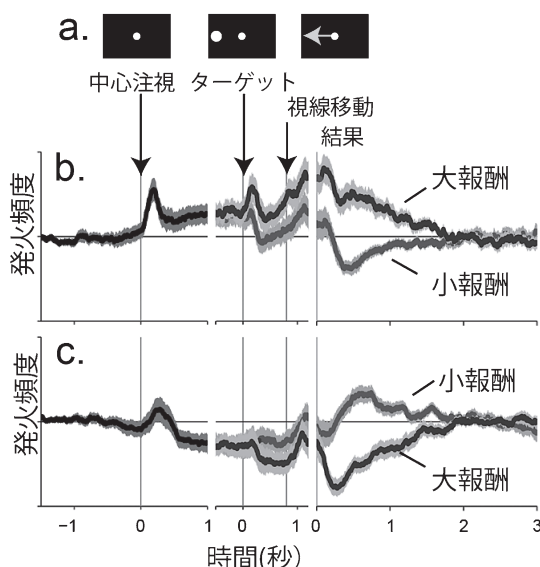


図1 背側縫線核ニューロンは報酬期待量を持続的に表現する  
a: 左右で報酬量が異なる記憶誘導性眼球運動課題。一方向 (例えば右) が常に大報酬, 他方 (例えば左) が常に小報酬と関連付けられるため, 各方向の報酬の期待値はあらかじめわかっている。b, c: 背側縫線核細胞の発火パターン。大報酬 (b) または小報酬 (c) に強く反応するもの, 同程度なものほぼ同数ずつの細胞が認められた。

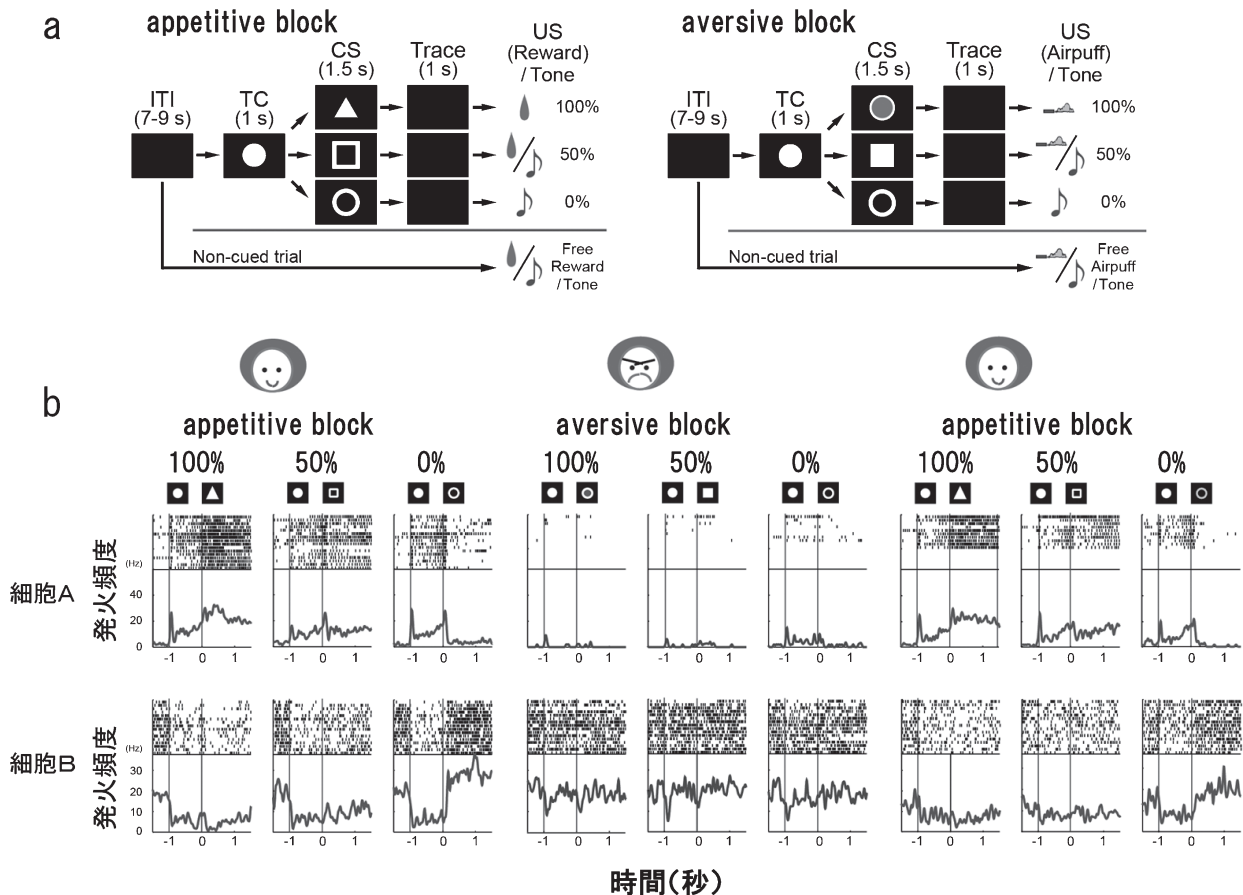


図2 背側縫線核ニューロンにおける報酬コンテキストと罰コンテキストの表現

a: 視覚刺激による古典的條件付け課題. ITL (inter-trial interval), 試行間, TC (timing cue) 期間, CS (conditioned stimulus), 条件刺激. b: tonic なブロックの価値と phasic な視覚刺激の価値の表現. 細胞 A では, ITL, TC 呈示期間での tonic な発火は appetitive block では増加, aversive block では低下が顕著である. 同時に, CS への反応は appetitive block でのみ報酬の確率に比例して段階的に変化している ( $100 > 50 > 0\%$ ). 細胞 B は, appetitive block では ITL, TC 呈示期間で tonic な発火の低下, aversive block では増加が顕著である. 同時に CS への反応は appetitive block でのみ報酬の確率に逆比例して変化している ( $100 < 50 < 0\%$ ).

りずっと強い. このようなタイプは解析した細胞の3分の一を占めた. 一方, 図2Bのように, aversive blockのほうがappetitive blockより発火率が高いものもあった. さらに, 課題を行っていないその細胞の基底状態からITL, TC期間の発火レベルへの変化を計算したところ, appetitive blockにより強く反応しているタイプ(図2bのAの細胞)は, aversive blockにおける発火抑制が主な原因であり, aversive blockにより強く反応しているタイプ(図2bのBの細胞)は, appetitiveよりaversive blockにより強く発火していることが主な原因であることがわかった. つまり, aversive blockへの tonic な発火が積極的に変化することによりappetitive blockに対して相対的に情動のコンテキストを分けていた.

DRNニューロンには条件刺激や無条件刺激へのphasicな応答もある. しかし, 無条件刺激(報酬やエアパフ)の確率による発火の変化はappetitive blockに圧倒的に多かった. 例えば, 図2bのA細胞では,

appetitive blockでは100%の条件刺激で最も強く, 0%の条件刺激に対しては抑制の応答が見られた. 図2bのB細胞では, appetitive blockでは100%の条件刺激で最も強く抑制, 0%の条件刺激に対しては興奮の応答が見られた. いずれの細胞もaversive blockでは条件刺激への反応ははっきりしなかった. このような報酬確率による条件刺激CSへの反応の変化は, appetitive blockでは半数近くの細胞に見られたが, aversive blockでは10%ほどしか見られなかった. 無条件刺激USへの反応の変化もappetitive blockでは65%の細胞に, aversive blockでは16%ほどしか見られなかった.

以上により, DRNにおける情報の流れが予測できる(図3). まず, その個体にとって不都合な(aversiveな)状況であるかを判断する. もしyesであれば, tonicな神経細胞の発火の変化がおきる. これは投射先でストレス感受性の制御や行動抑制に関与している可能性がある. 投射先は脳全体が考えられるが, 特に,



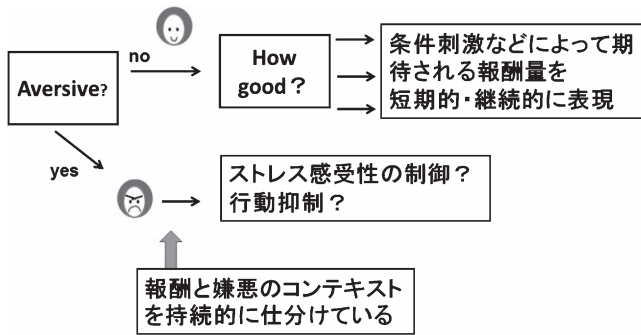


図3 背側縫線核における異なる時間スケールの情報処理機構（仮説）

行動発現や意思決定メカニズムである大脳皮質や大脳基底核，また，情動をコントロールする扁桃体や分界条床核が重要であろう。さらに，視覚刺激など詳細な刺激の価値の詳細は主に appetitive なコンテキストで表現される。ドパミンと異なり，短期的な価値表現のみならず，行動が続く間持続的にその時々価値を表現している。すなわち，一つの細胞が，報酬・嫌悪情報処理の両方に異なる時間スケールで関与しているのが DRN の情報処理の特徴であるといえる。

DRN への入力源は複数ある。今回見られた複数の時間スケールの情報はこれらの複数の入力の加算または積算した結果である可能性がある。特に腹内側前頭

葉(6) や扁桃体(7) では同様の行動課題において，DRN で見られた発火パターンと極めて似た発火パターンが観察されたことから，DRN でみられた情報の起源となっている可能性がある。

また，図 1bc，図 2b にみられるように，DRN には報酬や嫌悪刺激に対して正反対の反応をする細胞があることがわかった。DRN にはセロトニン細胞のみならず GABA やドパミン細胞も存在する。グルタミン酸とセロトニン両方が共存する細胞もある(8)。さらに，投射先も DRN の亜核によって異なる(9)。現在発展を遂げている遺伝子工学的手法によって，細胞の化学的性質・投射経路特異的に興奮・抑制してセロトニン機能をさらに明らかにする研究が飛躍的に増えることが期待される。

著者の利益相反：開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) Fletcher PJ. Psychopharmacology (Berl). 1996;126:62-69.
- 2) Liu ZH, et al. Eur J Neurosci. 2007;25:735-743.
- 3) Prisco S, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1994;271:83-90.
- 4) Miyazaki K, et al. J Neurosci. 2011;31:469-479.
- 5) Liu Z, et al. Neuron. 2014;81:1360-1374.
- 6) Monosov IE, et al. J Neurosci. 2012;32:10318-10330.
- 7) Morrison SE, et al. J Neurosci. 2009;29:11471-11483.
- 8) Hioki H, et al. J Comp Neurol. 2010;518:668-686.
- 9) Hale MW, et al. Cell Mol Neurobiol. 2012;32:695-708.