解 説

恐怖情動にかかわるカテコールアミン神経の多様性

植 松 朗

東京大学国際高等研究所 ニューロインテリジェンス国際研究機構 (IRC�)*

The Function Diversity of Catecholaminergic Neurons in fear Memory Regulation

Akira Uematsu

International Research Center for Neurointelligence (IRC�), The University of Tokyo*

概要

恐怖記憶の形成やその消去においては扁桃体や前頭前野が重要であることが知られている。これらの神経核においてはアドレナリン受容体やドーパミン受容体が恐怖や消去の記憶に重要であることが示されているものの、脳のノルアドレナリン神経やドーパミン神経がどのようにして恐怖記憶や消去において時空間的に機能しているかは解明されていなかった。そこで、本稿では最近の研究により明らかになってきたノルアドレナリン神経とドーパミン神経が恐怖情動を制御する機構に関する知見を紹介する。

1. は じ め に

恐怖体験を記憶することはその後の危険予知につながるため、動物にとって必要な脳機能の一部である。一方で、恐怖記憶が不要な環境においては恐怖の記憶を弱める学習をすることにより、動物は新たな状況に適応する。前者の学習を恐怖条件づけ、後者を消去と呼び、げっ歯類などの動物モデルを使用することによってこれら学習の神経回路について多くの研究がされてきている。これまでの研究から、恐怖条件づけ学習では扁桃体が、また消去学習では腹内側前頭前野が重要であることが明らかになっている^{1,2)}。扁桃体や内側前頭前野においては様々な神経入力やニューロモジュレーターが関わることによって恐怖や消去の記憶形成や維持が行われている。その中でカテコールアミンと呼ばれるドーパミンやノルアドレナリンに結合する種々の受容体の役割について、薬理学的実験により解明されてきている³⁻⁵⁾。しかしながら、投射元となるドーパミン神経やノルアドレナリン神経の恐怖条件づけや消去における役割は近年まで明らかにされていなかった。以下では、筆者がこれまでに行った研究により明らかとなった脳ノルアドレナリン神経やドーパミン神経の恐怖記憶に関する役割について、時空間特異性やそれぞれの多様性について説明する。

2. 恐怖条件づけと消去におけるノルアドレナリン神経の時間特異的な役割

脳内のノルアドレナリンは、橋にある青斑核のノルアドレナリン神経から主に分泌されることが知られている。青斑核に存在する神経細胞はほとんどがノルアドレナリン神経であり、半球あたりヒトでは約2万個、げっ歯類では約1,500個の神経細胞がクラスターを作っている。このノルアドレナリン神経一つ一つが脳の様々な領域に様に分布し、電気ショックなどの外部刺激に対して様な反応を示すと考えられていた⁶⁻⁸⁾。青斑核ノルアドレナリン神経は不安や睡眠をはじめとする様々な脳機能と関係していることが示されているものの⁹⁾、恐怖条件づけ学習と消去における青斑核ノルアドレナリン神経の機能は明らかになっていなかった。そこで最初に、青斑核ノルアドレナリン神経は恐怖条件づけと消去における役割について光遺伝学を用いて明らかにすることを目的とした。動物には Tyrosine hydroxylase-Cre (Th-Cre) というカテコールアミン神経細胞に Cre リコンビナーゼを発現している遺伝子改変ラットを使用した¹⁰⁾。光遺伝学的操作を行うため、Creを発現する細胞特異的に ArchT (ArchT) を発現させるアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを青斑核に投与し、青斑核上部に光ファイバーを留置した。手術に関しては、ラットの青斑核上部は横静脈洞が走っているため、これを避けるために投与や留置

* 〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

図1 青斑核ノルアドレナリン神経の恐怖と消去における役割 (文献11)より改変)

手術は角度をつけて行った。AAV については開発されたのを含めて多くの血清型が存在し、血清型によって感染能が異なることが知られている。筆者がいくつかの AAV 血清型を TH-Cre ラットの青斑核で試したところ、AAV2/9 が効率よく遺伝子導入できることが明らかとなったため、これを用いることとした。余談ではあるが、筆者は様々な AAV コンストラクトをラットの青斑核ノルアドレナリン神経に投与しているが全てがうまく発現するわけではなかった。例えばカルシウムイメージングに使用する GCaMP (もしくは G-CaMP) があるが、様々なコンストラクトを AAV2/9 にて投与してみたがラット青斑核では発現が確認できなかった。他領域の神経細胞では発現する AAV であることは確認していたため、ラット青斑核ノルアドレナリン神経には AAV の発現様式が他の神経とは異なる機構が存在することが考えられる。話を実験に戻すと、動物は AAV 投与してから3週間後に行動実験に供試した。恐怖条件づけでは、条件づけ前には恐怖を誘発しないニュートラルな音 (conditioned stimulus: CS) をラットに提示した後に、恐怖体験として電気ショック (unconditioned stimulus: US) を与える訓練を行った。次の日に5回の CS のみを提示した。消去においては恐怖条件づけの次の日に22回の CS を提示することで行い、さらにその翌日に5回の CS を提示して消去学習の長期記憶を観察した。ArchT は光感受性のプロトンポンプで、530 nm 付近の光を照射する間に神経活動を抑制できる。恐怖条件づけや消去における青

斑核ノルアドレナリン神経の時間特異的な役割を検討するため、図1に示すように様々なタイミングで神経活動の抑制を行った¹¹⁾。恐怖条件づけ時の CS 提示時のみ青斑核にレーザーを照射して神経活動を抑制したところ、次の日の CS に対するすくみ反応ではコントロール群と比べて差は見られなかった。次に、恐怖条件づけの US 提示時のみ光を照射すると、翌日のすくみ反応がコントロール群と比べて有意に減少した。どちらの条件でも恐怖条件づけ中の CS に対するすくみ反応には変化は見られなかった。以上のことから、恐怖条件づけにおいては US が来る間の青斑核ノルアドレナリン神経活動が恐怖記憶形成に重要であることが明らかとなった。

次に消去学習において、CS 提示間のみレーザーを照射し青斑核ノルアドレナリン神経活動を抑制したところ、消去中の CS に対するすくみ反応はコントロール群とは変化がなかったものの、翌日の CS に対するすくみ反応がコントロール群と比べて有意に高かった。一方で、条件づけ時に US が来ていた時間にレーザーを照射したところ、消去中も次の日も CS に対するすくみ反応はコントロール群とは変化がなかった。このことから、消去時においては CS に対する青斑核ノルアドレナリン神経の活動が消去の長期記憶形成に必要であることが示唆された。

図2 青斑核ノルアドレナリン神経の不均一な CS 応答と均一な US 応答 (文献 11) より改変)

3. 恐怖条件づけと消去におけるノルアドレナリン神経の応答

次にラットの青斑核に電極を留置することでノルアドレナリン神経の活動を電気生理学的に測定した。青斑核はほとんどがノルアドレナリン神経であるため、実験後の組織切片において電極の位置を確かめ、青斑核にあった場合にはノルアドレナリン神経より記録できていると仮定している。またこの方法に加えて、光遺伝学によるノルアドレナリン神経同定も行った。この方法では、前述した Th-Cre ラットの ArchT を発現させる AAV を青斑核に投与し、青斑核に光ファイバーと電極のバンドルを留置した。光を当てることによりその間において神経活動が抑えられるものをノルアドレナリン神経と仮定している。通常は光活性の手法を用いて光と共に発火するものを目的とする神経細胞として同定するが、このラットにおいては当初ウィルスによる ChR2 の発現が見られなかったのとほとんどの青斑核神経がノルアドレナリンであるという理由から ArchT による抑制を行った。このような手法を用いて神経細胞を同定した後、自由行動下のもとで神経活動を記録しながら恐怖条件づけと消去という一連の行動実験を行った。その結果、電気ショックに対してはほとんどのノルアドレナリン神経細胞が強い応答を示すことが明らかとなった。一方で、恐怖条件づけ

後にすくみ反応が高いときには、記録した細胞のうち一部の神経細胞群のみが CS に対して応答した (恐怖細胞)。そして、消去学習が進んだときには、すくみ反応が高いときに反応したものとは異なる神経細胞群が CS に対して応答を示した (消去細胞)。また、消去中においては恐怖条件づけ時に US が来ていたはずの時間において反応する神経はほとんど見られなかった (図 2)。以上のことから、ショックという強い侵害刺激に対してはほとんどのノルアドレナリン神経が同様の反応を示すものの、学習後の恐怖を想起する刺激に対してノルアドレナリン神経は一樣の反応を示すわけではなく、状況により異なる細胞が応答することが明らかとなった。

4. 恐怖情動における投射先特異的なノルアドレナリン神経の機能

上記で述べたように、ノルアドレナリンは扁桃体基底外側核では恐怖条件づけに関与し、内側前頭前野では消去に関与していることが知られている。そこで、3 章で得られた CS に対する異なる神経活動は投射先によって異なるのではないかという仮説をたてた。青斑核において投射先により異なる細胞群があるかを検証するため、扁桃体基底外側核と内側前頭前野に異なる色素の逆行性蛍光標識 (神経軸索より取り込まれて細胞体に運ばれる色素) を投与し、青斑核の神経細胞を anti TH 抗体

図3 投射群により異なる青斑核ノルアドレナリン神経の役割 (一部文献 11) より改変)

にて免疫染色して蛍光観察を行った。すると、扁桃体投射と前頭前野投射のそれぞれはほとんどが重なることなく独立しているノルアドレナリン細胞群であることが明らかとなった。また青斑核において各投射群に特定の分布パターンは見られずお互いに混在していた(図3)。これは一つの青斑核ノルアドレナリン神経が脳の様々な脳領域に均一に投射しているという従来の考えとは異なっている。そこで、扁桃体投射ノルアドレナリン神経群と前頭前野投射ノルアドレナリン神経群の他の脳部位への投射について、多領域に様に投射しているのかそれとも選択的な脳部位への投射があるかを検討した。方法としては逆行性に運ばれる犬アデノウイルス(canine adenovirus: CAV)を扁桃体基底外側核もしくは腹内側前頭前野に投与し、青斑核にはCre特異的に synaptophysin-mCherry を発現させる AAV を投与した。Synaptophysin は神経伝達物質放出に関係しているタンパク質でシナプス終末に多く存在する

タンパク質であり、蛍光タンパクにて標識することで様々な脳部位における軸索末端を定量した。この逆行性 CAV-Cre と Cre 特異的 synaptophysin-mCherry によって標識される青斑核周囲の細胞を観察したところ、青斑核ノルアドレナリン神経に局限していた。またノルアドレナリン神経終末の synaptophysin で標識される部分は小さな点状であり、通常のセクションを直に観察すると S/N 比が余りよくないことがあった。そこで、S/N 比を上げて観察するために anti-mCherry 抗体と赤色蛍光の二次抗体による免疫染色を行った。その結果、扁桃体投射群も前頭前野投射群も脳の様々な部位に軸索末端が認められたものの、それぞれの投射群間で比較をすると扁桃体投射群は扁桃体基底外側核や中心核や内側核といった扁桃体全体に多く軸索末端が確認され、一方で前頭前野投射群は腹側部にも背側部の内側前頭前野にも多く軸索末端があることが明らかとなった。以上のことから、扁桃体もしくは前頭

前野投射群はどちらも様々な脳領域に広く投射しているものの、選択的に多く投射している部位があることが明らかとなった。

次に、上記で用いた逆行性色素による扁桃体と前頭前野投射群を標識した後に、1) 恐怖条件づけ、2) 恐怖条件づけ翌日に5回CS提示、3) 恐怖条件づけ翌日に22回CS提示するそれぞれの群を作製した。青斑核を神経活動マーカーである anti c-Fos 抗体にて染色し、それぞれの投射神経群について c-Fos 陽性細胞を定量した。その結果、恐怖条件づけ後では扁桃体投射群も前頭前野投射群も同等の c-Fos 陽性細胞の比率を示した。次に、5回提示し恐怖想起させた動物においては扁桃体投射神経群内で c-Fos 陽性細胞が内側前頭前野投射群に比べて有意に多くなった。一方で、22回提示した動物においては内側前頭前野投射群での c-Fos 陽性細胞が有意に多くなることが明らかとなった。神経細胞における c-Fos の発現は時間分解能に乏しいため、どの時点でこれらの細胞が反応しているかは定かではないが、これらの結果は電気生理学実験で見られた恐怖細胞と消去細胞の活動との関係性を反映しているものであることが示唆された。

次に、扁桃体投射神経群と前頭前野投射神経群の機能を明らかにするために光遺伝学による実験を行った。扁桃体もしくは内側前頭前野に逆行性に輸送されるリコンビナント Rabies virus を投与し、青斑核上部に光ファイバーを留置した。この Rabies virus はウイルス複製因子を除いた代わりに ArchT 配列を挿入している。そのため、投与部位に投射する神経細胞の軸索より逆行性に輸送され細胞体に ArchT を発現させる（複製因子がないためさらにシナプスを越えることはない）。Rabies virus をそれぞれの脳部位に投与した結果、青斑核周囲では ArchT を発現する細胞はノルアドレナリン神経に局限されていた。恐怖条件づけ時にはUS時のみレーザーを照射したところ、扁桃体投射群は翌日のすくみ反応がコントロール群と比べて有意に減少した。一方で前頭前野投射群では変化は見られなかった。次に、消去のCS時にレーザーを照射したところ、扁桃体投射群は翌日のすくみ反応がコントロール群と比べて有意に減少した一方で、前頭前野投射群は消去中とその翌日のすくみ反応がコントロール群に比べて有意に高かった。これらの活動抑制実験の結果から、恐怖記憶形成には扁桃体投射ノルアドレナリン神経群が重要であること、消去においては扁桃体投射群が抗消去を担う一方で内側前頭前野投射群は消去促進という真逆の役割を担うことが明らかとなった。これに関連して、人工的に神経活動を活性化した場合の効果について

の検証を次に行った。上記と同様に Rabies-ChR2 を用いてみたところ青斑核では発現が確認できなかった。その代わりとして、CAV-Cre を扁桃体基底外側核もしくは腹内側前頭前野に投与し、Cre 特異的に ChR2 を発現する AAV を青斑核に投与して実験を行った。ちなみに、3章の電気生理の部分では Th-Cre ラットにおいて発現する ChR2 がなかったと述べたが、ここでは多くのコンストラクトを試したのち AzamiGreen をつけた ChR2 であればラットの青斑核で発現が確認できたため使用している。この動物を用いて恐怖条件づけ中において青斑核上部に留置した光ファイバーにより青色レーザーを 20 Hz で電気ショックの代わりに照射してみたところ、扁桃体投射群も前頭前野投射群もCSに対するすくみ反応は上昇しなかった。次に、通常より弱い電気ショックを与えて条件づけをする系にて、電気ショック中に青色光を照射したところ、扁桃体投射群では次の日のCSに対するすくみ反応が有意に増加した一方で、前頭前野投射群では変化は見られなかった。このことから扁桃体に投射するノルアドレナリン神経は単体ではショックの代わりになるものではないものの、恐怖記憶の形成において弱いショックによる学習を増強する効果があることが明らかとなった。同様に消去中のCS提示時に青色光を照射すると、扁桃体投射群では消去中も次の日もCSに対するすくみ反応にはコントロール群と差は見られなかった。前頭前野投射群においては、消去中は変化がないものの、次の日のCSに対するすくみ反応が上昇することが明らかとなった。この結果は、前頭前野におけるノルアドレナリンが逆U字形の効果を持つことを示唆している。実際に Arnsten は前頭前皮質におけるノルアドレナリンは多い場合はストレスを、少ない場合は疲労を感じる状態となり、適切な機能を発揮できなくなるということを生理学実験から提唱している⁹⁾。このモデルに従い、ChR2 による刺激結果は過剰なノルアドレナリン放出によるストレス状態を反映している可能性があり、過剰なノルアドレナリンが親和性の低い alpha1 アドレナリン受容体に結合してしまったため適切な反応ができなくなるという仮説を立てた。これを検証するため、プラゾシンという alpha1 受容体阻害薬を用いる実験を行った。前頭前野投射するノルアドレナリン神経群において ChR2 を発現させた動物の腹内側前頭前野にカニューレを留置した。消去の30分前にプラゾシンもしくはコントロールとして溶媒を前頭前野に微小投与した後に消去のCS中に青色レーザーを照射した。その結果、プラゾシン投与群はコントロール投与群に比べて次の日のCSに対するすくみ反応が有意に

減少した。このことから仮説のとおり、前頭前野における過剰なノルアドレナリンは $\alpha 1$ アドレナリン受容体を通して消去を阻害することが明らかとなった。

以上をまとめると、青斑核ノルアドレナリン神経は扁桃体と前頭前野という投射部位によって分かれる2つの神経群があることを発見した。各神経群は多くの脳領域に投射するが、なかでも多く分布する脳領域があった。扁桃体投射群は恐怖の学習や恐怖反応が高い場合に恐怖記憶を保持するのに重要であること、前頭前野投射群は消去中に適度に活動することが消去記憶の保持に重要であることが明らかとなった (図 3)。

5. 消去におけるドーパミン神経の時間特異的な役割

脳内のドーパミン神経は A8-16 の神経核に存在することが定義されているが、なかでも主に腹側被蓋野 (ventral tegmental area: VTA) が有名である。解剖学的には VTA ドーパミン神経は投射部位によっていくつかの神経群に分かれることがわかっており、VTA 内において特定の分布パターンを示すことが明らかとなっている^{12, 13)}。VTA ドーパミン神経の機能としては快の感情や学習に関係することが古くから考えられてきている。さらにドーパミン神経は報酬との予測誤差を計算していることが知られている^{14, 15)}。例えば、予想する報酬よりも予想しなかった報酬を受け取るときに、ドーパミン神経はより反応する。一方で、予想していた報酬が来ないとき、ドーパミン神経の反応は下がることを示されている。恐怖の消去においては条件づけによって予測されるようになる嫌悪刺激が来ないという予測誤差があると考えられ、実際に予想する嫌悪刺激が来なくなるときに側坐核という VTA ドーパミン神経が多く投射する部位における細胞外ドーパミン量が増加することが示されている^{16, 17)}。しかしながら、恐怖記憶の消去においてこのドーパミンシグナルの重要性については解明されていなかった。そこで、VTA ドーパミン神経の消去における役割について光遺伝学を用いて明らかにすることを目的とした。光遺伝学的操作を行うため、Cre を発現する細胞特異的に ArchT を発現させる AAV ベクターを Th-Cre ラットの VTA に投与し、VTA 上部に光ファイバーを留置した。Th-Cre マウスにおいては VTA や周囲のドーパミン細胞以外の細胞にも Cre が発現することが示されており、VTA ドーパミン神経のみを Th-Cre マウスで標的とすることは困難であることが示されている^{18, 19)}。このため、Th-Cre ラットにおける ArchT の発現が VTA ドーパミン細胞に特異的であるかどうかを免疫染色にて検証した。多くの ArchT 発現細胞が

Th 陽性細胞であり、Th-Cre ラットにおける Cre 発現細胞は VTA ドーパミン細胞の特異性が高いことが確認できた。AAV ベクターの投与位置などによる可能性はあるものの、以下は Th-Cre ラットによる標的はドーパミン神経特異性が高いという結果を踏まえて行動実験を行った。恐怖条件づけを行った後に消去において、CS 提示間のみレーザーを照射し VTA ドーパミン神経活動を抑制したところ、消去中も翌日も CS に対するすくみ反応はコントロール群とは変化がなかった。一方で、条件づけ時に US が来ていた時間にレーザーを照射したところ、消去中の後半と次の日において CS に対するすくみ反応がコントロール群よりも高くなった。扁桃体基底外側核や腹内側前頭前野の神経では MAP キナーゼのリン酸化が通常の消去では起こることが知られている。そこで MAP キナーゼのリン酸化を免疫染色により定量化したところ、US が来ていた時間に VTA ドーパミン神経を抑制した群ではリン酸化 MAP キナーゼの細胞数が減少することが明らかとなった。またドーパミン神経の ArchT による抑制が負の情動に作用して条件づけのようにすくみ反応が増えている可能性についても検討したが、恐怖条件づけをせずに CS 提示と ArchT 抑制をしてもすくみ反応は増加しなかった。これらのことから、条件づけ時にショックが来ていた時間における VTA ドーパミン神経の予測誤差反応が消去に必要であることが示唆された。

6. 消去における投射先特異的なドーパミン神経の機能

上記で述べたように VTA ドーパミン神経は投射先によって異なるクラスターを持っている。そこで、これらの投射特異的な神経群が消去においてどのような役割を持っているか検討を行った。Th-Cre ラットの VTA に AAV ベクターにより ArchT を発現させ、扁桃体基底外側核・腹内側前頭前野・内側側坐核のいずれかに光ファイバーを留置した。消去中において恐怖条件づけ時にショックが来ていた時間にレーザーを照射したが、扁桃体群では変化は見られなかった。前頭前野群においては消去翌日のすくみ反応がコントロールよりも低下した。一方で側坐核群では消去翌日のすくみ反応がコントロールよりも高くなった。次に、これらの光遺伝学操作においてドーパミン放出がドーパミン神経軸索における ArchT の活性化により抑制できているかを確認するために、高速電位走査サイクリックボルタンメトリーによって細胞外ドーパミン量を測定しながら光遺伝学操作を行った。この実験において

図4 投射群により異なる青斑核ノルアドレナリン神経の役割 (一部文献 16, 20) より改変)

はドーパミンを測定しやすい側坐核を標的として電極と光ファイバーを挿入した。内側前脳束を電極で刺激すると側坐核でのドーパミン放出を起こすことが知られているため、この部位を電気刺激しながら側坐核のVTAドーパミン神経軸索をレーザーにて抑制した。光照射中においては内側前脳束の刺激によるドーパミン量が減少したことから、側坐核のドーパミン神経軸索におけるArchT活性化によりドーパミン放出を抑制できることが確認できた。以上の結果から、ショックの予測誤差時間において腹内側前頭前野への投射群では消去を阻害、側坐核投射群では消去を促進する活動があることが示唆された。先行研究において側坐核は内側シエルとコアで分けてドーパミン量測定が行われており、内側シエル部においてショックの予測誤差でドーパミン量が上がることが示されている。そこで、側坐核に焦点をあてて、VTA投射を分けられないか検討を行った。側坐核のシエルとコアは近傍する領域であるために、それぞれのドーパミン軸索を局限して光操作を行うのはレーザー光の漏れがあるために困難である。そこで、VTAにおける内側シエルもしくはコア投射神経を光操作することとした。側坐核コアと内側シエルに逆行性トレーサーを投与したところ、VTAにおいてそれぞれ異なるドーパミン神経群が標識され

た。しかしながら、VTAドーパミン神経以外の神経にも逆行性マーカーにより標識された細胞があり、すでに報告されているような側坐核へと投射する抑制性神経などである可能性が考えられた。つまり、青斑核のときと同様にCAV-CreとCre特異的AAVを使用しても側坐核シエルもしくはコアへ投射するVTAドーパミン神経を特異的に標識できないと考えられる。そこでCAV-Flex-FlpoをTh-Creラットの側坐核シエルもしくはコアに投与し、Flpo特異的AAVをVTAに投与することで投射部位かつドーパミン神経特異的にArchTを発現させた。この方法を用いて消去中におけるショックの予測誤差時間に光操作を行うと、コア投射群ではコントロールとの間に差は見られなかった。一方で、内側シエル投射群を抑制すると翌日のCSに対するすくみ反応が上昇することが明らかとなった。以上の結果から、側坐核に投射する細胞内にも違いがあることがあり、内側シエルに投射するVTAドーパミン神経が消去の記憶を保持するのに重要であることが明らかとなった(図4)²⁰⁾。

7. ま と め

本稿では、恐怖記憶の学習やその消去において機能するカテコールアミンの神経機構について述べた。青

斑核ノルアドレナリン神経の多様性については紹介したものを含めて近年いろいろな角度から検討されている。具体的には、青斑核ノルアドレナリン神経は限られた脳部位に投射する神経の集まりであることや大規模記録したノルアドレナリン神経間では刺激に対する発火パターンが異なることが示されてきており^{21,22)}、目的とする脳部位へ独立してノルアドレナリンのシグナルを送る機構が青斑核にはあるように思われる。一方で、青斑核ノルアドレナリン神経については類似した投射パターンをもつ神経群があることが示されていたり⁸⁾、侵害刺激に対してはほとんどのノルアドレナリン神経が応答したりすることから、類似の機能を持つ脳領域や脳状態を一定の方向に規定するために一斉にノルアドレナリンシグナルを送るような機構も備えているように考えられる。このように状況に応じてシグナルを変える神経機構が青斑核ノルアドレナリン神経にはあると考えられ、この機構の解明は今後取り組むべき検討課題であろう。ノルアドレナリン神経とは異なり、ドーパミン神経においてはショックの予測誤差による活動が消去の記憶に重要であることを述べた。実際に、消去のショックがこないときに活動が上昇する VTA ドーパミン神経が 25%程度あることが近年の研究で示されている²³⁾。これらが側坐核内側シェルに投射するものであるか定かではないが、側坐核や前頭前野といった投射群特異的なドーパミン神経応答や罰と報酬予測誤差との関係性がどのようになっているかなど興味深い点である。また、近年の研究ではドーパミン神経の細胞体と軸索における活動は異なることが示唆されており²⁴⁾、ノルアドレナリン神経も含めて細胞体と軸索の活動の違いについて注意しておく必要があらう。神経科学の世界では観察技術が日進月歩で発展しており、モノアミンのセンサーなど色々な計測が可能になってきている。こういった手法の発達とともに、今後もカテコールアミン神経機構における多くの謎が解明されていくことを期待する。

参 考 文 献

- 1) LeDoux, J.E. (2000): Emotion circuits in the brain, *Annu. Rev. Neurosci.*, Vol.23, pp.55–184.
- 2) Herry, C., Johansen, J.P. (2014): Encoding of fear learning and memory in distributed neuronal circuits, *Nat. Neurosci.*, Vol.17, pp.1644–1654.
- 3) Bush, D.E., et al. (2010): Beta-adrenergic receptors in the lateral nucleus of the amygdala contribute to the acquisition but not the consolidation of auditory fear conditioning, *Front. Behav. Neurosci.*, Vol.4, p.154.
- 4) Johansen, J.P., et al. (2014): Hebbian and neuromodulatory mechanisms interact to trigger associative memory formation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol.111, pp.E5584–E5592.
- 5) Mueller, D., Porter, J.T., Quirk, G.J. (2008): Noradrenergic signaling in infralimbic cortex increases cell excitability and strengthens memory for fear extinction, *J. Neurosci.*, Vol.28, pp.369–375.
- 6) Sara, S.J., Bouret, S. (2012): Orienting and reorienting: the locus coeruleus mediates cognition through arousal, *Neuron*, Vol.76, pp.130–141.
- 7) Aston-Jones, G., Cohen, J.D. (2005): An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance, *Annu. Rev. Neurosci.*, Vol.28, pp.403–450.
- 8) Schwarz, L.A., et al. (2015): Viral-genetic tracing of the input-output organization of a central noradrenaline circuit, *Nature*, Vol.524, pp.88–92.
- 9) Arnsten, A.F. (2009): Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function, *Nat. Rev. Neurosci.*, Vol.10, pp.410–422.
- 10) Witten, B. I., Steinberg, E. E., Lee, Y. S., Davidson, J. T., Zalocusky, A. K., Brodsky, M., Yizhar, O., Cho, L. S., Gong, S., Ramakrishnan, C., Stuber, D. G., Tye, M. K., Janak, H. P., Deisseroth, K. (2011): Recombinase-driver rat lines: Tools, techniques, and optogenetic application to dopamine-mediated reinforcement, *Neuron*, Vol.72, pp.721–733.
- 11) Uematsu, A., Tan, B.Z., Johansen, J.P. (2015): Projection specificity in heterogeneous locus coeruleus cell populations: implications for learning and memory, *Learn. Mem.*, Vol.22, pp.444–451.
- 12) Fields, H. L., Hjelmstad, G. O., Margolis, E. B., Nicola, S. M. (2007): Ventral tegmental area neurons in learned appetitive behavior and positive reinforcement, *Annu. Rev. Neurosci.*, Vol.30, pp.289–316.
- 13) Lammel, S., Lim, B. K., Malenka, R. C. (2014): Reward and aversion in a heterogeneous midbrain dopamine system, *Neuropharmacology*, Vol.76, pp.351–359.
- 14) Schultz, W., Dayan, P., Montague, P. R. (1997): A neural substrate of prediction and reward, *Science*, Vol.275, pp.1593–1599.
- 15) Keiflin, R., Janak, P. H. (2015): Dopamine

- prediction errors in reward learning and addiction: from theory to neural circuitry, *Neuron*, Vol.88, pp.247–263.
- 16) Brischoux, F., Chakraborty, S., Brierley, D. I., Ungless, M. A. (2009): Phasic excitation of dopamine neurons in ventral VTA by noxious stimuli, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, Vol.106, pp.4894–4899.
 - 17) de Jong, J. W., Afjei, S. A., Pollak Dorocic, I., et al. (2019): A neural circuit mechanism for encoding aversive stimuli in the mesolimbic dopamine system, *Neuron*, Vol.101, pp.133–151.
 - 18) Lammel, S., Steinberg, E. E., Földy, C., Wall, N. R., Beier, K., Luo, L., Malenka, R. C. (2015): Diversity of transgenic mouse models for selective targeting of midbrain dopamine neurons, *Neuron*, Vol.85, pp.429–438.
 - 19) Stuber, G. D., Stamatakis, A. M., Kantak P. A. (2015): Considerations when using cre-driver rodent lines for studying ventral tegmental area circuitry, *Neuron*, Vol.85, pp.439–445.
 - 20) Luo, R., Uematsu, A., Weitemier, A., Aquili, L., Koivumaa, J., McHugh, T.J., Johansen, J. P. (2018): A dopaminergic switch for fear to safety transitions, *Nat. Commun.*, Vol.9, p.2483.
 - 21) Kebschull, J. M., et al. (2016): High-throughput mapping of single-neuron projections by sequencing of barcoded RNA, *Neuron*, Vol.91, pp.975–987.
 - 22) Totah, N. K., Neves, R. M., Panzeri, S., Logothetis, N. K., Eschenko, O. (2018): The locus coeruleus is a complex and differentiated neuromodulatory system, *Neuron*, Vol.99, pp.1055–1068.e1056.
 - 23) Salinas-Hernández, X. I., Vogel, P., Betz, S., Kalisch, R., Sigurdsson, T., Duvarci, S. (2018): Dopamine neurons drive fear extinction learning by signaling the omission of expected aversive outcomes, *Elife*, Vol.7, e38818.
 - 24) Mohebi, A., Pettibone, J. R., Hamid, A. A., et al. (2019): Dissociable dopamine dynamics for learning and motivation, *Nature*, Vol.570, pp.65–70.