報酬系ドーパミン細胞群のシナプス活性が創る記憶中枢の意思決定プロセス

Synaptic Activity of Reward-System Dopaminergic Neurons Shapes Decision-Making Processes in Memory Centers

（日本神経科学学会推薦）

代表研究者　　秋田大学　山方　恒宏　　Akita University　Nobuhiro YAMAGATA

Dopamine neurons play essential roles in reward learning and motivational control, yet their contribution to memory-guided decision-making remains unclear. Using a *Drosophila* olfactory appetitive learning paradigm, this study examined how reward-related dopaminergic neurons regulate odor representations in the mushroom body, the memory center of the fly brain. We focused on Kenyon cell presynaptic activity during responses to the rewarded odor (CS+), the unrewarded odor (CS−), and their mixture, which mimics a competitive choice situation. After paired odor–reward learning, Kenyon cell responses to the CS+ were reduced, whereas responses to the odor mixture showed an intermediate magnitude between the CS+ and CS− responses. Spatial pattern analysis further revealed that, after learning, mixture-evoked activity became more correlated with the component odor representations than in unpaired controls. These results suggest that the mixture is represented based on learned odor components in the mushroom body. We further found that knockdown of the nicotinic acetylcholine receptor subunit Dα1 in PAM dopaminergic neurons reduced the initial component of mixture responses and enhanced off-responses in Kenyon cells. These findings indicate that Dα1-dependent odor responses in reward neurons regulate the strength and temporal structure of mixture representations, thereby supporting memory-guided odor choice behavior.

研究目的

ドーパミンは、生命活動に加え、情動、意欲、思考などの心的機能にも重要な役割を担う。中枢神経系のドーパミン細胞は報酬によって活性化し、報酬を得るための学習やモチベーションの調節に関与することが知られている（Bromberg-Martin et al., 2010)。こうした報酬系としての働きは、哺乳類だけでなく節足動物や軟体動物にも広く見られ、進化的に保存された行動原理の脳基盤と考えられる（Brembs et al., 2002; Barron et al., 2010)。一方、薬物依存症や強迫性障害など、ドーパミン神経系の異常を伴う精神疾患では合理的な判断が損なわれることがあり、報酬処理にとどまらないドーパミン細胞の機能も示唆される。しかし、意思決定においてドーパミン細胞がどのように働くのかは、なお十分に解明されていない。

匂いとショ糖報酬を用いたショウジョウバエの嗅覚連合学習系では、学習能力、報酬処理、記憶に基づく刺激弁別、意思決定に関わる神経過程を解析できる。この系では、匂い情報と報酬情報が連合中枢であるキノコ体で統合され、記憶は主にケニオン細胞のプレシナプス部に形成される。申請者の研究グループはこれまでに、学習の起点となる報酬系ドーパミン神経群を同定し（Liu et al., 2012)、その機能分化や価値評価を支える分子・神経回路基盤を明らかにしてきた（Yamagata et al., 2015; 2016; 2022)。また近年、報酬系細胞群がショ糖報酬だけでなく匂い情報も処理すること（Yamagata et al., 2021）に着目し、そのシナプス匂い応答がニコチン性アセチルコリン受容体により制御されることを見出した（Yamagata et al., 未発表)。さらに、報酬系細胞群で同受容体の発現を阻害すると、学習依存的な匂い選択行動が損なわれることも明らかにした。

ケニオン細胞では、匂い表象とそれに伴う神経伝達が記憶読み出しの中心過程を担う（Heisenberg, 2003)。また、報酬系細胞群はケニオン細胞プレシナプス部に多数の軸索 - 軸索シナプスを形成するため（Takemura et al., 2017; Li et al., 2020)、報酬系細胞群の匂い応答がケニオン細胞の記憶読み出しを調節し、匂い選択を左右する可能性がある。しかし、その標的となるケニオン細胞内の情報処理や、報酬系シナプスが記憶細胞に作用する仕組みは不明である。

従来、キノコ体における匂い表象については、刺激再現性や匂いの質・濃度の符号化、学習に伴う可塑的変化が解析されてきた。しかし、実際の選択行動で問題となるのは、単一の匂いを検出する過程だけではなく、価値の異なる複数の匂い情報が同時に存在する状況で、記憶に基づいてどの情報を優先するかを決める過程である。そこで本研究では、報酬系細胞群のシナプス匂い応答に着目し、それが記憶中枢における意思決定プロセスをどのように制御するのかを明らかにすることを目的とした。具体的には、選択意思決定に関わるケニオン細胞の学習依存的な神経表象を解析し、さらに報酬系細胞群の匂い応答を操作することで、記憶細胞の活動と学習依存的な匂い選択行動に果たす機能を検証した。

研究経過

まず、記憶に基づく選択意思決定において、競合する匂い情報がキノコ体でどのように表象されるかを調べるため、嗅覚連合学習後のケニオン細胞プレシナプス部における匂い応答を解析した。ここでは、学習時に報酬と対提示された匂いを CS+、報酬と対提示されなかった匂いを CS−と定義し、CS+、CS−、および両者を同時に提示する混合臭に対する応答を比較した。この混合臭は、行動実験における選択状況を顕微鏡下で近似する刺激であり、記憶中枢が競合する匂い情報をどのように統合するかを調べる上で有効である。

その結果、paired 学習群、すなわち匂いと報酬を対提示した群では、CS+に対するケニオン細胞応答が学習後に低下した（Fig.1)。一方、CS+と CS−を含む混合臭に対する応答強度は、CS+単独応答と CS−単独応答の中間的な値を示した。さらに、匂い応答の空間パターンを解析したところ、paired 学習群では、混合臭と各成分匂いである CS+または CS−とのパターン相関が、unpaired 対照群、すなわち匂いと報酬を非対提示した群に比べて有意に高かった。これらの結果から、嗅覚連合学習後のケニオン細胞では、CS+応答の低下を伴って匂い表象が変化するとともに、混合臭は CS+と CS−の両成分を反映する中間的かつ成分匂いに近い表象として符号化されることが示された。

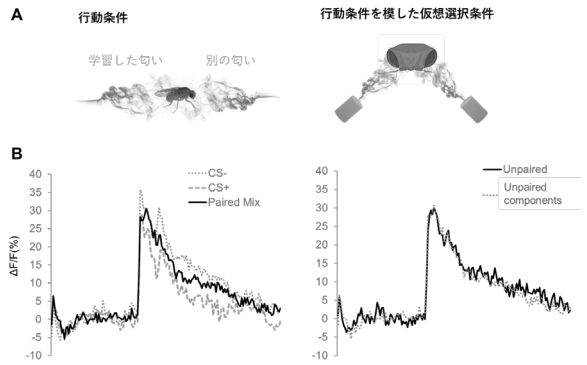

Fig. 1. Learning-dependent odor responses in Kenyon cell presynaptic terminals.
(A) Experimental design for calcium imaging of Kenyon cell presynaptic responses to CS+, CS−, and their mixture after olfactory reward learning.
(B) Response amplitudes to CS+, CS−, and the mixture in paired and unpaired animal group. The mixture response showed an intermediate amplitude between the CS+ and CS− responses.

次に、この混合臭表象が、ニコチン性受容体を介した報酬系細胞群の匂い応答により制御されるかを検証した。報酬系 PAM 細胞群において、ニコチン性アセチルコリン受容体 Dα1 の発現を RNAi により抑制し、ケニオン細胞プレシナプス部の混合臭応答を解析した。その結果、PAM 細胞群で Dα1 をノックダウンした条件では、混合臭応答の初期成分の強度が低下した。すなわち、PAM 細胞群の Dα1 機能を阻害すると、混合臭提示直後に生じるケニオン細胞応答が弱まることが明らかとなった。さらに同じ処置により、混合臭終了後のオフレスポンスが増大した。したがって、PAM Dα1 機能の低下により、混合臭に対するケニオン細胞応答は、刺激提示中の初期応答が弱まり、刺激終了後の応答が相対的に増大するという時間構造の変化を示した。

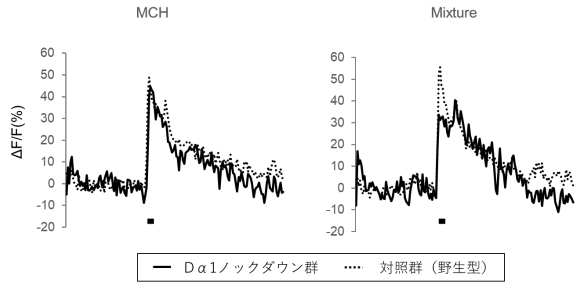

Fig. 2. PAM Dα1 knockdown alters Kenyon cell responses to an odor mixture.
Kenyon cell presynaptic calcium responses to MCH and the MCH+OCT mixture were compared in wild-type flies and in flies with RNAi-mediated knockdown of Dα1 in PAM dopaminergic neurons. The analysis shows how PAM Dα1 function affects Kenyon cell odor responses to a single odor and a mixed odor stimulus.

以上より、本研究では、学習後のケニオン細胞において混合臭が学習済み成分匂いに基づいて表象されること、さらに報酬系 PAM 細胞群の Dα1 機能が、この混合臭応答の強度と時間構造を制御することを明らかにした。これらの結果は、報酬系細胞群が報酬情報の伝達にとどまらず、記憶中枢における競合匂い表象を調節することを示している。

考察

本研究で見出した混合臭表象の変化は、学習後の記憶中枢が、競合する匂い情報を学習済み成分の記憶表象と照合可能な形に再構成することを示唆する。ケニオン細胞は匂い情報を疎で識別性の高い神経表象として符号化し、記憶形成と読み出しの基盤を担うと考えられている（Heisenberg, 2003; Lin et al., 2014）。本研究では、混合臭応答が CS+と CS−の中間的な強度を示し、かつ成分匂いとの空間的類似性を高めたことから、ケニオン細胞は競合匂い刺激を、両成分の情報を含む統合表象として処理している可能性がある。

さらに、PAM Dα1 ノックダウンにより混合臭の初期応答が低下し、オフレスポンスが増大したことは、報酬系細胞群の Dα1 依存的な匂い応答が、ケニオン細胞の混合臭応答を適切な時間窓で安定化する役割を持つ可能性を示す。選択行動では、ハエは CS+と CS−の価値情報を比較し、どちらに基づいて行動するかを決定する必要がある。特に混合臭では、価値の異なる成分が同時に存在するため、刺激提示直後に成分情報を正確に抽出し、記憶情報と照合することが重要になる。PAM Dα1 ノックダウンにより初期応答が弱まると、この比較に必要な神経表象が不安定になる可能性がある。

一方、オフレスポンスの増大は、刺激終了時の応答が過剰になることを意味する。このような時間的応答の偏りは、刺激提示中に利用されるべき情報と、刺激終了時の変化情報とのバランスを崩し、下流の記憶読み出し回路に伝達される混合臭表象を歪める可能性がある。したがって、PAM Dα1 ノックダウンによる匂い選択行動の異常は、単純な匂い検出能力の低下ではなく、混合臭に対する初期応答の低下とオフ応答の増大により、競合匂い情報の時間的構造が乱れることに起因する可能性がある。

この考え方に立つと、PAM Dα1 操作で単一匂い応答よりも混合臭応答に強い影響が出ることは、匂い検出そのものの障害ではなく、競合情報を比較・統合する段階の障害として理解できる。すなわち、報酬系細胞群は学習時の報酬信号を担うだけでなく、記憶読み出し時にも、ケニオン細胞の応答の強度とタイミングを調節することで、下流回路が価値の異なる匂い成分を比較しやすい状態を作っている可能性がある。以上により、報酬系細胞群の Dα1 依存的な匂い応答は、混合臭に含まれる競合匂い情報を適切な時間窓でケニオン細胞に表象させることで、記憶に基づく匂い選択行動を支えていると考えられる。

参考文献

Barron et al. (2010) Front Behav Neurosci. 4:163.
Brembs et al. (2002) Science 296:1706–1709.
Bromberg-Martin et al. (2010) Neuron 68:815–834.
Heisenberg (2003) Nat Rev Neurosci. 4:266–275.
Li et al. (2020) eLife 9:e62576.
Lin et al. (2014) Nat Neurosci. 17:559–568.
Liu et al. (2012) Nature 488:512–516.
Takemura et al. (2017) eLife 6:e26975.
Yamagata et al. (2015) PNAS 112:578–583.
Yamagata et al. (2016) PLoS Biol. 14:e1002586.
Yamagata et al. (2021) eLife 10:e64907.
Yamagata et al. (2022) Front Behav Neurosci. 16:986064.

研究の発表

口頭発表

1. Yamagata N, Takahashi N, Katayama N, Tanimoto H. Activity imbalance between rewarding and punishment dopamine subsystems underlies the optimism bia.s 第 67 回 日本神経化学会大会 2024
2. Yamagata N, Ichikawa R, Takahashi N, Abe A, Katayama N, Tanimoto H. Presynaptic nicotinic receptor in dopamine terminals mediates learned odor choice. Asia Pacific Drosophila Neurobiology Conference 3 (APDNC3), 2024

誌上発表

特になし