



TOHOKU
UNIVERSITY

平成 29 年 1 月 4 日

報 道 機 関 各 位

東北大学大学院生命科学研究科

ドーパミン神経の抑制による報酬シグナルの発見 —報酬伝達におけるドーパミンの機能多様性—

【概要】

食欲や睡眠欲など、欲求が満たされる時、私たちヒトを含むさまざまな動物種の脳内では、ドーパミンと呼ばれる神経伝達物質が細胞外に放出され、ドーパミン量の増加が脳内の報酬を伝達します。これはショウジョウバエの脳でも同じです。今回、東北大学大学院生命科学研究科の山方恒宏助教と谷本拓教授らの主導した研究チームは、この一般的な法則とは逆に働くドーパミンの報酬作用を発見しました。研究チームが着目したショウジョウバエの少数の神経細胞は、刺激の無い状態でも自発的に活動しており、その活動の一過的な減少が報酬シグナルとなることを突き止めました。つまり、この神経細胞の活動は、ハエの空腹が満たされた時や「満腹感」に関係するホルモンによって、一過的に抑制されることを見出しました。本成果は、報酬伝達におけるドーパミンの役割の多様性と、ドーパミン神経の「定常状態」の機能的意義を初めて明らかとしたもので、情動の神経基盤を理解する上で重要な知見となります。

本成果は、平成 28 年 12 月 20 日付けで、『*PLoS Biology*』に掲載されました。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金、倉田記念日立科学技術財団、上原記念生命科学財団、持田記念医学薬学振興財団、及び内藤記念科学振興財団研究助成金の支援を受けて行われました。

【詳細】

<背景>

食欲や睡眠欲など、さまざまな欲求が満たされる時、私たちは快の感覚を覚えます。これら快の感覚を及ぼすような刺激は報酬と呼ばれ、私たちの脳内では、ドーパミンという神経伝達物質がその伝達に重要であると考えられています。そのためドーパミンは、学習やモチベーションなど、私たちのさまざまな行動を規定するとともに、その機能不全は「うつ」などの原因となることが示唆されています。

ドーパミンによる報酬シグナルは、私たちヒトからショウジョウバエに至るまで、実にさまざまな動物種において広く保存された機能であることが分かっ

てきています。これまでの先行研究により、報酬刺激によって脳内のドーパミン神経が活性化し、この活性化に伴う脳内のドーパミン量の一過的な増加が報酬伝達に重要であることが知られています。一方、これらのドーパミン神経の多くは、刺激の無い状態でも自発的に活動しており、その自発活動が罰刺激によって一過的に抑制されるなど、脳内におけるドーパミン量の減少を介した情報伝達も報告されています。しかし、脳内のドーパミン量の減少と報酬の関係については、これまでよく分かっていませんでした。

ショウジョウバエでは、匂いとショ糖を同時に提示することで、ハエにその関係性を学習させることが可能です。当研究グループはこれまで、ハエの脳のPAM（パム）クラスターと呼ばれるドーパミン細胞群が糖によって活性化され、記憶中枢の局所的なドーパミン増加が、学習における報酬シグナルとなることを明らかにしました。本研究では、PAMクラスターの一部の神経から放出されるドーパミン量の減少も報酬シグナルとなり、記憶形成に重要であることを突き止めました。

<手法と成果>

ハエではGAL4/UASシステム[1]を用い、脳内の特定神経の形態可視化や、行動中のハエの神経細胞の活動操作ができます[2]。これらの技術を用い、PAM細胞群の中に活性化によって罰記憶を、また不活化によって報酬記憶を誘導するような特異的な細胞種（PAM- $\gamma 3$ ）が存在することを見出しました（図1A）。この細胞種にカルシウムセンサーを発現し、神経活動のライブイメージングを行ったところ[3]、刺激の無い状態でも自発的に活動しており、さらにその活動は糖報酬によって一過的に抑制されることを明らかとしました（図1B）。また満腹の制御因子であるホルモン様の脳内シグナルも報酬伝達に関わり、PAM- $\gamma 3$ 上に発現した受容体が活動抑制に決定的な役割を演じていることも突き止めました。以上の結果から、ショ糖報酬に応答して増加した脳内の満腹因子が、記憶中枢の特定領域のドーパミン量を減じることで、報酬シグナルとなることが分かりました。本成果は、ドーパミン神経の自発活動と、それに伴うドーパミン放出、及びその抑制の機能的意義を初めて明らかとしたものです。特に脳内のドーパミン神経の自発活動の機能不全は、ADHDやうつ病の病相としても着目されており、これらの精神疾患の病態の理解と治療に向けたモデル系としての発展が期待されます。

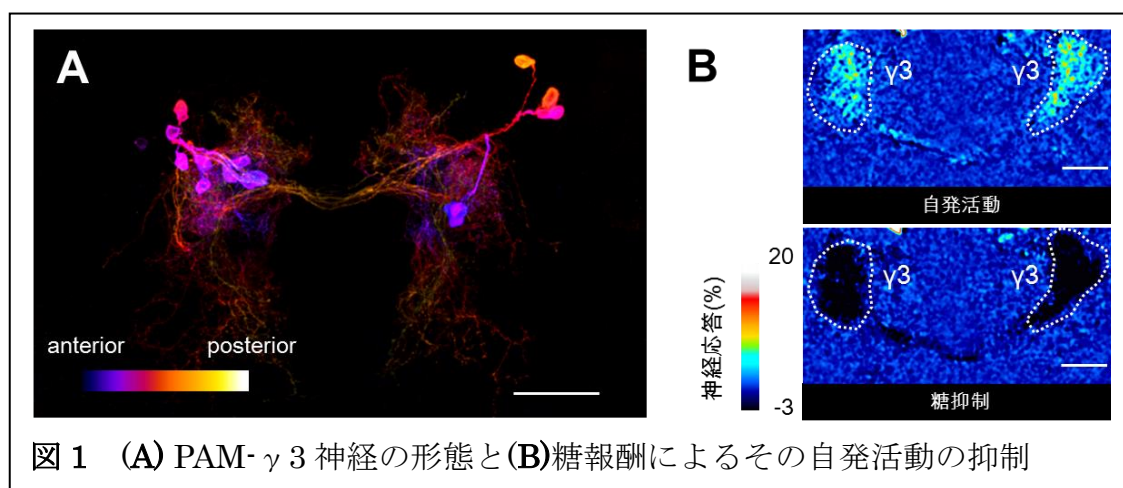


図1 (A) PAM- $\gamma 3$ 神経の形態と(B)糖報酬によるその自発活動の抑制

【用語説明】

[1]GAL4/UAS システム : GAL4 タンパクは、UAS と呼ばれる DNA 配列に連なる遺伝子の発現を誘導する転写調節因子。GFP (クラゲ蛍光色素) などの遺伝子を UAS につなげた組み替え DNA を持つハエを GAL4 システムと掛け合わせると、次世代の個体では、GAL4 が発現している細胞のみで GFP などが発現し、その細胞の位置や形態を調べることができます。

[2]神経活動操作による記憶誘導 : 温度感受性陽イオンチャネル (*dTrpA1*) は 30°C 程度の温度によって神経の活性化を一過的に引き起こすことができます。またダイナミン GTPase の温度感受性優性変異体 (*Shi^{ts}*) は神経伝達の肝であるシナプス小胞のリサイクルを温度依存的 (32°C 程度で抑制) に一過的に抑制することができます。これらを GAL4/UAS システムを用いて任意の PAM 細胞に発現させるとその細胞の人工活性化、または不活性化が可能となります。この PAM 細胞の人工活性化、不活性化を匂い提示と組み合わせることで、匂いとショ糖報酬の対提示を模した、“記憶誘導実験”が可能となりました。

[3]カルシウムセンサーによるライブイメージング : カルシウムセンサー GCaMP5 を細胞に発現させることで、神経活動に伴う細胞内へのカルシウム流入を蛍光強度変化として計測することができます。これを GAL4/UAS システムを用いて PAM 細胞に発現させることで、神経活動の自発的な活動や、糖などの刺激に対する神経応答を光学的に、かつリアルタイムでモニタリングすることが可能となりました。

【論文題目】

Yamagata N, Hiroi M, Kondo S, Abe A, Tanimoto H. Suppression of Dopamine Neurons Mediates Reward. PLoS Biol. 2016 Dec 20;14(12):e1002586. doi: 10.1371/journal.pbio.1002586.

お問い合わせ先

(研究に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科神経行動学分野

担当 教授 谷本 拓 (たにもと ひろむ)

助教 山方 恒宏 (やまがた のぶひろ)

電話番号 : 022-217-6223

E メール : hiromut@m.tohoku.ac.jp (谷本)

yamagata@m.tohoku.ac.jp (山方)

(報道に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科広報室

担当 高橋 さやか (たかはし さやか)

電話番号 : 022-217-6193

E メール : lifsci-pr@grp.tohoku.ac.jp