

ドーパミン報酬系が 聴覚野での音情報処理に及ぼす影響

機械情報工学科 130272 曾我 遼
指導教員 高橋 宏知 講師

1. 序論

哺乳類中脳のドーパミン系は、報酬系の一部で、学習に深くかかわると考えられている。例えば、ラットの腹側被蓋野 (ventral tegmental area; VTA) への電気刺激は、オペラント条件付けにおいて、強化子 (reinforcer) の役割を果たす⁽¹⁾。また、VTA への電気刺激を無条件刺激 (unconditioned stimulus; US)、特定の周波数の純音を条件刺激 (conditioned stimulus; CS) とした連合学習を施すと、聴皮質の可塑性によって、神経活動が変化することが知られている⁽²⁾。しかしながら、こうした連合学習において、ドーパミンが同一個体の聴皮質をどのように変化させるのかは明らかにされていない。

本研究の目的は、特定の音と、VTA への電気刺激との連合刺激によって、聴皮質がどのように変化するかを同一個体で調べることである。具体的には、連合刺激前後の神経活動を、同一のラットから計測できる実験系を構築した。構築した実験系で、聴皮質の過渡的な応答と定常的な応答を調べた。

2. 方法

本実験はすべて「東京大学動物実験マニュアル」を順守した。外径 0.45 mm の注射針に、直径 0.11 mm のテフロン被膜ステンレス線を 2 本挿入し、刺激用電極を作成した。刺激用電極を、44 匹のオスのウィスター系ラット (10 週齢、250 - 320 g) の右腹側被蓋野 (ventral tegmental area; VTA、矢状縫合から後方 5 - 5.5 mm、外側 1 - 2 mm) に刺入後、歯科用セメントで固定した。手術の 4 日以上後に、行動計測を行い、電極が VTA に適切に刺入されたかを調べた。行動実験装置の壁穴に、ラットがノーズポーク (NP) をした際に、電極に電流を印加した。電極には、1 回あたりの持続時間が 0.2 ms、振幅が 200 μ V の矩形波 20 回を 1 セットとして、10 ms ごとに 20 セット、合計 200 ms の刺激電流を印加した。電極が適切に刺入されたかを定量的に評価するため、ラットが初めに NP してから 3 分間、NP 回数を計測した。

3 分間の行動実験において、30 回以上 NP した 1 匹のラットについて、聴皮質の第 4 層から、純音に対する活動電位 (multi unit activity; MUA) と局所電場電位 (Local Field Potential; LFP) を多点同時計測した。ラットをイソフルランで吸入麻酔 (3% で導入、1% で維持) し、頭部を固定した。右側肋骨と硬膜の一部を除去して聴皮質を露出した後、96 点の計測点を持つ剣山型の微小電極アレイ (Blackrock Microsystems, ICS-96) を、聴皮質に 600 μ m 程度の深さで刺入した。基準電極は頭頂部、アース電極は右腋皮膚に設置した。音刺激は、ラットの左耳から 10 cm 離れたスピーカで提示した。

聴皮質の過渡応答として、各計測点の特徴周波数 (characteristic frequency; CF) を調べた。音刺激として、トーンバースト音を提示した。18 種類の周波数 (1.6 - 64 kHz) と、7 種類 (20 - 80 dB SPL) の音圧の組み合わせの音を、ランダムに 20 回ずつ提示して、MUA を多点同時計測した。

また、定常応答として、位相同期度 (Phase Locking Value; PLV) を調べた。音刺激として、1 区間を 30s とし、10kHz、16kHz、20kHz、25kHz、40kHz の 5 音からなる有音区間と、開始・終端および各音の間に設けた無音区間の、合計 11 区間 1 セット 330s を、6 回提示した。5 音は、各セットで疑似ランダムに提示した。

計測後、20158 Hz の純音 (60 dB SPL, 3 sec, CS) と VTA 刺激 (US) を、麻酔下のラットに連合させた。純音は 6 秒ごとに提示して、純音刺激の最後の 200 ms で、行動実験と同一の VTA 刺激を 1 セット提示した。CS と US を 60 分間連合刺激した後、同様に純音を提示して、各計測点の MUA ならびに LFP を多点同時計測した。

3. 結果と考察

図 1 は、行動計測での、ラットの 1 分あたりの NP 回数を示す。44 匹中 6 匹のラットは、1 分あたり 10 回以上の NP を行ったため、これらを成功群とし、それ以外のラットを失敗群としたところ、成功群の NP 頻度は、失敗群よりも有意に高かった。

この結果は、成功群のラットでは、VTA 刺激がドーパミン系を賦活させていることを示す^(1,2)。

トーンバースト音に対する MUA の正規化回数から、各計測点における特徴周波数 (CF) を調べた。図 2 に各 CF が聴皮質に占める割合の、連合刺激前後での変化を示す。CS より低い CF の計測点の割合が減り、それより高い CF の計測点の割合は増えた。なお、CS を CF とする計測点の割合は変化しなかった。このような受容野の変化は、CS 付近の CF をもつ神経細胞が脱抑制したためと考える。

定常応答の位相同期は、全ての帯域で、連合刺激後に低下する傾向が認められたが、無音区間から有音区間への PLV の変化量 (Δ PLV) は、CS のみ、high-gamma 帯域において増加した (図 3)。これは、CS の情報処理に参加する神経細胞が増えたためと考える。

4. 結論と今後の課題

本研究では、特定の純音と、腹側被蓋野 (VTA) への電気刺激の連合刺激の前後で、同一個体から、聴皮質の過渡応答と定常応答を調べた。その結果、ドーパミン系と条件刺激とを連合すると、条件刺激に対する両方の反応が変化した。麻酔下におけるこのような反応の変化は、学習の最も基本的なメカニズムであると考えられる。

参考文献

1. G.K. Hui, et al.: "Conditioned tone control of brain reward behavior produces highly specific representational gain in the primary auditory cortex", *Neurobio.of Learn. and Mem.*, Vol. 92, No. 1, pp. 27-34 (2009)
2. S. Bao, et al.: "Cortical remodeling induced by activity of ventral tegmental dopamine neurons". *Nature*, Vol. 412, No. 6842, pp. 79-83 (2001)

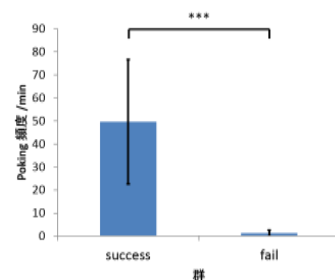


図 1 平均ポーキング回数

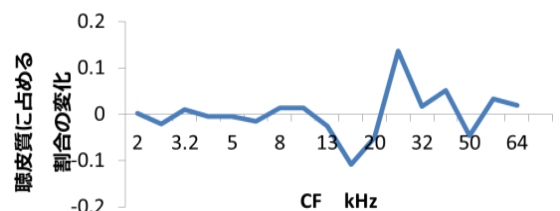


図 2 聴皮質における各 CF が占める割合の変化

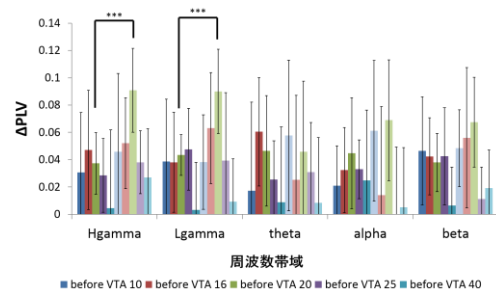


図 3 直前の自発活動との PLV の差異 (Δ PLV) の