

顕著な刺激に対する側坐核ドーパミンの応答特性

山木峻太郎、高橋宏知、白松知世

キーワード Saliency of sound, Dopamine, Nucleus accumbens, Operant Conditioning, Fiber photometry

1. 序論

側坐核 (Nucleus Accumbens, NAc) のドーパミン (Dopamine, DA) 濃度は報酬、罰といった価値を持つ事象に対して増減し、価値の大きさや予測誤差を表現することで連合学習や動機づけに寄与する[1]。一方で、価値を持たない顕著な感覚刺激に対しても NAc DA は応答することが知られている[2]。従来の DA 機能についての理論では、古典的条件付けにおける条件刺激といった、顕著な感覚刺激に対する DA 反応は考慮されてこなかった[3]が、顕著な刺激に対する DA の応答が学習に寄与することが知られつつある[4]。よって、NAc DA の機能を統一的に理解するために、顕著な感覚刺激に対する DA の応答特性の詳細な解明が必要とされている。

本研究では、顕著な感覚刺激に対する NAc DA の応答特性を調べ、感覚知覚との関係を明らかにすることを目的とした。これを達成するため、第一に、ファイバーフォトメトリー法で、自由行動するラットから、音刺激に対する NAc DA 濃度を計測し、応答特性を調べた。第二に、音刺激の顕著性の減弱 (オフセット) を弁別刺激としたオペラント条件付けをラットに施し、感覚刺激の顕著性の変化に対する、NAc DA の応答特性と知覚との関係を調べた。

2. 手法

本研究は、東京大学大学院情報理工学系研究科の動物実験倫理委員会の承認を得た (A23-6)。

2.1 顕著な音刺激に対する NAc DA 反応の計測

ウイルスベクターを用いて、ラット NAc に、DA センサとして機能する遺伝子の GRAB-DA2m を発現させた。音刺激としてホワイトノイズ (white noise; WN) を提示して、自由行動ラットの NAc DA 濃度をファイバーフォ

トメトリー法で計測した。音刺激の顕著性はホワイトノイズの音圧で操作した。以下の音刺激系列を 10 回ずつ提示し、個体ごとにドーパミン濃度を加算平均した。

1-1. 6 秒間持続する WN (80 dB SPL, 以下 dB)

1-2. 音圧が 80 dB (3 秒間) から低下 (80, 60, 40, 20 dB, 3 秒間) する WN

1-3. 音圧が、80, 70, 60 または 50 dB (3 秒間) から 40 dB 低下 (3 秒間) する WN

1-4. 0.5, 1, 1.5, 2, 3 または 5 秒間持続する WN (80 dB)

1-5. 持続時間 0.1 秒の WN が、0.1, 0.3, 0.5, 0.7 秒間隔で 10 回繰り返される系列 (80 dB)

2.2 オペラント条件付けによるオフセット知覚の定量化

音刺激の停止に対して、スキナーボックスの壁の穴に Nose poking (NP) するように、餌を報酬としたオペラント条件付けをラットに施した。条件付け後、WN オフセットに対するラットの知覚を調べるため、以下の WN 系列に対する NP の生起確率と反応時間を調べた。

2-1. WN (80 dB) を 4-6 秒間提示したのち、無音、50, 60, 70 dB WN のいずれかに変化し、2-4 秒間持続する系列。300 試行のうち 240 試行は無音、残り 20 試行ずつはそれぞれの音圧の WN へ変化した。

2-2. 1 の無音に変化する系列を 240 試行と、無音に変化する前の 3 秒間において、持続時間 0.1 秒の WN (80 dB) が、0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5 秒間隔で繰り返される系列 (各条件 20 試行)。

3. 結果・考察

3.1 顕著な音刺激に対する NAc DA の応答特性

音刺激系列に対する NAc DA 変動を図 1 に示す。顕著な音刺激 (WN) に対して、NAc DA は応答時間帯の異なる 3 種類の変動を示した。(1) DA 濃度は音提示開始の約

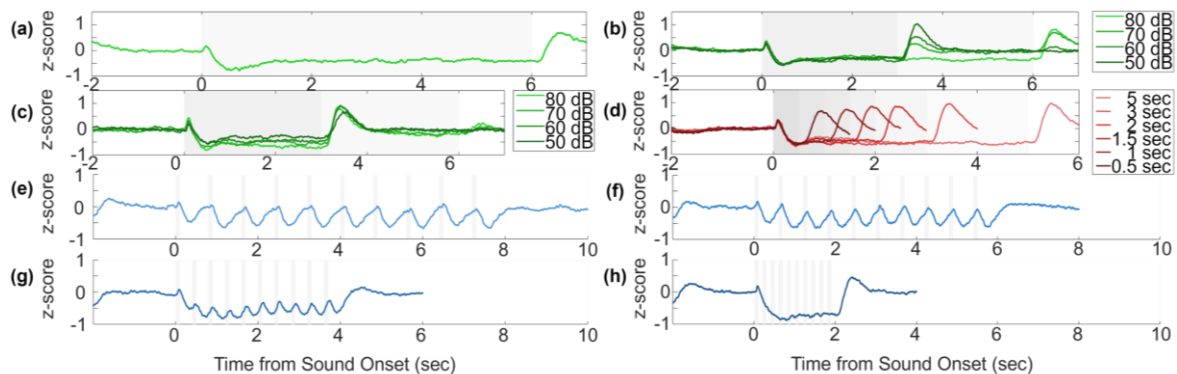


Fig 1. Dopamine fluctuation responding to the sequences of white noise (WN). (a) WN presented for 6 second. (b, c) WN (b) attenuated from 80 dB to various intensity or (c) with 40-dB attenuation from various intensities. (d) WN presented for 0.5, 1, 1.5, 2 or 3 second. (e-h) : A series of WNs of duration 0.1 s repeated 10 times at intervals of (e) 0.7, (f) 0.5, (g) 0.3 and (h) 0.1 second. Gray shading indicates the presentation of WN.

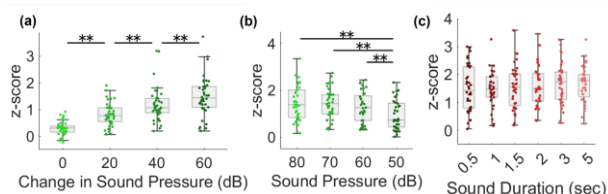


Fig 2. The magnitude of Offset response to various (a) attenuation level of intensity, (b) initial intensity, and (c) sound duration. * < 0.0083, ** < 0.0017, paired t-test with Bonferroni correction.

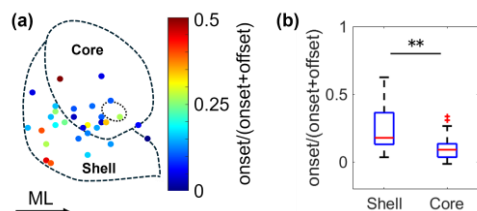


Fig 3. (a) Ratio of the Onset and Offset responses at each fiber location. (b) Comparison of the ratio of the Onset and Offset responses between NAc Shell and Core (** < 0.01, unpaired t-test).

100 ms 後に一過性の上昇 (オンセット反応) を示した。(2) 音提示中は持続的に DA 濃度 (ベースライン) が低下した。(3) 音刺激の停止や音圧低下 (オフセット) 後約 400 ms で一過性の DA 濃度上昇 (オフセット反応) を示した。系列 1-5 で WN 間隔を短くすると、オンセット、オフセット反応はそれぞれ最初と最後の WN のみに対して現れた (図 1 (e-h))。以上より、NAc DA は顕著な音刺激に対して、複数の時間帯の応答を示した。

オフセット反応の強度は、音圧変化量を強く反映した (図 1 (b), 図 2 (a)) が、音圧や (図 1 (c), 図 2 (b)) 音の持続時間 (図 1 (d), 図 2 (c)) は反映しなかった。以上の結果は、音の顕著性の変化は、オフセット反応の強度に強く表現されることを示唆する。

オフセット反応の強度を基準としたオンセット反応の強度を $\text{Onset} / (\text{Onset} + \text{Offset})$ として NAc 亜領域間で比較したところ、Shell 領域では Core 領域よりもオンセット反応の比率が大きかった (図 3)。このことは、NAc 亜領域間で顕著性の情報処理特性には違いがあることを示唆している。

3.2 顕著性への NAc DA 反応と感覚知覚との関係

オペラント学習後に、音圧の低下と、WN の断続的な提示に対するオフセット知覚を行動実験で調べたところ、どちらのパラメータ変化においても、行動生起確率と反応時間に有意な差はなかった (図 4 (a, b), 1way RM ANOVA, $p > 0.05$)。行動生起確率が変化しなかったことは、顕著性の変化量に関わらず、オフセット知覚が同等であったことを示す。また、系列 2-2 において、NP の反応時間が変化しなかったことから、一連の音刺激のうち最初のオフセットに対して NP が生起していると考えられる。どちらの系列も、NAc DA の応答特性は異なった

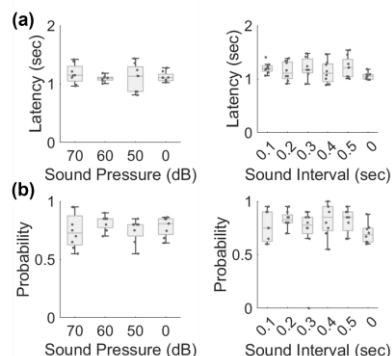


Fig 4. (a) Latency and (b) occurrence probability of operant behavior.

(系列 1-2, 1-5) が、オフセット知覚は同等であったことから、NAc DA のオフセット反応は、音刺激のオフセット知覚とは相関しないことが示唆される。

4. 結論

本研究は、顕著な感覚刺激に対する側坐核ドーパミン (NAc DA) の応答特性と、感覚知覚との関係を明らかにすることを目的とした。第一に、ファイバーフォトメトリー法で、自由行動するラットから、音刺激に対する NAc DA 濃度を計測し、応答特性を調べた。その結果、NAc DA は音の提示開始 (オンセット)・音圧の低下 (オフセット) 直後に潜時の異なる一過性の反応と、音提示中に持続的な反応を示した。オフセットへの DA 反応は音圧で定義される顕著性を反映した。また、NAc 亜領域間でオンセット DA 反応とオフセット DA 反応の大きさの比が異なった。第二に、音刺激のオフセットに対するオペラント条件付けをラットに施し、感覚刺激の顕著性の変化に対する、NAc DA の応答特性と知覚との関係を調べた。その結果、オペラント行動の生起確率や反応時間で定量化された音刺激のオフセットへの知覚は、音刺激の顕著性の低下量には依存しなかった。

以上の結果は、顕著な感覚刺激に対して、側坐核では、複数の時間帯で、領野依存の、しかし本研究で調べた限りは知覚とは相関しない、DA 濃度の変化が生じることを示す。

参考文献

- [1] Hamid, A. A. *et al.* Mesolimbic dopamine signals the value of work. *Nat. Neurosci.* **19**, 117–126 (2016)
- [2] Bromberg-Martin, E. S., Matsumoto, M. & Hikosaka, O. Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. *Neuron* **68**, 815–834 (2010)
- [3] Schultz, W. Predictive reward signal of dopamine neurons. *J. Neurophysiol.* **80**, 1–27 (1998)
- [4] Kutlu, M. G. *et al.* Dopamine signaling in the nucleus accumbens core mediates latent inhibition. *Nat. Neurosci.* **25**, 1071–1081 (2022)