

ドーパミンの脳内報酬作用機構を解明 ～依存症など精神疾患の理解・治療へ前進～

1. 発表者：

かさい はるお
河西 春郎

(東京大学大学院医学系研究科附属疾患生命工学センター 構造生理学部門 教授)

やぎした しょう
柳下 祥

(東京大学大学院医学系研究科附属疾患生命工学センター 構造生理学部門 特任助教)

2. 発表のポイント：

- ◆ 快楽中枢である側坐核（注1）の神経細胞において、グルタミン酸とドーパミン刺激を独立に制御し、シナプス（注2）の結合強度の変化に対するドーパミンの作用をマウスにおいて解明した。
- ◆ ドーパミンの報酬作用は、スパイン（注3）が活性化された直後2秒以内の狭い時間枠でのみ、シナプスの結合を強化することが明らかとなった。
- ◆ 報酬作用の神経基盤を明らかにした本成果は、依存症や強迫性障害などの精神疾患の理解・治療に新しい展望をもたらすと期待される。

3. 発表概要：

「パブロフの犬」の実験などにより100年以上前から知られている「条件付け」は、行動選択の基本機構として医学的・心理学的にも広く研究・利用されている。最近では、神経伝達物質であるドーパミンがヒトや動物の報酬学習に関与すると言われている。しかしながら、ドーパミンがどのような機構により報酬信号として働くかは不明であった。

一般に、学習が成立する際にはグルタミン酸を興奮性伝達物質とする神経細胞のシナプス（注2）の結合強度が変わる（シナプス可塑性）。東京大学大学院医学系研究科の河西春郎教授らのグループは、マウスの快楽中枢である側坐核において、グルタミン酸とドーパミンをそれぞれ独立に放出させ、シナプス可塑性に対するドーパミンの作用を調べた。すると、シナプスがグルタミン酸で活性化され、その直後の狭い時間枠でドーパミンが作用した時のみスパインの頭部増大（注3）が起き、シナプス結合を強化することが明らかになった。また、この時間枠は行動実験において条件付けが成立するために、行動後に報酬を与えなければならない時間枠とほぼ一致した。

本研究により、行動の「条件付け」が起きる分子細胞機構が世界で初めて明らかとなった。側坐核は、依存症、強迫性障害などと密接に関係するため、本成果は、精神疾患の理解・治療に新しい展望をもたらすと期待される。

本研究は、文部科学省脳科学研究戦略推進プログラム（課題G・神経情報基盤）の一環として実施され、科学研究費 特別推進研究・基盤（S）の支援を受けて行われた。

4. 発表内容：

【研究の背景】

イヌに「お手」を新しく教える場合、「お手」ができた時に餌を与えるとイヌはまた「お手」をして餌をもらおうとする。このように動物が行動を起こした直後に報酬（餌）を与えると、その行動が強化され、繰り返し行動するようになる（図1左）。このことは100年以上前にソーネダイクやパブロフにより報告された。報酬は行動の直後に与えられると効率的な学習を起すが、行動と報酬までの時間が長くなると学習の効率は著しく下がる。また、単に報酬（餌）だけを与えて待っていても「お手」をするようにならない。このように報酬学習では、行動に対してどのようなタイミング（時間枠）で報酬が与えられるかが学習の効率を決定する。このように行動における報酬を与えるタイミングの重要性ははっきりしていたが、この報酬のタイミングを検出する神経基盤は不明であった。

これまでの知見から、中脳のドーパミンを放出する神経細胞の活動、つまり、そこから放出されるドーパミンが報酬信号を表すと考えられてきた。ドーパミン神経細胞は報酬に反応して1秒以下の一過性の発火を示し、これにより報酬学習が誘引される。また学習の基盤にはグルタミン酸作動性シナプスにおけるシナプスの結合強度の変化（シナプス可塑性）があるとされ、ドーパミン神経細胞の投射先である線条体や側坐核（図1右）といった脳領域でのドーパミンが、グルタミン酸作動性シナプスの可塑性を修飾すると考えられてきた。ドーパミンが報酬作用を持つとすれば、行動の報酬タイミングに対応してドーパミンの一過性発火が直前に活性化されたシナプスのみを選択的に強化する特性を持つ必要がある。しかし、これまでの電極による電気刺激を使った実験技術ではグルタミン酸やドーパミンを放出する神経線維を区別して刺激することができず、この重要な問題を明らかにすることができなかった。

【研究内容】

東京大学大学院医学系研究科の河西春郎教授らの研究グループは、本研究グループでこれまでに開発した光によるグルタミン酸刺激（2光子アンケイジング法、注4）と、光遺伝学（注5）によるドーパミン神経刺激とを組み合わせることで、グルタミン酸とドーパミンを独立して制御できるような実験系をマウスにおいて構築し、ドーパミン作用の時間枠の解明に挑戦した。

これまでに、本研究グループの成果として、海馬という脳領域において、スパインの頭部が大きくなる運動（スパインの頭部増大）によりシナプス結合が増強することを報告している。そこで、側坐核の神経細胞の一群であるD1受容体発現-中型有棘神経細胞（注6）において、2光子アンケイジング法によりスパインをグルタミン酸で刺激しながら、ドーパミン神経細胞の一過性発火を起こしてドーパミンの作用を観察した（図2左）。すると、グルタミン酸刺激の直後にドーパミン刺激を加えると顕著なスパイン頭部増大が観察されたが（図2右上）、グルタミン酸刺激の直前や5秒ほど後にドーパミン刺激をしてもスパイン頭部増大は見られなかった。さまざまな時間枠でドーパミン刺激を与えたところ、グルタミン酸刺激の0.3-2秒の間に与えられた時のみスパイン頭部増大が見られ、ドーパミンがシナプス結合を増強する時間枠が世界で初めて明らかになった（図2右下）。この時間枠は、ドーパミン神経細胞の電気自己刺激や報酬と行動を調べた実験において、学習が成立するために報酬を与えなければいけない時間枠とほぼ一致していた。

【社会的意義・今後の展望】

本研究により、側坐核の1つ1つのスパイン・シナプスはグルタミン酸により活性化された後、報酬信号であるドーパミンが与えられた時にのみスパイン頭部増大することが示された。その際、スパイン頭部増大を強化する時間特性が存在し、ドーパミンは一定の時間枠においてのみ報酬作用を持ち、動物個体の報酬学習を起こすと示唆された。報酬学習は依存症や強迫性障害などの精神疾患の病態の根幹である。覚醒剤やアルコールは快感物質として強い報酬学習を引き起こしてしまい、物質の使用をやめることができないことから依存症に至ると考えられている。これまでの治療ではこの「快」の記憶を消すことができないため、一度薬物の使用をやめられたとしても、すぐに再発してしまうことが問題になっていた。今回の研究を発展させ、快記憶の形成過程や消失過程に関わるシナプスや分子機構を明らかにすることで、これまでとは全く異なる新しい治療戦略を考案していくことができるかもしれない。さらに、本研究により明らかになった、ドーパミンがシナプス結合を増強する時間枠は、ロボットの強化学習理論が用いている「報酬時間枠」によく対応するので、脳が強化学習機構を用いていることはほぼ確かとなり、学習理論にも重要な示唆を与える。

5. 発表雑誌：

雑誌名：

Science 9月26日号 (9月25日オンライン版)

論文タイトル：

A Critical Time Window for Dopamine Actions on the Structural Plasticity of Dendritic Spines

著者：

Sho Yagishita, Akiko Hayashi-Takagi, Graham C.R. Ellis-Davies, Hidetoshi Urakubo, Shin Ishii, and Haruo Kasai

DOI 番号：10.1126/science.1255514

アブストラクト URL <http://www.sciencemag.org/content/345/6204/1616.abstract>

6. 問い合わせ先：

東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 構造生理学部門 教授
河西 春郎

TEL：03-5841-1439 携帯：090-3565-0601 Fax：03-5841-1442

Email：hkasai@m.u-tokyo.ac.jp

【文部科学省 脳科学研究戦略推進プログラムに関するお問い合わせ】

文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」事務局 担当：丸山

TEL：0564-55-7803 Fax：0564-55-7805

Email：srpbs@nips.ac.jp

7. 用語解説：

(注1) 側坐核

快楽中枢と知られ、ヒトにおいて依存症やうつ病などの精神疾患との関連が深い脳領域である。新皮質や海馬、扁桃体といった脳領域から興奮性入力（グルタミン酸）を受けると同時に腹側被蓋野からドーパミン神経の入力を受ける。このような基本的な神経回路や機能にはマウスとヒトは相同している。

(注2) シナプス

神経細胞間の接合部位でグルタミン酸が放出され、受容される箇所。

(注3) スパインの頭部増大

興奮性シナプスは特有の棘構造（スパイン、樹状突起スパインともいう）を持つ。このスパインの頭部の形態が増大することで、シナプス結合強度を増加させる。このようなスパインの持つ運動性が、私たちの速い精神活動の基盤になるのではないかと考えられている。

(注4) 2光子アンケイジング法

2つの光子が同時に分子に吸収される非線形な現象を用いて点状に分子を励起する顕微鏡を2光子顕微鏡という。この顕微鏡を、グルタミン酸を放出する化学反応に用いて、点状にグルタミン酸を放出して単一のスパインを刺激する方法。

(注5) 光遺伝学

光活性化タンパク質を細胞に遺伝子導入することで、細胞機能を光により制御する技術。本研究においては青色光の照射により細胞を発火させることができるチャンネルロドプシン2遺伝子をドーパミン神経細胞に導入し、青色光によるドーパミン神経細胞の操作を可能にしている。

(注6) D1受容体発現-中型有棘神経細胞

側坐核の9割ほどの神経細胞は中型有棘神経細胞と呼ばれる樹状突起スパインに富む神経細胞である。この中型有棘神経細胞はドーパミン1型（D1）受容体を発現する神経細胞とドーパミン2型受容体を発現する神経細胞の2種類に大別される。このうちD1受容体発現-中型有棘神経細胞は報酬学習の獲得に関わることが知られている。

8. 添付資料：

図や更に詳細な解説は下記のサイトからダウンロードいただけます。

<http://www.bm2.m.u-tokyo.ac.jp/Press2014.html>

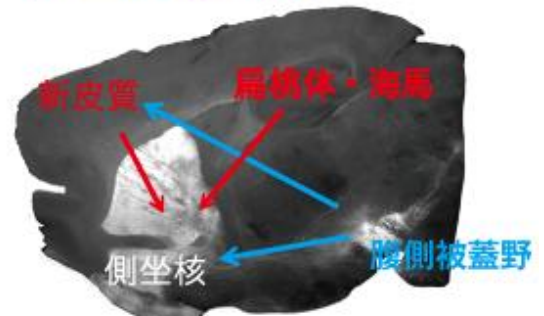
報酬による条件付け

レバー押し → 水 (報酬) → 行動の強化



報酬系回路

赤：グルタミン酸作動性神経の投射
青：ドーパミン神経の投射



ドーパミン神経が白く染色されたマウス脳スライス

図1. 動物の報酬学習と関連する神経回路

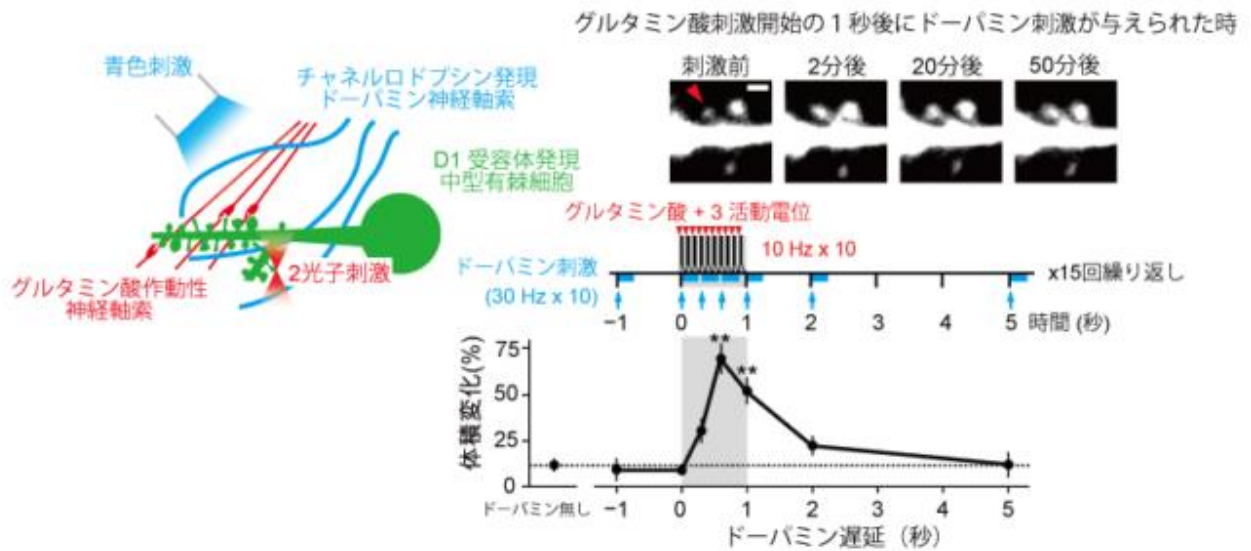


図2. 側坐核のシナプスにおけるスパインの頭部増大と、そのドーパミン遅延依存性