

サル線条体へのドーパミン受容体作動薬局所注入が行動抑制に与える影響

高瀬 由布果 (筑波大学 生物学類)

指導教員：松本 正幸 (筑波大学 生命環境系/医学医療系)

【背景と目的】

私たちは日常生活において、自身の行動の結果を予測し、不利益をもたらすかもしれないような行動を抑制する。このような行動抑制と呼ばれる高次脳機能は、パーキンソン病や統合失調症、注意欠陥・多動性障害などの神経・精神疾患で障害される。これらの疾患の共通点として、ドーパミン神経系の異常が挙げられるが、この神経系が行動抑制を調節するメカニズムはまだ明らかになっていない。

行動抑制には大脳基底核と呼ばれる脳領域が関係していることが報告されている。大脳基底核には大脳基底核線条体を起点とする、直接路と間接路と呼ばれる神経路が存在し、直接路は運動の促進、間接路は運動の抑制という異なる役割を担っている。また、直接路の起点となる線条体ニューロンには D1 受容体、間接路の起点となる線条体ニューロンには D2 受容体と呼ばれるドーパミン受容体が発現している。それぞれの受容体はドーパミンが結合した際の生理作用が異なり、D1 受容体発現ニューロンはドーパミンによって興奮し、D2 受容体発現ニューロンは抑制される。

本研究では、線条体に伝達されるドーパミン信号が行動抑制に果たす役割を解析するため、アカゲザルの線条体に D1 受容体、D2 受容体それぞれの作動薬を注入し、サルの行動抑制の能力がどのように変化するかを解析した。

【方法】

行動抑制課題 (図 1) 実行中のアカゲザル (*Macaca mulatta*) において、線条体領域に D1 作動薬 (SKF38393)、D2 作動薬 (quinpirole) をそれぞれ注入し、その前後の行動成績を比較した。

まず図 1 の課題について説明する。サルの前にはスクリーンが設置されており、画面中央に呈示された点 (Fixation Point) をサルが注視すると、左右どちらかにターゲットが呈示される。サルはターゲットに対してサッケード (眼球運動) することによって液体報酬を得る (No-stop signal trial)。しかしながら 3 割の確率で、ターゲットが呈示されてから一定時間 (Stop-signal delay) 後に再び画面中央に点 (Stop signal) が現れる試行があり、この時サルは、サッケードの実行をキャンセルし、Stop-signal を注視し続けなければならない (Stop signal trial)。ターゲットに対するサッケードをキャンセルできた試行 (Canceled trial) では液体報酬を得ることができるが、キャンセルできなかった試行 (Non-canceled trial) では液体報酬を得ることができない。なお、Stop-signal delay は 66ms から 234ms の間で 6 段階に変化しランダムに表示される。

No-stop signal trial において、ターゲットが呈示されてからサッケードするまでの反応時間を Saccade reaction time とし、Canceled trial において、Stop signal が現れてからサッケードをキャンセルするのに要した時間を Stop signal reaction time と呼ぶことにする。

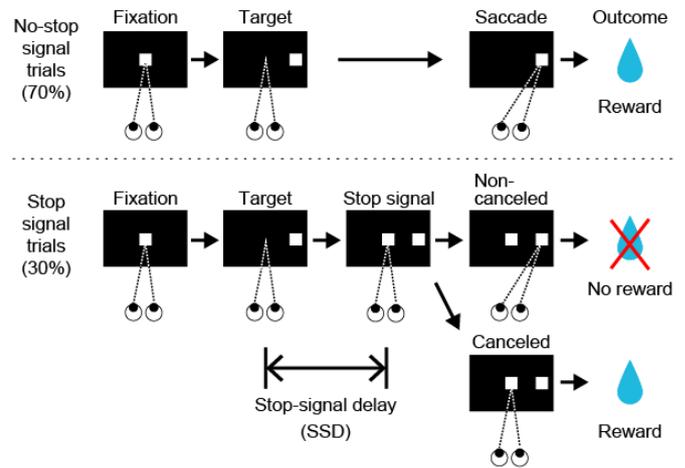


図 1 行動抑制課題

【結果】

D1 作動薬 (SKF38393)、D2 作動薬 (quinpirole) はそれぞれ $5.0 \mu\text{g} / \mu\text{l}$ の濃度に生理食塩水または蒸留水で希釈し、線条体の尾状核に $4.0 \mu\text{l}$ 注入した (注入箇所は、右半球と左半球あわせ、D1 作動薬、D2 作動薬ともに 6 箇所)。課題は薬注入前に 700 試行、注入後に 700 試行を行わせた。注入した脳半球と同側にターゲットが呈示された条件 (Ipsilateral 条件)、反対側にターゲットが呈示された条件 (Contralateral 条件) に分けて、薬剤注入前後での Stop signal trial における成功率の変化について解析した。まず、D2 作動薬を注入すると、Ipsilateral 条件では成績が向上し、Contralateral では低下する傾向が見られた。つまり、同側へのサッケードの抑制能力が向上し、反対側へのサッケードの抑制能力が低下したことになる。一方、D1 作動薬を注入すると、Ipsilateral 条件では成績が低下し、Contralateral 条件では向上する傾向が見られた。

【考察】

行動抑制には間接路 (運動を抑制する神経路) が主に関わっているのではないかと予測できるが、本実験により、D2 作動薬、D1 作動薬共に注入によって影響が現れたことから、間接路だけでなく直接路も行動抑制に関わっていることが示唆された。また、どちらの作動薬においても Ipsilateral 条件、Contralateral 条件について成績に影響が見られた。線条体は通常、反対側へのサッケードの制御に関与することが知られているが、この結果から、線条体は同側・反対側両方のサッケードの抑制を調節していると推測できる。

今後の実験で、ドーパミン神経系がどのように行動抑制に関わっているのかを、薬理学的手法だけではなく、生理学的手法や光遺伝学を用いてさらに詳しく調べていく予定である。