

## ドーパミンニューロンはどのように報酬予測誤差を計算するのか：マウスを用いたアプローチ

ハーバード大学 分子細胞生物学部 内田直滋

中脳の腹側被蓋野(ventral tegmental area: VTA)や黒質緻密部(substantia nigra pars compacta, SNc)に局在しているドーパミン作動性ニューロンは、報酬に基づく学習や動機付け等に重要な役割を果たしていると考えられている。サルを用いた電気生理学的研究から、ドーパミンニューロンは、実際に得られた報酬と、予測された報酬の誤差(予測誤差、prediction error)を計算し、信号していると考えられている。しかし、どのようなメカニズムでそのような計算を行っているのかはよく分かっていない。

ドーパミンニューロンが報酬予測誤差を計算するメカニズムを詳細な神経回路レベルで研究するには、近年急速に発展している分子生物学的、遺伝学的手法を用いた実験が効率的に行えるモデル生物を用いた研究を進めていくことが有効であると考えられる。我々は最近、マウスを用いて中脳ドーパミンニューロンの研究を進めている。そのうち、二つの実験について紹介する。

1. 頭部固定マウスを用い、異なる外部刺激(匂い)と、異なる量の報酬(水)あるいは罰(空気圧)を‘古典的条件付け’で連合学習させた。この実験系を用いて、多点電極法(テトロード)で、VTAからニューロンの活動を記録した。VTAでは、約半数のニューロンがドーパミン作動性であるが、残りの大部分がGABA作動性である。記録中にこれらのニューロンのタイプを見分けるため、遺伝的改変マウスを用いてチャネルロドプシンを特定のタイプのニューロンに発現させ、光刺激に対する応答を観察した。このようにして同定されたドーパミンニューロンと、GABA作動性ニューロンが古典的条件付けの学習中にどのような発火パターンをしめすか、それに基づいて、報酬予測誤差計算のメカニズムにどのような知見を与えるかを議論する。

2. ドーパミンニューロンの活動は、中脳局所回路だけでなく、他の領域からの入力による制御も受けていると考えられる。報酬予測誤差の計算方法を明らかにするには、どのような入力があるかが直接ドーパミンニューロンに投射しているかを知ることが必要である。そこで、遺伝的改変マウスと改変狂犬病ウイルス(rabies virus)<sup>1</sup>を用いて、中脳ドーパミンニューロンの直接入力を網羅的に同定した。また、VTAおよびSNcドーパミンニューロンに対する直接入力を同定し比較を行った。これらの入力がVTAおよびSNcドーパミンニューロンの制御においてどのような役割を果たす可能性があるのかを議論する。

1 Wickersham, I. R. *et al.* Monosynaptic restriction of transsynaptic tracing from single, genetically targeted neurons. *Neuron* **53**, 639-647, (2007).