



Title	Investigation of the role of nucleus accumbens dopamine D1- or D2-receptor expressing neurons in cognitive, limbic, and motor functions
Author(s)	Attachaipanich, Suthinee
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/93029
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

Abstract of Thesis

Name (Suthinee Attachaipanich)	
Title	Investigation of the role of nucleus accumbens dopamine D1- or D2-receptor expressing neurons in cognitive, limbic, and motor functions (側坐核ドーパミンD1またはD2受容体発現ニューロンの認知、大脳辺縁系及び運動機能における役割の研究)

Abstract of Thesis

Choice behavior can be shaped by strategies aimed at achieving desirable outcomes and avoiding undesirable outcomes. In situations where the appropriate response for achieving desired outcomes is unclear or ambiguous, previous experiences of failure can be utilized to inhibit inappropriate responses. Negative outcomes have long been recognized as significant factors in guiding behavioral inhibition. However, the neural mechanisms of NAc D1- and D2-MSNs underlying the utilization of inhibition-based strategies for decision-making are not fully understood. The nucleus accumbens (NAc), particularly the NAc core subregion, plays a crucial role in decision-making by integrating information about outcome values and goal selection. The NAc consists mainly of dopamine D1 and D2 receptor-expressing medium spiny neurons (D1/D2-MSNs). While D1-MSNs mediate reward-related learning, D2-MSNs mediate aversion-related learning and behavioral flexibility. To examine inhibition-based decision-making, a visual discrimination-based cue-guided inhibition learning (VD-Inhibit) task was used. In this task, mice underwent training to suppress a touch response when presented with a consistent visual cue indicating the absence of a reward, while they were required to respond to a random visual cue without prior outcome association to receive a liquid reward. Optogenetic suppression of NAc D1-MSNs and D2-MSNs during specific time windows, including inter-trial-interval, cue, and outcome period, was used to investigate the impact of inactivating these subpopulations on inhibition-based behavioral strategies. I found that suppressing D1-MSNs at different time windows provided varying effects on subsequent trials following incorrect responses. However, only suppressing D2-MSNs during the outcome period was sufficient to inhibit performance on trials following incorrect responses, indicating that error-related activity in a subset of NAc D2-MSNs specifically affects the outcome period and guides future choice behavior by steering mice away from environmental cues associated with incorrect choices. In addition to their well-established role in limbic control, NAc D1-MSNs and D2-MSNs may also influence locomotor activity. Within the basal ganglia circuitry, D1-MSNs in the NAc project to both the ventral pallidum (NAc^{D1-MSN}-VP) and substantia nigra pars reticulata (NAc^{D1-MSN}-SNr), while D2-MSNs primarily project to the VP. The role of the NAc^{D1-MSN}-VP pathway in limbic control is still debated due to conflicting effects observed in optogenetic stimulation, which can induce both aversion and reward-related behavior. Furthermore, it is suggested to be involved in locomotor control, but further research is required to clarify its specific role. Conversely, the role of the NAc^{D1-MSN}-SNr pathway is less understood, although it is proposed to be part of a limbic information processing basal ganglia loop circuit that drives reinforcement. Recent evidence suggests it may influence motor behavior, but more investigation is needed to determine whether its activation directly leads to changes in motor behaviors or reinforcement effects. In this study, I selectively stimulated NAc D1-MSNs projecting to the SNr or VP using optogenetic techniques to examine their impact on motor and reward-related tasks. Surprisingly, I observed similar locomotion and reward-related learning responses in both the stimulation of NAc NAc^{D1-MSN}-VP and NAc^{D1-MSN}-SNr pathways. These results align with retrograde tracing data showing collateral projections of SNr and VP-projecting NAc D1-MSNs, which provides anatomical evidence support their similar role in valence coding. Overall, these findings reinforce the idea of similar pathway-specific coding and demonstrate the importance of output-projecting NAc D1-MSNs in reward-related learning, motivated behavior, and locomotor regulation.

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (ATTACHAIPANICH Suthinee)		
	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	教授 志賀 向子
	副 査	教授 篠原 彰
	副 査	准教授 富永 恵子
	副 査	助教 Tom Macpherson

論文審査の結果の要旨

動物の選択行動は、望ましい結果を達成し、望ましくない結果を回避することにより形成できる。不適切な反応を抑制するためには、過去の失敗経験を利用することが有効である。これまで、否定的な結果は行動抑制を導く重要な因子として認識され、行動抑制に脳の側坐核が関わることが知られている。特に、側坐核のコア領域は、結果価値と目標選択に関する情報を統合し、意思決定において重要な役割を果たす領域であるが、その神経機構には未解明である部分が多く残されている。

本論文は、側坐核コア領域のドーパミン D1 あるいは D2 受容体を発現するニューロン (D1/D2-MSN) の光遺伝学的制御を行い、報酬関連学習、意欲行動、運動調節における役割を解析したものである。

まず、D2-MSN が視覚的弁別に基づく手がかりによって報酬を誘導される、あるいは抑制されるような学習課題を設定して行動実験を行った。そして、光遺伝学的手法により D2-MSN を抑制した実験結果から、このニューロンは学習課題の誤答結果期間に活動することが重要であることが示された。これは、誤った選択に関連する環境の手がかりから自身を遠ざけ、将来の選択行動を誘導することに寄与すると考えられた。次に、D1-MSN の腹側淡蒼球と、黒質への二つの神経経路を解剖学的にトレースし、これらの経路を光遺伝学的に選択的に制御した結果、二つの経路ともに運動反応と報酬関連学習に関わり、これらの類似した役割を支持する解剖学的証拠が得られた。これらの知見は、報酬関連学習、意欲行動、運動調節における D1/D2-MSN の重要性を示すものである。

以上より、本論文は神経経路特異的な神経活動抑制法を用いて、動物の報酬関連学習行動を司る神経機構を明らかにした。今後、報酬関連学習における分子機構に迫る研究へと発展することが期待される。また、動物行動における側坐核の神経回路機構を光遺伝学的手法と神経解剖学から示したという点は、神経科学研究において新しい知見をもたらすものであり評価できる。本論文はこれらの分野の研究の発展に寄与するもので、理学上貢献するところが大きい。よって、本論文は博士(理学)の学位論文として十分価値あるものと認める。