

業績説明書

氏名：小澤 貴明

(*責任著者, #共同筆頭著者)

21. **Ozawa, T.#***, Nakagawa, I#., Uchida, Y#., Abe, M., Macpherson, T., Yamashita, Y.*, & Hikida, T.* (2025). Flexible value coding in the mesolimbic dopamine system depending on internal water and sodium balance. *npj Science of Food*, 9(1), 197.
<https://doi.org/10.1038/s41538-025-00558-w> 【被引用数 1】 IF=7.8

中脳ドーパミン神経は報酬に対して興奮性、罰に対して抑制性の応答を示すことで刺激の「価値」を計算している。しかし、その体内状態依存性については明確に示されて来なかった。本研究は、渇水状態あるいは低ナトリウム状態にある自由行動下のマウスにおける中脳ドーパミン神経活動および投射先の腹側線条体におけるドーパミン放出をリアルタイム計測し、真水あるいは塩水の摂取に対する応答を解析した。その結果、渇水状態での真水の摂取はドーパミン系における興奮性の応答を、塩水摂取は抑制性の応答を引き起こした。一方、低ナトリウム状態では、この応答パターンは真逆になった。さらにシミュレーション研究により、これらのドーパミン活動が体内環境依存的な価値情報を表現していることが示された。一連の研究により、ドーパミン神経系による体内状態依存的な価値表現が明らかになった。

20. Aomine, Y., Shimo, Y., Sakurai, K., Abe, M., Macpherson, T., **Ozawa, T.***, & Hikida, T.* (2024). Sex-dependent differences in the ability of nicotine to modulate discrimination learning and cognitive flexibility in mice. *Journal of Neurochemistry*, 00, 1–17.
<https://doi.org/10.1111/JNC.16227> 【被引用数 4】 IF=4.0

依存性物質として知られるニコチンは、認知機能・記憶改善効果を持つことが報告されている。しかし、その効果の性差と生物学的メカニズムについては不明な点が多い。本研究は、ヒトにおける記憶課題に近いタッチスクリーン装置を用い、ニコチンがマウスにおける視覚弁別課題および逆転学習に及ぼす効果とその性差について検討した。その結果、ニコチン投与はオスにおける逆転学習を促進した一方で、メスにおいては初学習および逆転学習を阻害した。次に、高次機能を司る内側前頭皮質を対象に、網羅的遺伝子発現解析 (RNAseq 解析) を行ったところ、オスにおけるニコチンの学習促進効果は後シナプス関連遺伝子の減少が、メスにおける学習阻害効果は免疫

関連遺伝子の増加が関与している可能性が示された。

12. Yeh, L.-F.#, **Ozawa, T. #**, & Johansen, J. P.* (2021). Functional organization of the midbrain periaqueductal gray for regulating aversive memory formation. *Molecular Brain*, 14(1), 136. <https://doi.org/10.1186/s13041-021-00844-0> 【被引用数 35】 IF=2.9

恐怖記憶の形成は、嫌悪的な出来事によって引き起こされた脳内嫌悪シグナルが扁桃体を活性化させることによって引き起こされる。しかし、脊髄から扁桃体へ至る嫌悪シグナルの具体的な伝達経路は明らかにされていない。本研究は、ラットを対象とし、逆行性ウイルスベクターと光遺伝学という最新の神経科学的手法を用いて、神経経路特異的かつ嫌悪刺激提示中に限定した、瞬間的な神経抑制を行った。その結果、末梢→中脳水道周囲灰白質背側部→視床室傍核前部→扁桃体という一連の嫌悪シグナル神経経路が働き、最終的に扁桃体を活性化させること嫌悪刺激を無条件刺激とする恐怖条件づけが引き起こされることが明らかにされた。

7. **Ozawa, T.**, Ycu, E. A., Kumar, A., Yeh, L.-F., Ahmed, T., Koivumaa, J., & Johansen, J. P.* (2017). A feedback neural circuit for calibrating aversive memory strength. *Nature Neuroscience*, 20(1), 90–97. <https://doi.org/10.1038/nn.4439> 【被引用数 136】 IF=20.0

嫌悪体験は我々の適応行動に必要な恐怖学習を引き起こす一方、PTSDに代表される過剰な恐怖学習は不適応の原因となってしまう。嫌悪的体験の強さに応じた適切な恐怖学習の実現には、恐怖学習を下方制御する脳内メカニズムの存在が仮定されてきたが、実態は不明であった。本研究では、嫌悪刺激に対する予測に応じて扁桃体中心核→中脳水道周囲灰白質→吻側延髄腹内側部という神経回路がネガティブフィードバックとして働き、末梢からの嫌悪性信号を抑制することで恐怖学習の漸近（頭打ち）を引き起こし、過剰な恐怖学習の抑制していることを明らかにした。また、本研究は学習心理学が想定している予測誤差生成メカニズムが脳内で実装されていることを明らかにした点でも重要な意義を持つ。

3. **Ozawa, T.**, Yamada, K., & Ichitani, Y.* (2014). Hippocampal BDNF treatment facilitates consolidation of spatial memory in spontaneous place recognition in rats. *Behavioural Brain Research*, 263, 210–216. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.01.034> 【被引用数 47】 IF=2.3

短期記憶から長期記憶への移行過程である記憶の固定過程には、タンパク質新規合成を介した神経可塑性（神経伝達効率の上昇）が重要な役割を果たすが、具体的にどのようなタンパクの合成が長期記憶の形成に重要であるのかは明らかになっていなか

った。本研究では、ラットを対象とした自発的場所再認課題において、記憶獲得直後に脳由来神経栄養因子 (BDNF) というタンパクを海馬に直接投与した。その結果、通常なら忘却が生じる条件において、長期記憶の形成が認められるようになった。この結果は、エピソード記憶における重要な要素である空間情報に関する長期記憶の形成には、海馬における BDNF の増加が必要であることを示唆する。