

松本 正幸

筑波大学医学医療系
教授

光操作技術による基底核ドーパミン回路の機能局在解明と機能再建

§ 1. 研究成果の概要

ドーパミン神経系は脳における報酬機能の中核として注目されているが、その異常は運動機能障害や認知機能障害など、必ずしも報酬機能とは関係のない障害をも引き起こす。本研究では、ヒトに近縁なマカクザルを対象にした新たな光遺伝学的技術を確立し、ドーパミン神経系が多様な脳機能を実現するメカニズムの解明を目的とする。また、ドーパミン神経系の異常がもたらす様々な脳機能障害に対し、その治療に有効な光遺伝学を用いた脳深部刺激療法 (DBS) を開発する。

まず、研究項目 (1)『基底核ドーパミン回路の機能局在解明:電気生理実験』では、複数の選択肢の中から最適な行動を選ぶ“意思決定”と、その障害が多動性の原因になる“行動抑制”というドーパミン神経系の異常によって障害される2つの高次脳機能に着目した。そして、2018年度には、サルに意思決定課題と行動抑制課題を訓練し、2019年度に実施するドーパミンニューロンとその投射を受ける線条体・側坐核からの神経活動記録の準備を完了した。

研究項目 (2)『基底核ドーパミン回路の機能局在解明:介入操作実験』では、マカクザルに様々な認知行動課題を遂行させて、線条体・側坐核の特定の領域に入力するドーパミンシグナルを光操作技術によって介入操作し、動物の行動や皮質基底核ループ回路の神経活動への影響を解析する。2018年度には、チロシン水酸化酵素 (TH) プロモータを搭載したドーパミンニューロン特異的なアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを、上述した意思決定課題を訓練したサルに注入し、興奮性の光感受性イオンチャネルであるチャンネルロドプシン2をサルのドーパミンニューロンに発現させた。2019年度には、このサルのドーパミンニューロンの活動を介入操作し、サルの行動様式や線条体・側坐核の意思決定に関連した神経活動がどのように変化するかを解析する。

研究項目 (3)『基底核ドーパミン回路の機能再建』では、大脳基底核の特定のニューロン種や神経路の活動を操作できる光遺伝学を用いたDBSを開発し、ドーパミンニューロン変性によって発症する運動機能障害や認知機能障害、意欲障害に有効な治療法の開発に繋げる。そのため、研究項目 (1) および (2) で明らかになった特定の線条体・側坐核領域に投射するドーパミンニュー

ロン群を選択的に遺伝子操作し、その神経路が関与する個別の機能が障害されたモデル動物を作製する。そして、このようなモデル動物を用いて、運動機能障害や認知機能障害、意欲障害の治療に有効な光遺伝学を用いたDBSを開発する。2018年度には、脳が小さいために光操作技術によってより顕著な効果が得られると期待できるラットを用いて、どのような行動異常や神経活動異常を示すかを解析することができる実験セットアップをおこなった。2019年度には、ドーパミンニューロンを不活化したモデルラットを作製し、その行動異常と神経活動異常を解析する。そして、このデータに基づき、行動異常に対してより高い治療効果をもたらす光遺伝学的アプローチ等について検討し、モデルザルにおいて運動機能障害や認知機能障害、意欲障害の治療に有効な光遺伝学を用いたDBSを開発する。

§ 2. 研究実施体制

(1) 松本グループ

- ① 研究代表者: 松本 正幸 (筑波大学医学医療系 教授)
- ② 研究項目
 - ・基底核ドーパミン回路の機能局在解明: 電気生理実験
 - ・基底核ドーパミン回路の機能局在解明: 介入操作実験
 - ・基底核ドーパミン回路の機能再建

(2) 高田グループ

- ① 主たる共同研究者: 高田 昌彦 (京都大学霊長類研究所 教授)
- ② 研究項目
 - ・基底核ドーパミン回路の機能局在解明: 電気生理実験
 - ・基底核ドーパミン回路の機能局在解明: 介入操作実験
 - ・基底核ドーパミン回路の機能再建

(3) 知見グループ

- ① 主たる共同研究者: 知見 聡美 (自然科学研究機構生理学研究所 助教)
- ② 研究項目
 - ・基底核ドーパミン回路の機能再建