

伊佐 正

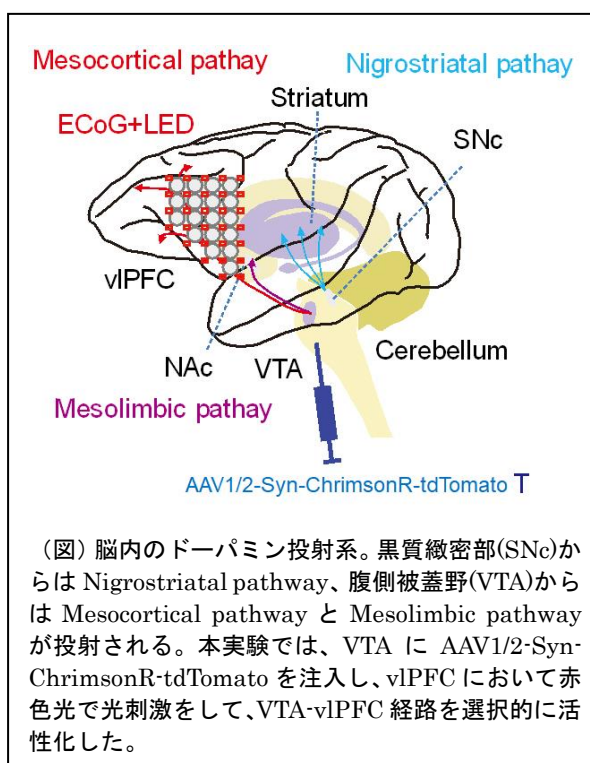
京都大学大学院医学研究科
教授

霊長類の大規模回路の光遺伝学的操作による高次脳機能の解明

§ 1. 研究成果の概要

光を感知して電荷を通す膜タンパクを遺伝子工学を用いて特定の細胞に発現させ、光によって膜電位を操作する(脱分極=活性化、過分極=抑制)光遺伝学技術は、げっ歯類をはじめとする小型モデル動物では、神経科学のパラダイムを変えるような大きな成功を収めたが、サルなどの中一動物における成功は限定的で、まだ既知の知見を確認する域をあまり出していない。これは、(1)現在用いられているウイルスベクターによる遺伝子導入・発現効率が限定的であること、(2)広範囲の脳組織の神経活動を制御しないと行動の変容には至らないにも関わらず、現在用いている光学系では十分に広い範囲の脳組織を照射できていないことが主な原因ではないかと考えられる。このようなサルにおける光遺伝学技術の開発が

将来ヒトにおける応用を考える上では避けて通れない課題である。そこで本研究課題では、マカクザルにおける特定神経回路の光遺伝学的操作技術を確立することを目指している。そのための第一段階として、皮質下の腹側被蓋野(VTA)から前頭葉皮質に向かうドーパミン作動性経路及び前脳基部(BF)から前頭葉皮質に向かうコリン作動性経路にそれぞれ青色光、赤色光で主に活性化する Channelrhodopsin2(ChR2)ないしは Chrimson R を発現させ、それらを光照射によって操作



する。これまでに主な成果としては、VTA に順行性ウィルスレーザーを注入した 3 頭の結果をまとめ、VTA 内の部位によって皮質や皮質下への投射先に若干の違いがあること。そして特に VTA 腹側部からは腹外側前頭前野(vIPFC)、眼窩回皮質、帯状回皮質、運動野/運動前野、側頭葉吻側部に投射が強いことが明らかになった。

一方で、サル脳の表面を広く光刺激する多チャンネル LED と皮質脳波電極を組み合わせたデバイスの開発に成功した。また、脳深部に光照射を行うための長くて細いデバイスの作製にも成功した。

そこで、今回、両側の VTA に Chrimson R を発現させる AAV ベクターを注入し、さらに前者の皮質表面刺激用デバイスを用いて、vIPFC に赤色光を照射することで、VTA-vIPFC 経路を選択的に刺激し、サルの意思決定行動に一部影響を与えることに成功した。

【代表的な原著論文】

Akimasa Ishida, Kenta Kobayashi, Yoshitomo Ueda, Takeshi Shimizu, Naoki Tajiri, Tadashi Isa, Hideki Hida, "Dynamic Interaction between Cortico-Brainstem Pathways during Training-Induced Recovery in Stroke Model Rats", *Journal of Neuroscience*, 39 (37) pp.7306-7320

§ 2. 研究実施体制

(1)「光遺伝学による脳回路機能操作技術開発」グループ

- ① 研究代表者:伊佐 正 (京都大学医学研究科 教授)
- ② 研究項目
 - ・ラットを用いたウィルスベクター、オプシン等の条件検討
 - ・サルを用いたウィルスベクター、オプシン等の条件検討
 - ・ドーパミン、アセチルコリン投射系の操作と機能回復
 - ・LIP-DLPFC 経路などの操作による盲視のメカニズム解明

(2)太田グループ

- ① 主たる共同研究者:太田 淳 (奈良先端科学技術大学院大学先端科学研究科 教授)
- ② 研究項目
 - ・マカクザル脳光刺激計測用デバイスの開発
 - 脳表広域光刺激デバイスの開発
 - 脳内刺入型光刺激デバイス及びその高機能化
 - 脳表・刺入ハイブリッド光刺激デバイスの開発

(3)「ウィルスベクター開発」グループ

- ① 主たる共同研究者:小林憲太 (自然科学研究機構生理学研究所 准教授)
- ② 研究項目
 - ・ウィルスベクターの改善と供給