

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”や、外界から目的の視覚刺激を探し出す“視覚探索”、その障害が多動性の原因にもなる“行動抑制”など、ドーパミン神経系の異常によって障害される複数の脳機能に着目する。そして、これらの機能を必要とする認知行動課題を遂行中のサルはドーパミンニューロンから神経活動を記録し、どの部位に分布するドーパミンニューロンがどのような機能に関わる情報を伝達しているかを明らかにする。これまでに、意思決定課題遂行中のサルはドーパミンニューロンとその投射を受ける側坐核、前頭眼窩皮質からの神経活動を記録した。そして、ドーパミンニューロンが選択肢の価値だけではなく、選ぶべき選択肢の価値や、どの選択肢を選ぶのかなど、意思決定に関わる様々な情報をコードしていることを明らかにした。また、意思決定の重要なプロセスである「価値情報から選択行動指令への変換」には、前頭前野 (特に前頭眼窩皮質9) の役割が注目されてきたが、我々が得たデータは、ドーパミンニューロンがこのプロセスにより重要な役割を果たしていることを示している。現在、この成果を論文にまとめて投稿中である。

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、サ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遺伝学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。これまでにドーパミンニューロン特異的にチャンネルロドプシン2を発現させることができるチロシン水酸化酵素 (TH) プロモータを搭載したアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを開発し、このベクターに

よってサルドーパミンニューロンにチャンネルロドプシン2を発現させることに成功した。このチャンネルロドプシン2を発現したニューロンに青色光を照射すると、そのニューロンを活性化することができる。現在は、上述した意思決定課題遂行中のマカクザルのドーパミンニューロンの活動を光遺伝学技術によって介入操作し、サルの意思決定への影響を解析している。

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。これまでに、特にドーパミンニューロン変性によって生じる運動機能障害に注目し、皮質基底核ループ回路の内、運動ループの活動を操作できる光遺伝学技術の開発をおこなってきた。そして、サルの一次運動野をターゲットにした光遺伝学による活動操作によって、上肢運動を誘発することに成功した。

【代表的な原著論文】

1. Hidetoshi Amita, Hyoung F. Kim, Ken-ichi Inoue, Masahiko Takada and Okihide Hikosaka, “Optogenetic Manipulation of a Value-Coding Pathway from the Primate Caudate Tail Facilitates Saccadic Gaze Shift”, Nature Communications, vol. 11, no. 1, pp. 1876-1876, 2020

§ 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