

光の特性を活用した生命機能の時空間制御技術の開発と応用
2016 年度採択研究代表者

| |
|------------------|
| 2020 年度 年次報告書 |
|------------------|

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

遺伝子工学を用いて、光を感知して電荷を通す膜タンパクを特定の細胞に発現させ、光によって膜電位を操作する光遺伝学技術は、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、サルなどの中大動物においては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や広範囲の脳領域の神経活動を制御するのに十分な光照射ができていないため、成功は限定的であった。

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に赤色光で活性化する ChrimsonR を発現させ、それらを光照射によって操作し、意思決定を操作することを試みた。まず、VTA に順行性ウイルスベクターを注入した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を明らかにした(Zubair et al. Cerebral Cortex 2021)。

一方で、サルの脳表面を広範に光刺激することが可能な多チャンネル LED と皮質脳波電極(ECoG)、温度センサーを組み合わせた脳表光刺激用赤色 LED・ECoG アレイスタックデバイスの作製に成功した。そこで、2頭のサルの両側の VTA に ChrimsonR を発現させる AAV ベクターを注入した。異なる報酬確率と期待値を有する2種類の選択肢の一方を選ぶ課題を訓練し、意思決定期間中に前述の脳表光刺激用デバイスを用いて、vIPFC を刺激することで VTA-vIPFC 経路を選択的に活性化したところ、特定の部位においてサルの高リスク高リターン嗜好性が増強された。

§ 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 大学院医学研究科、教授)
- ② 研究項目
 - ・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)「ウイルスベクター開発」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

・ウイルスベクターの改善と供給

【代表的な原著論文情報】

- 1) “Divergent Whole Brain Projections from the Ventral Midbrain in Macaques”, *Cereb Cortex.*,31(6):2913-2931. doi: 10.1093/cercor/bhaa399. 2021
- 2) “Selective Mesoaccumbal Pathway Inactivation Affects Motivation but Not Reinforcement-Based Learning in Macaques.” *Neuron.* 108(3):568-581.e6. doi: 10.1016/j.neuron.2020.07.013. Epub 2020 Aug 5. 2020.
- 3) “Double viral vector technology for selective manipulation of neural pathways with higher level of efficiency and safety.”, *Gene Ther.* doi: 10.1038/s41434-020-00212-y. Online ahead of print. 2021.