

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  
2018 年度採択研究代表者

|                  |
|------------------|
| 2020 年度<br>年次報告書 |
|------------------|

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

本研究は、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。

2020年度は、まず、意思決定課題遂行中のサルのドーパミンニューロンから神経活動を電気生理学的に記録し、ドーパミンニューロンが選択肢の価値、選ぶべき選択肢、サルの選択行動など、意思決定の実行に必要な様々な情報を伝達することが明らかになった (Yun et al. & Matsumoto, Science Advances, 2020)。また、ドーパミンニューロンから投射を受ける側坐核から神経活動を記録し、側坐核ニューロンも意思決定の実行に必要な様々な情報を伝達するが、より多くのニューロンがサルの選択行動に関わる情報を伝達することが明らかになった。このことは、ドーパミンニューロンから側坐核に投射する神経路において、選択肢の価値情報が選択指令に変換されることを示唆している。そして、ドーパミンニューロン-側坐核神経路の活動を光遺伝学手法を用いて介入操作することにより、サルの意思決定を人為的に制御することに成功した。これは、当該神経路の活動とサルの意思決定の間に因果関係があることを示している。最後に、光遺伝学を用いた DBS を開発することを目的に、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不活化できるげっ歯類およびサルのモデル作製に取り組むとともに、これらのモデル動物を用いて、光遺伝学的 DBS が高い治療効果を示すアプローチ (ターゲットとなるニューロン種や神経路、ターゲットに対する興奮 vs. 抑制作用等) の探索、およびドーパミンニューロン変性時に運動障害が生じる神経メカニズムの解析をおこなった。

## § 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

【代表的な原著論文情報】

- 1) Yun M, Kawai T, Nejime M, Yamada H, Matsumoto M. Signal dynamics of midbrain dopamine neurons during economic decision-making in monkeys. *Science Advances*, Vol. 6, No. 27, eaba4962, 2020
- 2) Wang Y, Toyoshima O, Kunimatsu J, Yamada H, Matsumoto M. Tonic firing mode of midbrain dopamine neurons continuously tracks reward values changing moment-by-moment. *Elife*, Vol. 10, e63166, 2021
- 3) Watanabe H, Sano H, Chiken S, Kobayashi K, Fukata Y, Fukata M, Mushiake H, Nambu A. Forelimb movements evoked by optogenetic stimulation of the macaque motor cortex. *Nature Communications*, Vol. 11, No. 1, 3253, 2020
- 4) Dwi Wahyu I, Chiken S, Hasegawa T, Sano H, Nambu A. Abnormal cortico-basal ganglia neurotransmission in a mouse model of L-DOPA-induced dyskinesia. *Journal of Neuroscience*, Vol. 41, No. 12, 2668-2683, 2021
- 5) Amita H, Hyoung K, Inoue K, Takada M, Hikosaka O. Optogenetic manipulation of a value-coding pathway from the primate caudate tail facilitates saccadic gaze shift. *Nature Communications*, Vol. 10, No. 1, 1876, 2020