

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

2021 年度 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 (Deep Brain Stimulation: DBS) を開発する。2021年度までに、意思決定課題遂行中のマカクザルを対象に、ドーパミン神経回路、特に側坐核や眼窩前頭皮質に投射するドーパミンニューロンの電気生理学的解析を進めるとともに、側坐核投射ドーパミン神経路の光遺伝学による活性化によりサルの意味決定を操作することに成功した。光遺伝学を用いた DBS 開発に関しては、サルの皮質基底核ループ回路をターゲットにした光遺伝学技術の開発に成功した。

2021年度は、上述した側坐核投射ドーパミン神経路の光遺伝学実験を継続し、サルの意思決定に対する統計的に有意な効果を確認した。また、ドーパミン神経回路から記録した電気生理データの解析を進め、意思決定にとって重要な様々な変数(たとえば counterfactual value と呼ばれる“実際には選ばなかった選択肢の価値”など)がこの回路の中でコードされていることが明らかになった。

光遺伝学を用いた DBS 開発に関しては、これまでに開発した光遺伝学を用いた刺激法の治療ターゲットを探索するための電気生理学的解析を、パーキンソン病モデルザルを用いて進めた。その結果、モデルザルでは、皮質基底核ループ回路の中の直接路と呼ばれる神経路において、抑制性活動の減弱が確認された。この抑制性活動を回復させることが DBS 治療のターゲットになると考えられる。

上述した研究の中で、松本グループが意思決定課題遂行中のサルにおける電気生理学実験と光遺伝学実験、高田グループがウイルスベクターシステムの開発、知見グループが光遺伝学 DBS 開発のための電気生理学実験と光遺伝学実験を担当し、チーム全体として一定の成果を得ることができた。

§ 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) “Single-unit Recording in Awake Behaving Non-human Primates”, Bio-protocol, vol. 11, No. 8, e3987, 2021.
- 2) “Altered Dynamic Information Flow through the Cortico-Basal Ganglia Pathways Mediates Parkinson’s Disease Symptoms”, Cerebral Cortex, vol. 31, No. 12, pp. 5363–5380, 2021.