

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

2022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

主たる共同研究者:

高田 昌彦 (京都大学 ヒト行動進化研究センター 研究員)

知見 聡美 (自然科学研究機構 生理学研究所 助教)

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。

研究項目①基底核ドーパミン回路の機能局在解明: 電気生理実験において、2022 年度、意思決定課題遂行中のサルにおいて、ドーパミンニューロンおよび腹側線条体、眼窩前頭皮質から神経活動を記録し、これらのニューロンが半実仮想情報 (異なる意思決定をしていたらどうなっていたのか) をコードすることを明らかにした。また、線条体・側坐核に放出されたドーパミンを検出するイメージング技術をサルで確立するため、ドーパミンが結合すると蛍光を発するタンパク質を線条体・側坐核に導入するウイルスベクターシステムを開発した。そして、古典的条件づけおよび意思決定課題を実行中のサルの線条体からのドーパミンのイメージングに成功した。

研究項目②基底核ドーパミン回路の機能局在解明: 介入操作実験においては、2022 年度までに、側坐核のドーパミン軸索を光刺激することにより、サルの意思決定を人為的に操作することに成功した。2022 年度は、統合失調症や ADHD 患者で障害される高次脳機能である“行動抑制”に注目し、行動抑制を要する課題をサルに訓練して、ドーパミン軸索を光刺激する実験系を整備した。

研究項目③基底核ドーパミン回路の機能再建においては、2022 年度までに、ドーパミンニューロン変性モデルザル (パーキンソン病モデルザル) を作製し、淡蒼球内節の抑制性活動の減弱が運動機能障害のメカニズムであることを明らかにした。そして 2022 年度は、このような神経活動異常が光遺伝学 DBS によって正常に戻ったことを確認するための光遺伝学 DBS と fMRI を組み合わせたシステムを構築した。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Goda N, Hasegawa T, Koketsu D, Chiken S, Kikuta S, Sano H, Kobayashi K, Nambu A, Sadato N, Fukunaga M. Cerebro-cerebellar interactions in nonhuman primates examined by optogenetic functional magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex Commun.* 3(2), tgac022, 2022