

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「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」
研究課題「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」

研究終了報告書

研究期間 2018年10月～2024年03月

研究代表者: 松本 正幸
(筑波大学 医学医療系 教授)

§1 研究実施の概要

(1)実施概要

1. 本研究で注目した高次脳機能の一つに、複数の選択肢の中から最適な行動を選ぶ“意思決定”がある。これまで霊長類で最も発達した前頭前野が意思決定の中核として注目を集めてきたが、ドーパミン神経系の異常によっても意思決定に障害が生じる。松本グループは、意思決定課題遂行中のサルのドーパミンニューロンおよびその投射を受ける眼窩前頭皮質、側坐核から神経活動を記録し、意思決定との関わりが報告されている眼窩前頭皮質だけではなく、ドーパミンニューロンや側坐核も選択肢の価値、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コードすることが明らかになった。特に、神経活動の潜時やそれぞれの情報をコードするニューロンの比率から、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が示唆された。
2. 上述した意思決定に関連する複数のドーパミンシグナルが、線条体・側坐核のどの領域に伝達されるかを明らかにするため、高田グループは、これらの領域に放出されたドーパミンを検出する蛍光ドーパミンイメージング技術を開発した。ドーパミンが結合すると蛍光を発するタンパク質 (dLight) をサルの線条体・側坐核に導入するウイルスベクターシステムを作製し、古典的条件づけを行っているサルの線条体・側坐核領域からのドーパミンイメージングに成功した。げっ歯類を対象に開発された蛍光ドーパミンイメージングをマカクザルに適用して成功した例は国内外をとおして他にはなく、霊長類で発達した高次脳機能のドーパミン神経回路メカニズムの理解を大きく進展させることが期待できる。
3. 松本グループでは、高田グループが開発した蛍光ドーパミンイメージングを、意思決定課題を実行中のサルに適用した。そして、線条体の尾状核と被殻で異なるドーパミンシグナルを検出した。1.で記載した電気生理学実験によって意思決定に関わる複数のドーパミンシグナルを見出しているが、それぞれのシグナルが異なる線条体・側坐核領域に伝達されている可能性が示唆される。
4. 線条体・側坐核のそれぞれの領域に伝達されるドーパミンシグナルと、サルの意思決定との因果関係を解析するため、高田グループはドーパミンニューロン選択的かつ神経路特異的な光遺伝学技術を開発した。松本グループはこの技術を用いて、ドーパミンニューロン側坐核神経路の活動操作がサルの意思決定に影響することを示し、因果関係を証明することができた。ドーパミンニューロン選択的かつ神経路特異的な光遺伝学技術をマカクザルに適用し、行動への影響を確認した研究は他に例がなく、上述した蛍光ドーパミンイメージング技術と共に、霊長類で発達した高次脳機能のドーパミン神経回路メカニズムの理解を大きく進展させることが期待できる。
5. 上述した 1.から 4.は意思決定における価値情報から選択指令への変換に焦点を当てているが、松本グループが意思決定後の“反実仮想 (異なる意思決定をしていたらどうなっていたのかを仮想すること)”に焦点を当てた電気生理学解析を行ったところ、これまで前頭前野がこのような意思決定に関わる心的情報処理を実行していると考えられてきたが、皮質基底核ループ回路に含まれる線条体でも反実仮想に関連した神経活動が観察された。意思決定の様々な側面が皮質基底核ループ回路によって支えられていると推測される。
6. 本研究が注目する高次脳機能の一つに、その障害が多動性の原因にもなる“行動抑制”がある。ドーパミン神経系が障害される精神・神経疾患ではこの機能が低下することが知られている。行動抑制課題を実行中のサルを対象に、上述した蛍光ドーパミンイメージングを行ったところ、線条体・側坐核領域の中でも特に被殻前方部において行動抑制に関連したドーパミンシグナルが検出された。発達障害等で行動が抑制できない児童の増加が社会問題化しているが、ドーパミンニューロン側坐核前方部神経路の異常が行動抑制機能の低下を招いている可能性が示唆される。
7. 本研究の大きな目標の一つに、ドーパミンシグナルの異常によって生じる機能障害に対する光遺伝学を用いた新たな治療法の開発がある。知見グループでは、ドーパミンニューロンの変性・脱落によって顕著に見られる運動機能障害にターゲットを絞り、マカクザルの運動に効果を及ぼすことができる光遺伝学技術の開発を行った。そして、サルの一次運動野をタ

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。我々が知る限り、この成果は霊長類の運動を光遺伝学によって誘発した最初の研究例である。

8. 知見グループは、ドーパミン神経系の異常によって生じる機能障害の治療に対する光遺伝学を用いた治療法(脳深部刺激療法:DBS)の開発を進める目的で、DBS 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サルを対象に実施し、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を確認した。この抑制性活動を回復させることが治療ターゲットになると考えられ、神経路選択的・細胞種選択的な刺激が可能な光遺伝学 DBS の利点を最大限生かすことができる。
9. 知見グループは、上述した光遺伝学 DBS の脳活動への効果を確認するため、光遺伝学 DBS と fMRI を組み合わせたシステムを構築した。このシステムを利用すれば、光遺伝学 DBS がどの脳領域に影響するのかを全脳レベルで検証することが可能になり、上述した治療法の開発を大きく進展させることにつながる。これまでに、視床下核をターゲットにした光遺伝学 DBS が、皮質基底核ループ回路だけではなく、小脳の活動にも大きな効果を及ぼすことが確認された。

(2)顕著な成果

<優れた基礎研究としての成果>

1. 価値情報を選択指令に変換するマカクサル意思決定神経回路メカニズム

概要:ヒトがどのようにして“意思決定”を行っているのかについては、「人間の理解」につながる極めて重要な問題である。特にこれまで、霊長類で最も発達した前頭前野が意思決定の中枢として注目を集めてきたが、松本グループが行った電気生理学的研究は、皮質下の構造であるドーパミンニューロン側坐核神経路が、意思決定において最も複雑なプロセスだと考えられる「価値情報から選択指令への変換」に重要な役割を果たしていることを明らかにした。

2. マカクサルのドーパミンニューロン側坐核神経路をターゲットにした光遺伝学による意思決定操作技術

概要:光遺伝学を用いて動物の行動を支える神経メカニズムを神経回路レベルで理解しようとする研究が、げっ歯類などの小動物において盛んに行われている。一方、ヒトに近縁なサル等の大型動物の行動を光遺伝学によって変化させることは難しい。その中で、松本グループは、高田グループが開発した光遺伝学システムを用いて上述した、ドーパミンニューロン側坐核神経路の活動を介入操作し、サルの意思決定を人為的に調節することに成功した。このシステムを用いれば、霊長類に特有な高次脳機能の神経回路基盤の理解が飛躍的に進むと期待できる。

3. パーキンソン病モデルサルにおける治療ターゲットの電気生理学的探索

概要:本研究では、ドーパミン神経系の異常によって生じる脳機能障害の治療に有効な光遺伝学を用いた脳深部刺激療法(DBS)の開発を進めている。知見グループは、この DBS 治療の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サルを対象に実施し、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を確認した。この抑制性活動を回復させることが治療ターゲットになると考えられ、神経路選択的・細胞種選択的な刺激が可能な光遺伝学 DBS の利点を最大限生かすことができる。

<科学技術イノベーションに大きく寄与する成果>

1. マカクサルを対象にした蛍光ドーパミンイメージング

概要:高田グループは、ドーパミンが結合すると蛍光を発するタンパク質(dLight)をマカクサルの線条体・側坐核に導入するウイルスベクターシステムを開発するとともに、古典的条件づけを行ったサルの線条体からのドーパミンイメージングに成功し、線条体の尾状核と被殻で異なる

るドーパミンシグナルを検出した。これまでげっ歯類でしか報告されていなかった蛍光ドーパミンイメージング技術を霊長類に適用することに成功したことになり、今後、霊長類特有の高次脳機能に関わるドーパミン神経回路基盤の理解が進展するものと期待できる。

2. 光遺伝学によるマカクザル運動制御神経回路への介入操作

概要: 光遺伝学の手法を用いて動物の行動を支える神経メカニズムを神経回路レベルで理解しようとする研究が、げっ歯類などの小動物において盛んに行われている。他方、ヒトに近縁なサル等の大型動物の行動を光遺伝学によって変化させることは難しく、眼球運動に関する研究以外では成功例がなかった。知見グループは、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。この成果は、光遺伝学の霊長類への適用の扉を開くものであり、高次脳機能を支えるメカニズムを神経回路レベルで理解するためのツールとして、大きな波及効果が期待できる。

3. 光遺伝学刺激がマカクザル全脳活動に及ぼす影響の fMRI 解析

概要: 本研究では、マカクザルを対象に光遺伝学を用いた脳深部刺激療法 (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様々な機能障害に有効な治療法の開発に繋げることを目指している。知見グループは、この光遺伝学 DBS のサル脳活動への効果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。このシステムを利用すれば、光遺伝学 DBS がどの脳領域に影響するのかを全脳レベルで検証することが可能になり、上述した治療法の開発を大きく進展させることにつながる。また、松本グループが行っているような高次脳機能をターゲットにした光遺伝学実験とこのシステムを組み合わせれば、高次脳機能を支える全脳レベルでの神経回路メカニズムの探索が可能になる。

< 代表的な論文 >

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* 6: eaba4962 (2020) doi: 10.1126/sciadv.aba4962.

概要: ヒトがどのようにして“意思決定”を行っているのかについては、「人間の理解」につながる極めて重要な問題である。特にこれまで、霊長類で最も発達した前頭前野が意思決定の中核として注目を集めてきたが、本論文は電気生理学的研究は、皮質下の構造であるドーパミンニューロン側坐核神経路が、意思決定において最も複雑なプロセスだと考えられる「価値情報から選択指令への変換」に重要な役割を果たしていることを明らかにした。

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* 10: e63166 (2021) doi: 10.7554/eLife.63166.

概要: 報酬の価値は時々刻々と変化する。たとえばカクテルをグラスに注ぐとき、カクテルの量は徐々に増加する(つまり価値が徐々に増加する)。ドーパミンニューロンは報酬価値の情報を数百ミリ秒しかない一過性の神経活動によってコードされているが、このような短時間の神経活動では持続的に増加するカクテルの価値をモニターすることはできない。当該研究では、ドーパミンニューロンがその活動を“一過性モード”と“持続性モード”の間で柔軟に切り替えることにより、持続的に変動する価値であっても効果的にモニターする機能を持つことを、マカクザルを対象にした実験で明らかにした。

3. Yun M, Nejime M, Kawai T, Kunimatsu J, Yamada H, Kim HG & *Matsumoto M. Distinct roles of the orbitofrontal cortex, ventral striatum, and dopamine neurons in counterfactual thinking of decision outcomes. *Science Advances* 9: eadh2831 (2023) doi: 10.1126/sciadv.adh2831.

概要: 我々は意思決定の後、「この選択肢ではなく、別の選択肢を選べばよかった」というように、実際とは異なる選択を想定することがある。このような心理的事象を“反実仮想”と呼ぶ。

意思決定課題遂行中のマカクザルの神経活動を記録したところ、前頭前野に位置する眼窩前頭皮質や大脳基底核の腹側線条体でこの反実仮想に対応した神経活動を見出したが、ドーパミンニューロンではこのような活動は見られなかった。一方、我々の先行研究はドーパミンニューロンが眼窩前頭皮質より早く選択を決定していることを示唆しており、それぞれの領域は役割を分担して意思決定を支えていると推測される。

§ 2 研究実施体制

(1) 研究チームの体制について

①「松本」グループ

研究代表者: 松本 正幸(筑波大学医学医療系 教授)

- ・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

主たる共同研究者: 高田 昌彦(京都大学霊長類研究所 教授)

- ・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

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)

- ・基底核ドーパミン回路の機能再建

(2) 国内外の研究者や産業界等との連携によるネットワーク形成の状況について

高田グループが開発した、サルを対象にした光遺伝学用ウイルスベクターのデータベースを作成し、海外グループのデータベースとともに公開した(Tremblay et al., 2020, Neuron)。多くのグループが参加する国際的な枠組みの中で作成されたデータベースであり、サルを対象にした光遺伝学ツールのスタンダードになることが期待される。また、NIH の彦坂興秀博士に提供したウイルスベクターによって眼球運動制御に関わる大脳基底核回路の同定に成功するとともに(Amita et al., 2020, Nat Commun; Maeda et al., 2020, iScience; Maeda et al., 2023, Nat Commun)、北海道大学の田中真樹教授に提供したウイルスベクターによって目的指向運動を調節する視床の神経基盤を明らかにした(Suzuki et al., 2020, eNeuro)。