

令和 3 年 5 月 27 日現在

機関番号：13101
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2017～2020
課題番号：17K14951
研究課題名（和文）意思決定の習慣化を司る脳神経回路：皮質線条体路を起点とした脳内ネットワークの解明

研究課題名（英文）Neural circuits controlling habitual decision making: Elucidation of the brain network originating from the corticostriatal pathway

研究代表者
吉岡 望 (Yoshioka, Nozomu)

新潟大学・研究推進機構・助教

研究者番号：20708375
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：動物は、学習を重ねることで結果を予測しながら臨機応変に行動する“目標指向型”の意思決定から、繰り返した行動を自動的に実行する“習慣型”の意思決定に切り替えて円滑な行動を可能にする。目標指向型の意思決定には、眼窩前頭皮質などの前頭前皮質から起こる皮質線条体路の関与が報告されているが、習慣型の意思決定における皮質線条体路の関与は殆ど分かっていない。本研究では、意思決定の習慣化を司る脳神経回路として、皮質線条体路に着目し、神経路選択的な遺伝子発現システムを応用した機能解析を実施した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題では、ウイルスベクターを用いた神経回路選択的な遺伝子発現システムを構築した。本課題では、行動の習慣化に関わる神経回路として皮質線条体路に着目して、その機能を行動生理学、電気生理学、神経解剖学によって解析した。行動の習慣化は、様々な行動学習の根幹に関わる現象であり、強迫性障害や薬物依存症などの精神疾患の病態機序の理解にも繋がる成果が期待される。

研究成果の概要（英文）：Animals are able to switch from goal directed decision-making to habitual decision-making through a repeated learning. The goal directed decision-making is flexible action, and habitual decision-making is automatic action. The role of the corticostriatal pathway in goal directed decision-making has been reported, but the involvement of the corticostriatal pathway in habitual decision-making is largely unknown. In this study, we focused on the corticostriatal pathway as a neural circuit that controls habitual decision making, and evaluated roles of this pathway by using a neural pathway-selective gene expression system.

研究分野：神経科学、神経解剖学

キーワード：大脳基底核 皮質線条体路 ウイルスベクター 光遺伝学 化学遺伝学 細胞標的法

1. 研究開始当初の背景

ヒトを含めた動物は、学習を重ねることで結果を予測しながら臨機応変に行動する“目標指向型”の意思決定から、繰り返した行動を自動的に実行する“習慣型”の意思決定に切り替えて円滑な行動を可能にする。意思決定の習慣化を司る脳部位として線条体を含む大脳基底核の関与が知られているが、大脳基底核とその他の脳部位を含む脳内ネットワークについては十分に解明されていない。近年、ウイルスベクターを用いた神経回路選択的な遺伝子発現システムを用いることで特定の神経回路の働きを操作することが可能となり、大脳皮質から線条体に連絡する皮質線条体路が行動学習や意思決定に関わることが明らかになってきた。また強迫性障害などの精神疾患において、皮質線条体路の機能異常が関与することも指摘されている。そこで本研究では、行動の習慣化に関わる神経回路として皮質線条体路に着目した解析を計画した。

2. 研究の目的

本研究では、行動の習慣化に関わる脳内ネットワークとして皮質線条体路の関与を検討した。具体的には、皮質線条体路の働きを操作するために、ウイルスベクターを用いた神経回路選択的な遺伝子発現システムを応用した細胞標的法、光遺伝学、化学遺伝学を試みた。皮質線条体路を機能操作したマウスにおいて行動生理学的解析によって学習行動の習慣化への影響を調べた。

3. 研究の方法

：細胞標的法、光遺伝学、化学遺伝学による皮質線条体路を標的とした機能操作法の確立
皮質線条体路を構成する神経細胞を選択的に破壊するために細胞標的法を応用した。この手法は、モノクローナル抗体と緑膿菌毒素の融合蛋白質であるイムノトキシンによって、遺伝子改変技術で抗原分子を発現させた標的細胞のみに細胞死を誘導するものである。今回、逆行性ウイルスベクターで抗原分子を皮質線条体ニューロンに発現させてから大脳皮質にイムノトキシンに注入することで、特定の皮質領野において皮質線条体ニューロンを選択的に除去する系を確立した。次に光遺伝学または化学遺伝学によって皮質線条体路を操作するために、ウイルスベクターの二重感染法を応用した。この方法では、線条体から逆行性ウイルスベクターを感染させた上で、大脳皮質に順行性ウイルスベクターを感染させることで、皮質線条体路の神経細胞のみを二重感染させた。Cre/loxP システムによって、二重感染した皮質線条体路のみで光遺伝学のためのチャンネルロドプシンまたは化学遺伝学のために Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs (DREADD) を発現された。チャンネルロドプシンを発現させたマウスの大脳皮質に青色光を照射することで、線条体ニューロンにおける電気的活動の変化を確認した。また DREADD を発現したマウスにクロザピン-N-オキシド (CNO) を腹腔内投与することで、大脳皮質において c-Fos 発現が亢進することを確認した。

：皮質線条体路を機能操作したマウスの行動生理学的解析

研究代表者は、細胞標的法によって大脳皮質から線条体に入力する皮質線条体ニューロンを破壊したマウスの行動生理学的解析を実施した。このマウスでは自発運動量や運動学習などの一般的な運動機能には異常は認められなかった。一方、オペラントチャンバーを用いた道具的学習実験によって、レバー押し学習の繰り返しによる行動の習慣化が障害されることが示された。このマウスでは向精神薬を投与後の自発運動量の推移にも違いが見られた。

4. 研究成果

本研究の成果として、細胞標的法、光遺伝学、化学遺伝学の三つの方法で、皮質線条体路を選択的に操作するシステムを確立できた。細胞標的法によって皮質線条体路を除去したマウスでは、学習行動の習慣化が障害されることを示した。

本研究の方法などを活用して、行動学習や運動・感覚制御などに関わる神経回路における遺伝子発現法やマウスの表現型解析法も確立することで、研究成果が得られた。

(成果発表)

【雑誌発表：計9件】

1. Retrograde gene transfer into neural pathways mediated by adeno-associated virus (AAV)-AAV receptor interaction. Sano H, Kobayashi K, Yoshioka N, Takebayashi H, Nambu A. Journal of Neuroscience Methods. 30;345:108887. doi: 10.1016/j.jneumeth.2020.108887, 2020.
2. Disruption of dystonin in Schwann cells results in late-onset neuropathy and sensory ataxia. Horie M,

- Yoshioka N, Kusumi S, Sano H, Kurose M, Watanabe-Iida I, Hossain MI, Chiken S, Abe M, Yamamura K, Sakimura K, Nambu A, Shibata M, Takebayashi H. *Glia*, 68(11):2330-2344. doi.org/10.1002/glia.23843, 2020.
3. Diverse dystonin gene mutations cause distinct patterns of Dst isoform deficiency and phenotypic heterogeneity in dystonia musculorum mice. Yoshioka N, Kabata Y, Kuriyama M, Bizen N, Zhou L, Tran DM, Yano M, Yoshiki A, Ushiki T, Sproule TJ, Abe R, and Takebayashi H. *Dis Model Mech*, 13: dmm041608 doi: 10.1242/dmm.041608, 2020.
 4. Action selection and flexible switching controlled by the intralaminar thalamic neurons. Kato S, Fukabori R, Nishizawa K, Okada K, Yoshioka N, Sugawara M, Maejima Y, Shimomura K, Okamoto M, Eifuku S, Kobayashi K. *Cell Rep*, 27;22(9):2370-2382. doi: 10.1016/j.celrep.2018.02.016, 2018.
 5. Motoneuron degeneration in the trigeminal motor nucleus innervating the masseter muscle in *dystonia musculorum* mice. Hossain MI, Horie M, Yoshioka N, Kurose M, Yamamura K, Takebayashi H. *Neurochem Int*, 119:159-170. doi: 10.1016/j.neuint.2017.10.009, 2018
 6. Analysis of a novel naturally occurring Dystonin/Bpag1 mutation as a mouse model of epidermolysis bullosa simplex. Kuriyama M, Yoshioka N, Kabata Y, Ushiki T, Yoshiki A, Sproule Thomas J, Abe R, Takebayashi H. *Niigata Medical Journal*. 131, 655-663, 2017.
 7. Abnormalities in perineuronal nets and behavior in mice lacking CSGalNAcT1, a key enzyme in chondroitin sulfate synthesis. Yoshioka N, Miyata S, Tamada A, Watanabe Y, Kawasaki A, Kitagawa H, Takao K, Miyakawa T, Takeuchi K, Igarashi M *Molecular Brain*, 5;10(1):47. doi: 10.1186/s13041-017-0328-5, 2017.
 8. Chondroitin Sulfate Is Required for Onset and Offset of Critical Period Plasticity in Visual Cortex. Hou X, Yoshioka N, Tsukano H, Sakai A, Miyata S, Watanabe Y, Yanagawa Y, Sakimura K, Takeuchi K, Kitagawa H, Hensch T, Shibuki K, Igarashi M, Sugiyama S. *Scientific Reports*, 3;7(1):12646. doi: 10.1038/s41598-017-04007-x, 2017.
 9. BPAG1 in muscles: structure and function in skeletal, cardiac and smooth muscle. Horie M, Yoshioka N, Takebayashi H. *Semin Cell Dev Biol*. 69:26-33. doi: 10.1016/j.semcdb.2017.07.016. 2017.

【学会発表：計 13 件】

1. Distinct dystonin gene mutations differently affect epidermal Dst-e isoform and hemidesmosomes . 吉岡 望、加畑 雄大、栗山 桃奈、備前 典久、周 麗、Dang Minh TRAN、矢野 真人、吉木 淳、牛木 辰男、 SPROULE Thomas J、阿部 理一郎、竹林 浩秀 . 第 126 回 日本解剖学会総会：WEB 開催 . 2021 年 (ポスター発表)
2. Diverse *dystonin* gene mutations cause distinct patterns of Dst isoform deficiency and phenotypic heterogeneity . Yoshioka N, Kabata Y, Kuriyama M, Bizen N, Zhou L, Tran DM, Yano M, Yoshiki A, Ushiki T, Sproule TJ, Abe R, and Takebayashi H . Forum of European Neuroscience Virtual Forum (WEB 開催). 2020 年 (ポスター発表) .
3. *dystonia musculorum* マウスの運動異常に関する神経回路基盤の解析 . 吉岡 望、竹林 浩秀 . 第 125 回 日本解剖学会総会 . 2020 年 (誌上開催)
4. Neural circuit mechanisms underlying dystonia-like movement disorder in dystonia musculorum mice. Yoshioka N, Kurose M, Yamamura K, Takebayashi H . Neuro2019 サテライトシンポジウム「大脳基底核の機能と疾患の新たな理解：基礎と臨床」. 2019 年 (招待講演)
5. Conditional rescue of dystonin in peripheral nervous system in mouse model of hereditary sensory

- autonomic neuropathy VI . 吉岡 望、竹林 浩秀 . 第 42 回 日本神経科学大会 . 2019 年 (ポスター発表)
6. 末梢神経系における dystonin 遺伝子トラップによる遺伝性感覚性自律神経性ニューロパチー6型の新規モデル動物の確立 . 吉岡 望、竹林 浩秀 . 124 回日本解剖学会総会 . 2019 年 (ポスター発表)
 7. 運動異常を示す dystonia musculorum マウスの神経回路基盤の解析 遺伝子トラップマウスを用いた選択的遺伝子改変法によるアプローチ . 吉岡 望、竹林 浩秀 . 次世代脳冬のシンポジウム . 2018 年 (ポスター発表)
 8. 髄鞘形成不全マウス白質におけるミクログリア活性増強の免疫組織化学的解析 . 五十嵐 恵介、目黒 玲子、竹林 浩秀、吉岡 望 . 第 41 回 日本神経科学学会 . 2018 年 (ポスター発表)
 9. 末梢神経系における *Dystonin* cKO マウス作製による遺伝性感覚性自律神経性ニューロパチーVI型の新規モデル動物の確立 . 吉岡 望、竹林 浩秀 . 第 41 回 日本神経科学学会 . 2018 年 (ポスター発表)
 10. コンドロイチン硫酸合成酵素欠損マウスにおけるペリニューロナルネットの糖鎖異常 . 吉岡 望、五十嵐 道弘 . 先端モデル動物支援プラットフォーム 成果発表会 . 2018 年 (ポスター発表)
 11. 末梢神経系特異的な *Dystonin* KO マウスを用いた遺伝性ニューロパチーの病態解析 . 吉岡 望、竹林 浩秀 . 第 123 回 日本解剖学会総会 . 2018 年 (ポスター発表)
 12. 神経回路選択的な遺伝子操作による皮質線条体路の解析 . 吉岡 望、加藤 成樹、菅原 正晃、小林 和人 . 第 60 回日本神経化学学会 大会 2017 年 (口頭発表)
 13. 運動・認知機能における錐体外路の機能解析 . 吉岡 望、堀江 正男、竹林 浩秀 . 2017 年度包括脳冬のシンポジウム 2017 年 (ポスター発表)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Sano H, Kobayashi K, Yoshioka N, Takebayashi H, Nambu A.	4. 巻 345
2. 論文標題 Retrograde gene transfer into neural pathways mediated by adeno-associated virus (AAV)-AAV receptor interaction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neurosci Methods.	6. 最初と最後の頁 108887
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jneumeth.2020.108887	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yoshioka N, Kabata Y, Kuriyama M, Bizen N, Zhou L, Tran DM, Yano M, Yoshiki A, Ushiki T, Sproule TJ, Abe R, and Takebayashi H	4. 巻 13(5)
2. 論文標題 Diverse dystonin gene mutations cause distinct patterns of Dst isoform deficiency and phenotypic heterogeneity in dystonia musculorum mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Dis Model Mech	6. 最初と最後の頁 dmm041608.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1242/dmm.041608	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Horie M, Yoshioka N, Kusumi S, Sano H, Kurose M, Watanabe-Iida I, Hossain MI, Chiken S, Abe M, Yamamura K, Sakimura K, Nambu A, Shibata M, Takebayashi H	4. 巻 68(11)
2. 論文標題 Disruption of dystonin in Schwann cells results in late-onset neuropathy and sensory ataxia.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Glia	6. 最初と最後の頁 2330-2344.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/glia.23843	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Horie Masao, Yoshioka Nozomu, Takebayashi Hirohide	4. 巻 69
2. 論文標題 BPAG1 in muscles: Structure and function in skeletal, cardiac and smooth muscle	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Semin Cell Dev Biol	6. 最初と最後の頁 26-33
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.semcdb.2017.07.016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hou Xubin, Yoshioka Nozomu, Tsukano Hiroaki, Sakai Akiko, Miyata Shinji, Watanabe Yumi, Yanagawa Yuchio, Sakimura Kenji, Takeuchi Kosei, Kitagawa Hiroshi, Hensch Takao K., Shibuki Katsuei, Igarashi Michihiro, Sugiyama Sayaka	4. 巻 7
2. 論文標題 Chondroitin Sulfate Is Required for Onset and Offset of Critical Period Plasticity in Visual Cortex	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-04007-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoshioka Nozomu, Miyata Shinji, Tamada Atsushi, Watanabe Yumi, Kawasaki Asami, Kitagawa Hiroshi, Takao Keizo, Miyakawa Tsuyoshi, Takeuchi Kosei, Igarashi Michihiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Abnormalities in perineuronal nets and behavior in mice lacking CSGalNACT1, a key enzyme in chondroitin sulfate synthesis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol Brain	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-017-0328-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hossain M. Ibrahim, Horie Masao, Yoshioka Nozomu, Kurose Masayuki, Yamamura Kensuke, Takebayashi Hirohide	4. 巻 -
2. 論文標題 Motoneuron degeneration in the trigeminal motor nucleus innervating the masseter muscle in Dystonia musculorum mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurochem Int	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2017.10.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kato Shigeki, Fukabori Ryoji, Nishizawa Kayo, Okada Kana, Yoshioka Nozomu, Sugawara Masateru, Maejima Yuko, Shimomura Kenju, Okamoto Masahiro, Eifuku Satoshi, Kobayashi Kazuto	4. 巻 22
2. 論文標題 Action Selection and Flexible Switching Controlled by the Intralaminar Thalamic Neurons	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Rep	6. 最初と最後の頁 2370 ~ 2382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2018.02.016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計14件(うち招待講演 1件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 吉岡 望、加畑 雄大、栗山 桃奈、備前 典久、周 麗、Dang Minh TRAN、矢野 真人、吉木 淳、牛木 辰男、 SPROULE Thomas J、阿部 理一郎、竹林 浩秀
2. 発表標題 Distinct dystonin gene mutations differently affect epidermal Dst-e isoform and hemidesmosomes.
3. 学会等名 第126回 日本解剖学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshioka N, Kabata Y, Kuriyama M, Bizen N, Zhou L, Tran DM, Yano M, Yoshiki A, Ushiki T, Sproule TJ, Abe R, and Takebayashi H
2. 発表標題 Diverse dystonin gene mutations cause distinct patterns of Dst isoform deficiency and phenotypic heterogeneity.
3. 学会等名 Forum of European Neuroscience Virtual Forum (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉岡 望、竹林 浩秀
2. 発表標題 dystonia musculorumマウスの運動異常に関する神経回路基盤の解析
3. 学会等名 第125回 日本解剖学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoshioka N, Kurose M, Yamamura K, Takebayashi H
2. 発表標題 Neural circuit mechanisms underlying dystonia-like movement disorder in dystonia musculorum mice
3. 学会等名 Neuro2019 サテライトシンポジウム「大脳基底核の機能と疾患の新たな理解：基礎と臨床」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉岡 望、竹林 浩秀
2. 発表標題 Conditional rescue of dystonin in peripheral nervous system in mouse model of hereditary sensory autonomic neuropathy VI
3. 学会等名 第42回 日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉岡 望、竹林 浩秀
2. 発表標題 dystonia musculorumマウスの運動異常に関する神経回路基盤の解析
3. 学会等名 第125回 日本解剖学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉岡 望、竹林 浩秀
2. 発表標題 末梢神経系におけるDystonin cK0マウス作製による遺伝性感覚性自律神経性ニューロパチーVI型の新規モデル動物の確立
3. 学会等名 第41回 日本神経科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 五十嵐 恵介、目黒 玲子、竹林 浩秀、吉岡 望
2. 発表標題 髄鞘形成不全マウス白質におけるミクログリア活性増強の免疫組織化学的解析
3. 学会等名 第41回 日本神経科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉岡 望
2. 発表標題 運動異常を示すdystonia musculorumマウスの神経回路基盤の解析 遺伝子トラップマウスを用いた選択的遺伝子改変法によるアプローチ
3. 学会等名 次世代脳冬のシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉岡 望、竹林 浩秀
2. 発表標題 末梢神経系におけるdystonin遺伝子トラップによる遺伝性感覚性自律神経性ニューロパチー6型の新規モデル動物の確立
3. 学会等名 124回日本解剖学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉岡 望
2. 発表標題 神経回路選択的な遺伝子発現系による皮質線条体路の解析
3. 学会等名 第60回日本神経化学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉岡 望
2. 発表標題 運動・認知機能における錐体外路の機能解析
3. 学会等名 2017年度包括脳冬のシンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉岡 望
2. 発表標題 コンドロイチン硫酸合成酵素欠損マウスにおけるペリニューロナルネットの糖鎖異常
3. 学会等名 先端モデル動物支援プラットフォーム 成果発表会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉岡 望
2. 発表標題 末梢神経系特異的なDystonin KOマウスを用いた遺伝性ニューロパチーの病態解析
3. 学会等名 第123回日本解剖学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

https://www.irp.niigata-u.ac.jp/business/tenure-track/tt-researcher/yoshioka-nozomu/

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	ジャクソン研究所			