

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18H04037

研究課題名（和文）ドーパミン・セロトニンによる意欲制御の脳内機構

研究課題名（英文）Roles of dopamine and serotonin in regulating motivation

研究代表者

南本 敬史（Minamoto, Takafumi）

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所 脳機能イメージング研究部・首席研究員

研究者番号：50506813

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 33,800,000円

研究成果の概要（和文）：ヒトのモデルとしてマカクザルを用いドーパミンとセロトニンによる意欲調節の情報処理機構について調べた。ドーパミン伝達はD1とD2受容体を介して異なる意欲調節に関わることを明らかにした。また、セロトニン伝達低下は報酬価値に依存する・しないの2つの意欲低下を引き起こし、それぞれ5-HT1Bおよび5-HT1A受容体が関与することを示した。これらの受容体の脳内局在から、関連する脳回路基盤が示唆された。さらに、化学遺伝学的手法であるDREADDsを深化させ、マカクザルのドーパミン神経細胞活動を選択的に制御することに成功した。本成果によりモノアミンによる意欲制御や精神・神経疾患の病態理解の進展が期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

意欲制御の神経機構についてはドーパミンと腹側線条体を中心とするネットワークが関与することが知られている。一方で、意欲低下という症候を引き起こす「うつ」などの病態の背景にドーパミンとセロトニンレベルの低下が示唆されている。しかし、セロトニン低下が引き起こす意欲低下について、意欲制御の神経機構との関連から調べた研究はない。本成果によりドーパミンとセロトニン伝達低下がそれぞれもたらす意欲低下が数理モデルで説明できた。これらのモデルは正常から病態まで一貫して説明する意欲制御の神経機構を提供し、精神・神経疾患の病態理解の進展が期待できる。

研究成果の概要（英文）：We investigated the mechanisms of motivation regulation involving dopamine and serotonin in macaque monkeys as a model for humans. Dopamine transmission was found to be involved in two distinct mechanisms of motivation regulation mediated by D1 and D2 receptors. In addition, we showed that serotonin transmission, specifically the reduction of serotonin signaling through 5-HT1B and 5-HT1A receptors, leads to a decrease in motivation that is dependent or independent of reward value, respectively. Together with the localization of these receptor subtypes, our findings provided insights into the neural circuits involved. Moreover, we advanced the application of chemogenetics, DREADDs, in macaque monkeys and successfully achieved selective and reversible control of dopamine neuron activity. These achievements hold great promise for advancing our understanding of monoamine control of motivation and the pathophysiology of mental disorders.

研究分野：神経科学

キーワード：ドーパミン セロトニン 意欲 報酬 価値 化学遺伝学

1. 研究開始当初の背景

報酬獲得行動の意欲は、行動した結果得られることが期待される報酬などの外部条件(incentive)と、その報酬をどの程度必要とするかの内部状態(drive)から脳内で計算される動機価値(motivational value; MV)に基づいて制御される(Toates 1986; Zhang et al. 2009)。MVに基づく意欲制御の神経機構についてはドーパミン(DA)と腹側線条体を中心とするネットワークが関与することが知られている(Berridge 2004)。一方で、意欲低下という症候を引き起こす「うつ」などの病態の背景に DA とセロトニン(5-HT)レベルの低下が示唆されている。しかし、5-HT 低下が引き起こす意欲低下について、MV との関連から調べた研究はなく、正常から病態まで一貫して説明する神経機構のモデルはない。DA/5-HT の障害と意欲低下の脳メカニズムは動機付けの神経基盤、モノアミンによる脳情報処理の修飾、精神・神経疾患の病態理解にまたがる脳科学分野における重要なテーマであり多くの研究がなされている一方、個別の知見を統一して理解するための、実験的・理論的な枠組みが不十分である。

2. 研究の目的

本研究では、ヒトに近い脳回路基盤を有するマカクザルを対象とし、薬理的なドーパミン/セロトニンの操作で生じる意欲低下を独自の行動実験系と数理モデルで捉える。さらに最新の化学遺伝学技術を深化させサル脳におけるドーパミン・セロトニン神経を選択的かつ可逆的に操作する技術の確立をめざす。これらと神経活動記録、イメージングなどの技術を組み合わせ、ドーパミン・セロトニンによる動機価値計算の調整に関与する脳内基盤を解明し、正常の意欲制御の神経機構から病態まで統一的に説明するモデルを提唱することを目的とした。

3. 研究の方法

ドーパミン及びセロトニン伝達による意欲制御メカニズムの解明：行動薬理実験

マカクザルを使用し、ドーパミン受容体(D₁, D₂)およびセロトニン受容体(5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT₄)それぞれの選択的阻害剤を全身投与し、PET による受容体阻害率を計測した。PET リガンドとしては、^[11C]SCH23390 (D₁)、^[11C]raclopride(D₂)、^[11C]WAY100365 (5-HT_{1A})、^[11C]AZ10419369 (5-HT_{1B})、^[18F]altanserin(5-HT_{2A})、^[11C]SB20715 (5-HT₄)をそれぞれ用いた。またそれぞれの受容体特異的な阻害剤は、SCH23390(D₁)、Haloperidol (D₂)、WAY100365(5-HT_{1A})、GR55562 (5-HT_{1B})、MDL100907(5-HT_{2A})、GR125487 (5-HT₄)をそれぞれ用いた。阻害剤の用量は阻害率を元に算出し、ドーパミンについては最大 80%、セロトニンは 30%から 50%になるように用量を定めた。これらの薬理負荷条件における意欲を定量するために、2 種類の行動課題を用いた。サルに縞模様の絵の上に見える信号の色が変わったら握っているバーを離すという簡単な課題を訓練し、報酬としてジュースを与えた。Reward size 課題ではインセンティブとして 4 段階あるジュースが与えられ、手がかり刺激の縞模様の数と対応した(図 1A)。学習済みのサルは報酬量が 1 滴から 2,4,8 滴と増えると、拒否率は 1/2, 1/4, 1/8 というように反比例的に減ることから、拒否率が MV の良い指標となることが知られている(Minamimoto et al., 2009)。Work and Delay 課題では、報酬は一定で報酬までに費やされるコスト(時間待ち、労働)のコストが 0, 1, 2 と 3 段階設けた(図 1B)。

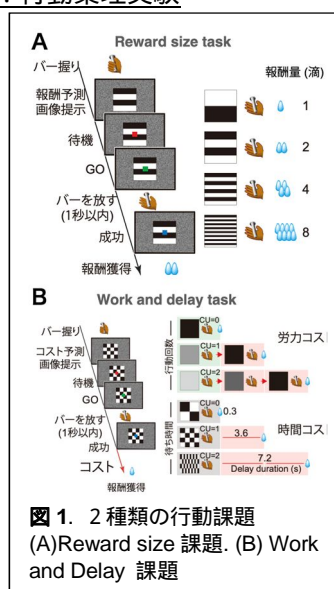


図 1. 2 種類の行動課題 (A)Reward size 課題. (B) Work and Delay 課題

化学遺伝学的神経活動操作(DREADDs)によるドーパミン/セロトニン細胞活動操作:技術開発

マカクザルを対象とし、DREADDs の新規アゴニストの開発と評価に取り組んだ。DREADDs に親和性が高いリガンドであるクロザピンの周辺化合物からセロトニン、ドーパミン受容体に親和性が低いことが知られていた Deschloroclozapine(DCZ)を候補として放射性標識した^[11C]DCZを合成、DREADDを発現するサルに注入してPET撮像を行うことでin vivo結合評価を実施した。また、アゴニスト活性についてhM3Dqを発現する複数のマカクザルを対象に電気生理、FDG-PETによる神経活動変化の評価、そしてhM4DiをdIPFCに発現するサルを対象とした空間作業記憶課題の成績を元にした行動課題での評価を行った。

ドーパミン選択的に神経細胞活動を操作するために、マーモセットを対象としてhM3Dqの発現をドーパミン細胞選択的プロモーター(TH promoter)で駆動するアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを黒質に注入。その発現と活性をPETで生体評価するとともに、DCZ投与に伴う行動変容を解析した。

動機価値(motivational value; MV)の脳回路の理解

MV の脳内情報処理の理解にむけ、インセンティブとドライブから MV が計算される神経回路の一つとして、腹側視覚皮質から入力を受け取る前頭眼窩皮質(OFC)とその投射先の一つである吻内側尾状核(rmCD)、さらにその投射先の腹側淡蒼球(VP)の神経回路に着目した。Reward size 課題遂行中のマカクザル 2 頭の rmCD と VP から単一細胞活動を記録し、特にインセンティブ条件の呈示シグナルである CUE に対する応答について神経表現を調べた。さらに、OFC, rmCD の連絡を一時的に遮断することを目指し、2 頭のマカクザルのこれらの 2 領域の左右に交差する形で抑制性 DREADD(hM4Di)を発現させる AAV ベクターを投与した。45 日後 PET により発現を確認し、アゴニストを投与した際の Reward size 課題のパフォーマンスを溶媒投与のコントロールと比較した。

また、セロトニンが関与することが示唆されている遅延報酬割引に関与しうる脳領域として尾状核頭部背側部(dCDh)に着目し、遅れて与えられる報酬に基づく意欲調節をする行動課題を 3 頭のサルにトレーニングした。この課題遂行中に dCDh から単一神経活動を記録し、パフォーマンスから推定される遅延報酬割引価値との情報表現相関を調べた。さらに両側の dCDh の神経活動を薬理的および化学遺伝学的に阻害した際に生じる行動パターンの変化から遅延報酬割引の情報処理への影響を調べた。

4. 研究成果

(1) D₁/D₂ 受容体を介したドーパミン伝達による 2 つの意欲の調節機構

ドーパミン D₁/D₂ 受容体を介したドーパミン伝達の意欲制御における役割を明らかにするために、2 種類の受容体のいずれかに選択的な作用をする阻害剤を投与した際の受容体阻害の程度を PET 撮像で割り出した。ドーパミン阻害剤の全身投与による D₁, D₂ 受容体阻害は、Reward size 課題における拒否率の上昇を引き起こしたが、報酬量との反比例の関係は保たれていた(図 2A, D₁ 阻害剤, D₂ 阻害剤)。この受容体阻害の効果は、報酬期待がやる気に変換される際の係数(インセンティブ変数)の減少で説明でき、D₁, D₂ とも阻害率が高くなるほどインセンティブ変数が減少した(図 2B)。一方、労力と待ち時間の 2 種類のコストに基づく意欲を定量化する課題においては、労力・待ちのいずれが要求される

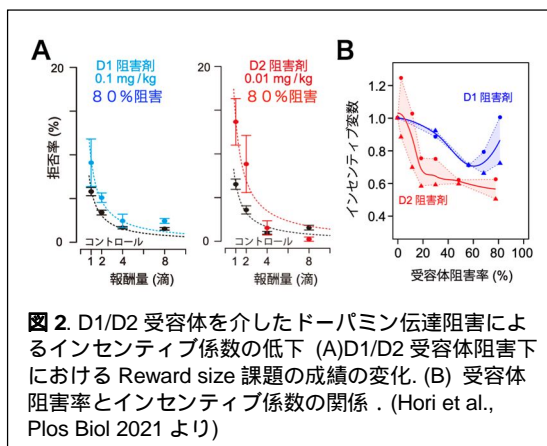


図 2. D₁/D₂ 受容体を介したドーパミン伝達阻害によるインセンティブ係数の低下 (A)D₁/D₂ 受容体阻害下における Reward size 課題の成績の変化. (B) 受容体阻害率とインセンティブ係数の関係. (Hori et al., Plos Biol 2021 より)

場合でも、報酬獲得にかかるコストの増大に比例して拒否率が増加する。労力試行では、D₂ 受容体の阻害によってコスト増加に伴う拒否率上昇が加速し、阻害率が高まるほど労力コストの感受性が高まった一方、D₁ 受容体阻害の影響は見られなかった。これは報酬獲得のために労力が必要だと分かると D₂ 受容体を介したドーパミン伝達が「コスト感」を抑えてやる気を高め、行動につなげる働きがあると解釈できた。一方の待ち時間試行においては、D₁, D₂ いずれの受容体阻害でもコスト増加に伴う拒否率上昇割合が加速した。

以上の結果は、報酬とコストのバランスによる意欲調節には少なくとも 2 つの仕組みがあることがわかった。さらに、その 2 つの仕組みは、D₁ と D₂ の両方の受容体が関与する報酬と時間待ちが関係する調節と、D₂ 受容体のみが作用する労力コストによる調節に明確に分けられることも明らかとなった(Hori et al., PLoS Biol 2021)。線条体には D₁, D₂ 受容体のいずれかを持つ 2 つの神経細胞集団(直接路・間接路細胞)があり、それぞれ別回路の出力があることが分かっており、今回明らかとなった 2 つの意欲の調節機構は、これらの別回路による制御を反映している可能性が考えられる。本研究の成果は、ヒトと同じ霊長類モデル動物であるサルで得られた知見であり、うつ病などの精神・神経疾患で見られるドーパミン伝達の変調で生じる意欲低下の病態の解明にむけ、重要な手がかりを示すことが期待できる。

(2) セロトニン伝達低下が引き起こす 2 種類の意欲低下と受容体サブタイプ

セロトニン(5-HT)の伝達障害は、うつ病をはじめとする意欲低下を主症状とする精神疾患の中核的な生物学的病態のひとつと考えられている。しかし、動機づけにおける 5-HT の正確な役割についてはまだ議論の余地があり、解明されていない。そこで 5-HT 系を薬理的に操作し、サルにおける目標指向行動のインセンティブとコストという観点から、モチベーションへの影響を定量的に検討した。薬理的に 5-HT 合成を可逆的に阻害すると、Reward size 課題の拒否反応と反応時間が増加し、それらは価値依存と非依存の要素に分離できる意欲低下が示された。これらの要素に関与する受容体サブタイプを同定するために、4 つの主要な 5-HT 受容体サブタイプ(5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT₄)に特異的な阻害剤を全身投与し、PET で約 30%の占有率を達成する拮抗薬の全身投与をおこなったところ、5-HT_{1A} の遮断特異的に価値非依存的に意欲が減退し、また将来の仕事量と遅延報酬に対するコスト感受性が増加した。さらに、5-HT_{1B} 受容体の阻害は、動機づけに対するインセンティブ価値の影響を減少させた(図 3)。PET イメージングにより大脳辺縁系における各サブタイプの特異的な分布が確認でき、5-HT_{1A} 受容体は扁桃

体や海馬，前部帯状皮質に，5-HT_{1B} 受容体は腹側淡蒼球にそれぞれ豊富に局在することがわかった。これらの結果は，5-HT_{1A} 受容体と 5-HT_{1B} 受容体を介したセロトニン伝達がそれぞれ異なる脳部位が関わる特異的な2つの異なる意欲調節処理に関与し，5-HT 伝達低下をもたらす意欲低下をもたらすことを示唆している。(Hori et al., bioRxiv2023)。本成果はセロトニンの伝達障害が病態の一つと考えられているうつや不安障害，強迫症などのさまざまな精神疾患の病態理解において，とくに「意欲減退」が単純な一つの脳メカニズムに起因しておらず，複数のプロセスから生じており，その脳回路メカニズムと合わせて今後の理解が重要であることを示唆している。

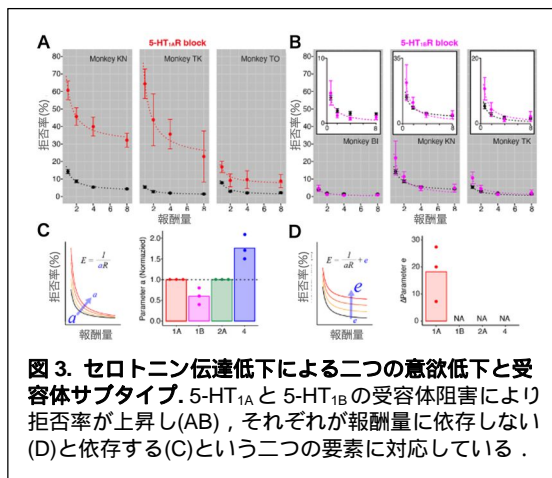


図3. セロトニン伝達低下による二つの意欲低下と受容体サブタイプ. 5-HT_{1A} と 5-HT_{1B} の受容体阻害により拒否率が上昇し(AB)，それぞれが報酬量に依存しない(D)と依存する(C)という二つの要素に対応している。

(3) DREADD アゴニスト開発によるサル脳回路操作の高精度化

DREADD による神経活動操作に使われていたアゴニスト CNO は脳移行性が低く，その代謝物 CLZ が生成されることで，多くの内在性受容体への作用を介した副作用が懸念されること(Gomezら Science 2017)から，選択性と脳移行性の高い DREADD アゴニストの開発が急務となった。DCZ を放射性標識することで PET トレーサー [¹¹C]DCZ を得た。これを被殻に hM4Di を発現させたサルに投与して PET 撮像を行なった結果，DREADD 発現部位への高いトレーサー取り込みが認められるとともに，非発現領域への取り込みが [¹¹C]CLZ に比べ著しく抑えられた。また DCZ は DREADD に対する選択性が CLZ と比較して大きく向上していることを競合結合アッセイで確認した。さらに DREADD アゴニストとしての活性が高いことを培養細胞系アッセイとマウス・サルを対象とした神経活動記録により明らかにした。特に，CNO と比較して約 1/100 の投与量で DREADD を介した神経活動の素早い操作(投与後5分以内)が可能となること，さらに両側の背外側前頭前野(DLPFC)に抑制性 DREADD を発現させたサルに DCZ を微量全身投与することで，ワーキングメモリー機能を繰り返し障害することを示し，DREADD による神経活動操作性の向上を認めた(Nagai et al., Nat Neurosci 2020)。

(4) DREADD によるドーパミンニューロン活動の選択的操作技術の開発

DREADD 技術を適用しサルのドーパミンニューロンの活動を選択的に操作する技術の開発を目指した。興奮性 DREADD である hM3Dq を発現する AAV ベクターを 4 頭のマーモセットの片側黒質(SN)に注入した。1 頭にはドーパミン神経細胞特異的に発現させる選択的プロモーター(TH プロモーター)を利用した。その結果，DREADD の発現が PET での in vivo イメージングで確認されるとともに，免疫組織化学的解析により最終的に黒質ドーパミンニューロンでの発現であることが確認された。また FDG-PET によりアゴニスト DCZ 投与による黒質の活性化についても確認できた。マーモセットは，DCZ を含む食物を摂取した 30-90 分後に，活性化した側に対して対側方向に回転したが，DCZ を含まない翌日にはそのような行動の変化は見られなかった(Mimura et al., iScience 2021)。これらの結果は，サルのドーパミンニューロンを標的とした選択的・非侵襲的かつ可逆的な DREADD 操作が可能であり，その影響について様々な状況において神経細胞活動と自然行動を関連付けられる可能性を示した。

(5) MV 制御の神経回路：前頭眼窩皮質(OFC)→皮質下回路の役割

インセンティブとドライブから MV が計算される神経回路の一つとして，腹側視覚皮質から入力を受け取る前頭眼窩皮質(OFC)とその投射先の一つである吻内側尾状核(rmCD)，さらにその投射先である腹側淡蒼球(VP)との神経回路に着目した。Reward size 課題遂行中の 2 頭のサルの rmCD および VP から神経活動を記録し，報酬量の予告刺激提示直後に神経活動を変化させるような報酬量の神経表現が確認された。一方，情報を表現する神経細胞の割合は rmCD よりも VP の方が多く，さらに VP の情報表現の潜時は rmCD のそれより早かった。さらに両側の VP および rmCD を薬理的に活動阻害したところ，ともに報酬価値に対する感受性を減弱させた。これらの結果から，rmCD と VP が報酬価値の予測に基づく MV 計算に必須の関与があることが示唆される。(Fujimoto et al., J Neurosci 2019)。さらに OFC-rmCD 間の情報伝達の役割を明らかにすべく，2 頭のサルの OFC, rmCD に左右交差する形で抑制性 DREADD を発現させ(図 4AB)，2 領域間の連絡を一時的に遮断する実験を

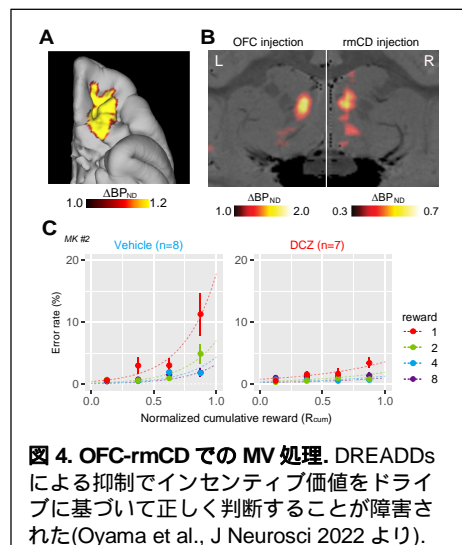


図4. OFC-rmCD での MV 処理. DREADDs による抑制でインセンティブ価値をドライブに基づいて正しく判断することが障害された(Oyama et al., J Neurosci 2022 より)。

実施した。これらサルに4種類のジュース量と連合させた視覚刺激の価値判断を行わせたところ、通常は獲得ジュースの総量が増え満足するに従い、拒否反応する試行の割合が増大するドライブの効果が観察されるが、DREADD アゴニスト投与により、この変化が消失した(図4C)。この結果からインセンティブとドライブに基づいてMVを計算し正しく行動するうえでOFCとrmCDの神経連絡が必須の情報処理をしていると考えられる(Oyama et al., JNS 2022)。

(6) dCDhにおける遅延報酬割引価値の神経表現と因果的情報処理

遅延報酬割引にもとづく意思決定/意欲調節における尾状核頭部背側部(dCDh)の役割の特定を目指した。サルに遅延報酬に基づく意思決定課題を訓練した(図5A)。サルのパフォーマンス(失敗試行の割合)は報酬の価値と反比例しているため、この関係と双曲線型の遅延報酬割引関数から、報酬遅延にしたがって失敗試行の割合が直線的に増加する結果を説明することができた(図5B)。この課題遂行中の3頭のサルのdCDhから単一神経細胞活動を記録し、CUEの提示後に遅延報酬割引価値を表現する神経活動が約15%の細胞に見られることを確認した(図5C)。さらに、dCDhの神経活動抑制を行うと、サルのエラーのパターンが大きく変化し、遅延報酬割引では説明不能となることを確認した。以上の結果から、dCDhはDLPFCから報酬の量と遅延時間を元にした遅延報酬割引価値の情報を受け取り、意思決定に必須の役割を果たす可能性が示唆された(Hori et al., eLife 2021)。この結果は、依存症などでみられる衝動性の神経機構の理解に貢献する成果である。

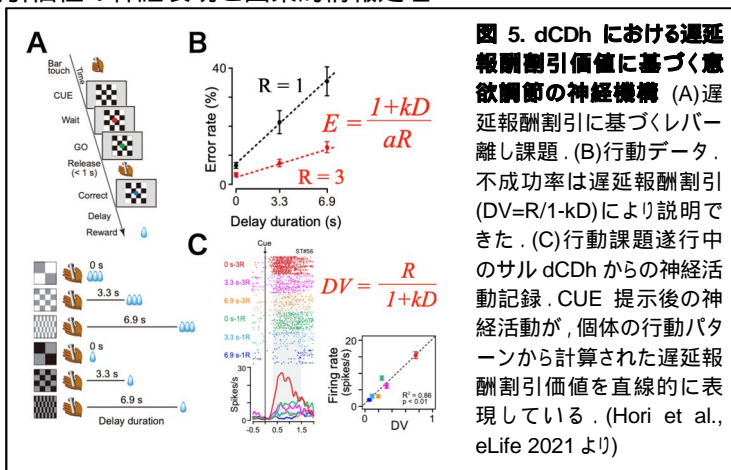


図5. dCDhにおける遅延報酬割引価値に基づく意欲調節の神経機構 (A)遅延報酬割引に基づくレバー離し課題。(B)行動データ。不成功率は遅延報酬割引(DV=R/1-kD)により説明できた。(C)行動課題遂行中のサルdCDhからの神経活動記録。CUE提示後の神経活動が、個体の行動パターンから計算された遅延報酬割引価値を直線的に表現している。(Hori et al., eLife 2021より)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Oyama Kei, Hori Yukiko, Mimura Koki, Nagai Yuji, Eldridge Mark A. G., Saunders Richard C., Miyakawa Naohisa, Hirabayashi Toshiyuki, Hori Yuki, Inoue Ken-ichi, Suhara Tetsuya, Takada Masahiko, Higuchi Makoto, Richmond Barry J., Minamimoto Takafumi	4. 巻 42
2. 論文標題 Chemogenetic Disconnection between the Orbitofrontal Cortex and the Rostromedial Caudate Nucleus Disrupts Motivational Control of Goal-Directed Action	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 6267 ~ 6275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.0229-22.2022	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 Oyama Kei, Hori Yukiko, Nagai Yuji, Miyakawa Naohisa, Mimura Koki, Hirabayashi Toshiyuki, Inoue Ken-ichi, Takada Masahiko, Higuchi Makoto, Minamimoto Takafumi	4. 巻 42
2. 論文標題 Chronic Behavioral Manipulation via Orally Delivered Chemogenetic Actuator in Macaques	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 2552 ~ 2561
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.1657-21.2021	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 Hirabayashi Toshiyuki, Nagai Yuji, Hori Yukiko, Inoue Ken-ichi, Aoki Ichio, Takada Masahiko, Suhara Tetsuya, Higuchi Makoto, Minamimoto Takafumi	4. 巻 109
2. 論文標題 Chemogenetic sensory fMRI reveals behaviorally relevant bidirectional changes in primate somatosensory network	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuron	6. 最初と最後の頁 3312 ~ 3322.e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuron.2021.08.032	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 Mimura Koki, Nagai Yuji, Inoue Ken-ichi, Matsumoto Jumpei, Hori Yukiko, Sato Chika, Kimura Kei, Okauchi Takashi, Hirabayashi Toshiyuki, Nishijo Hisao, Yahata Noriaki, Takada Masahiko, Suhara Tetsuya, Higuchi Makoto, Minamimoto Takafumi	4. 巻 24
2. 論文標題 Chemogenetic activation of nigrostriatal dopamine neurons in freely moving common marmosets	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 103066 ~ 103066
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.103066	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 Hori Yukiko, Mimura Koki, Nagai Yuji, Fujimoto Atsushi, Oyama Kei, Kikuchi Erika, Inoue Ken-ichi, Takada Masahiko, Suhara Tetsuya, Richmond Barry J, Minamimoto Takafumi	4. 巻 10
2. 論文標題 Single caudate neurons encode temporally discounted value for formulating motivation for action	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 eLife	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) 10.7554/eLife.61248	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 Hori Yukiko, Nagai Yuji, Mimura Koki, Suhara Tetsuya, Higuchi Makoto, Bouret Sebastien, Minamimoto Takafumi	4. 巻 19
2. 論文標題 D1- and D2-like receptors differentially mediate the effects of dopaminergic transmission on cost-benefit evaluation and motivation in monkeys	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS Biology	6. 最初と最後の頁 e3001055
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pbio.3001055	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 Oyama Kei, Hori Yukiko, Nagai Yuji, Miyakawa Naohisa, Mimura Koki, Hirabayashi Toshiyuki, Inoue Ken-ichi, Suhara Tetsuya, Takada Masahiko, Higuchi Makoto, Minamimoto Takafumi	4. 巻 7
2. 論文標題 Chemogenetic dissection of the primate prefronto-subcortical pathways for working memory and decision-making	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science Advances	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) 10.1126/sciadv.abg4246	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 Nagai Y, Miyakawa N, Takuwa H, Hori Y, Oyama K, Ji B, Takahashi M, Huang XP, Slocum ST, DiBerto JF, Xiong Y, Urushihata T, Hirabayashi T, Fujimoto A, Mimura K, English JG, Liu J, Inoue KI, Kumata K, Seki C, Ono M, Shimojo M, Zhang MR, Tomita Y, Nakahara J, Suhara T, Takada M, Higuchi M, Jin J, Roth BL, Minamimoto T	4. 巻 23
2. 論文標題 Deschloroclozapine, a potent and selective chemogenetic actuator enables rapid neuronal and behavioral modulations in mice and monkeys	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1157 ~ 1167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41593-020-0661-3	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 該当する

1. 著者名 Fujimoto Atsushi、Minamimoto Takafumi	4. 巻 13
2. 論文標題 Trait and State-Dependent Risk Attitude of Monkeys Measured in a Single-Option Response Task	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 816
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2019.00816	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 Hayashi Taketsugu、Akikawa Ryota、Kawasaki Keisuke、Egawa Jun、Minamimoto Takafumi、Kobayashi Kazuto、Kato Shigeki、Hori Yukiko、Nagai Yuji、Iijima Atsuhiko、Someya Toshiyuki、Hasegawa Isao	4. 巻 30
2. 論文標題 Macaques Exhibit Implicit Gaze Bias Anticipating Others' False-Belief-Driven Actions via Medial Prefrontal Cortex	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 4433 ~ 4444.e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.03.013	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 Inoue Ken-ichi、Miyachi Shigehiro、Nishi Katsunori、Okado Haruo、Nagai Yuji、Minamimoto Takafumi、Nambu Atsushi、Takada Masahiko	4. 巻 34
2. 論文標題 Recruitment of calbindin into nigral dopamine neurons protects against MPTP-Induced parkinsonism	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Movement Disorders	6. 最初と最後の頁 200 ~ 209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mds.107	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 Fujimoto Atsushi、Hori Yukiko、Nagai Yuji、Kikuchi Erika、Oyama Kei、Suhara Tetsuya、Minamimoto Takafumi	4. 巻 39
2. 論文標題 Signaling Incentive and Drive in the Primate Ventral Pallidum for Motivational Control of Goal-Directed Action	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1793 ~ 1804
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.2399-18.2018	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 -

〔学会発表〕 計18件（うち招待講演 15件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 南本 敬史
2. 発表標題 化学遺伝学とイメージングの融合によるサル脳回路の可視化と機能理解
3. 学会等名 京都大学霊長類研究所共同利用研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Minamimoto T.
2. 発表標題 Visualizing and manipulating primate brain circuits with DREADDs
3. 学会等名 7th CiNet Conference（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 南本 敬史
2. 発表標題 ドーパミン伝達による意欲調節機構：サル分子イメージングと行動薬理を用いた解析
3. 学会等名 大阪大学蛋白質研究所セミナー「多様なドーパミン神経伝達から 脳を探る」大阪大学 蛋白質研究所（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Minamimoto T, Hori Y, Oyama K
2. 発表標題 Neural mechanism for valuation and motivation in health and disease
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会，神戸（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Minamimoto T
2. 発表標題 Interrogation of monkey brain circuits with imaging-guided chemogenetics
3. 学会等名 ASPET 2021, American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Minamimoto T
2. 発表標題 1. Neural mechanisms of motivational control based on cost-benefit comparison in monkey
3. 学会等名 第98回生理学学会大会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 南本敬史
2. 発表標題 Dopamine, Serotonin, and Motivation
3. 学会等名 京都大学霊長類研究所 共同利用研究会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 南本敬史
2. 発表標題 モチベーションの脳内調節機構とその破綻
3. 学会等名 日本心理学会第84回大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Oyama K, Hori Y, Nagai Y, Hirabayashi T, Miyakawa N, Fujimoto A, Mimura K, Inoue K, Eldridge MAG, Saunders RC, Suhara T, Takada M, Higuchi M, Richmond BJ, Minamimoto T.
2. 発表標題 DREADD inactivation reveals critical role of orbitofrontal cortex in reward-based adaptive decision-making in monkeys.
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 南本敬史
2. 発表標題 化学遺伝学とイメージングの融合による霊長類脳回路の可視化と操作
3. 学会等名 第9回マーマーセット研究会大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Minamimoto T
2. 発表標題 New DREADD compound enables to visualize and manipulate neural circuits in monkeys
3. 学会等名 NIH BRAIN Initiative Chemogenetic Innovations in the Manipulation and Monitoring of Labeled Neurons Workshop（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 南本敬史、堀由紀子、永井裕司
2. 発表標題 意欲調節の神経メカニズムとその障害 サル分子イメージングによる探索
3. 学会等名 「情動の生起と変容の多面的理解に向けて」情動研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三村喬生, 永井裕司, 井上謙一, 須原哲也, 高田昌彦, 南本敬史,
2. 発表標題 Using PET imaging to monitor chemogenetic manipulation of nigrostriatal dopamine system in common marmoset.
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nagai Y, ほか 2 6 名、Minamimoto T.
2. 発表標題 PET imaging of selective control of neural activity with a novel DREADD agonist,
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Minamimoto T.
2. 発表標題 PET imaging-guided chemogenetic modification of reward-related circuits in monkeys
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Minamimoto T.
2. 発表標題 Chemogenetic imaging: monitoring and manipulating neural circuits in monkeys.
3. 学会等名 Viral Manipulation in Monkey, Paris (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Minamimoto T.
2. 発表標題 A novel ligand C22b enables selective and rapid chemogenetic neuronal modification in monkeys.
3. 学会等名 Genetic Technologies for Systems Neuroscience in NHP, NIH, USA (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Minamimoto T.
2. 発表標題 A chemogenetic toolbox for non-human primates
3. 学会等名 New Directions in Systems Neuroscience, Germany (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 人工受容体に結合する新規化合物、人工受容体のイメージング方法、アゴニストまたはアンタゴニスト、治療薬、コンパニオン診断薬、神経細胞のイメージング方法	発明者 南本敬史、永井裕司、季斌、宮川尚久、樋口真人、須原	権利者 量子科学技術研究開発機構
産業財産権の種類、番号 特許、特許第6926357号	取得年 2021年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

量子科学技術研究開発機構 システム神経回路研究グループ https://www.nirs.qst.go.jp/seika/brain/team/system_09.html
--

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
研究協力者	堀 由紀子 (Hori Yukiko) (30433246)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究 所 脳機能イメージング研究部・研究員 (82502)	
研究協力者	永井 裕司 (Nagai Yuji) (20415409)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究 所 脳機能イメージング研究部・研究員 (82502)	
研究協力者	三村 喬生 (Mimura Koki) (60747377)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究 所 脳機能イメージング研究部・研究員 (82502)	

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