

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：34310

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K12768

研究課題名（和文）脳情報フィードバック制御を活用した病態進行の予測・改善手法の開発

研究課題名（英文）Development of a method for predicting and improving pathological progression using brain information feedback control

研究代表者

井出 薫（IDE, KAORU）

同志社大学・研究開発推進機構・助教

研究者番号：90806671

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）：我々が参画した共同研究成果により、パーキンソン病（PD）症状の検出や動物行動特徴の同定が可能になった。また、PDを起因とした動物の多个体インタラクションの阻害や特徴的行動に合わせたフィードバック制御が可能になった。我々が開発した自在に再構成可能な迷路を導入することで、症状改善度を動物行動学的に検証することも可能になり、脳情報を的確にフィードバックすることが可能になった。腹側被蓋野ドーパミン細胞が報酬位置課題において効果をもたらし、空間記憶持続と適応に関与することを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々が参画した共同研究成果により、PD動物の行動特徴の自動検出やPDを起因とした動物の行動の同定が可能になったことにより、PDの病態進行予測に大きく貢献していると考えられる。また、光遺伝学にもとづいた神経刺激により、ターゲットの神経細胞活動をリアルタイムで変容させることが可能になった。これらの成果は、PDの治療効果の向上と患者の生活の質の改善に寄与し、医療分野における革新的な進展を示すと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Our collaborative research efforts have enabled the detection of Parkinson's disease (PD) symptoms and the identification of animal behavior characteristics. We have also made it possible to implement feedback control tailored to the inhibition of multi-animal interactions and characteristic behaviors caused by PD. By introducing a reconfigurable maze that we developed, it has become feasible to evaluate symptom improvement through animal behavioral studies and to precisely feedback brain information. Additionally, we confirmed that ventral tegmental area dopamine cells have an effect on reward location tasks and are involved in the persistence and adaptation of spatial memory.

研究分野：神経科学

キーワード：脳神経回路 オプトジェネティクス 神経細胞活動

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脳神経回路網は、動的に恒常性を維持・変容させる機構を備えることにより、様々な外乱に耐え、我々の知的活動を支えているが、加齢、遺伝、ストレスなどの様々な外乱要因により、脳神経細胞が重度に変性・脱落した場合、その恒常性変容機構が病的に作用し、パーキンソン病 (Parkinson's Disease: PD) やアルツハイマー病などの神経変性疾患が発症すると考えられる。すなわち神経変性疾患は、神経細胞の大規模な変性により、脳の動的恒常性が病的に変容し、その維持機構が破綻した疾患であると考えられる。ところが、医療関係者の経験則に基づいた従来の治療法である脳深部刺激法には動的恒常性の乱れが考慮されておらず、情報工学技術が活用されていない状況であり、刺激手順の体系的な最適化は成されていない。また、動物実験においては、覚醒し行動している動物の脳内で生じている個々の神経細胞活動を、線条体、視床下核、一次運動野など多数の運動関連部位にわたり計測し解析する研究は、国外では数例の報告があるが、その計測データをリアルタイムに解析し、オプトジェネティクス(光遺伝学)による光刺激や電気刺激を介して脳へ即座にフィードバックする研究は、技術面のハードルの高さから国内外ともに例がない。

2. 研究の目的

本研究では、本邦で十数万人が罹患している難治性神経変性疾患であるパーキンソン病 (PD) に焦点を絞り、情報工学と最先端の電気生理学的手法を結集することで、脳神経回路の活動動態をリアルタイムに計測・解読する。そしてその解読した脳状態に応じて、光あるいは電気による神経刺激を加え、脳機能ネットワーク活動をフィードバック制御する。さらに、PD 症状を評価する行動指標や、計測・刺激する運動関連部位の神経活動を基に、最適な解読情報、刺激部位、刺激パターン、刺激タイミング、刺激期間を探り PD 症状の進行を予測し、改善方向へ導く革新的な治療法 (Closed-Loop NeuroStimulation: CLNS) を創出することを目指す。

3. 研究の方法

複数の神経細胞活動を基底核など複数の運動関連領域から検出することで神経回路網の動的恒常性の維持・変容機構をリアルタイムに観測し、オプトジェネティクスを統合・改良することで、従来不可能であった脳神経ネットワーク活動をフィードバック制御により自在に操作し PD を治療する CLNS を開発し活用する。そのために、線条体、視床下核、一次運動野などの運動関連部位から神経細胞活動と局所脳波を同時に記録し、そこから脳状態を解読し、脳機能ネットワークの活動状態を推定する手法、脳情報を基に動的恒常性維持・変容機構の破綻を検出し、神経刺激装置を瞬時に駆動して、そこから離脱する方法をそれぞれ開発し、更に、それらをリアルタイムかつ継続的に連結して作動させる統合システムを開発する必要がある。また、CLNS により PD 症状を効率的に改善するには、解読情報、刺激部位、刺激パターン、刺激タイミング、刺激期間などのパラメータを最適化することが必要である。そこで、PD モデル齧歯類 (ラット/マウス) を用いて、それらの最適パラメータを網羅的に探索する。また、ドーパミンが報酬位置および環境の変化に対する適応において脳神経回路の制御に関与しているかを検討するため、腹側被蓋野 (VTA) のドーパミン細胞を変性・脱落させたマウスを作製し、報酬の位置や環境を変化させることができる円形迷路を用いて行動観察を行う。

4. 研究成果

PD モデル動物の行動特徴を移動から自動的に検出する方法や、PD の原因となるドーパミン細胞の変性・脱落に起因した動物の行動を同定する方法を共同研究で開発し、病態進行の予測方法に関する報告をすることができた。脳情報をフィードバック制御するための技術開発では、電気生理学的記録法と光遺伝学を活用した神経刺激法において、国際学術誌を含む研究成果を報告することができた。さらに、これらの方法をリアルタイムに組み合わせることで、ターゲットの神経細胞の活動を選択的かつリアルタイムに変容させることに成功した。病態の改善には、これらに加えて、多数の行動課題を動物に訓練し、症状改善を動物行動学的に検証する必要がある。そのため自在に再構成可能な迷路を開発し、脳情報を的確にフィードバックすることが可能に

なった。これまでの共同研究の成果により、PD を起因とする多個体インタラクションの阻害や特徴的行動に合わせたフィードバック制御が可能になった。

また、VTA ドーパミン細胞を変性・脱落させたマウスは円形迷路での固定された報酬位置の課題における評価指標において有意な差が確認され(図1)、空間記憶の持続と適応には VTA ドーパミン細胞が関与することが確認された。また、背側海馬のドーパミン受容体遮断により運動障害が起きることが確認された。VTA に AAV-Syn-FLEXChrimsonR-tdTomato を注入した DAT-VTA マウスの腹側海馬 CA1 ヘオプトジェネティクスに基づく光刺激を行った結果、報酬位置の課題への効果が確認された。

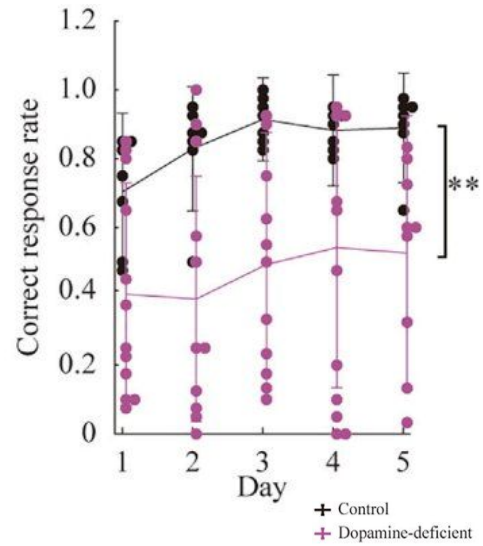


図1 ドーパミン細胞の変性・脱落が課題パフォーマンスに及ぼす影響を示す。(Tamatsu et al., iScience, 2023 より抜粋)

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 0件/うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Tamatsu Yuta, Azechi Hirotsugu, Takahashi Riku, Sawatani Fumiya, Ide Kaoru, Fujiyama Fumino, Takahashi Susumu	4. 巻 26
2. 論文標題 Optogenetic activation of the ventral tegmental area-hippocampal pathway facilitates rapid adaptation to changes in spatial goals	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 108536 ~ 108536
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2023.108536	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 Ide Kaoru, Takahashi Susumu	4. 巻 13
2. 論文標題 A Review of Neurologgers for Extracellular Recording of Neuronal Activity in the Brain of Freely Behaving Wild Animals	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Micromachines	6. 最初と最後の頁 1529 ~ 1529
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/mi13091529	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 Sawatani Fumiya, Tamatsu Yuta, Ide Kaoru, Azechi Hirotsugu, Takahashi Susumu	4. 巻 190
2. 論文標題 Utilizing a Reconfigurable Maze System to Enhance the Reproducibility of Spatial Navigation Tests in Rodents	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Visualized Experiments	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) 10.3791/64754	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 Sawatani Fumiya, Ide Kaoru, Takahashi Susumu	4. 巻 199
2. 論文標題 The neural representation of time distributed across multiple brain regions differs between implicit and explicit time demands	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neurobiology of Learning and Memory	6. 最初と最後の頁 107731 ~ 107731
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nlm.2023.107731	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 Takuya Maekawa, Daiki Higashide ¹ , Takahiro Hara, Kentarou Matsumura, Kaoru Ide, Takahisa Miyatake, Koutarou D. Kimura & Susumu Takahashi	4. 巻 12
2. 論文標題 Cross-species Behavior Analysis with Attention-based Domain-adversarial Deep Neural Networks	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-25636-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 Takuya Maekawa, Kazuya Ohara, Yizhe Zhang, Matasaburo Fukutomi, Sakiko Matsumoto, Kentarou Matsumura, Hisashi Shidara, Shuhei J. Yamazaki, Ryusuke Fujisawa, Kaoru Ide, Naohisa Nagaya, Koji Yamazaki, Shinsuke Koike, Takahisa Miyatake, Koutarou D. Kimura, Hiroto Ogawa, Susumu Takahashi, and Ken Yoda	4. 巻 11
2. 論文標題 Deep learning-assisted comparative analysis of animal trajectories with DeepHL	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-19105-0	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 Susumu Takahashi, Takumi Hombé, Riku Takahashi, Kaoru Ide, Shinichiro Okamoto, Ken Yoda, Takashi Kitagawa and Yuya Makiguchi	4. 巻 9
2. 論文標題 Wireless logging of extracellular neuronal activity in the telencephalon of free-swimming salmonids	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Animal Biotelemetry	6. 最初と最後の頁 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40317-021-00232-4	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 Hoshino Satoshi, Takahashi Riku, Mieno Kana, Tamatsu Yuta, Azechi Hirotsugu, Ide Kaoru, Takahashi Susumu	4. 巻 23
2. 論文標題 The Reconfigurable Maze Provides Flexible, Scalable, Reproducible, and Repeatable Tests	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 100787 ~ 100787
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2019.100787	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25件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 玉津裕太、畦地裕統、井出薫、高橋晋
2. 発表標題 マウスのナビゲーション行動時に海馬に投射されるドーパミンの役割
3. 学会等名 第46回日本神経科学大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Y. TAMATSU, H. AZECHI, K. IDE, S. TAKAHASHI
2. 発表標題 VTA-hippocampal dopaminergic input plays a crucial role in quickly adapting spatial goals.
3. 学会等名 Society for Neuroscience's 52rd Annual Meeting (Neuroscience 2023) 第52回 北米神経科学会議（国際学会）（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 玉津 裕太、高橋 陸、畦地 裕統、井出 薫、高橋 晋
2. 発表標題 VTAからのドーパミンがマウスのナビゲーション行動時の学習に与える影響
3. 学会等名 NEURO2022（第45回日本神経科学大会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Y. TAMATSU, R. TAKAHASHI, H. AZECHI, K. IDE, S. TAKAHASHI
2. 発表標題 Role of VTA dopaminergic input to the hippocampus for novel learning during spatial navigation
3. 学会等名 Society for Neuroscience 51st Annual Meetings(SfN2022)（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤井 慶輔、武石 直也、筒井 和詩、藤岡 慧明、西海 望、田中 良弥、福代 三華、井出 薫、河野 裕美、依田 憲、高橋 晋、飛龍 志津子、河原 吉伸
2. 発表標題 生物集団の軌跡から相互作用の規則を学習するための拡張行動モデル
3. 学会等名 第24回情報論的学習理論ワークショップ (IBIS2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Keisuke Fujii, Naoya Takeishi, Kazushi Tsutsui, Emyo Fujioka, Nozomi Nishiumi, Ryoya Tanaka, Mika Fukushima, Kaoru Ide, Hiroyoshi Kohno, Ken Yoda, Susumu Takahashi, Shizuko Hiryu, Yoshinobu Kawahara
2. 発表標題 Learning interaction rules from multi-animal trajectories via augmented behavioral models
3. 学会等名 Advances in Neural Information Processing Systems (NeurIPS'21) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋 晋, 星野 諭, 井出 薫
2. 発表標題 再構成可能な迷路は記憶学習研究のための繰り返し精度の高い再現性を有するテストを提供する
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 高橋 陸, 玉津 裕太, 井出 薫, 高橋 晋
2. 発表標題 マウス用に関与された再構成可能な迷路における移動軌跡の解析
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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 分担 者	高橋 晋 (Takahashi Susumu) (20510960)	同志社大学・脳科学研究科・教授 (34310)	

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
---------	---------