

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K06874

研究課題名（和文）線条体神経回路における多細胞・多階層相互作用の解明

研究課題名（英文）Elucidation of multicellular/multilevel interactions in striatal neural circuits

研究代表者

中野 高志（Nakano, Takashi）

藤田医科大学・医学部・准教授

研究者番号：70579953

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）：本研究では、学習の柔軟性の背後にある神経メカニズムを理解するため、分子レベル、細胞レベルからなる線条体多階層モデルを構築し、細胞の電気生理学的な振る舞いや細胞内シグナル分子の活性化を可視化した。構築したモデルを用いてシミュレーション実験を行うことによって薬物依存における神経細胞およびシグナル伝達経路の振る舞い、さらに依存症に対する治療候補薬の効果や作用機序を予測することができた。さらに全脳レベルでの学習と神経回路の関係を調べるために数理モデルを構築した。その結果後部帯状回や後部島皮質を中心とした脳の機能的結合が学習課題への適応に関連していることを発見することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で構築した線条体の多階層モデルは、神経細胞の振る舞いを分子レベル、細胞レベルで可視化できるリアリスティックなモデルである。そのため薬物依存症のみならずさまざまな疾患にも応用することができ、シミュレーション実験によって疾患によって神経で起きている現象やその背後にあるメカニズムを予測し、さらに治療候補薬の効果や機序、より効果的に依存症をおさえる仕組みを予測することができる。また脳機能ネットワークから学習適性を予測する数理モデルは、治療に対するスクリーニングとして期待でき、テーラーメイド治療の実現につながると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We constructed a multiscale model of the striatum at the molecular and cellular levels to understand the neural mechanisms behind learning flexibility, and visualize the behavior of cells and intracellular signaling molecules.

We were able to predict the behavior of neurons and signaling pathways in drug addiction, as well as the effects and mechanisms of action of candidate drugs for addiction by conducting simulation experiments.

Furthermore, we constructed a mathematical model of the functional brain network involved in learning. We found that functional connectivity based on the posterior cingulate gyrus and posterior insular cortex, predict the adaptability of the brain.

研究分野：計算神経科学

キーワード：線条体 シミュレーション ドーパミン 中型有棘細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

人間をはじめとする動物は、環境やその変化に応じて柔軟に学習することができる。特に試行錯誤によって得られる報酬を最大化する行動を獲得する枠組みである強化学習は、大脳基底核の線条体との関連が盛んに研究されている。線条体では2種類の投射細胞(直接路・間接路中型有棘細胞)がある。これらの細胞はコリン作動性介在神経細胞からのアセチルコリン投射や中脳からのドーパミン投射を受け、それによって中型有棘細胞の活動が修飾され学習が調整されている。ドーパミンとアセチルコリンはそれぞれの中型有棘細胞内での作用が拮抗している。細胞内分子の活性はイオンチャネルを介して細胞の電気生理学的活性に影響し、逆に細胞の電気生理学的興奮は受容体を介して他細胞の分子活性に影響を与える。そのため、強化学習の基盤となる線条体の電気化学的振る舞いを理解するためには分子レベル・細胞レベル・細胞ネットワークレベルの多階層の相互作用を考える必要がある。またよりマクロなレベルで学習に寄与する神経機能回路を捉えるためには、全脳レベルでも学習と神経機能回路の関係を理解する必要がある。

2. 研究の目的

強化学習の柔軟性を支える神経基盤を、生物学的知見やデータをもとにリアリスティックな線条体多階層モデルをつくることで明らかにする。構築した多階層モデルを用いてシミュレーション実験を行うことで、依存症などの条件で神経細胞の振る舞いがどのように変わるのかを予測する。

脳活動を全脳レベルで測定し、学習課題への適合性を脳活動から予測できる数理モデルを構築し、学習にかかわる神経機能回路を推定する。

3. 研究の方法

線条体中型有棘細胞の細胞電気生理学モデルおよび分子シグナル伝達経路モデルを構築・統合してリアリスティックな線条体神経回路の多階層モデルを構築する。シグナル伝達経路モデルの構築には、MATLAB SimBiology Toolbox を用いてモデル化を行う。細胞電気生理学モデルお

よび多階層モデル構築では、Python 上で分子からネットワークまでシミュレーションできる NEURON シミュレータを用いる。NEURON シミュレータは神経細胞・神経ネットワークのシミュレーションに最もよく使われているシミュレータであり、細胞の膜電位変化の数値計算に特化しているが、分子化学反応を記述し受容体への刺激やイオンとつなぐことで、シグナル伝達経路の振る舞いもシミュレーションすることができる。このとき MATLAB SimBiology Toolbox を用いて構築した分子シグナル伝達経路モデルは SMBL (Systems Biology Markup Language) を介して NEURON シミュレータの mod ファイルに変換する。モデルの構築や検証にはデータが必要であるが、申請者が過去に行った電気生理学実験や薬理学実験データや形態データや文献、データベースや既存モデルを利用してイオンチャネルの密度やコンダクタンスなどのパラメータの推定とモデルの検証を行う。さらに健常者と薬物による依存状態での神経の振る舞いの違いを調べるために、依存状態でのパラメータセットを用いたシミュレーション実験を行う。さらに治療候補役の効果および機序を予測するため、特定のパラメータを変更したシミュレーション実験を行った。

全脳レベルでの学習と神経機能回路の関係を理解するために、学習課題への適合性にかかわる脳機能ネットワークを推定し、全脳活動データから数理モデルを構築し個人ごとの学習課題への適合性と脳機能ネットワークの関係を調べる。学習課題への適合性の指標には、ニューロフィードバック訓練のスコアを定量的評価して使用する。ニューロフィードバックは脳活動をリアルタイムで測定し可視化し、当人が可視化された脳活動を見ながら脳活動を望ましい状態に制

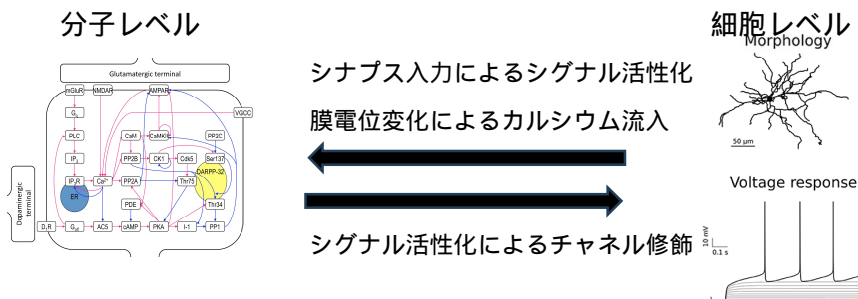


図1 多階層モデル

御する技術であり、薬物や刺激を用いず非侵襲的に脳の状態を変える可能性があることから、精神疾患の新しい治療法としても注目されている。しかし、ニューロフィードバックは一種の学習訓練であることから、その適応性に個人差があることが知られている。そこで本研究では機能的磁気共鳴機能画像法を用いて安静時脳活動を測定し、安静時脳活動から計算された脳機能結合を用いてニューロフィードバック適合性を予測する数理モデルを構築し、ニューロフィードバック適合性に関連する脳機能ネットワークを推定する。この際、測定する施設のの違いに起因する測定バイアスや、ニューロフィードバックの標的部位の違いによらない脳機能ネットワークを推定するために、異なる2施設でニューロフィードバックおよび安静時脳活動の測定を行う。

4. 研究成果

中型有棘細胞の細胞電気生理学モデルの構築を NEURON シミュレータ上で行い、MATLAB SimBiology Toolbox 上で構築したシグナル伝達経路モデルを NEURON シミュレータで動くようにすることで、シグナル伝達経路モデルと電気生理学的モデルを統合した分子レベルと細胞レベルの多階層モデルの構築を行い、分子、細胞レベルの相互作用をモデル化することができた。このモデルは細胞体、樹状突起の部位ごとに各種イオンチャネルや受容体がモデル化されており、外部からの刺激による細胞の電気生理学的な応答やカルシウム流入、それによって引き起こされるシグナル伝達経路活性をシミュレーションすることができ、最終的にシナプス可塑性やスパインサイズ増減につながる分子活性を可視化することができた (図2)。

構築したモデルを用いて薬物依存における神経細胞興奮およびシグナル伝達経路活性のシミュレーションを行った。依存症モデルではチャネルや受容体の特性を電気生理学研究文献によって調べて健常モデルと異なるパラメータを設定することで構築した。その結果、依存症モデルでは健常モデルに比べてカルシウムチャネルを介したカルシウム流入は減少するものの、グルタミン酸刺激に対して CaMKII 活性があがりやすく、依存症マウスで見られる渴望行動やシナプスの変化を再現できた。

さらに依存症の治療候補薬の効果を仮定してモデル内のパラメータを変化させ、薬物依存症に対する治療候補薬の効果をシミュレーション実験で予測した。その結果治療候補薬によって、CaMKII 活性が依存症モデルでも健常モデルの程度まで抑えられることが予測できた (図3)。現在この結果について論文にまとめている。

学習課題への適合性と全脳での脳機能ネットワークの関係を調べるために、個人ごとのニューロフィードバック適合性と脳機能ネットワークの数理モデルを構築した。まず1施設で2領域を標的部位にしたニューロフィードバックに対してその適合性を安静時脳活動から計算された脳機能結合を用いて予測を行った。その結果後部帯状回や後部島皮質を中心とした脳の機能的結合を用いたモデルが、ニューロフィードバック適合性をよく予測できることがわかった(図4)。次にこのモデルの妥当性を評価す

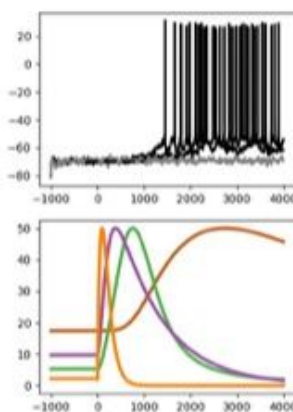


図2 多階層シミュレーション
(上) 細胞の電気生理学的応答
(下) シグナル伝達経路の応答

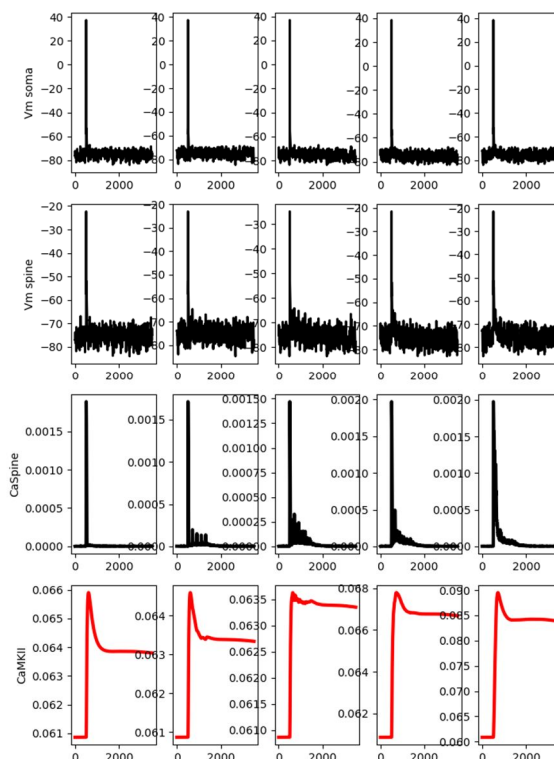


図3 刺激条件に応じた膜電位、カルシウム、CaMKII 応答。

上から細胞体での膜電位変化、スパインでの膜電位変化、カルシウム変化、CaMKII 活性。刺激条件(各列に対応)によって CaMKII 活性が異なる。

るために、モデル構築に用いたデータとは異なる施設、異なるニューロフィードバックの標的部位のデータにおいて、構築したモデルがニューロフィードバック適合性を予測できるかを検証した。その結果、後部帯状回や後部島皮質を中心とした脳の機能的結合を用いたモデルは、異なる施設、異なるニューロフィードバックの標的部位においてもニューロフィードバック適合性をよく予測することができた。これらの結果は後部帯状回や後部島皮質が、ニューロフィードバックにおいて、課題に適應するのに関連していることを示唆している。この結果は Neuroimage にて発表した。

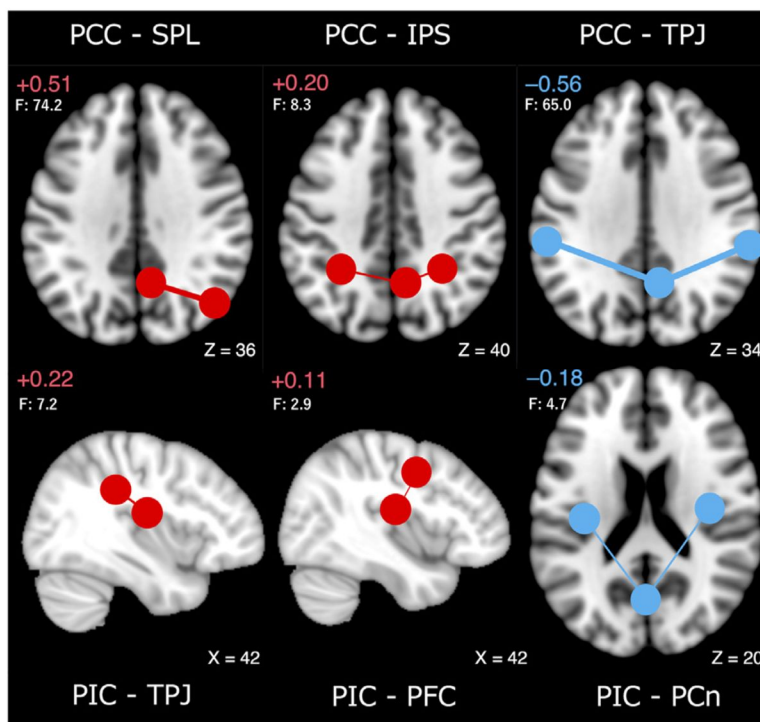


図4 ニューロフィードバック適合性を予測する脳機能結合。後部帯状回(PCC)もしくは後部頭皮質(PIC)をハブとする脳機能ネットワークが関与している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nakano Takashi, Takamura Masahiro, Nishimura Haruki, Machizawa Maro G., Ichikawa Naho, Yoshino Atsuo, Okada Go, Okamoto Yasumasa, Yamawaki Shigeto, Yamada Makiko, Suhara Tetsuya, Yoshimoto Junichiro	4. 巻 245
2. 論文標題 Resting-state brain activity can predict target-independent aptitude in fMRI-neurofeedback training	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 NeuroImage	6. 最初と最後の頁 118733 ~ 118733
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuroimage.2021.118733	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2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 中野 高志, 高村 真広, 西村 春輝, 町澤 まる, 市川 奈穂, 岡本 泰昌, 山脇 成人, 山田 真希子, 須原 哲也, 吉本 潤一郎
2. 発表標題 安静時脳活動によるニューロフィードバック治療適性の予測
3. 学会等名 人工知能学会全国大会(第36回)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takashi Nakano, Masahiro Takamura, Haruki Nishimura, Maro Machizawa, Naho Ichikawa, Atsuo Yoshino, Go Okada, Yasumasa Okamoto, Shigeto Yamawaki, Makiko Yamada, Tetsuya Suhara, Junichiro Yoshimoto
2. 発表標題 Resting-state brain activity can predict target-independent aptitude in fMRI-neurofeedback training
3. 学会等名 Neuro2022（国際学会）
4. 発表年 2022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
---------------------------	-----------------------	----

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