

令和 6 年 4 月 15 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K20671

研究課題名（和文）超高齢者における意欲低下の解明と神経治療アプローチの可能性

研究課題名（英文）Elucidation of Hypobulia and Possibility of Neurotherapeutic Approach in the Very Elderly

研究代表者

藤山 文乃（Fujiyama, Fumino）

北海道大学・医学研究院・教授

研究者番号：20244022

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：高齢者の問題を考える上では、まず「高齢者の脳がどのような神経路になっているのか」を知ることが大前提で、それを認識したうえで、治療アプローチを考えるべきではないだろうか。本研究では、加齢による神経路の解剖学的および電気生理学的変容を解明するために、若年および老齢の動物（基本はげっ歯類、解剖学的所見は一部マーモセット）を用い、シナプスから行動レベルまで体系的な解析を行う。R2-3年度では、若年と高齢齧歯類に共通する特殊なドーパミン受容領域を特定し、この領域がマーモセットにも存在することを解明し、論文報告した(Ogata et al., 2022)。さらにこの領域の入出力構造を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

米国での "Choosing Wisely" キャンペーンに見て取れるように、根拠が乏しいままの高齢者への医療行為に対する解決策を検討することであろう。また、「生命寿命」のみならず「健康寿命」を伸ばし、well-beingを実現するためには、高齢者特有の「意欲の低下、行動学習の困難」の神経基盤を解明することが必要である。本研究は、「加齢とともに変化する「意欲と行動学習を担う」神経路」を解明し、正確かつ現実的な治療方針につなげるといふ、本領域に合致する研究である。

研究成果の概要（英文）：When considering the problems of the elderly, it is a basic premise to know what kind of nerve tracts the elderly brain has become, and we should consider a treatment approach after recognizing this. In this study, we conduct a systematic analysis from the synaptic to the behavioral level in young and old animals (Basically rodents, some anatomy of marmosets) to elucidate the anatomical and electrophysiological changes of nerve tracts during aging. Recently, we identified a specialized dopamine receptor region common to young and aged rodents (mice and rats) and reported that this region is also present in marmosets (Ogata et al., 2022). In addition, the input/output structure of this region was clarified.

研究分野：神経解剖学

キーワード：大脳基底核 ドーパミン

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 応募者は神経内科専門医としての経験、および 20 年以上の基礎研究において、自分たちで開発、改良した神経解剖学手法を用い、意欲と行動学習を担う大脳基底核の研究に一貫して取り組んできた。しかし、加齢によるこの神経路の変容に着目し、詳細な神経基盤を解明しようとする研究は、世界的にもほとんど存在しない。特に、従来の神経解剖学は、静的な「領域対領域」の解析が主体で、神経回路が加齢とともにダイナミックに変化するという動的な視点が欠けていた。応募者はこれまで新しく開発、改良した神経解剖学手法を用い、シナプスからネットワークまでの系統的な大脳基底核の研究に取り組み、従来の教科書的なスキームを覆してきた。本研究課題では、この経験に加え、この解剖学的手法に電気生理学的解析を加えることで、“加齢とドーパミンと神経路との関係”を解明することが可能である。

(2) 高齢者の体は若齢者のそれとは違うように、高齢者の神経路もまた、加齢と経験によって若齢者とは違うものに変容している。しかし、この変容に着目し、高齢者の「意欲の低下、行動学習の困難」の神経基盤を解明しようとする研究は、世界的にもほとんど存在しないことが、学術領域の現状である。さらに、これまで高齢者に対する神経系の薬剤としては、認知機能の改善を目的とした、血管系に作用するものや、減少したと考えられる神経伝達物質を補填する目的のものなどが主なものであった。しかし、加齢とともにおきる神経路自体の変容や、その変容に対応するためのアプローチについてはほとんど検討されてきていない。本研究によって“加齢と「意欲と行動学習を担う」ドーパミン神経路との関係”を解明できれば、高齢者の意欲低下や適応力の低下などの問題へのアプローチが可能になり、高齢者の **well-being** を実現することで、活気ある社会に繋がる。

## 2. 研究の目的

厚生労働省研究班の報告書によると、フレイルとは「加齢とともに心身の活力（運動機能や認知機能等）が低下し、複数の慢性疾患の併存などの影響もあり、生活機能が障害され、心身の脆弱性が出現した状態」とされる。つまり、脳血管障害や骨折など、明確かつ急性な疾病がないにもかかわらず、はつらつとした日常生活が送れない状態を指す。この原因が仮に、「単なる意欲の低下」だとすれば、意欲、つまり報酬予測誤差をコードしているドーパミン (Schultz et al., 1987) を補充、もしくはドーパミン受容体の刺激剤を投与するというアプローチが考えられる。しかし、加齢によって、神経回路自体が組み替えられている可能性、もしくは、加齢とともにドーパミンなどの神経伝達物質の量が徐々に減少することによって神経回路が補填的に組み替えられている可能性については、ほとんど研究されていない。高齢者の問題を考える上では、まず「高齢者の脳がどのような神経路になっているのか」を知ることが大前提で、それを認識したうえで、治療アプローチを考えるべきではないだろうか。本研究は、ドーパミン量をモニターしながら、加齢に伴う神経路の変容を解剖学および機能的に解析し、高齢者の神経路の実態に迫る、世界で初めての挑戦的な研究である。

### 3. 研究の方法

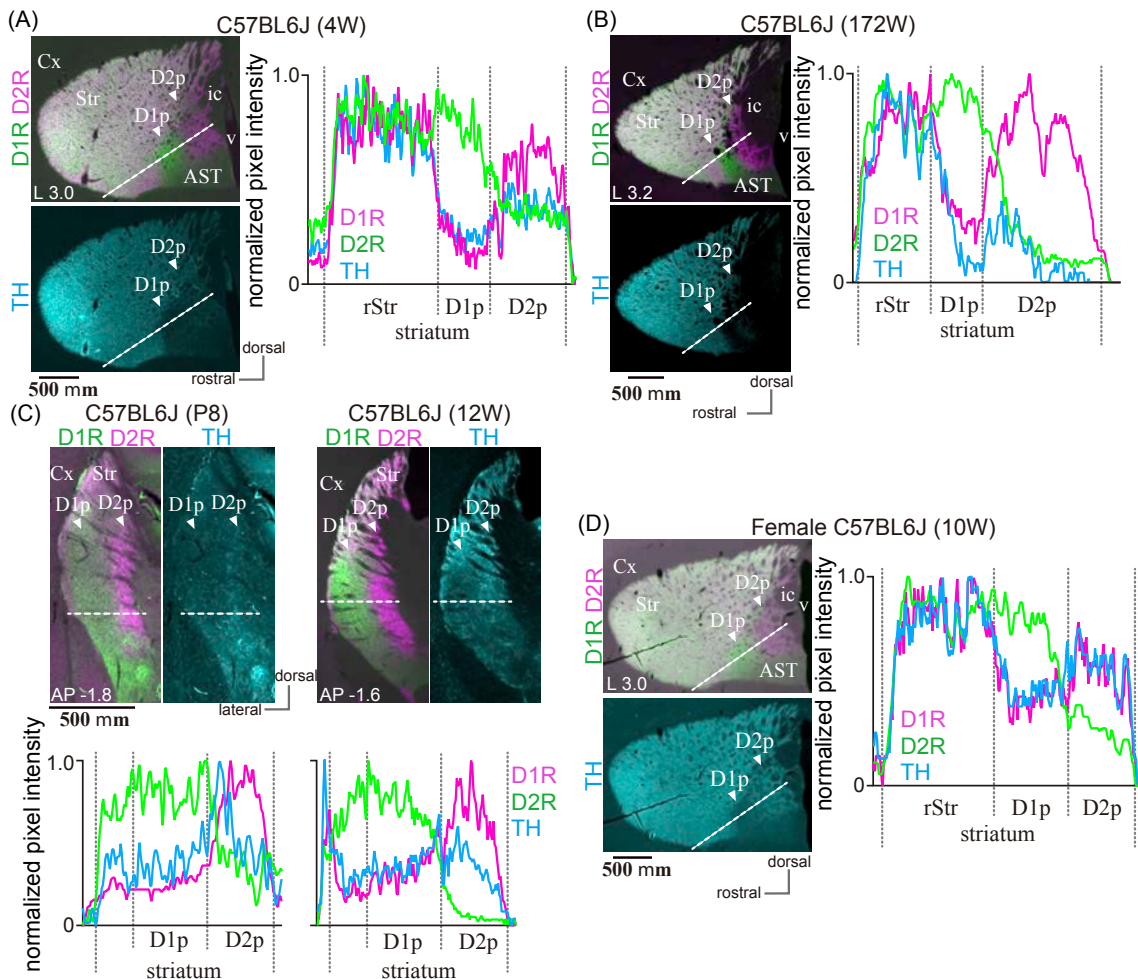
本研究では、加齢による神経路の解剖学的および電気生理学的変容を解明するために、若年および老齢の動物（基本はマウスおよびラットなどげっ歯類、解剖学的所見は一部マーモセット）を用い、シナプスから行動レベルまで体系的な解析を行う。

具体的な神経路の解析としては、多重染色による共焦点顕微鏡解析、*in situ hybridization*、逆行性トレーサーと *in situ hybridization* の組み合わせによる入力解析、順行性トレーサーを用いた出力解析、スライス標本を用いたパッチクランプ細胞記録で電気生理学的解析である。

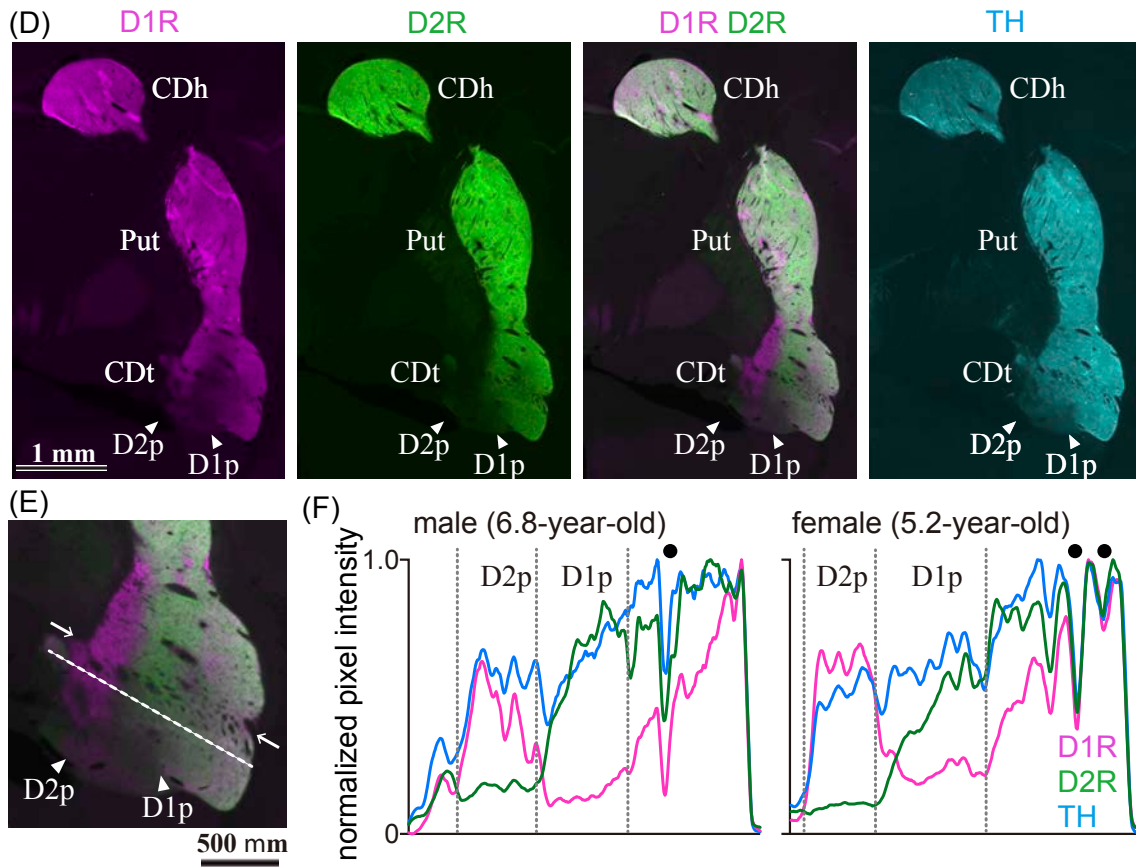
本課題の申請時、代表者は同志社大学に在籍していたため、当時の研究室に在籍していた2名の研究分担者（苅部准教授、平井助教）と3名の大学院生（緒方、東山、角野）、同じ研究科に所属していた1名の研究協力者（高橋教授）と密に共同研究を行う予定であった。しかし2020年4月に代表者が北海道大学に異動となり、同時にコロナ禍となったため、大学院生（緒方、東山）、研究協力者（高橋教授）との共同研究に想定外に時間がかかった。しかし2名の研究分担者（苅部助教、平井助教）と1名の大学院生（角野）と一緒に北海道大学に異動したため、この部分の共同研究はほぼ問題なく進行した。

### 4. 研究成果

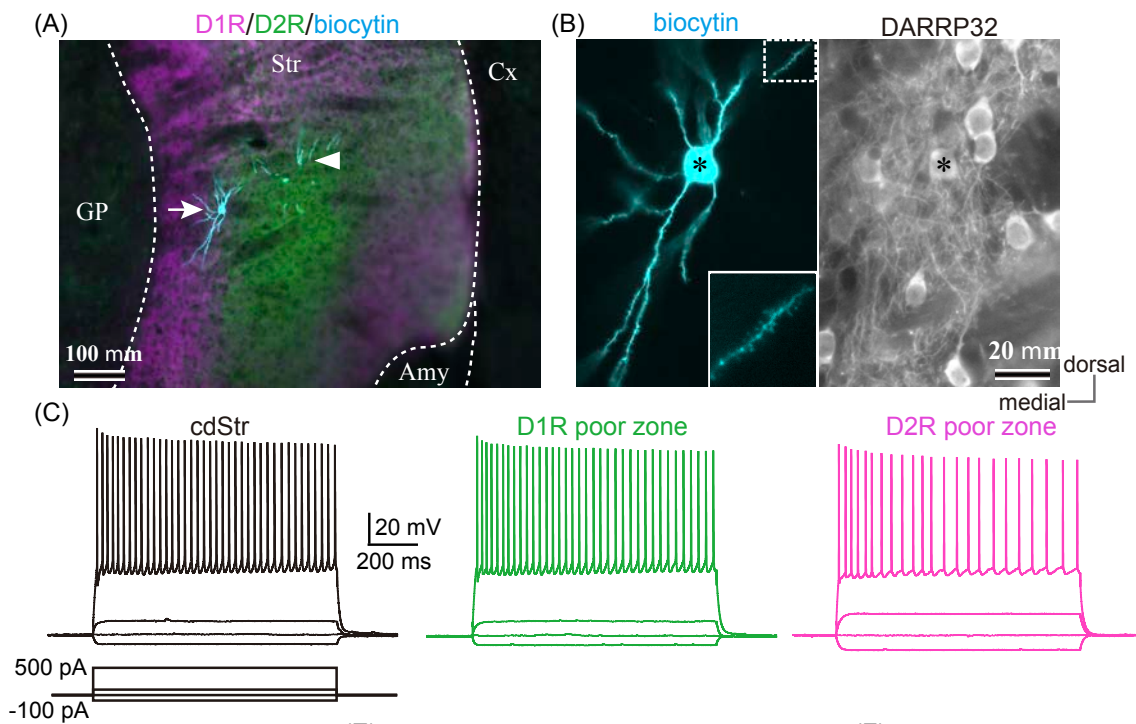
(1) ドーパミン入力を受け取る線条体においては、その受容体である D1R と D2R が偏在している領域（D1R poor zone, D2R poor zone）があり、その領域が加齢においても保存されることを見出した（下図, Ogata et al., 2022）。



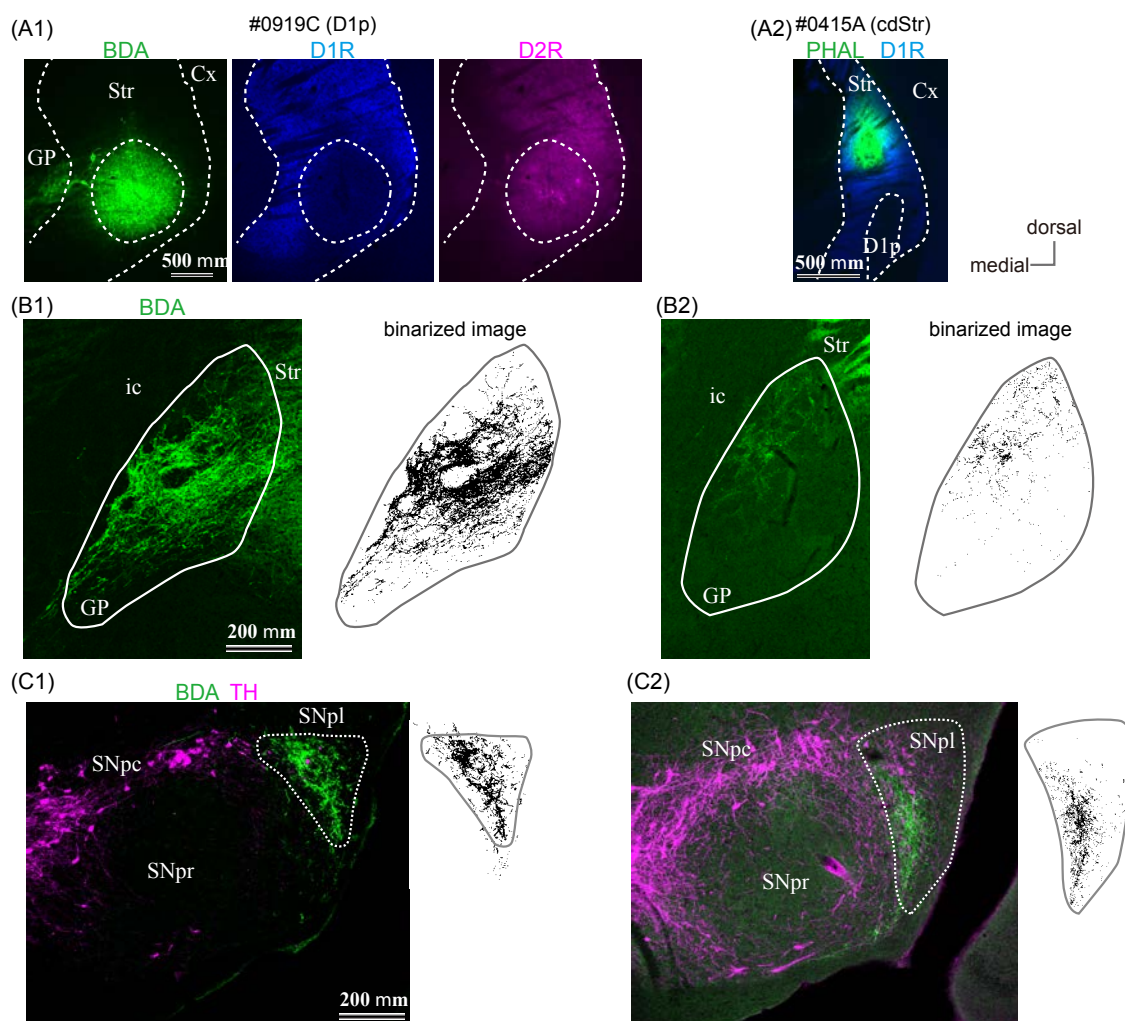
(2) 本領域 (D1R poor zone, D2R poor zone)は霊長類であるマーモセット (雌雄とも) でも保存されていることを証明した (下図, Ogata et al., 2022)。



(3) 本領域 (D1R poor zone, D2R poor zone)に存在する神経細胞の電気生理学的膜特性は、線条体の他の領域の投射ニューロンと同じであった (下図, Ogata et al., 2022)。



(4) 本領域 (D1R poor zone, D2R poor zone) のニューロンは黒質外側部のドーパミンニューロンに得意的に投射することがわかった (下図, Ogata et al., 2022)。



現在はこの領域への入出力を解析し、投稿準備中である (Kadono et al., in preparation)。また最近、アデノ随伴ウイルスのセロタイプ 1 (AAV1) が効率的に順行性経シナプス伝播することが報告された (Zingg et al., Neuron, 2017)。しかしこの手法はグルタミン酸作動性興奮性シナプスおよび GABA 作動性抑制性シナプスでは成功例の報告があるものの、ドーパミン作動性シナプスでの成功例がなかった。私たちは本課題中に、世界で初めてドーパミン作動性シナプスにおける AAV1 順行性経シナプス伝播実験に成功し、国際学会に発表して論文投稿した (Karube et al., 2024)。これらのことから、本課題を通じて、加齢とドーパミン神経回路との関係が解明されつつある。

#### <引用論文>

Ogata K, Kadono F, Hirai Y, Inoue K, Takada M, Karube F\*, Fujiyama F\*  
 Conservation of the direct and indirect pathways dichotomy in mouse caudal striatum with uneven distribution of dopamine receptor D1- and D2-expressing neurons.  
*Frontiers in Neuroanatomy*, 16, 1-22  
 DOI: [10.3389/fnana.2022.809446](https://doi.org/10.3389/fnana.2022.809446)

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kadosaka Takahide, Watanabe Masaya, Natsui Hiroyuki, Koizumi Takuya, Nakao Motoki, Koya Taro, Hagiwara Hikaru, Kamada Rui, Temma Taro, Karube Fuyuki, Fujiyama Fumino, Anzai Toshihisa	4. 巻 324
2. 論文標題 Empagliflozin attenuates arrhythmogenesis in diabetic cardiomyopathy by normalizing intracellular Ca handling in ventricular cardiomyocytes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology	6. 最初と最後の頁 H341 ~ H354
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpheart.00391.2022	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 -

1. 著者名 Ogata Kumiko, Kadono Fuko, Hirai Yasuharu, Inoue Ken-ichi, Takada Masahiko, Karube Fuyuki, Fujiyama Fumino	4. 巻 16
2. 論文標題 Conservation of the Direct and Indirect Pathway Dichotomy in Mouse Caudal Striatum With Uneven Distribution of Dopamine Receptor D1- and D2-Expressing Neurons	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroanatomy	6. 最初と最後の頁 1-22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnana.2022.809446	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 Okamoto Shinichiro, Yamauchi Kenta, Sohn Jaerin, Takahashi Megumu, Ishida Yoko, Furuta Takahiro, Koike Masato, Fujiyama Fumino, Hioki Hiroyuki	4. 巻 2
2. 論文標題 Exclusive labeling of direct and indirect pathway neurons in the mouse neostriatum by an adeno-associated virus vector with Cre/lox system	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 STAR Protocols	6. 最初と最後の頁 100230 ~ 100230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xpro.2020.100230	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 Okamoto Shinichiro, Sohn Jaerin, Tanaka Takuma, Takahashi Megumu, Ishida Yoko, Yamauchi Kenta, Koike Masato, Fujiyama Fumino, Hioki Hiroyuki	4. 巻 23
2. 論文標題 Overlapping Projections of Neighboring Direct and Indirect Pathway Neostriatal Neurons to Globus Pallidus External Segment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 101409 ~ 101409
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2020.101409	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22件（うち招待講演 8件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 荻部 冬紀、緒方 久実子、角野 風子、平井 康治、高田 昌彦、井上 謙一、藤山 文乃
2. 発表標題 ドーパミン受容体D1とD2の発現が偏る尾側線条体の腹側領域は、黒質外側部に投射する
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平井康治、藤山文乃
2. 発表標題 淡蒼球外節尾側領域での聴覚応答に関わる脳領域の探索
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤山文乃
2. 発表標題 Using a novel PV-Cre rat model to characterize pallidonigral cells and their terminations
3. 学会等名 DOPAMINE2022（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤山文乃
2. 発表標題 大脳基底核の形態学的解析
3. 学会等名 日本解剖学会 第68回東北・北海道連合支部学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 苅部冬紀、緒方久実子、角野風子、平井康治、藤山文乃
2. 発表標題 マウス尾側線条体におけるドーパミン受容体不等発現領域とその投射様式
3. 学会等名 日本解剖学会 第68回東北・北海道連合支部学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤山文乃
2. 発表標題 大脳基底核の形態学的解析からわかったこと
3. 学会等名 第102回北海道医学大会生理系分科会・第102回日本生理学会北海道地方会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平井康治、藤山文乃
2. 発表標題 大脳基底核尾側部に組み込まれている興奮性ニューロンの組織学的解析
3. 学会等名 日本生理学会 第100回記念大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 苅部 冬紀、楊 洋、平井 康治、藤山 文乃
2. 発表標題 順行性経シナプス性AAVによるドーパミン神経細胞の標的細胞標識の試み
3. 学会等名 第128回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2023年



1. 発表者名 角野 風子、苅部 冬紀、平井 康治、藤山 文乃
2. 発表標題 Exploring the brain regions projecting to the caudal striatum in mice
3. 学会等名 第128回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Karube F, Fujiyama F
2. 発表標題 Cell type and compartment selective pallidostriatal innervation in rats
3. 学会等名 日本神経科学学会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮崎 晴子、立川 哲也、平井 康治、苅部 冬紀、宮坂 知宏、藤山 文乃、山川 和弘、貴名 信行
2. 発表標題 大脳皮質 - 黒質神経回路のトレーシングおよび免疫組織化学的解析
3. 学会等名 日本神経科学学会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 苅部 冬紀
2. 発表標題 淡蒼球外節から線条体への抑制性投射は線条体マトリックス領域に強い選択性を示す
3. 学会等名 日本解剖学会 第67回 東北・北海道連合支部学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平井康治、藤山文乃
2. 発表標題 淡蒼球外節の聴覚刺激応答部に入力する脳領域の解析
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤山文乃
2. 発表標題 大脳基底核の形態学的解析から見えてきたこと
3. 学会等名 第126回日本解剖学会・第98回日本生理学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 苅部 冬紀
2. 発表標題 Exploring novel neural circuits involved in the external segment of globus pallidus
3. 学会等名 第126回日本解剖学会・第98回日本生理学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fuyuki Karube, Fumino Fujiyama
2. 発表標題 Differential cortical and pallidal inputs to the striosome and matrix compartments in the rat striatum.
3. 学会等名 SFN Global Connectome（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fuyuki Karube, Fumino Fujiyama
2. 発表標題 Exploring novel neural circuits involved in the external segment of globus pallidus.
3. 学会等名 第126回 日本解剖学会総会・全国学術集会・第98回 日本生理学会大会 合同大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤山 文乃、苅部冬紀
2. 発表標題 大脳基底核の形態学的解析から見えてきたこと
3. 学会等名 第126回 日本解剖学会総会・全国学術集会・第98回 日本生理学会大会 合同大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 苅部冬紀、藤山文乃
2. 発表標題 ラット前頭皮質から淡蒼球外節への投射様式
3. 学会等名 日本解剖学会 第66回東北・北海道連合支部学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 苅部 冬紀, 高橋 晋, 小林 憲太, 藤山 文乃
2. 発表標題 大脳皮質から淡蒼球外節へ投射する錐体細胞とそのシナプス標的
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 苅部 冬紀, 藤山 文乃
2. 発表標題 大脳基底核の解剖学的解析
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平井康治、藤山文乃
2. 発表標題 ラット淡蒼球外節ニューロンの聴覚応答の解析
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

藤山研ホームページ <a href="https://anatomy3.hokkaido.university">https://anatomy3.hokkaido.university</a> 北海道大学大学院 医学研究院 組織細胞学教室 <a href="https://anatomy3.hokkaido.university">https://anatomy3.hokkaido.university</a>
---

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	平井 康治  (Hirai Yasuharu)  (30648431)	北海道大学・医学研究院・博士研究員    (10101)	

6. 研究組織（つづき）

	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	苅部 冬紀  (Karube Fuyuki)  (60312279)	北海道大学・医学研究院・助教     (10101)	

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