

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 4 月 22 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07268

研究課題名（和文）点から線へ 化学遺伝学による霊長類前頭葉 - 皮質下回路の機能的理解

研究課題名（英文）Chemogenetic dissection of the primate prefronto-subcortical pathways

研究代表者

小山 佳 (Oyama, Kei)

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・主任研究員

研究者番号：50615250

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、前頭前野と皮質下領域をむすぶ神経経路が担う高次脳機能における役割、すなわち、特定経路の機能障害が下流領域や広域ネットワークにおける情報処理、ひいてはどの高次脳機能に影響を与えるか？の問いに答えるため、霊長類の前頭前野背外側部-線条体、および前頭前野背外側-視床MD核の2つの神経経路が高次脳機能の実現において担う役割を、行動・局所回路・広域ネットワークのレベルで明らかにすることを旨とし、実験を行った。その結果、前頭前野-線条体、前頭前野-視床MD核を結ぶ神経経路がそれぞれ異なる機能的役割を有していることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で対象としている前頭前野線条体経路は注意欠陥・多動性障害(ADHD)や強迫性障害(OCD)など、前頭前野視床MD核経路は統合失調症などの精神疾患患者の脳において、しばしば機能的結合の異常が認められることが報告されており、その活動の適正化がこれらの疾患の治療につながることを期待される。また、本研究課題で開発した特定神経経路機能操作法は様々な領域間で適用可能である高い汎用性を有しており、神経経路の機能異常を原因とする幅広い疾患の神経基盤の理解へとつながることが期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated the role of neural pathways linking prefrontal and subcortical regions in higher brain functions, i.e., which higher brain functions are affected by inhibition of specific pathway functions, and which information processing in downstream regions and in the wider network? To answer the question we conducted behavioral experiments to clarify the role of two primate neural pathways, the dorsolateral prefrontal - striatum and the dorsolateral prefrontal - thalamic MD nucleus, in the implementation of higher brain functions at the level of behaviour, local circuits and wide-area networks. The results showed that the neural pathways connecting the prefrontal - striatum and the prefrontal - thalamic MD nucleus have different functional roles.

研究分野：システム神経科学

キーワード：霊長類 化学遺伝学 高次脳機能 前頭前野 視床 線条体

#### 1. 研究開始当初の背景

脳の前方に位置する前頭連合野(PFC)は様々な高次脳機能を実現するうえで中心的な役割を担っており、特に我々ヒトを含む霊長類での発達が著しい領域として知られている。PFC は複数の領域から構成されており、それらの間において機能分化があることも示されている。例えば、PFC の背外側部(DLPFC)はワーキングメモリや意思決定などの機能の実現に特に重要であることが示されている(Buckley et al., 2009, Science 等)。一方、これらの高次脳機能の実現には、線条体や視床 MD 核などの DLPFC と結合関係にある皮質下領域も重要な役割を果たしていることが知られている。PFC 内における機能分化の考えに基づくと、個別の PFC の特定領域と皮質下領域間に備わる特定の情報処理機構があると推察できるが、PFC-皮質下領域をむすぶ神経経路が、高次脳機能の実現においてどのような役割を果たしているかについては不明であった。これは、高次脳機能の実現における PFC の機能的神経回路網の理解において、致命的な missing piece である。そこで本研究では、PFC と皮質下領域をむすぶ神経経路が担う高次脳機能における役割—特定経路の機能障害が下流領域や広域ネットワークにおける情報処理、ひいてはどの高次脳機能に影響を与えるか?を問うた。

#### 2. 研究の目的

本研究課題では前項の「学術的問い」に取り組むために、これまで個々の領域単位で取り組まれてきた高次脳機能の理解を、神経経路単位における機能的神経回路網の理解へと拡大・発展させる、すなわち、既存の機能的理解を「点」から「線」へと発展・拡張することを目指した。

#### 3. 研究の方法

本研究では前項の目的、霊長類の DLPFC-線条体、および DLPFC-視床 MD 核の2つの神経経路が高次脳機能の実現において担う役割を、行動・局所回路・広域ネットワークのレベルで明らかにすることを目指し、ワーキングメモリおよび意思決定を要求する行動課題を遂行中に、DLPFC-線条体・DLPFC-視床 MD 核経路をそれぞれ機能障害する行動実験を行った。

#### 4. 研究成果

本研究課題では、化学遺伝学的手法を応用し、霊長類前頭前野の背外側部から線条体、および視床 MD 核へと至る経路がそれぞれ意思決定、およびワーキングメモリの実現に重要な役割を果たしていることを示唆する結果を得た ([Oyama et al., 2021, Science Advances](#))。また、DREADD アゴニストの経口投与方法による、化学遺伝学的長期間脳機能操作法の確立に取り組み、その成果を発表した(後述、Oyama et al., 2022a, The Journal of Neuroscience)。また、これまでに得られた成果や確立した経路選択的操作技術を応用し、前頭前野と線条体を結ぶネットワークが報酬の獲得行動において、モチベーションの維持や価値計算などに国際紙 (The Journal of Neuroscience 誌)に論文として発表した (Oyama et al., 2022b, The Journal of Neuroscience)。これらの研究を進め

るうえで必須となる、適切な領域に化学遺伝学ツールを発現させるためのベクター導入に関して、それらのツールを効率的に導入するための手術プロトコルをまとめ、国際誌にて発表した (Oyama et al., 2023, Bio-Protocol)。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7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 -

1. 著者名 Miyakawa Naohisa, Nagai Yuji, Hori Yukiko, Mimura Koki, Orihara Asumi, Oyama Kei, Matsuo Takeshi, Inoue Ken-ichi, Suzuki Takafumi, Hirabayashi Toshiyuki, Suhara Tetsuya, Takada Masahiko, Higuchi Makoto, Kawasaki Keisuke, Minamimoto Takafumi	4. 巻 14
2. 論文標題 Chemogenetic attenuation of cortical seizures in nonhuman primates	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	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/s41467-023-36642-6	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 eabg4246
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 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 -

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 Hori Yuki, Nagai Yuji, Hori Yukiko, Oyama Kei, Mimura Koki, Hirabayashi Toshiyuki, Inoue Ken-ichi, Fujinaga Masayuki, Zhang Ming-Rong, Takada Masahiko, Higuchi Makoto, Minamimoto Takafumi	4. 巻 43
2. 論文標題 Multimodal Imaging for Validation and Optimization of Ion Channel-Based Chemogenetics in Nonhuman Primates	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 6619 ~ 6627
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.0625-23.2023	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, Nagai Yuji, Minamimoto Takafumi	4. 巻 13
2. 論文標題 Targeted Delivery of Chemogenetic Adeno-Associated Viral Vectors to Cortical Sulcus Regions in Macaque Monkeys by Handheld Injections	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BIO-PROTOCOL	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) 10.21769/BioProtoc.4897	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 2件)

1. 発表者名 小山 佳
2. 発表標題 Distinct roles of pathways from monkey orbitofrontal cortex to caudate nucleus and mediodorsal thalamus in value-based adaptive decision-making
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小山 佳
2. 発表標題 Chemogenetic dissection of the primate prefronto-subcortical pathways for higher-order functions
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会(国際学会)
4. 発表年 2021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		
米国	NIMH		