

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：12102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K20676

研究課題名（和文）反応抑制を制御する霊長類ドーパミン神経回路基盤の解明：光技術を用いたアプローチ

研究課題名（英文）Investigation of primate dopaminergic neural circuits regulating response inhibition: an approach using optical technology

研究代表者

王 亜偉（Wang, Yawei）

筑波大学・医学医療系・研究員

研究者番号：40959128

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：望ましくない結果を予期すると行動を抑制する「反応抑制」は動物の生存において不可欠な認知機能である。この反応抑制機能はドーパミン神経系の異常によって障害されることが知られているが、詳細なメカニズムは未だに不明である。本研究では、ドーパミンニューロン-線条体神経路が反応抑制に果たす役割をヒトに近縁なマカクザルを用いて明らかにするため、反応抑制が求められた際に線条体に入力されるドーパミンシグナルをイメージング技術によって計測した。その結果、線条体の被殻領域のドーパミンシグナルは、眼球運動の抑制に成功した時に顕著な上昇を示したが、眼球運動の抑制に失敗した時のの上昇は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大脳皮質-大脳基底核ループ回路の中でドーパミン入力を受け取る線条体に注目し、ドーパミンニューロン-線条体神経路が反応抑制に果たす役割をヒトに近縁なマカクザルを用いて、光技術を本研究に適用することによって、霊長類で発達した反応抑制を制御するドーパミン神経回路基盤を世界に先駆けて明らかにすることができると考える。ヒトに近縁なマカクザルを用いた本研究の成果は、ドーパミン神経系の異常が関係する精神・神経疾患において、反応抑制が障害されるメカニズムの解明に寄与するとともに、新たな治療法の開発につながることを期待される。

研究成果の概要（英文）：Response inhibition, in which behavior is inhibited when an unwanted outcome is anticipated, is a cognitive function that is essential for animal survival. This response inhibition function is known to be impaired by abnormalities in the midbrain dopamine system. Nonetheless, the circuit-level mechanisms by which the dopamine system regulates response inhibition remain ambiguous. In this study, to clarify the role of the striatal dopamine pathway in response inhibition in macaque monkeys, we measured dopamine signals projected to the striatum when response inhibition is required using dopamine imaging. The results showed that the dopamine release within the putamen was increased when the monkey was required to cancel a planned saccadic eye movement. This event was more prominent when the monkey successfully canceled the eye movement than when the monkey failed it.

研究分野：神経科学

キーワード：反応抑制 ドーパミン 光遺伝学 霊長類

1. 研究開始当初の背景

反応抑制は動物の生存において不可欠な認知機能である。実行あるいは計画している行動が望ましくない結果を生じると予期されるようになれば、その行動を抑制することが求められる。このような場面で必要になる反応抑制(あるいは行動抑制)は、ドーパミン神経系の異常が関係する精神・神経疾患(注意欠陥・多動性障害、パーキンソン病、統合失調症など)において障害されることが知られている。先行研究は、運動制御を担う大脳皮質 - 大脳基底核ループ回路が反応抑制に重要な役割を果たすことを報告しており、その中でも我々の研究グループでは、大脳皮質 - 大脳基底核ループ回路の主要な構成要素であるドーパミンニューロンが、反応抑制が求められる場面で活性化されていることを報告した(Ogasawara et al., Neuron, 2018)。しかし、このドーパミンニューロンの活性化がどのようなメカニズムで反応抑制を制御しているのか、また、この活性化と反応抑制の能力との因果関係は不明なままである。

2. 研究の目的

本研究では、大脳皮質 - 大脳基底核ループ回路の中でドーパミン入力を受け取る線条体に注目し、ドーパミンニューロン - 線条体神経路が反応抑制に果たす役割をヒトに近縁なマカクザルを用いて、イメージング技術と光遺伝学技術を利用し、反応抑制が求められた際に線条体に入力されるドーパミンシグナル、そして、反応抑制とドーパミンシグナルの因果関係を明らかにする。

3. 研究の方法

本研究では以下の2つの実験を計画している。実験 大脳皮質 - 大脳基底核ループ回路の中でドーパミン入力を受け取る線条体に注目し、反応抑制が求められる際に線条体に入力されるドーパミンシグナルをイメージング技術によって計測する(線条体におけるドーパミンイメージング実験)。実験 また、で

明らかになった各線条体サブ領域に入力されるドーパミンシグナルを光遺伝学技術によって操作し、反応抑制の能力がどのように変化するのか解析する(ドーパミンニューロン - 線条体神経路を対象にした光遺伝学実験)。反応抑制の能力に変化が観察されれば、で見られたドーパミンシグナルと反応抑制の能力の間に因果関係があると証明される。

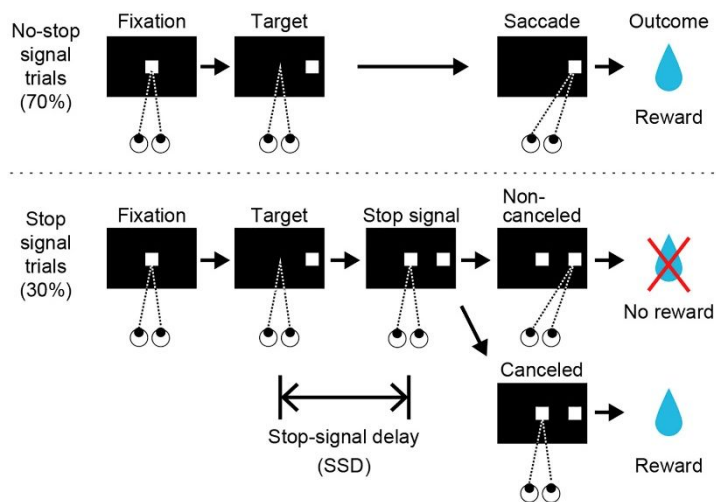


Figure from Ogasawara et al., 2018

図1 Stop Signal 課題

本研究では、マカクザルに反応抑制を求める行動課題（図1 stop signal 課題）を訓練し、課題遂行中に 線条体におけるドーパミンイメージング実験と ドーパミンニューロン - 線条体神経路を対象にした光遺伝学実験を実施する。この stop signal 課題では、まずモニターの中央に固視点が呈示され、サルが固視した後、眼球運動のターゲットが左右どちらかに呈示される。サルにはターゲットに対する眼球運動が求められるが、全体の試行の 30%では、モニターの中央に眼球運動の抑制を求める視覚刺激（stop signal）が現れる。Stop signal によって反応抑制が求められた際、線条体に入力されるドーパミンシグナルを計測し、このシグナルと反応抑制の因果関係を明らかにする。

4 . 研究成果

本研究に必要なドーパミンイメージングシステム、光遺伝学実験システムのセットアップは完了している。また、課題の訓練が完了した1頭のサルの線条体各領域に、ドーパミンを受容すると蛍光を発するタンパク（ドーパミンセンサー）をウイルスベクターを用いて発現させた。そして、線条体におけるドーパミンニューロンからの入力信号がファイバーフォトメトリによってイメージングできるかについて検証した。サルの線条体において予測外の報酬（Free reward）に対するドーパミンシグナルを検出することができた（図2）。

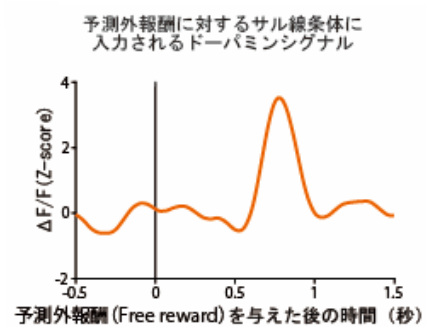


図2 マカクザルにおける
ドーパミンイメージング

本研究は、stop signal 課題遂行中のサルの線条体からのドーパミンイメージング実験を行った。その結果として、サルの線条体の中の被殻領域から、反応抑制に関連したドーパミンシグナルを見出すことができた（図3）。このドーパミンシグナルは眼球運動の抑制に成功した試行では（図3、赤線） 顕著な上昇を示したが、眼球運動の抑制に失敗した試行では（図3、青点線）ドーパミンシグナルの上昇は認められなかった。

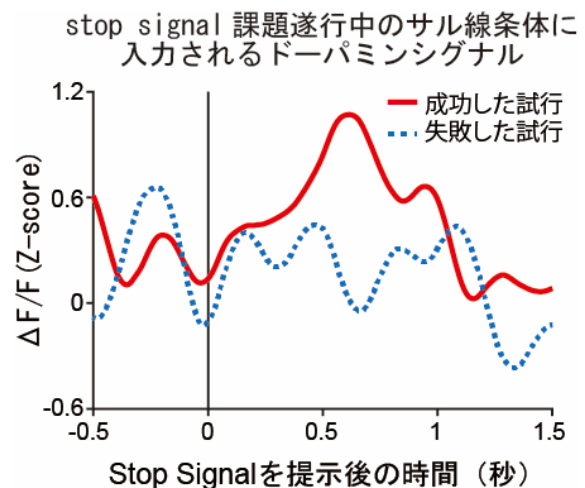


図3 サル線条体におけるドーパミンシグナルの検出

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------