

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2014～2017

課題番号：26710001

研究課題名(和文) 前頭前野機能への神経路特異的なドーパミン信号の役割

研究課題名(英文) Role of dopamine signals in prefrontal executive functions

研究代表者

松本 正幸 (Matsumoto, Masayuki)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：50577864

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 17,400,000円

研究成果の概要(和文)：ドーパミンニューロンは報酬シグナルを伝達する神経系として注目されているが、その異常は認知機能障害や運動機能障害など、必ずしも報酬機能とは関係のない障害も生じさせる。本研究では、ヒトに近縁なマカクザルを用いて、黒質-線条体神経路によって伝達されるドーパミン信号が response inhibition (行動抑制) と呼ばれる認知機能に重要な役割を果たしていることを見出した。さらに、マカクザルの特定の神経路の活動を人為的に操作できる光遺伝学技術の開発に成功した。今後、この手法を用いて黒質-線条体神経路を人為的に活性化したとき、行動抑制の能力が実際に向上するのかを検討したい。

研究成果の概要(英文)：Although dopamine neurons are well known as key components of the brain's reward system, the degeneration of these neurons causes not only reward-related motivational dysfunctions but also motor and cognitive dysfunctions as seen in Parkinson's disease. In the present study, we focused on a cognitive function called "response inhibition", which is required to inhibit inappropriate actions, and found that the nigrostriatal dopamine pathway plays a crucial role in response inhibition in macaque monkeys. Furthermore, we were able to develop a new optogenetic technique that can stimulate targeted neural pathways in the macaque brain. We are planning to stimulate the nigrostriatal dopamine pathway using this optogenetic technique and examine whether stimulating this pathway enhances the performance of response inhibition.

研究分野：神経生理学

キーワード：ドーパミンニューロン 行動抑制 尾状核

1. 研究開始当初の背景

中脳(黒質緻密部および腹側被蓋野)に分布するドーパミンニューロンは報酬シグナルを伝達する神経系として注目されている()。これらのニューロンは、報酬が得られたとき、あるいは報酬を得ることが予期されたときに活動を上昇させ、報酬の「価値」に関わるシグナルを伝達すると考えられてきた。しかし、ドーパミン神経系の変性が見られる疾患(たとえばパーキンソン病)では、運動機能障害や認知機能障害など、必ずしも報酬機能とは関係のない症状も見られることから、ドーパミンニューロンは報酬機能に限らず、様々な脳機能に関与していると考えられる。ドーパミン神経系は、どのようなメカニズムによって、いくつもの脳機能に関与し得るのだろうか?

研究代表者らがおこなった最近の研究は、これまで一様に報酬シグナルを伝達すると考えられてきたドーパミンニューロンが、実際には分布域によって異なるシグナルを伝達する多様な集団であることを明らかにしてきた()。黒質緻密部の腹内側や腹側被蓋野にあるドーパミンニューロンは報酬の「価値」のシグナルを伝達するが、黒質緻密部の背外側にあるドーパミンニューロンは「Salience (顕著性)」のシグナルを伝達していた。Salience 信号を伝達するドーパミンニューロンとは、報酬に限らず、心理的・行動的に顕著な外部刺激(注意を惹く視覚刺激や記憶しなければいけない図形など)が呈示されたときに活動を上昇させるニューロンである。このようなドーパミン信号の多様性は、ドーパミン神経系が複数の脳機能に関与し得る神経生理学的な基盤だと考えることができる。ただ、特にドーパミンニューロンの salience 信号がどのような機能を持つのかは明らかにされておらず、ドーパミン信号の多様性の意義については不明な点が多い。

本研究では、多様なドーパミン信号の役割を明らかにするため、特に前頭前野に伝達されるドーパミン信号に着目する。前頭前野は、たとえば attention (注意)に関わる前頭眼野、response inhibition (反応抑制)に関わる補足眼野、value evaluation (価値判断)に関わる前頭眼窩野など、異なる機能を有する様々な領域に分類される。これらの前頭前野領域に伝えられるドーパミン信号は、それぞれの領域が担う機能に対し、どのような役割を持つのだろうか? この問題にアプローチする上で重要な点は、前頭前野の各領域が、異なるドーパミン信号を受け取ることである。上述した黒質緻密部腹内側/腹側被蓋野のドーパミンニューロン(価値タイプ)は前頭前野の腹内側部に投射し、黒質緻密部背外側のドーパミンニューロン(salience タイプ)は前頭前野の背側部・背外側部に投射する。つまり、前頭前野腹内側部は主に価値信号を、前頭前野背側部・背外

それぞれのドーパミン信号の役割は何か?

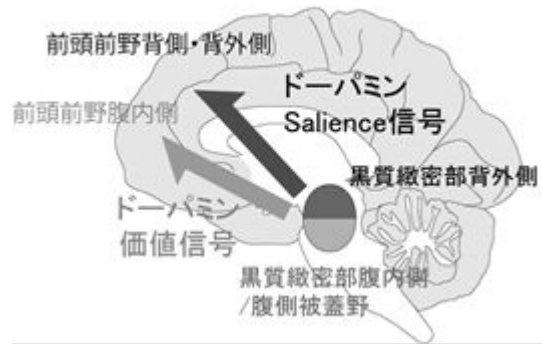


図1 前頭前野へのドーパミン入力

側部は salience 信号をドーパミンニューロンから受け取っていると考えられる(図1)。ただ、前頭前野の各領域に伝達されるドーパミン信号がどのような役割を果たしているのかについてはほとんど明らかになっていない。

2. 研究の目的

本研究では、前頭前野の各領域に神経路選択的に伝達されるドーパミンの価値信号と salience 信号が、前頭前野機能にどのような役割を果たすのかを明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 前頭前野に伝達されるドーパミン信号の役割: 電気生理学的・薬理学的アプローチ
前頭前野各領域に伝達されるドーパミンニューロンの価値信号と salience 信号が、前頭前野機能に果たす役割の解明を目指す。特に、ドーパミン神経系の異常と関連が深い疾患(注意欠陥多動性障害やパーキンソン病)で障害が見られる response inhibition (行動抑制)と呼ばれる認知機能に着目する。この行動抑制の能力には、前頭前野の中の補足眼野と呼ばれる領域の関与が報告されている。本研究では、補足眼野に伝達されるドーパミン信号が、行動抑制に対してどのような役割を担っているのか明らかにする。そのため、行動抑制の能力を必要とする課題をヒトに近縁で前頭前野が発達したマカクザルに訓練し、課題遂行中のドーパミンニューロンから神経活動を記録して、行動抑制の実行のために必要なシグナルをドーパミンニューロンが伝達しているのか検証した。また、補足眼野にドーパミン受容体拮抗薬(D1 受容体拮抗薬 SCH23390 あるいは D2 受容体拮抗薬 ハロペリドール)を注入してドーパミン信号を遮断した時、サルらの行動抑制の能力がどのように変化するのか検討した。

(2) 前頭前野に伝達されるドーパミン信号の役割: 光遺伝学的アプローチ

近年開発された神経細胞特異的・神経路選

択的な神経活動操作が可能な光遺伝学技術によって、神経回路機能の理解が格段に進んでいる()。一方、光遺伝学技術は齧歯類や他の小さな動物種では高い効果を発揮するが、大きな脳を持つ霊長類ではその開発が遅れている。本研究では、前頭前野各領域に伝達されるドーパミン信号を操作してその機能を解析するため、マカクザルを対象にした光遺伝学技術の開発をおこなった。

4. 研究成果

(1) 前頭前野に伝達されるドーパミン信号の役割：電気生理学的・薬理的アプローチ
行動抑制の能力を必要とする課題を遂行中のサルの黒質緻密部・腹側被蓋野からドーパミンニューロンの神経活動を記録した。すると、行動抑制が求められる際に活動を上昇させるドーパミンニューロンが多数見つかった。特に、行動抑制が成功した場合の活動上昇に比べ、失敗した場合は活動上昇が有意に小さくなっていった。つまり、行動抑制の成績とドーパミン神経活動の間に相関関係が見られたことになる。そして、行動抑制が求められる際に活動を上昇させたドーパミンニューロンは、黒質緻密部の背外側で多く見つかると、黒質緻密部の腹内側や腹側被蓋野ではほとんど見られなかった。我々の先行研究から()、黒質緻密部の背外側のニューロンは salience 信号を伝達していることが明らかになっており、このような価値信号を伝達しないドーパミンニューロン群が行動抑制に必要なシグナルを伝達している可能性が示唆される。

次に、補足眼野に伝達されるドーパミン信号の役割を解析するため、補足眼野にドーパミン受容体拮抗薬を注入してドーパミン入力を遮断し、サルの行動抑制の能力がどのように変化するのか解析した。しかし、行動課題の成績に変化は見られず、サルの行動抑制の能力への影響は観察されなかった。一方、より強いドーパミン神経投射を受ける線条体の尾状核にドーパミン受容体拮抗薬を注入すると、サルの行動抑制の能力に著しい低下が見られた。これは、補足眼野よりも、尾状核に伝達されるドーパミン信号が行動抑制に重要な役割を果たしていることを示唆している。

最後に、尾状核のニューロンからも神経活動を記録すると、ドーパミンニューロンと同様に、行動抑制が求められる際に活動を上昇させるニューロンが多数見つかった。ドーパミンニューロンおよびその強い投射を受ける尾状核で行動抑制に関連した神経活動が見つかると、また、尾状核へのドーパミン入力の遮断によってサルの行動抑制の能力が低下したことから、黒質 - 線条体神経路が伝達するドーパミン信号によって、動物の行動抑制の能力が調節されていると考えられる。本研究で得られた成果は、様々な精神・神経疾患で異常が見られる行動抑制が、黒質 - 線条

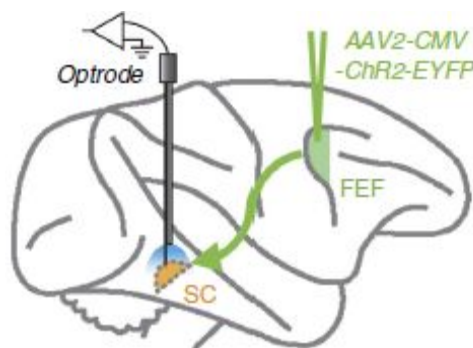


図2 マカクザルの前頭眼野 (F E F)
- 上丘 (S C) 神経路の光遺伝学による
刺激実験 文献 から改変

体ドーパミン神経路の異常によって説明できることを示唆している。

上述したデータをまとめて現在論文として投稿中であり、近日中に公開できる予定である。

(2) 前頭前野に伝達されるドーパミン信号の役割：光遺伝学的アプローチ

マカクザルの大きな脳に適用可能な光遺伝学による神経路選択的活動操作技術の開発をおこない、論文として発表した()。

この論文の中で、我々の研究グループは、神経回路が良く同定されており、神経活動操作の影響をより受けやすいと考えられる眼球運動制御系に注目し、前頭眼野から上丘への神経路が眼球運動制御に果たす役割を解析した(図2)。具体的には、アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを用いて前頭眼野ニューロンの軸索末端にまで光活性タンパク質 (チャンネルロドプシン2 : ChR2) を発現させた。そして、上丘に光ファイバーと記録電極を一体化したオプトロード (optrode) を刺入し、前頭眼野ニューロンの上丘軸索末端にレーザー光を照射して前頭眼野 - 上丘神経路を活性化させた。その際、上丘の神経活動とサルの眼球運動にどのような影響が生じるのか解析した。

まず、前頭眼野 - 上丘神経路の選択的活性化により、上丘ニューロンを活性化することに成功した(図3a)。また、固視課題をおこなっているサルの眼球運動を誘発することにも成功した(図3b)。マウスを使った実験では同様の手法が確立されているが、前頭前野が発達した霊長類ではその開発が遅れていた。これまで、複雑に絡み合った脳の神経回路の機能を同定することは困難であったが、今回開発した手法は、霊長類が持つ高次脳機能がどのような神経回路によって実現されているのかを解明することにつながると期待される。本研究の次のステップとして、この手法を更に発展させ、黒質 - 線条体ドーパミン神経路を活性化して、サルの行動抑制

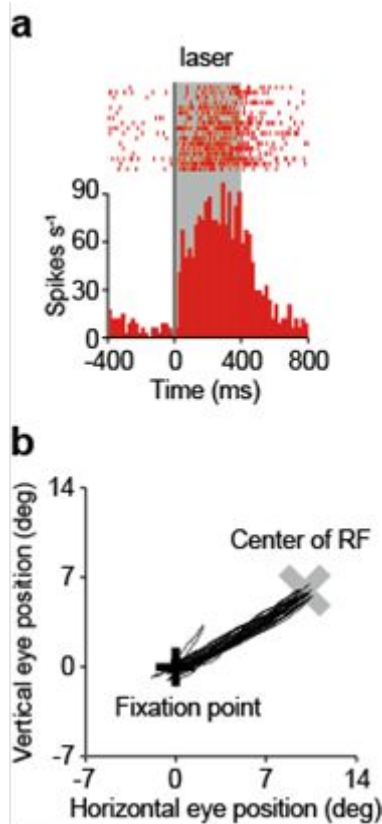


図3 a: サルの前頭眼野 - 上丘神経路を
選択的に活性化したときの
上丘ニューロンの活動
b: 前頭眼野 - 上丘神経路を
活性化したときに誘発された
サルの眼球運動
文献 から改変

の能力が向上するのか検討したい。

< 引用文献 >

Schultz W, Dayan P, Montague PR, A neural substrate of prediction and reward. *Science*, 275, p1593-1599, 1997
 Matsumoto M, Hikosaka O, Two types of dopamine neuron distinctly convey positive and negative motivational signals. *Nature*, 459, p837-841, 2009
 Matsumoto M, Takada M, Distinct representations of cognitive and motivational signals in midbrain dopamine neurons. *Neuron*, 79, p1011-1024, 2013
 Fenno L, Yizhar O, Deisseroth K, The Development and Application of Optogenetics. *Annual Reviews of Neuroscience*, 34, p389-412, 2011
 Inoue K, Takada M, Matsumoto M, Neuronal and behavioural modulations by pathway-selective optogenetic stimulation of the primate oculomotor system. *Nature Communications*, 6, 8378, 2015

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計5件)

Kawai T, Yamada H, Sato N, Takada M, Matsumoto M, Preferential representation of past outcome information and future choice behavior by putative inhibitory interneurons rather than putative pyramidal neurons in the primate dorsal anterior cingulate cortex. *Cerebral Cortex* (査読有), in press, DOI: 10.1093/cercor/bhy103

Matsumoto M, Multiple dopamine signals and their contributions to reinforcement learning. *Brain and Nerve* (査読有), 68, p1139-1147, 2016, DOI: 10.11477/mf.1416200567

Inoue K, Takada M, Matsumoto M, Neuronal and behavioural modulations by pathway-selective optogenetic stimulation of the primate oculomotor system. *Nature Communications* (査読有), 6, 8378, 2015, DOI: 10.1038/ncomms9378
 川合隆嗣, 山田洋, 佐藤暢哉, 高田昌彦, 松本正幸, 「嫌な出来事を避ける」ための神経基盤: 外側手綱核と前部帯状皮質の役割. *生体の科学* (査読無), 66, p472-483, 2015,

<http://medicalfinder.jp/doi/abs/10.11477/mf.2425200098>

Matsumoto M, Dopamine signals and physiological origin of cognitive dysfunction in Parkinson's disease. *Movement Disorders* (査読有), 30, p472-483, 2015, DOI: 10.1002/mds.26177

[学会発表](計12件)

Matsumoto M, Role of the nigrostriatal dopamine system in response inhibition. The 95th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, 2018
 Ogasawara T, Takada M, Matsumoto M,

Primate dopamine neurons in the substantia nigra transmit a stop signal to the caudate nucleus during the performance of a saccadic countermanding task. The 40th annual meeting of the Japan Neuroscience Society, 2017

Matsumoto M, Nigrostriatal dopamine signals regulate response inhibition. The 40th annual meeting of the Japan Neuroscience Society, 2017

Ogasawara T, Takada M, Matsumoto M, Nigrostriatal dopamine pathway transmit a stop signal during the

performance of a saccadic countermanding task in monkeys. Society for Neuroscience, 2017

松本正幸, 認知機能と報酬機能を支えるドーパミン神経系の生理学的基盤. 日本統合失調症学会, 2017

Matsumoto M, Multiple signals transmitted by midbrain dopamine neurons. The 94th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, 2017

Ogasawara T, Takada M, Matsumoto M, Nigrostriatal signal inhibits saccadic eye movement during countermanding task in monkeys. Society for Neuroscience, 2016

Inoue K, Fujiwara M, Yasukouchi R, Nagaya K, Takada M, Matsumoto M, Oculomotor manipulations by pathway-selective optogenetics in non-human primates. The 38th annual meeting of the Japan Neuroscience Society, 2015

Ogasawara T, Takada M, Matsumoto M, Role of dopamine signals in response inhibition. The 38th annual meeting of the Japan Neuroscience Society, 2015

Inoue K, Takada M, Matsumoto M, Optogenetic stimulation of the pathway from the frontal eye field to the superior colliculus evokes neuronal and behavioral modulations in monkeys. Society for Neuroscience, 2015

Kawai T, Yamada H, Sato N, Takada M, Matsumoto M, Outcome monitoring and behavioral adjustment by putative pyramidal neurons and interneurons in the primate anterior cingulate cortex during a reversal learning task. Society for Neuroscience, 2015

Ogasawara T, Takada M, Matsumoto M, Midbrain dopamine neurons signal whether planned eye movements are successfully cancelled during a saccadic stop-signal task. Society for Neuroscience, 2015

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.md.tsukuba.ac.jp/basic-med/cog-neurosci/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松本 正幸 (MATSUMOTO, Masayuki)
筑波大学・医学医療系・教授
研究者番号：50577864

(2) 連携研究者

井上 謙一 (INOUE, Ken-ichi)