

化学遺伝学的不活化によるマカク前頭前野—線条体経路の抑制コントロール機能の解明

Mineki Oguchi, Shingo Tanaka, Xiaochuan Pan, Takefumi Kikusui, Keiko Moriya-Ito,

Shigeki Kato, Kazuto Kobayashi & Masamichi Sakagami.

Chemogenetic inactivation reveals the inhibitory control function of the prefronto-striatal pathway in the macaque brain

Communications Biology volume 4, Article number: 1088 (2021)

DOI: doi.org/10.1038/s42003-021-02623-y

私たちの脳が果たすさまざまな機能は、膨大な数の神経細胞によって織りなされる複雑な神経ネットワークを通じて実現されています。こうした脳機能を検証するためには、特定の神経細胞の活動を人為的に抑制し、その結果として行動や他の神経細胞の活動にどのような変化が生じるかを調べる必要があります。近年、遺伝子工学技術の進展により、こうした人為的介入を特定の神経経路に対して選択的に行う手法が開発され、げっ歯類での研究を中心に盛んになってきています。しかし、よりヒトとの近縁性の高い霊長類ではまだ十分に適用が進んでいません。

私たちの研究グループは、こうした手法をマカクザル（ニホンザル）の脳に導入しました。ここでは、無毒化したウイルス（ウイルスベクター）を用いて神経細胞に人工受容体を発現させ、特殊な薬剤を投与することでその細胞の活動を制御することを可能とする「化学遺伝学」を利用しました。ここで用いた人工受容体は変異型ヒトムスカリン受容体（hM4Di）であり、体内には通常存在しない薬剤（clozapine-N-oxide: CNO など）を作動薬として受け取ることで、それが発現した細胞の活動を抑制することができます。この化学遺伝学を、標的とする経路の出発点と終着点に別々のウイルスベクターを注入することで、両方のベクターに感染した細胞にのみ遺伝子導入を行う「2重遺伝子導入法」と組み合わせ、脳内の特定の神経経路を担う細胞のみを操作することを試みました。

私たちが標的としたのは、前頭前皮質の外側部（lateral prefrontal cortex: LPFC）から皮質下の線条体尾状核（caudate nucleus: CdN）へ投射する経路です（図 1a）。この LPFC-CdN 経路は「抑制コントロール機能」や「ワーキングメモリー機能」との関連が示唆されていますが、経路選択的な操作を用いた因果的なレベルでの機能解明ははまだ手つかずの状態でした。

私たちは2頭のサルにこの化学遺伝学2重遺伝子導入法を用いました。これらのサルには、あらかじめ、抑制コントロールとワーキングメモリーへの影響を同時に検

証可能な課題として、報酬が非対称的に配分されるサッケード遅延反応課題（One-Direction Reward saccade task: IDR 課題）を訓練しました。この課題では、サルがディスプレイ上の注視点を見つめている間、左右いずれかに一瞬だけ手がかり刺激が呈示されます。その後、遅延時間が挟まれます。注視点が消えるのを合図として、サルは手がかり刺激の呈示された位置に視線を移動し、正解であれば報酬がもらえます。報酬量は左右で異なっており、あるブロックでは左が大報酬、右が小報酬となります。報酬量の左右の配分はブロックごとにランダムに切り替わります。不正解の場合には、サルは同じ試行をもう一度繰り返さなければなりません。

2重遺伝子導入後、私たちは、サルがこの IDR 課題を行っている途中で、CNO を静脈路から投与しました。同時に、サルの LPFC と CdN からは多チャンネルを同時計測可能な針型電極を用いて局所電場電位を計測しました。また、コントロールとして、CNO を抜いた溶剤（vehicle: VEH）を投与する条件でも実験を行いました。そして、サルの行動や神経活動における変化を、CNO 投与前後および CNO/VEH 条件間で比較することで解析しました。

実験の結果、コントロールとなる VEH 条件では、サルは多くのセッションで最後（投与後 720 試行）まで課題を完遂することができました。これに対して、CNO 条件では、徐々に連続でエラーするようになっていき、最後まで課題を完遂できなくなるセッションの割合が増加しました（図 1b）。この結果は、CNO によって LPFC-CdN 経路の活動を制御することで、サルが課題を最後まで遂行するための忍耐力が低下したということを示唆しています。続いて、サルが報酬を得るために行う眼球運動の解析を行いました。結果、CNO 条件では、VEH 条件に比べて、サッケード（急速眼球運動）のピーク速度が速くなり、潜時が短くなるという変化が確認できました。この結果は、サルの眼球運動における衝動性が亢進したということを示唆しています。

LPFC と CdN から記録した局所電場電位に関して時

間周波数解析を行ったところ、手がかり刺激の呈示後やサケードを行うタイミングで特徴的な信号成分が見られました。CNOの投与後、これらの信号成分が減弱化することが確認されました(図1c)。LPFC-CdN経路を構成する神経細胞が制御されたことで、課題関連のこうした信号にも変化が生じたと考えられます。

以上のように、私たちは、化学遺伝学2重遺伝子導入法によってLPFC-CdN経路を構成する神経細胞を選択的に制御し、その結果、抑制コントロール機能の低下を

示す行動変化や、課題に関連する神経活動の減弱化を捉えることに成功しました。

この成果は、霊長類を用いたより精密な神経回路研究への歩みを前進させるものであり、また、当該経路との関係が指摘されているさまざまな精神疾患の病態解明や、化学遺伝学を用いた神経回路の薬理的操作による新たな治療法の開発へも結びつくことが期待されます。

(玉川大学脳科学研究所 小口峰樹)

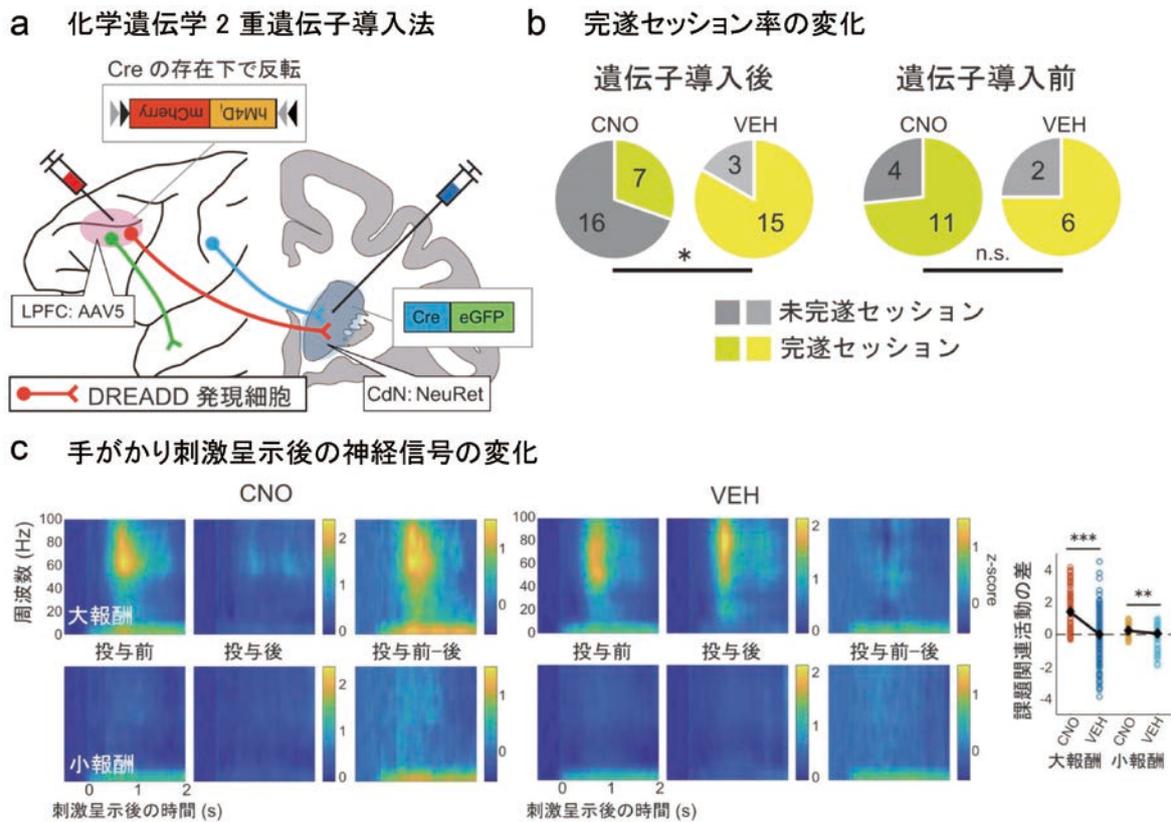


図1. 経路選択的操作とそれによる行動および神経活動の変化