

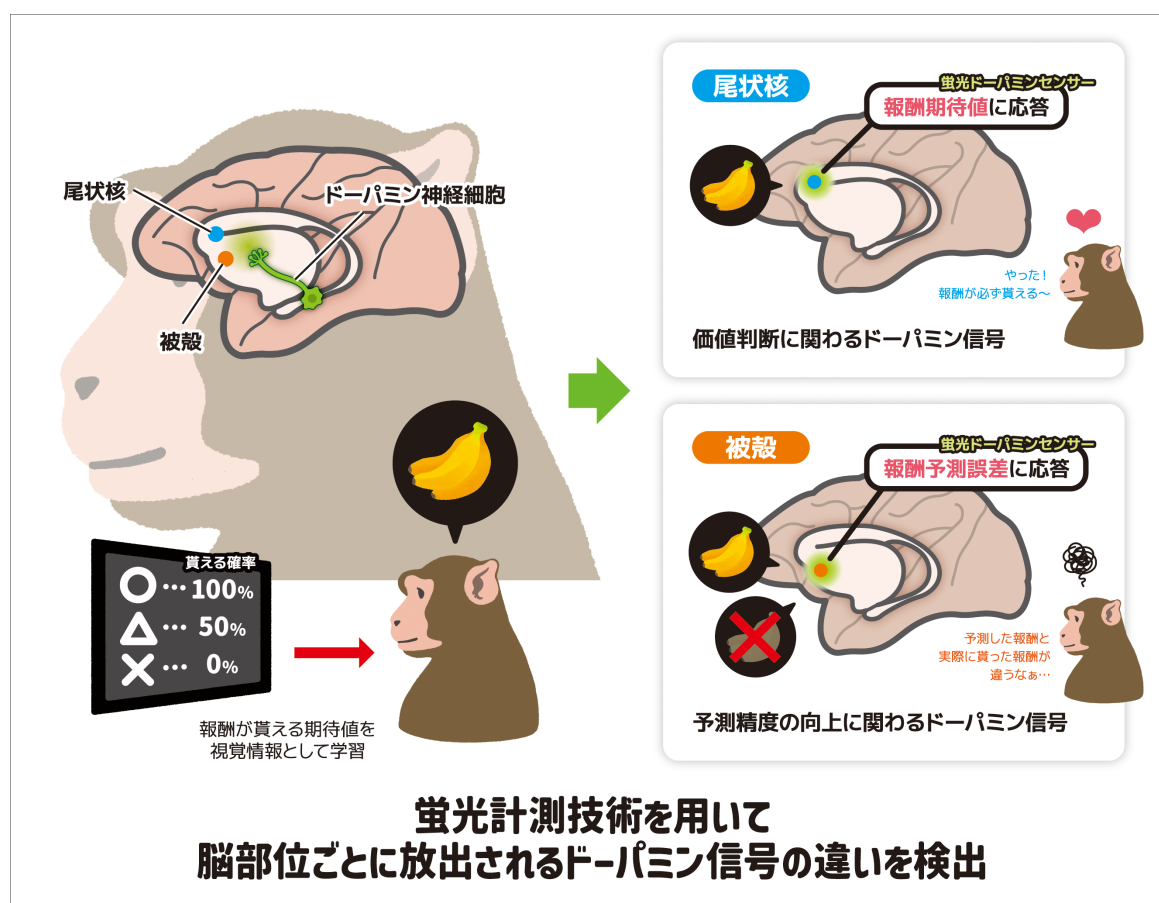
霊長類脳でのドーパミン蛍光計測に成功

—ドーパミンの機能解明へ大きく前進—

概要

京都大学ヒト行動進化研究センター 高田昌彦 特任教授（研究当時）、網田英敏 同特定准教授、井上謙一 同助教、ヤングオゲ 同博士課程学生らの研究グループは、蛍光センサーを用いた霊長類脳でのドーパミン計測に世界で初めて成功しました。中脳にあるドーパミン神経細胞は、大脳基底核の線条体にドーパミンを放出して線条体への入力を調節することで、適切な行動の獲得に貢献しています。しかし、従来の手法では、霊長類の脳内におけるドーパミン神経伝達を高精度で計測することが困難でした。そのため、線条体にどのようなドーパミン信号が入力しているかについては、十分に解明されていませんでした。本研究では、ドーパミンを高感度かつ迅速に検出できる技術を用いて、サルの線条体で放出されるドーパミンを計測しました。その結果、サルが報酬を予測している際に、価値判断に関わるドーパミン信号が線条体に入力していることを明らかにしました。本研究の成果は、ドーパミンが関与する神経変性疾患の病態解明に向けた新たな手法となることが期待されます。

本論文は、2025 年 3 月 13 日に、米国の国際学術誌「*PNAS* (米国科学アカデミー紀要)」にオンライン掲載されました。



Illustrated by Hiroko Uchida

本研究の概要

1. 背景

私たちの脳は、手がかりに基づいて、これからどれだけ良いことが起きるかを予測しています。たとえば、お店のキッチンの奥からステーキの焼ける匂いが漂ってきたら、もう少しでステーキが食べられると期待します（図1）。でも、そのステーキが自分ではなく、他のお客さんのもとに運ばれたら落胆することでしょう。このように、予測が悪い方に外れたときには脳内のドーパミン神経細胞^{注1}の活動が抑制されます。一方、無料サービスとしてデザートがついてきたといった予想外に良いことが起きたときには、ドーパミン神経細胞の活動が上昇します。このドーパミン神経細胞の活動変化は予測の修正を促し、次により良い予測ができるよう脳が学習するのに役立っていると考えられています。しかし、これまで霊長類の脳内で放出されるドーパミンを正確に計測する方法は確立しておらず、認知機能が発達した霊長類脳において報酬予測に関わるドーパミン信号がどこに送られているのかについては不明なままでした。そこで今回、ドーパミンが受容体に結合すると蛍光を発する蛍光ドーパミンセンサー^{注2}を用いて、サルの脳から精度高くドーパミンを計測する技術を確立しました。

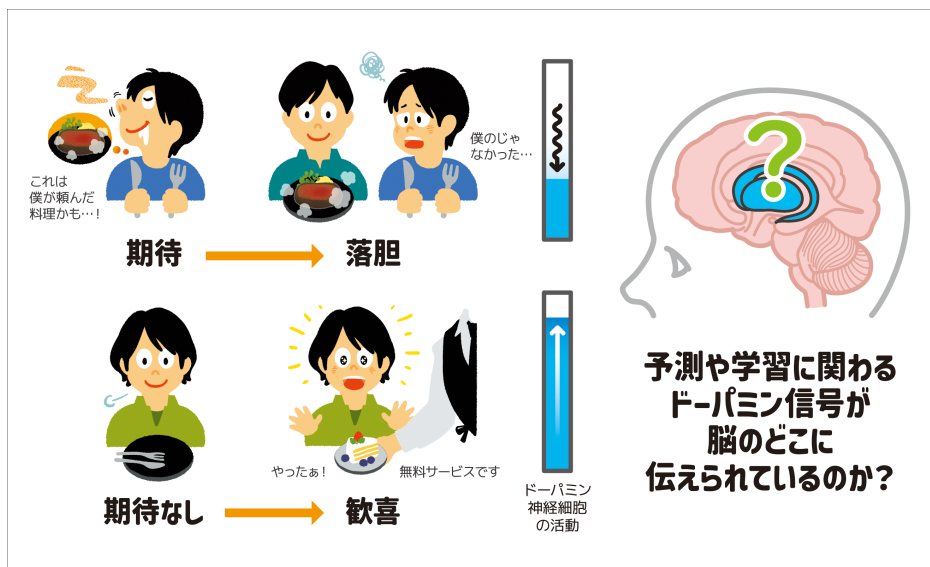


図1 報酬予測とドーパミン神経活動の関係

期待していた報酬がこないとき、ドーパミン神経細胞の活動は低下する。一方、期待していない状態で報酬がきたときには、ドーパミン神経細胞の活動は上昇する。

2. 研究手法・成果

本研究では、パプロフ型条件づけ^{注3}と呼ばれる学習手続きを用いて、視覚画像のあとに一定の確率で報酬（ジュース）がもらえることをサルに覚えさせました（図2A）。この訓練を繰り返すことにより、サルは視覚画像をヒントにどれぐらいの確率で報酬がもらえるかを予測し、報酬を期待する行動を示すようになりました（図2B）。

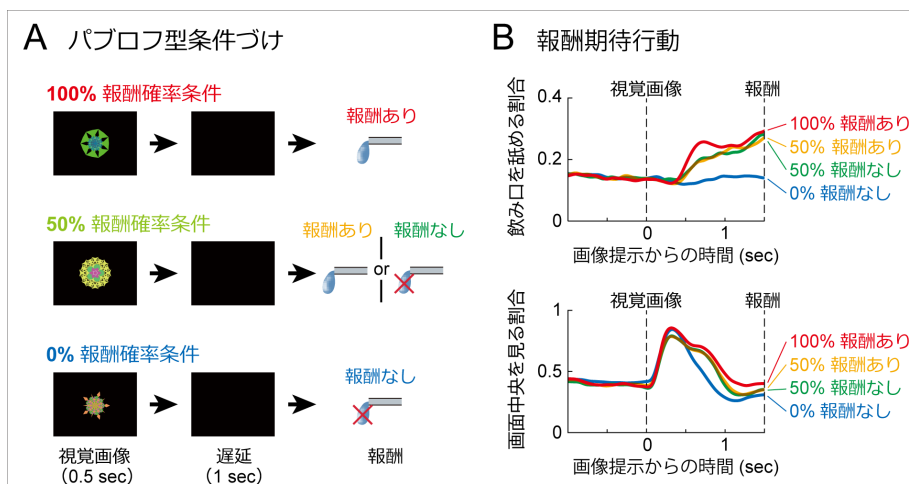


図2 パプロフ型条件づけと報酬期待行動

(A) 視覚画像を画面中央に提示したあと、画像に応じて100%、50%、0%の確率で報酬を与えた。
(B) 報酬確率が高い条件ほど、サルは報酬を期待する行動を示した。

次に、このような報酬期待行動が見られるようになったあとで、大脳基底核の線条体（図3A：尾状核と被殻^{注4}）に発現している蛍光ドーパミンセンサーの信号をファイバーフォトメトリー^{注5}という手法を用いて計測しました。そして、視覚画像や報酬を提示したタイミングで蛍光信号が変化することを確認しました。特に尾状核と呼ばれる脳部位では、100%の報酬確率条件と結びついた視覚画像を提示したとき、50%や0%の報酬確率条件よりも大きな蛍光信号の上昇が観察されました（図3B）。このことは、尾状核内のドーパミン放出量が「報酬期待値」に応じて変化することを意味しています。したがって、尾状核に入るドーパミン信号は、価値判断をするために使われていると考えられます。一方、被殻と呼ばれる脳部位では、50%の報酬確率条件で報酬が出たときに蛍光信号が最も上昇し（図3C 黄色）、50%の報酬確率条件で報酬が出なかったときに蛍光信号の減少が観察されました（図3C 緑色）。これは、被殻内のドーパミン放出量が「予測した報酬と実際に得られた報酬との差（報酬予測誤差）」に応じて変化することを意味しています。この信号は、より良い報酬予測ができるように脳が学習するのに使われていると考えられます。今回の結果によって、蛍光計測技術を用いることで、霊長類の脳部位ごとに放出されるドーパミンの違いを検出できることが示されました。

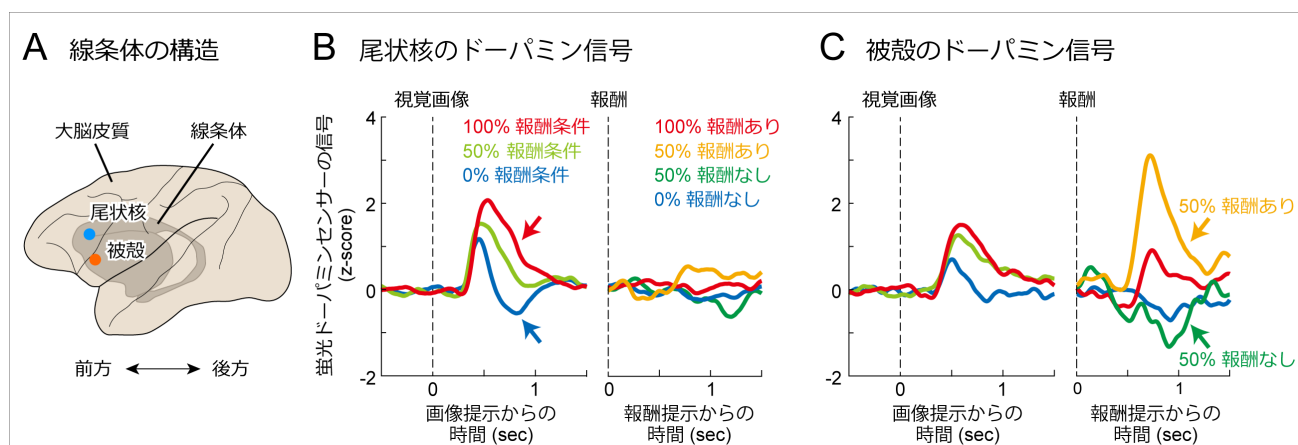


図3 尾状核と被殻におけるドーパミン信号の違い

- (A) 大脳の深部にある線条体は尾状核と被殻から構成されている。紫色とオレンジ色の丸は、それぞれ今回ドーパミンを計測した尾状核と被殻の場所を示す。
- (B) 尾状核のドーパミン信号は、視覚画像に対して報酬期待値に応じた反応を示した。0%の報酬確率条件（青色の矢印）に比べて100%の報酬確率条件のとき（赤色の矢印）に、大きなドーパミン信号の上昇が観察された。
- (C) 被殻のドーパミン信号は、報酬に対して報酬予測誤差に応じた反応（矢印）を示しました。50%の報酬確率条件で、報酬が出なかったとき（緑色の矢印）に比べて報酬が出たとき（黄色の矢印）に大きなドーパミン信号の上昇が観察された。

3. 波及効果、今後の予定

今回確立した技術を用いることによって、今後、霊長類特有の認知機能や運動機能に関わるドーパミンの神経メカニズム解明が進むと期待されます。今回の研究をさらに発展させ、パーキンソン病やレビー小体型認知症といったドーパミンが関与する神経変性疾患の病態解明にも寄与したいと考えています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、下記の研究支援を受けて実施されました。

JST CREST「光操作技術による基底核ドーパミン回路の機能局在解明と機能再建」(JPMJCR1853)、JSPS 学術変革領域研究(A)「質感から価値への脳内変換機構の解明」(20H05955)、基盤研究(C)「ドーパミンを介した感覚予測誤差信号伝達プロセスの解明」(22K06484)、学術変革領域研究(A)「行動変容を支える広域脳ネットワークの構造解明とその制御」(22H05157)、基盤研究(B)「マルチモーダルスキルを支える大脳皮質－大脳基底核連関の情報処理様式」(23H02781)

<用語解説>

注1) ドーパミン神経細胞：ドーパミンを産生・放出する神経細胞。特に中脳の黒質緻密部や腹側被蓋野に密に分布し、大脳基底核、大脳皮質、扁桃核、海馬など広範な領域に線維投射し、ドーパミンを放出している。

注2) 蛍光ドーパミンセンサー：ドーパミン受容体を改変して作製された蛍光バイオセンサー。ドーパミンが結合すると、蛍光タンパク質の立体構造が変化し、蛍光強度の変化を起こす。ドーパミンに対する感度、選択性、応答速度が非常に高いため、脳内のドーパミン放出プロセスをリアルタイムに計測することができる。

注3) パブロフ型条件づけ：学習の手続きのひとつで、条件刺激(視覚画像など)と無条件刺激(報酬など)を繰り返し対提示することで、条件刺激の提示により条件反応を引き起こすプロセス。ロシアの生理学者イワン・パブロフにちなむ。古典的条件づけ、レスポナント条件づけともいう。

注4) 尾状核と被殻：大脳基底核の入力核(線条体)を構成する脳部位。ドーパミン神経細胞、大脳皮質、視床から入力を受け取り、黒質および淡蒼球に出力し、認知機能や運動機能を制御している。

注5) ファイバーフォトメトリー：微細な光ファイバーを介して脳深部の蛍光信号を検出する技術。

<研究者のコメント>

「本論文の共著者でもある Wolfram Schultz 博士によるドーパミンの報酬予測誤差信号の発見以降、ドーパミンの機能について多くのことがわかってきましたが、霊長類の脳において報酬予測誤差信号がどこに送られているかはよくわかっていませんでした。今回、大学院生のヤンさんと一緒に、報酬に対して線条体のドーパミン信号が上昇するのを初めて目にしたときは、私たちの脳内でも同じようにドーパミンが放出されていたことでしょう。」(網田英敏)

<論文タイトルと著者>

タイトル：Fluorescence detection of dopamine signaling to the primate striatum in relation to stimulus-reward associations (刺激-報酬連合における霊長類線条体へのドーパミン信号の蛍光検出)

著 者：Gaoge Yan, Hidetoshi Amita, Satoshi Nonomura, Ken-ichi Inoue, Wolfram Schultz, Masahiko Takada

掲 載 誌： *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* (米国科学アカデミー紀要)

DOI：10.1073/pnas.2426861122