

霊長類の脳神経回路を光で操作する手法の開発に成功

-霊長類が有する高次脳機能の解明や精神・神経疾患の治療への応用に期待-

京都大学霊長類研究所の井上謙一助教、高田昌彦教授と筑波大学医学医療系の松本正幸教授は、複雑に絡み合った脳神経回路において、ターゲットとする回路だけを光照射によって選択的に活性化させることに霊長類で初めて成功しました。この技術に応用することによって、パーキンソン病やうつ病などの治療で用いられている脳深部刺激療法を、特定の回路をターゲットとしておこなうことが可能になり、より効果的な治療法の開発につながると期待されます。本成果は英国学術誌 Nature Communications 電子版（英国夏時間 9 月 21 日）に掲載されます。

概要

京都大学霊長類研究所の井上謙一助教と高田昌彦教授、筑波大学医学医療系の松本正幸教授は、複雑に絡み合った脳神経回路において、ターゲットとする回路だけを光照射によって選択的に活性化させる技術の開発に霊長類で初めて成功しました。研究グループは、眼球運動を制御する神経ネットワークのうち、大脳前頭葉の前頭眼野から中脳にある上丘への神経回路に着目し、光照射によって神経活動を活性化させるタンパク質を、アカゲザルのこの回路にのみ選択的にウイルスベクターを使って発現させました。このようにして、前頭眼野-上丘回路への光照射により、上丘の神経活動を高い時間精度でコントロールするとともに、この回路を活性化させることにより、サルの眼球運動を人為的に誘発させることに成功しました。我々が開発したこの技術を用いることによって、霊長類において特定の神経回路だけをターゲットとして、適切なタイミングでその回路の活動を操作・調節することが可能になりました。本研究の成果は、ヒトの高次脳機能の解明や、精神・神経疾患の病態の解明と新たな治療法の開発につながると期待されます。

1. 背景

ヒトやサルの脳は、1千億を超える神経細胞が複雑に絡み合った神経回路をつくり、高次脳機能を生み出しています。この高次脳機能のメカニズムを明らかにし、その破綻としての精神・神経疾患の病態を理解するためには、こうした複雑な神経回路の中から特定の神経回路のみを標的にし、その機能を操作する技術が必要となります。また、ヒトの脳疾患では、特定の神経回路の異常によって引き起こされる疾患も多く知られていますが、このような疾患の治療に、特定の働きをしている神経回路の機能を調節することは有用であると考えられます。近年、光遺伝学¹の進歩により、マウスやラットなどのげっし類ではこのような操作が可能となりましたが、高度な脳機能を持つ霊長類でターゲットとする神経回路の神経活動だけを高い時間精度で調節することはこれまで不可能でした。

2. 研究手法・成果

今回、研究グループは、目を動かす役割を持つ神経回路網に注目し、この回路網の中で前頭眼野と呼ばれる皮質領域から、中脳に存在する上丘と呼ばれる領域への神経路（前頭眼野—上丘回路）を、光遺伝学を利用して選択的に活性化することに成功しました。本研究では、まずウイルスベクター²を用いて光により神経細胞を活性化させるイオンチャンネル（チャンネルロドプシン2）を前頭眼野の神経細胞に発現させました（図1）。次に、オプトロード（光ファイバーを取り付けた記録電極）をその投射先の一つである上丘に刺入し、チャンネルロドプシン2を発現した前頭眼野の神経細胞の軸索末端を光刺激すると、上丘の神経細胞の神経活動の上昇が確認されました（図1, 2）。これは前頭眼野の神経細胞の軸索末端が光刺激によって興奮して神経伝達物質を放出し、伝達物質を受容した上丘の神経細胞がその活動性を増大させたものと考えられます。この結果は、研究グループが用いた手法によって、前頭眼野—上丘回路を選択的に活性化させることに成功したことを示します。

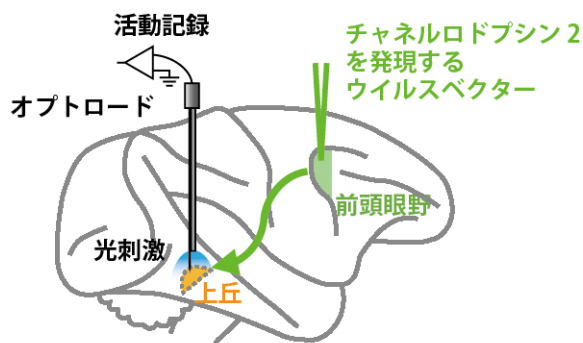


図1 前頭眼野から上丘への神経路のみを光によって操作する実験系の概念図

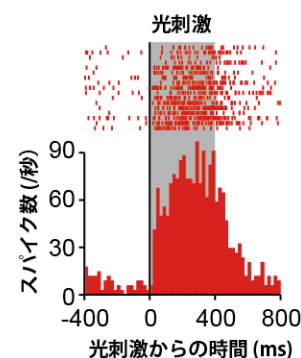


図2 前頭眼野—上丘路の選択的光刺激により活動を増大させた上丘ニューロンの例

次に、研究グループは、光刺激による前頭眼野—上丘回路の選択的な活性化が眼球運動に与える影響を調べました。実験では、サルにスクリーン中央に現れる固視点を見続けるように指示しました。サルが点を見続けている途中に前頭眼野—上丘回路を光刺激すると、サルが特定の位置に視線を動かすことが分かりました（図3）。この位置は記録している上丘の神経細胞が、刺激が現れた際に最も活動を上昇させる位置（受容野）とおおむね一致していました。また、別の実験では、固視点が消えると同時にスクリーン上に現れるターゲット（点）に視線を動かすよう指示しました。ターゲットが現れると同時に前頭眼野—上丘回路を光刺激すると、ターゲットが刺激位置に存在する細胞の受容野と一致している場合は眼球運動の開始が早くなり、逆にターゲットが刺激位置の細胞の受容野の反対側にある場合は眼球運動の開始が遅くなることが分かりました（図4）。これらの結果は、前頭眼野から上丘への投射系のみの活性化によって、眼球運動の誘発や変化が生じることを示しています。

このように、本研究では、これまで不可能であった、霊長類の複雑な脳神経回路の中でターゲットとする神経回路の神経活動だけを制御する技術の開発に成功しました。また、この技術を利用することで、霊長類の眼球運動を制御するメカニズムの一端が明らかになりました。

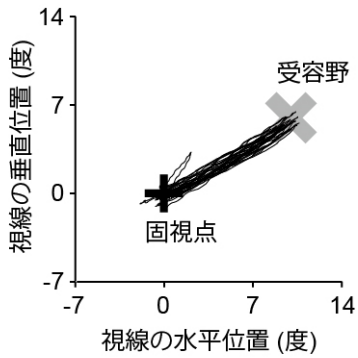


図3
前頭眼野—上丘路の選択的光刺激により誘発された眼球運動の例

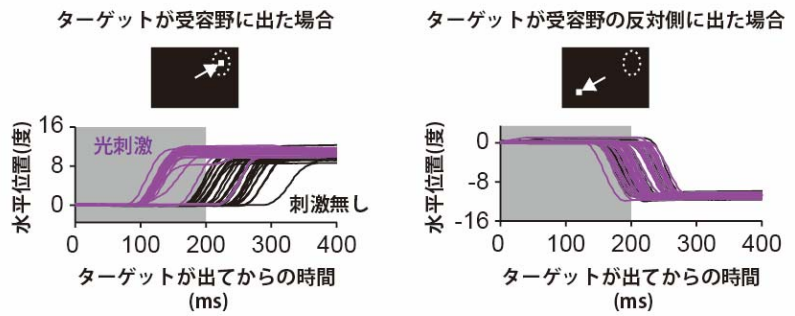


図4
前頭眼野—上丘路の選択的光刺激がターゲットへの眼球運動の開始時間に与えた影響の例

3. 成果の意義と今後の展開

今回霊長類における応用に成功した手法は、複雑に絡み合う霊長類の神経回路から特定の神経回路を取り出し、適切なタイミングでその回路の活動を操作・調節出来る方法です。この手法は、霊長類で高度に発達した脳機能のメカニズムの解明や、その破綻としてのさまざまな精神・神経疾患の病態の解明に役立つと考えられます。また、狙った神経回路の活動を適切なタイミングで調節することのできる本技術を応用することによって、パーキンソン病やうつ病などの治療で用いられる脳深部刺激療法を、特定の神経回路をターゲットにおこなうことが可能となり、より効果的な治療法の開発につながると期待されます（図5）。

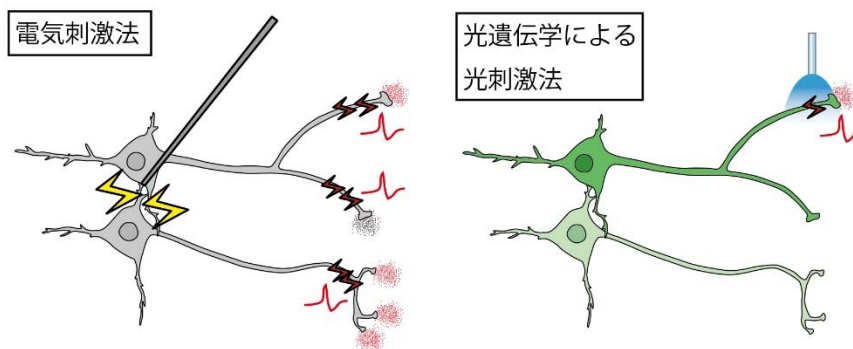


図5
電気刺激と光遺伝学による神経回路選択的な光刺激との違い

<論文タイトルと著者>

“Neuronal and behavioural modulations by pathway-selective optogenetic stimulation of the primate oculomotor system”

Ken-ichi Inoue, Masahiko Takada, Masayuki Matsumoto

Nature Communications; 6:8378 | DOI: 10.1038/ncomms9378)

<用語解説>

1光遺伝学:光によって活性化されるタンパク質を特定の細胞に発現させ、細胞機能を光で操作する技術。

この技術を利用することで、特定の神経細胞の活動を高い時間精度で正確に操作することが可能となり、神経活動と行動の発現や異常との関係性を直接調べる事ができる。本研究ではチャンネルロドプシン2と呼ばれる、青色光の照射によって神経細胞の活動を上昇させることができるタンパク質を利用した。

2ウイルスベクター:ウイルスが持つ病原性に関する遺伝子を取り除き、遺伝子の「運び屋」として利用できるようにしたもの。外来の目的遺伝子を組み込むことにより、目的の細胞でその遺伝子を発現させることができる。アデノ随伴ウイルスベクター、レンチウイルスベクターなどがよく利用される。本研究では元々ヒトに病原性のないアデノ随伴ウイルスのベクターを利用した。