

先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 実績報告書

本様式の内容は一般に公表されません

研究課題名	意欲を生み出す神経メカニズムの解明: 前頭前野への中脳ドーパミン入力役割
研究機関・ 部局・職名	筑波大学・医学医療系・教授
氏名	松本 正幸

1. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	97,000,000	97,000,000		97,000,000	97,000,000	0	
間接経費	29,100,000	29,100,000		29,100,000	29,100,000	0	
合計	126,100,000	126,100,000	0	126,100,000	126,100,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	9,827,382	30,255,677	9,260,138	21,150,680	70,493,877
旅費	0	742,580	830,742	2,317,002	3,890,324
謝金・人件費等	301,138	8,732,805	5,872,175	6,546,416	21,452,534
その他	0	368,665	116,498	678,102	1,163,265
直接経費計	10,128,520	40,099,727	16,079,553	30,692,200	97,000,000
間接経費計	0	4,665,232	15,227,108	9,207,660	29,100,000
合計	10,128,520	44,764,959	31,306,661	39,899,860	126,100,000

4. 主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関名
眼球運動計測システム	ASL社・RHS-M-K	1	4,200,000	4,200,000	2011/3/11	京都大学
油圧マニピュレーター	ナリシゲ・MO-97-S/30mm 駆動、4mチュー	1	735,000	735,000	2011/3/11	京都大学
電気生理実験装置	アルカオマ社	1	2,078,632	2,078,632	2011/3/11	京都大学
油圧マニピュレーター	ナリシゲ・MO-97-S EDMS10-200	1	735,000	735,000	2011/4/8	京都大学
電気生理実験用ソフトウェア	米国リフレ ティブコンピュー ティング社製	1	1,260,000	1,260,000	2011/4/21	京都大学
行動実験用シールド防音室	小原医科産 業・AMG- 3527	1	4,095,000	4,095,000	2011/4/28	京都大学
電極マニピュレーター	DKI社製・高 精度A-P調	1	620,340	620,340	2011/5/19	京都大学
電極マニピュレーター	DKI社製・高 精度A-P調	1	620,340	620,340	2011/5/20	京都大学
モンキーチェア	小原医科産 業・MC-3210	1	735,000	735,000	2011/5/27	京都大学
EYELINK Primate急速眼球運動解	SR Reseach	1	4,725,000	4,725,000	2011/5/27	京都大学
マルチチャンネル神経生理学システム	TDT R25	1	4,725,000	4,725,000	2011/6/22	京都大学
モンキーチェア	小原医科産 業・MC-3210	1	735,000	735,000	2011/7/15	京都大学
2chアイソレーテッド刺激装置	STG4002/1.6 mA	1	661,500	661,500	2011/8/4	京都大学

様式20

モンキーチェア	小原医科産業・MC-3212	1	819,000	819,000	2011/9/22	京都大学
電極シールド	HASE HOUSE製 型式KDS- 12416-HD	1	997,500	997,500	2012/4/25	京都大学
FlexMT	アルファオカ社 製 Flex MT4ch/8chユ ニット	1	2,047,500	2,047,500	2012/7/5	京都大学
光刺激位置発見装置一式	ルシール社製 COME2- ATTA-1-	1	1,476,300	1,476,300	2012/9/14	京都大学
油圧マニピュレーター	ナリシゲ MO- 97-S EDMS10-200	1	735,000	735,000	2012/10/19	京都大学
電磁シールド防音室	AMS-4020	2	3,400,950	6,801,900	2013/4/12	筑波大学
マルチチャンネル神経生理学システム	RZ5D	1	4,998,000	4,998,000	2013/10/31	筑波大学
サル用昇降式ボタン押装置	モンキーチェア取 付式	1	819,000	819,000	2014/2/14	筑波大学

5. 研究成果の概要

報酬や罰などの意欲に関連した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の中には、意欲ではなく、認知機能に関連したシグナルを伝達するものがあることを明にした。また、前頭前野に伝達されるドーパミンの「意欲シグナル」と「認知シグナル」の役割を解析するための「ウイルスベクターを用いたサル脳への神経路選択的遺伝子導入手法」の開発に成功した。この手法を用いることによって、霊長類が持つ高次脳機能を実現する神経回路の同定が可能になる。これらの研究成果は、意欲障害や認知機能障害が生じる脳のメカニズムに迫るものであり、将来的にその治療や診断への応用が期待される。

課題番号	LS074
------	-------

先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 研究成果報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	意欲を生み出す神経メカニズムの解明: 前頭前野への中脳ドーパミン入力 の役割
	Roles of dopaminergic inputs to the prefrontal cortex in motivation
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	筑波大学・医学医療系・教授
	Professor, Faculty of Medicine, University of Tsukuba
氏名 (下段英語表記)	松本 正幸
	Masayuki Matsumoto

研究成果の概要

(和文): 意欲に関連した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の中には、意欲ではなく、認知機能に関連したシグナルを伝達するものがあることを明らかにした。これは、特定のドーパミンニューロン群だけが、意欲に関連した神経活動を生み出すために機能している可能性を示唆する。また、神経路選択的な遺伝子導入手法を開発し、特定の神経路の活動制御に成功した。今後、この手法を用いて前頭前野に伝達されるドーパミンの意欲シグナルを選択的に活性化し、意欲をコントロールできるのか検証する。以上の成果は、意欲障害のメカニズムの解明に寄与し、その治療ターゲットの同定に役立つと期待される。

(英文): Midbrain dopamine neurons have been thought to encode reward-related signals. However we found that, although a subgroup of dopamine neurons conveys reward-related signals consistent with previous studies, another subgroup encodes signals associated with cognitive processing. This suggests that only particular dopamine neurons contribute to motivational control. We also developed an optogenetic technique that enables us to selectively facilitate the reward-related dopaminergic signals to the prefrontal cortex. Now we are trying to control motivation in animals using this technique. Our findings help to understand the neural mechanism underlying motivational dysfunction.

様式21

1. 執行金額 126,100,000 円
(うち、直接経費 97,000,000 円、間接経費 29,100,000 円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

3. 研究目的

目標を達成して報酬を得よう、あるいは罰を避けようという「意欲」は前頭前野の働きの一つである。最近の研究は、報酬や罰が予測されたとき、あるいは報酬や罰そのものに対して応答する神経細胞(ニューロン)が前頭前野に存在し、これらのニューロン活動が意欲のコントロールに重要な役割を果たすことを示唆している。たとえば、前頭前野に損傷を受けた患者では意欲の減退が見られることが多い。しかし、これまで多数の研究が意欲に関連した前頭前野のニューロン活動を報告しているにも関わらず、それらのニューロン活動がどのようなメカニズムによって生じるかという根源的な問題については未解明のままである。

一方、研究代表者らは、中脳(黒質緻密部および腹側被蓋野)にあるドーパミンニューロンが報酬や罰に対して応答することを明らかにしてきた。特に、黒質緻密部の腹内側部や腹側被蓋野にあるドーパミンニューロンは報酬や罰の「価値(value)」に対して応答し、黒質緻密部の背外側部にあるドーパミンニューロンは「顕著性(salience)」に対して応答した。また、中脳のドーパミンニューロンは前頭前野に直接入力を送ることが知られている。これらの知見から、ドーパミンニューロンは報酬や罰の value、salience に関わる信号を前頭前野に伝え、その信号が意欲に関連した前頭前野のニューロン活動を生み出す基盤になっている可能性が示唆される。

本研究では、行動学的手法や電気生理学的手法などに加えて、先端的なサル脳への神経路選択的遺伝子導入手法を組み合わせた多面的アプローチにより、意欲に関連した前頭前野の活動を生み出すドーパミン入力の役割の解明を目指した。

4. 研究計画・方法

まず、(1)サルを用いた行動実験・電気生理実験では、行動課題遂行中のサルの前頭前野とドーパミンニューロンから神経活動を記録し、ドーパミンニューロンから前頭前野に対してどのようなシグナルが伝達されているのか解析した。特に、課題の難易度や報酬量など意欲に関連するパラメータを操作し、これらの情報がドーパミンニューロンから前頭前野に伝達されているのかを検証した。

次に、(2)ウイルスベクターを用いたサル脳への神経路選択的遺伝子導入手法の開発をおこなった。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、この手法を用いることによって、特定の神経路の役割を選択的に解析することが可能になる。本研究では、(1)で明らかになった前頭前野に伝達されるドーパミンシグナルを選択的に活性化(あるいは不活性化)することによって、サルの意欲をコントロールすることができるのか検証した。

(1)と(2)の実験ではドーパミンニューロンから前頭前野への入力について研究を進めたが、より多角的な視点から本プロジェクトを進めることを目的に、(3)前頭前野—大脳基底核ループ回路が意欲のコントロールに果たす役割についても解析をおこなった。前頭前野とループ回路を形成する大脳基底核の異常は、パーキンソン病など意欲障害を伴う疾患の原因となることから、このループ回路が意欲のコントロールに重要な役割を果たしていることが示唆される。この実験では、GABAA 受容体の拮抗薬である bicuculline あるいはドーパミン拮抗薬を線条体に注入することによってこのループ回路の働きを攪乱し、意欲の減退が見られるモデルザルを作成した。そして、このようなサルで前頭前野の神経活動がどのように変性しているのかを電気生理学的に検証した。

5. 研究成果・波及効果

【研究成果】

(1)サルを用いた行動実験・電気生理実験では、報酬や罰などの意欲に関連した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の中には、意欲ではなく、認知機能に関連したシグナルを伝達するものが存在することを明らかにした(図1)。

この結果は、特定のドーパミンニューロン群だけが、意欲に関連した前頭前野の活動を生み出すた

めに機能していることを示唆する(Matsumoto & Takada, Neuron, 2013)。ドーパミン神経系の異常は意欲障害だけではなく、統合失調症や ADHD など認知機能障害を伴う疾患にも関係している。本成果は、ドーパミン神経系の異常によって意欲障害と認知機能障害が併発する

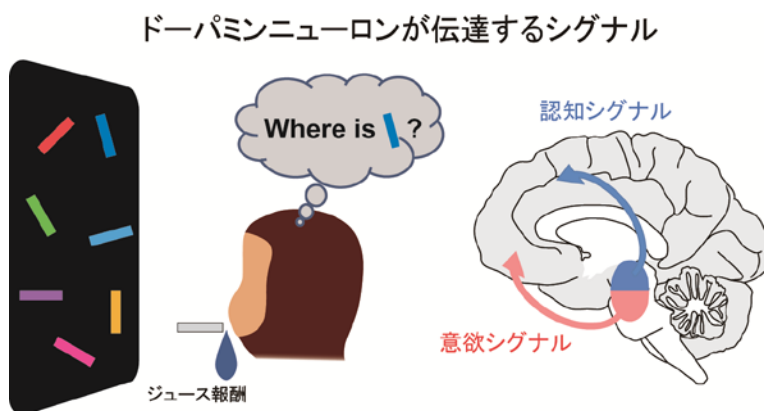


図1 認知シグナルと意欲シグナルを伝達するドーパミンニューロンの機能分化

メカニズムを示唆するものであり、それぞれの障害の治療ターゲットを特定するために寄与できると期待される。

(2)ウイルスベクターを用いたサル脳への神経路選択的遺伝子導入手法を確立するため、経路選択的な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。この実験では、前頭眼野—上丘神経路の選択的活性化によって上丘ニューロンの活性化に成功し、また、サルの眼球運動を誘発することにも成功した。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かと期待される。本研究の次のステップとして、この手法を更に発展させ、ドーパミンニューロンから前頭前野に伝達される神経シグナルが意欲のコントロールに果たす役割を明らかにしていく。

(3)前頭前野—大脳基底核ループ回路が意欲のコントロールに果たす役割については、神経伝達物質関連薬物を大脳基底核線条体に注入することによって意欲障害が見られる大脳基底核疾患モデルサルを作成し、前頭前野の中でも意欲との関わりが深い前部帯状皮質において異常な周期的活動を見出した。この結果は、前頭前野—大脳基底核ループ回路が動物の意欲のコントロールに重要な役割を果たしている可能性を示唆する。現在、次のステップとして、(独)放射線医学総合研究所の南本敬史氏と共同で、このモデルサルの全脳の活動をPETを用いて測定し、意欲障害に関わる神経ネットワークの全体像を明らかにするための実験を進めている。

【波及効果】

本研究は霊長類動物モデルを用いていることから、その成果は、似た脳の構造を持つヒトの臨床研究に対してより直接的に関わることができる。特に、ドーパミンニューロンの中には意欲ではなく、認知機能に関連したシグナルを伝達するものが存在することを明らかにした。先行研究によってドーパミンニューロンは報酬や罰などの意欲に関連したシグナルを伝達すると報告されてきたが、ドーパミン神経系の異常は意欲障害だけではなく、統合失調症やADHDなど認知機能障害を伴う疾患にも関係している。この結果は、ドーパミン神経系の異常によって意欲障害と認知機能障害が併発するメカニズムを示唆するものであり、それぞれの障害の治療ターゲットを特定するために寄与できる。また、前頭前野に伝達されるドーパミンの意欲シグナルあるいは認知シグナルを選択的に活性化することができる手法の開発に成功した。この手法を用いることによって、脳を形成する複雑な神経ネットワークの機能を同定することが

様式21

可能になる。本成果は、高次脳機能を実現する前頭前野のメカニズムを、神経回路レベルで理解することにつながると期待される。

6. 研究発表等

<p>雑誌論文 計2件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計2件 <u>Matsumoto M</u>, Takada M, Distinct representations of cognitive and motivational signals in midbrain dopamine neurons. <i>Neuron</i>, 79, p1011-24, 2013 <u>Matsumoto M</u>, Lateral habenula neurons transmit negative value signals to midbrain dopamine neurons. <i>The Japanese Journal of Animal Psychology</i>, 63, p1-6, 2013 (掲載済み一査読無し) 計0件 (未掲載) 計0件</p>
<p>会議発表 計21件</p>	<p>専門家向け 計18件 <u>Matsumoto M</u>, Distinct representations of cognitive and motivational signals in midbrain dopamine neurons, Neuroscience 2013, 43rd Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA, 2013/11/9-13 Kawai T, Sato N, Takada M, <u>Matsumoto M</u>, Negative feedback monitoring by lateral habenula and anterior cingulate cortex in monkey during a reversal learning task, Neuroscience 2013, 43rd Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA, 2013/11/9-13 <u>松本正幸</u>, 中脳ドーパミンニューロンによる部位特異的な情報表現, 第36回日本神経科学大会, 日本神経科学学会, 京都, 2013/6/20-23 川合隆嗣, 佐藤暢哉, 高田昌彦, <u>松本正幸</u>, 外側手綱核と前部帯状皮質における学習シグナルの表現, 第36回日本神経科学大会, 日本神経科学学会, 京都, 2013/6/20-23 McCairn KW, Isoda M, Iriki A, Takada M, Minamimoto T, Nagai Y, Hori Y, <u>Matsumoto M</u>. Decoding cortical limbic and motor network contributions to the expression of obsessive compulsive behavior in a nonhuman primate model of Tourette syndrome, 第36回日本神経科学大会, 日本神経科学学会, 京都, 2013/6/20-23 <u>松本正幸</u>, Cognitive signals in midbrain dopamine neurons, 第91回日本生理学会大会, 日本生理学会, 鹿児島, 2014/3/16-18 川合隆嗣, 佐藤暢哉, 高田昌彦, <u>松本正幸</u>, 逆転学習課題におけるマカクザル前部帯状皮質と外側手綱核の機能的役割, 日本動物心理学会第73回大会, 日本動物心理学会, つくば, 2013/9/14-16 <u>松本正幸</u>, What signals do dopamine neurons encode?, 脳と心のメカニズム第14回冬のワークショップ, 脳と心のメカニズム, ルスツ, 2014/1/8-10 <u>松本正幸</u>, 快・不快の神経基盤: 中脳ドーパミンニューロンと外側手綱核の役割, 第11回脳科学研究教育センターシンポジウム, 北海道大学脳科学研究教育センター, 札幌, 2013/11/29 川合隆嗣, 佐藤暢哉, 高田昌彦, <u>松本正幸</u>, 前部帯状皮質と外側手綱核の負の報酬シグナルが学習に果たす役割, 2013年度包括脳ネットワーク夏のワークショップ, 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク, 名古屋, 2013/8/29-9/1 <u>Matsumoto M</u>, Midbrain dopamine neurons are divided into different functional groups. 10th International Catecholamine Symposium, Pacific Grove, USA, 2012/9/9-13 <u>松本正幸</u>, 高田昌彦, 中脳ドーパミンニューロンにおける動機付け信号と認知信号の表現, 第35回日本神経科学大会, 名古屋, 2012/9/18-21 Bromberg-Martin ES, <u>Matsumoto M</u>, Hikosaka O, Lateral habenula neurons encode risky rewards with distinct tonic and phasic motivational signals. 42nd Annual Meeting of Society for Neuroscience, New Orleans, USA, 2012/10/13-17 <u>Matsumoto M</u>, Negative learning signals in the lateral habenula. Neurex Workshop “Habenula”, Strasbourg, France, 2012/11/19-20</p>

	<p><u>Matsumoto M</u>, Midbrain dopamine neurons are divided into anatomical groups encoding distinct signals. 11th International Basal Ganglia Society Meeting, Eilat, Israel, 2013/3/3-7</p> <p><u>松本正幸</u>, 部位特異的な中脳ドーパミン細胞の活動とその機能的役割, 第40回ホミゼーション研究会(申請者自身が企画・実施した), 犬山, 2012/3/15-16</p> <p><u>Matsumoto M</u>, Takada M, Midbrain dopamine neurons represent behavioral relevance in a working memory task. Nov. 2011, 41th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, USA, 2011/11/12-16</p> <p><u>松本正幸</u>, 高田昌彦, 作業記憶課題におけるドーパミンニューロンの課題関連性応答, 第34回日本神経科学大会, 横浜, 2011/9/14-17</p> <p>一般向け 計3件</p> <p><u>松本正幸</u>, 意欲を生み出す神経メカニズムの解明: 前頭前野への中脳ドーパミン入力の役割, FIRST EXPO 2014, 最先端研究開発支援プログラム, 東京, 2014/2/28-3/1</p> <p><u>松本正幸</u>, 脳の報酬機能における外側手綱核と中脳ドーパミン入力の役割, 第205回TBSAセミナー, つくばブレインサイエンス協会, つくば, 2013/10/15</p> <p>高田昌彦, 松本正幸, ドーパミンと脳機能: パーキンソン病から報酬行動まで, 京都大学霊長類研究所東京公開講座, 東京, 2011/9/25</p>
<p>図書</p> <p>計0件</p>	
<p>産業財産権 出願・取得 状況</p> <p>計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件</p> <p>(出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>筑波大学医学医療系生命医科学域認知行動神経科学研究室 http://www.md.tsukuba.ac.jp/basic-med/cog-neurosci/</p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>FIRST EXPO 2014, 2014年2月28日-3月1日, ベルサール新宿グランド(東京), 一般向け, 参加者多数(実数不明), 本申請課題で得られた研究成果をポスター発表し, 一般参加者との間で質疑応答をおこなった。</p> <p>第205回TBSAセミナー, 2013年10月15日, 筑波大学総合研究棟D(つくば), 一般向け, 参加者約30名, 本申請課題で得られた研究成果について講演し, 一般参加者との間で質疑応答をおこなった。</p> <p>平成23年度京都大学霊長類研究所東京公開講座「サルを通して見た世界」, 2011年9月25日, 科学未来館(東京), 一般向け, 定員300名, 本申請課題で得られた研究成果を発表し, 一般参加者との間で質疑応答をおこなった。</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載 計5件</p>	<p>毎日新聞 2013年8月21日朝刊 23面「ドーパミン 記憶に関与 パーキンソン病解明に期待」</p> <p>産経新聞 2013年8月9日朝刊 22面「やる気物質『ドーパミン』認知機能にも重要な働き」</p> <p>中日新聞 2013年8月9日朝刊 29面「ドーパミン↓ 記憶力も!」</p> <p>京都新聞 2013年8月9日朝刊 24面「ドーパミン作る神経細胞 記憶担う働き解明」</p> <p>日刊工業新聞 2013年8月9日朝刊 23面「認知と動機付け ドーパミン神経機能2系統に」</p>

様式21

その他	
-----	--

7. その他特記事項