二国間交流事業 共同研究報告書

令和 4年 4月 26日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

[代表者所属機関・部局]
京都大学大学院医学研究科
[職・氏名]
教授・伊佐 正
[課題番号]
JPJSBP 120192302

1. 事業名 相手国: ベルギー (振興会対応機関: FWO) との共同研究
2. 研究課題名
(和文) 知覚学習の神経機構

(英文) Neural mechanism of perceptual learning

3. 共同研究全実施期間 2019年 4月 1日 ~ 2022年 3月 31日 (3年 0ヶ月)
4. 相手国代表者(所属機関・職・氏名【全て英文】)
Katholic University Leuven ・ Professor ・ Wim Vanduffel

5. 委託費総額(返還額を除く)

本事業により執行した委託費総額		4,712,500 円
内訳	1年度目執行経費	2,337,500 円
	2年度目執行経費	2,375,000 円
	3年度目執行経費	— 円

6. 共同研究全実施期間を通じた参加者数(代表者を含む)

日本側参加者等	5名
相手国側参加者等	5名

* 参加者リスト(様式 B1(1))に表示される合計数を転記してください(途中で不参加となった方も含め、全ての期間で参加した通算の参加者数となります)。

7. 派遣・受入実績

	派遣		受入
	相手国	第三国	
1年度目	3	0	4(0)
2年度目	0	0	1(0)
3年度目	0	0	(0)
4年度目	0	0	(0)

* 派遣・受入実績(様式 B1(3))に表示される合計数を転記してください。

派遣:本委託費を使用した日本側参加者等の相手国及び相手国以外への渡航実績(延べ人数)。

受入:相手国側参加者等の来日実績(延べ人数)。カッコ内は本委託費で滞在費等を負担した内数。

8. 研究交流実績の概要・成果等

(1)研究交流実績概要(全期間を通じた研究交流の目的・研究交流計画の実施状況等)

特定の感覚刺激に繰り返し暴露されることによって、長期にわたってその刺激に対する感受性が亢進する「知覚学習(perceptual learning)」が知られている。この知覚学習における大脳皮質を含む広汎なネットワークの可塑的変化の神経基盤のひとつとして、中脳ドパミン細胞からの投射系による修飾作用に注目し、ベルギー・ルーベンカトリック大学(KU Leuven)のWim Vanduffel 教授の研究室との共同研究を行った。初年度、KU Leuven の研究室によって開発されたサルの高精度 MRI 画像を取得するための頭部接着型コイルを京都大学に導入するため、霊長類脳画像を専門とする尾上博士を2度、そして日本側でサル脳生理学研究的に推進している山口博士を派遣して技術の習得を行った。その結果として、京都大学で3T MRI 機を用いた高精度 BOLD 画像を取得し、安静時全脳ネットワークの解析が可能となった。一方で、KU Leuven カトリック大学から博士課程の大学院生 Muhammad Zubair 氏を長期にわたって京都大学で受け入れ、霊長類ではこれまで正確な情報がなかった中脳ドパミンから皮質、皮質下への投射系を網羅的に解析する神経解剖学的研究を実施した(Zubair et al. *Cerebral Cortex*, 2021)。その成果をもって Zubair 博士は博士号を取得できた。また、中脳ドパミン系の側坐核への投射系を選択的に遮断する共同研究を実施し、そのモチベーションへの寄与を解明することができた(Vancraeynest et al. *Neuron*, 2020)。

Vancraeynest P, Arsenault JT, Li X, Zhu Q, Kobayashi K, Isa K, Isa T, Vanduffel W (2020) Selective mesoaccumbal pathway inactivation affects motivation but not reinforcement-based learning in macaques. *Neuron*, 108:568-581.

Zubair M, Murris S, Isa K, Onoe H, Koshimizu Y, Kobayashi K, Vanduffel W, Isa T (2021) Divergent whole brain projections from the ventral midbrain in macaque monkeys. *Cerebral Cortex*, bhaa399.

(2)学術的価値(本研究交流により得られた新たな知見や概念の展開等、学術的成果)

従来より、依存症や強化学習などに重要な役割を果たすとされてきた腹側被蓋野(VTA)からの中脳ドパミン投射系の構造と機能に関する詳細な解剖学的知見は霊長類においては 1980 年代の古典的な精度の低い逆行性トレーサーを用いた解剖学的知見しかなかったが、今回高感度ウィルトレーサーを用いて、全脳レベルで詳細に検索した結果、内側 VTA からは背外側前頭葉や側頭葉、眼窩回皮質への投射が強く、一方で外側 VTA からは感覚運動野や線条体に強いという知見を得た(Zubair et al. 2021)。また、VTA から側坐核への投射系が従来げっ歯類で提唱されてきた強化学習よりはむしろ動機付けの制御に関わることを示した(Vancraeynest et al. 2020)。これらはいずれも霊長類のドパミン系に関する理解を大きく進める知見と評価されている。

(3)相手国との交流(両国の研究者が協力して学術交流することによって得られた成果)

KU Leuven との交流で、日本側の動物 MRI 撮像技術を大きく発展させることができた。一方でこの交流の過程で知己となった KU Leuven の Peter Janssen 教授は、欧州神経科学連合の動物実験委員長であり、サルを用いた脳科学研究の重要性の理解を高めるための活動を協力して行う活動を国際連携で進めることを開始した。その第一歩として、欧州、米国、中国、日本の霊長類脳科学研究者が連携して(日本の代表は伊佐)、霊長類脳科学の近年の展開に関する総説論文を投稿した(Janssen et al. in revision)。

Janssen P, Isa T, Lanciego J, Leech K, Logothetis N, Poo M-M, Strick P, Mitchell AS. Visualizing advances in the future of primate neuroscience research. *Curr Res Neurobiol* (invited review), in revision.

(4)社会的貢献(社会の基盤となる文化の継承と発展、社会生活の質の改善、現代的諸問題の克服と解決に資する等の社会的貢献はどのようにあったか)

ドーパミンは脳における学習を制御する一方で、依存症などにも関わる重要な神経伝達物質であるが、その投射系に関しての霊長類における知見は十分でなかった。一方で、ドーパミン投射系のうち特定の経路を操作した結果がどのような認知行動の変容をもたらすかを調べる手法も開発できた。このことは人間社会かかかえる諸問題の一部の解決のつながりえる貢献ではないかと考えている。

(5)若手研究者養成への貢献(若手研究者養成への取り組み、成果)

今回のプロジェクトに参加した山口博士(現在当研究室の特定助教)がMRI技術と電気生理学的脳活動解析手法を組み合わせた研究を展開できるようになった。その結果、科研費の基盤Bを受領するに至った。また、今回の共同研究に直接参加はしていなかったが、(6)で後述するように、佐々木助教が現在行っている、VTAから腹外側前頭葉皮質へのドーパミン投射系を選択的に光遺伝学技術を用いて活性化することでサルの高リスク志向性を変化させることができるという画期的な研究にもつながった。

(6)将来発展可能性(本研究交流事業を実施したことにより、今後どのような発展の可能性が認められるか)

今回の研究から中脳ドーパミン系の前頭葉皮質への投射様式を詳細に明らかにすることができた。中でも佐々木助教は、腹外側前頭葉皮質がサルの高リスク高リターン志向性に重要な役割を果たすこと、そしてその部位のニューロンがVTAと同様な報酬予測に関連する活動を示すことからVTAから腹外側前頭葉皮質への経路が重要な役割を果たすのではないかと考えた。一方で今回の研究からこのドーパミン投射系が皮質の最表層に投射することから表面からの光刺激が有効ではないかと考え、VTAから腹外側前頭葉皮質への投射系にウイルスベクターを用いて光感受性オプシンを発現させ、表面からの光刺激を行ったところ、サルの高リスク高リターン志向性が強まることが明らかになった。これはギャンブル障害のメカニズムを理解する上で重要な知見と考えられる。

(7)その他(上記(2)~(6)以外に得られた成果があれば記述してください)

上記の結果を得て、佐々木助教はJSTのさがしと科研費の基盤Bを受領するに至った。

また、Vanduffel教授との共著で、霊長類における神経回路操作法とまとめた書籍に“Pathway-selective reversible perturbations using a double-infection technique in the macaque brain”と題する章を分担し、投稿を終えた。