

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

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の影響
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

【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。

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、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先進的、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。

【総合評価】

<input type="radio"/>	特に優れた成果が得られている
<input type="radio"/>	優れた成果が得られている
<input type="radio"/>	一定の成果が得られている
<input type="radio"/>	十分な成果が得られていない

【所見】
① 総合所見
<p>本研究課題では、サルを用いて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を解明することを目的としている。</p> <p>サルを用いた研究は、トレーニングに要する時間も長く、また頭数に限界があるので、研究の進捗はげっ歯類等を用いた研究に比べると遅れがちになる。そのようなハンディの中で、ラボの移動も行いながら、トップジャーナルに従来の定説を覆すドーパミンニューロンの認知課題関連応答を発表したことは特に高く評価できる。</p> <p>4項目のうち、「意欲を生み出す神経回路基盤の解剖学実験」は、中間評価時点では焦点が絞りきれていない印象があったが、担当研究者の離職もあり、電気生理学的実験に切り替えた判断は正しく、本研究の遂行にとって効果的であったと思われる。</p> <p>また、国民との対話は、公開講座や公開セミナーにおける講演が京大霊長研在籍時に一件、筑波大学在籍時に一件と十分とはいえないが、研究室が移動したことを勘案すれば、やむを得ないかも知れない。</p>

② 目的の達成状況
<p>・所期の目的が <input checked="" type="checkbox"/> 全て達成された ・ <input type="checkbox"/> 一部達成された ・ <input type="checkbox"/> 達成されなかった)</p> <p>本研究課題では、意欲に関連した前頭前野ニューロンの活動を生み出すドーパミン入力系の役割の解明を目的としている。そのために設定した研究項目の1つ目、「サルを用いた行動実験・電気生理実験」で特筆すべき成果を挙げた。</p> <p>サルに特定の傾きの線分（ターゲット）を多数の線分の中から探索して眼を向ける課題で、ターゲットの画面内での位置に応じて活動するドーパミンニューロンを発見し、さらにこれらのニューロンが中脳のドーパミンニューロン群の背側に分布することを見出した。これは、ドーパミンニューロンの活動は報酬や価値（罰を含む）だけに依存していて、対象の中立的な物理特性には依存しない、という従来の定説を覆す重要な発見である。この発見が神経科学分野の top journal に掲載されたことも含め、この項目の進捗状況は極めて満足すべきものであると言える。</p> <p>項目の2つ目、「ウイルスベクターを用いたサル脳への神経経路選択的遺伝子導入手法の確立」は技術的な目標が明確に定められている。そして、順行性ウイルスベクターを注入した神経（前頭眼野）の投射先（上丘）でチャンネルロドプシンが発現されたことを、光照射に対する上丘ニューロンの興奮性応答として確認している。</p> <p>3つ目、「前頭前野－大脳基底核ループが意欲のコントロールに果たす役割」についてもすでに線条体に薬物を注入してループの動作を変化させたモデル動物を作成して、その神経活動に異常があるという予備的なデータを得ている。</p> <p>4つ目の研究項目として「意欲を生み出す神経回路基盤の解剖学的実験」が計画されていたが、担当研究者の離職という事情もあり、項目1に注力するよう計画を変更したことは結果として上述したように特筆すべき成果につながり良い判断であったと思われる。</p> <p>以上から、本研究では「所期の目的は全て達成された」と判断した。</p>

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が
(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

「サルを用いた行動実験・電気生理実験」で特筆すべき成果を挙げている。サルに特定の傾きの線分（ターゲット）を多数の線分の中から探索して眼を向ける課題で、ターゲットの画面内での位置に応じて活動するドーパミンニューロンを発見し、さらにこれらのニューロンが中脳のドーパミンニューロン群の背側に分布することを見出した。これは、ドーパミンニューロンの活動は報酬や価値（罰を含む）だけに依存していて、対象の中立的な物理特性には依存しない、という従来の定説を覆す重要な発見であり、当研究に先進性や優位性があることは明白である。

上述の通り、「サルを用いた行動実験・電気生理実験」でブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果をあげているが、その他想定外の特記すべき研究成果はない。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

チャンネルロドプシン遺伝子を組み込んだウィルスベクターを用いて、サルで神経細胞の興奮を誘導できたことは、関連する分野の進展への寄与を見込むことができる。

動物を使った基礎研究であるため、数年以内の臨床応用という形での即効的な貢献があるとはいえない。しかし、10年、20年という長期的な視点に立てば、意欲の減退を生じる統合失調症の治療など現在効果的な治療法がない精神疾患の治療法開発の基盤を提供するという重要な貢献が期待される。したがって、本研究の成果は、社会的、経済的課題の解決への貢献が見込まれる。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

研究代表者は、京都大学霊長研から筑波大学に教授として赴任し、新しいラボの立ち上げという問題に遭遇した。この問題に対して、本課題の基金化された予算を機動的に配分して対処するなど、助成金を有効に活用しながら研究推進のために適切なマ

ネジメントを行ったと判断できる。また前回の指摘事項に対しても、「ウイルスベクターを用いたサル脳への神経経路選択的遺伝子導入手法の確立」に短期間で目処をつけるなど適切な対処を行っている。