

研究成果報告書

研究テーマ (和文)	気分障害の解消を目指した霊長類側坐核の神経操作技術の確立		
研究テーマ (英文)	Establishment of the technique to control the primate nucleus accumbens to cure mood disorders		
研究期間	2019年～2023年	研究機関名 京都大学	
研究代表者	氏名	(漢字)	雨森 賢一
		(カタカナ)	アメモリ ケンイチ
		(英文)	Ken-ichi Amemori
	所属機関・職名	京都大学 ヒト生物学高等研究拠点・特定拠点准教授	
共同研究者 * 2名をこえる場合は、【別紙追加用紙】(P3)に3人目以降を追記してください。	氏名	(漢字)	高田 昌彦
		(カタカナ)	タカダ マサヒコ
		(英文)	Masahiko Takada
	所属機関・職名	京都大学霊長類研究所・教授	
	氏名	(漢字)	井上 謙一
		(カタカナ)	イノウエ ケンイチ
		(英文)	Ken-ichi Inoue
所属機関・職名	京都大学霊長類研究所・助教		

概要 (600字～800字程度にまとめてください。)

うつ病を含む気分障害は人口の10%以上が人生において一度はかかると言われ、我々に身近な脳・精神疾患である。これらの病による社会的損失は大きく、有効な治療法の開発が望まれている。本研究は、うつ病などの気分障害に因果的に関わる神経回路の同定と、その回路を特異的に操作する手法の開発を目的とする。うつ病などの気分障害では、「報酬」を獲得する動機と「罰」を避ける動機の葛藤をうまく制御できず、報酬を過小評価することで、悲観的な意思決定が持続すると考えられている。応募者は、気分障害は、NAcの活動低下によって引き起こされるDA細胞の活動変化に起因する、との仮説を立てた。NAcがDAを制御する経路は、NAcから腹側淡蒼球(VP)を介してVTAに至る間接経路が主な経路である。そこで、本研究はNAc-VPの間接経路の機能に焦点を当てる。最先端の化学遺伝学を導入して、この経路の経路選択的な操作を行った。我々はマカクザルに接近-回避(Ap-Av)葛藤の意思決定課題を実施するよう訓練し、NAc-VPの経路選択的な操作に挑戦しました。意欲の葛藤のないAp-Ap課題と、報酬獲得と罰回避の意欲が葛藤するAp-Av課題を比較し、NAc-VPの経路選択的な操作がそれぞれの課題遂行の意欲にどのような影響を与えるかを検討した。ウイルスベクター(AAV2.1-CaMKII-hM4Di)をNAcに注入し、抑制性hM4Di受容体遺伝子のNAcニューロンへの発現を引き起こした。発現ののち、NAcからのシナプス入力を抑制するためにDCZ(deschloroclozapine)をVP領域に注入し、VS-VPの経路を選択的に抑制した。この経路操作は、Ap-Av課題の遂行に顕著な影響を及ぼした。まず、エラーの頻度の減少、選択時の反応時間の短縮といった、課題遂行の意欲の増加がみられた。また、Ap-Avの選択のランダム性が低下し、意思決定の集中力の増加がみられた。経路操作は意欲の葛藤を伴わないAp-Ap課題では変化を引き起こさなかった。経路特異的な抑制によって、気分障害に因果的に関わる局所回路の操作は、これまで齧歯類の光遺伝学が行われてきたが、ヒトと相同な脳構造を持つ霊長類においては、全くわかっていない。本研究では、この問題に取り組み、ヒトの精神疾患の治療につながる神経操作技術の確立に寄与できた。

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）					
雑誌	論文課題				
	著者名		雑誌名		
	ページ	～	発行年		巻号
雑誌	論文課題				
	著者名		雑誌名		
	ページ	～	発行年		巻号
雑誌	論文課題				
	著者名		雑誌名		
	ページ	～	発行年		巻号
図書	書名				
	著者名				
	出版社		発行年		総ページ
図書	書名				
	著者名				
	出版社		発行年		総ページ

英文抄録（100語～200語程度にまとめてください。）

The ventral striatum (VS) and ventral pallidum (VP) are suggested to regulate motivation to approach rewards and to avoid aversive situations. Since the VS has a massive projection to the VP, the VS-VP pathway could play a causal role in controlling each type of motivation. To address this issue, we trained a macaque monkey to perform Approach-Approach (Ap-Ap) and Approach-Avoidance (Ap-Av) conflict decision-making tasks. The Ap-Ap task required the monkey to choose between two rewarding options, and the Ap-Av conflict task required to decide whether to accept or reject an offer of paired reward and aversive outcomes. By comparing these two tasks, we investigated how aversive situations influenced the monkey's motivation. To manipulate the VS-VP projection, we utilized the DREADDs technique by injecting a viral vector carrying the inhibitory hM4Di receptor gene (AAV2.1-CaMKII-hM4Di) bilaterally into the VS. Then we infused DCZ (deschloro-clozapine) to the VP regions for suppressing synaptic input from the VS. The pathway manipulation revealed a remarkable influence on the Ap-Av conflict task. First, we observed a significant elevation of the monkey's motivation (e.g., reduced frequency of omission errors and reduced reaction time during target selection). Second, the pathway manipulation evoked pupil dilation, suggesting elevated arousal level. Third, the manipulation caused an increase in Ap choice for the rewarding offers and an increase in Av choice for the aversive offers, and reduced the randomness of decision making. Interestingly, the manipulation did not induce such meaningful changes in the Ap-Ap task as much as in the Ap-Av conflict task. The results support the hypothesis that the VS-VP pathway regulates motivation, specifically under potential aversive situations.