

平成 30 年 11 月 8 日

報道関係者各位

国立大学法人 筑波大学

国立大学法人 京都大学

不適切な行動を抑制する脳のメカニズムを発見 ～ドーパミン神経系による行動抑制～

研究成果のポイント

1. 注意欠陥多動性障害やパーキンソン病などで障害が見られる不適切な行動を抑制する脳のメカニズムを発見しました
2. ドーパミン神経系に異常が見られる精神・神経疾患では行動の抑制が困難になりますが、本研究はドーパミン神経系が行動抑制に寄与するメカニズムを世界に先駆けて明らかにしました。
3. 注意欠陥多動性障害やパーキンソン病などで見られる不適切な行動を抑制できない症状の治療ターゲットとして、黒質-線条体ドーパミン神経路が有力な候補であることが示されました。

国立大学法人筑波大学 医学医療系 松本正幸教授、京都大学 霊長類研究所 小笠原宇弥大学院生(筑波大学特別研究学生)と高田昌彦教授らは、注意欠陥多動性障害やパーキンソン病などで障害が見られる不適切な行動を抑制する脳のメカニズムを発見しました。

ドーパミン神経系^{注1)}に異常が見られる精神・神経疾患では、行動の抑制が困難になります。しかし、ドーパミン神経系が行動を抑制するメカニズムは明らかになっていませんでした。本研究グループは、今回、行動を抑制することが求められる認知課題をヒトに近縁なマカク属のサルに訓練し、課題遂行中のサルの黒質緻密部^{注2)}および腹側被蓋野^{注3)}のドーパミン神経細胞から活動を記録しました。実験の結果、サルが行動を抑制することを求められたとき、ドーパミン神経細胞の中でも黒質緻密部に分布するものだけが活動を上昇させました。また、黒質緻密部のドーパミン神経細胞から投射を受ける線条体領域(尾状核)^{注4)}からも、同様の神経活動の上昇が観察されました。さらには、この線条体領域へのドーパミン神経細胞からの神経入力を薬理的に遮断すると、不適切な行動を抑制するサルの能力が著しく低下しました。以上の結果から、黒質緻密部のドーパミン神経細胞から線条体尾状核に対して、不適切な行動を抑制するための神経シグナルが伝達されていることが明らかとなりました。

今回の発見は、注意欠陥多動性障害やパーキンソン病などで見られる不適切な行動を抑制できない症状の治療ターゲットとして、黒質-線条体ドーパミン神経路が有力な候補であることを示しています。

本研究の成果は、2018年11月8日(日本時間9日午前1時)に米国Cell Pressの「Neuron」にオンライン公開される予定です。

* 本研究は、科研費(#16H06567、#26710001)と武田科学振興財団の生命科学研究助成によって実施されました。

研究の背景

社会生活を送る上では、衝動的な行動や不必要な行動を抑制できることがとても重要です。ところが注意欠陥多動性障害やパーキンソン病などの精神・神経疾患をもつ患者さんの多くでは、この行動抑制の能力が低下しています。これまでの先行研究により、行動抑制では、脳の中の前頭前野や大脳基底核と呼ばれる領域が重要な役割を果たしていることがわかっていました。また、注意欠陥多動性障害やパーキンソン病などの行動抑制の能力が低下する疾患の多くでは、ドーパミン神経系に異常が見られることも知られています。しかしながら、ドーパミン神経系がどのようにして衝動的な行動や不必要な行動を抑制しているのかは全く明らかにされていませんでした。

研究内容と成果

上記の問題に取り組むため、本研究グループは、ヒトに近縁なマカク属のサルを被験動物として、行動の抑制が求められる認知課題を訓練しました。実験室の中では、サルがモニターに向かって座っており、その視線が計測されています(図1A)。まず、モニターの中央に注視点が現れます(図1B)。サルがこの点を見たら、注視点が消えて別の場所にターゲットとなる点が見えます。全体の70%の試行では、サルがこのターゲットに眼球運動(視線移動)すれば報酬としてりんごジュースが与えられます。ただし、残りの30%の試行では、ターゲットが現れた直後に中央の点が再表示されます。この再表示はstop指令であり、サルは今まに行おうとしている眼球運動をキャンセルする必要があります。そして眼球運動をキャンセルできた場合にだけりんごジュースが与えられます。このstop指令はランダムに30%の試行でだけ出されるので、サルが眼球運動をキャンセルできず、ジュースがもらえない場合も多々あります。この認知課題はsaccadic countermanding taskと呼ばれ、精神疾患の患者さんの行動抑制の能力を評価するためにも使われています。

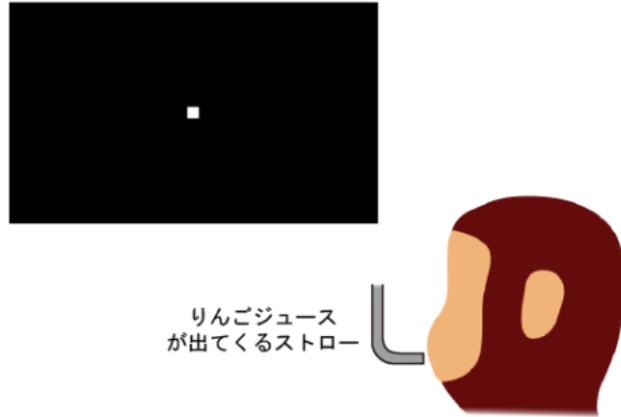
課題遂行中のサルの黒質緻密部と腹側被蓋野からドーパミン神経細胞の活動を記録すると、stop指令が出てサルが眼球運動をキャンセルすることが求められたときに、黒質緻密部のドーパミン神経細胞の活動が上昇することが明らかになりました(図2A)。特に、このドーパミン神経細胞の活動上昇が小さいときは、サルが眼球運動のキャンセルに失敗する確率が高くなりました。ただ、腹側被蓋野のドーパミン神経細胞では、このような活動上昇はほとんど見られませんでした(図2B)。また、黒質緻密部のドーパミン神経細胞から投射を受ける線条体領域(尾状核)からも同様の神経活動の上昇が観察されました。さらには、この線条体領域にドーパミンD2受容体拮抗薬^{注5)}を注入し、ドーパミン神経細胞からの神経入力を薬理的に遮断すると、サルが眼球運動のキャンセルに失敗する確率が有意に上昇しました(図2C)。

以上の結果から、黒質緻密部のドーパミン神経細胞から線条体尾状核に対して、不適切な行動を抑制するための神経シグナルが伝達されていることが示唆されました(図3)。

今後の展開

今回の発見は、注意欠陥多動性障害やパーキンソン病などで見られる不適切な行動を抑制できない症状の治療ターゲットとして、黒質-線条体ドーパミン神経路が有力な候補であることを示しています。特に、本研究はヒトに近縁なマカク属のサルを用いて行ったもので、その成果はヒトの治療に直接結びつくのではないかと期待できます。今後、黒質-線条体ドーパミン神経路を障害したモデルサルを作成し、不適切な行動を抑制できない症状の治療法を探索していきます。

A 実験室の様子：サルがモニターを見ている



B 行動（眼球運動）を抑制する認知課題

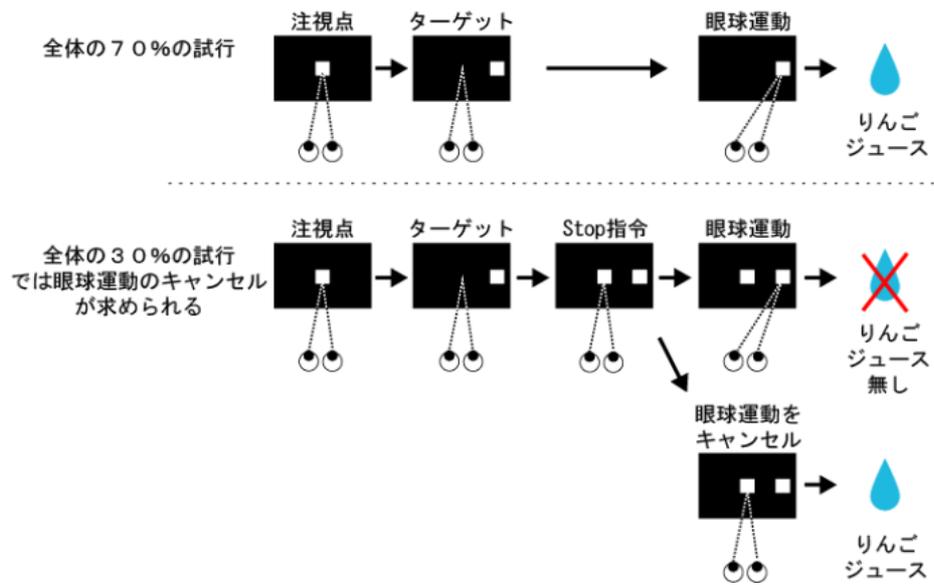
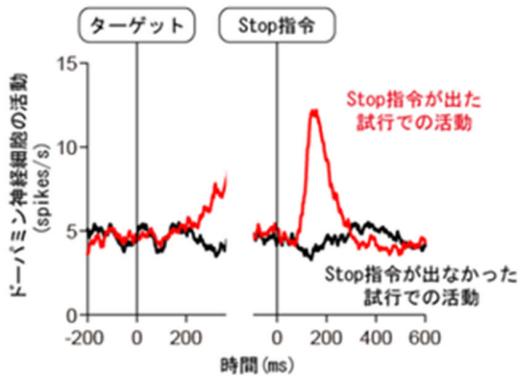
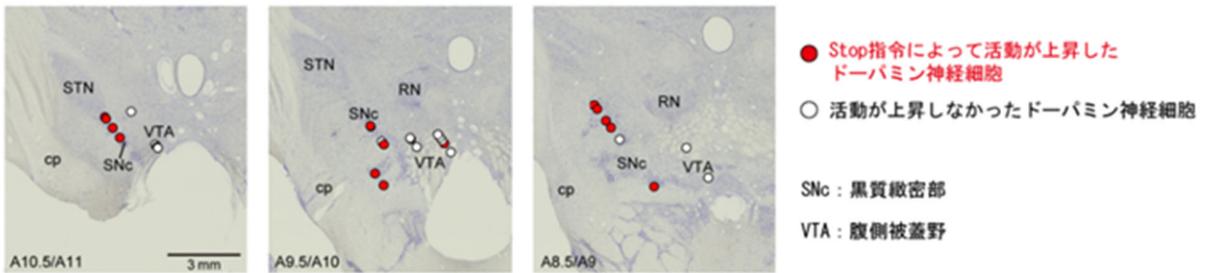


図1 実験室の様子とサルが行なう認知課題

A Stop指令が出た際の黒質緻密部ドーパミンニューロンの活動



B Stop指令に対して活動が上昇したドーパミン神経細胞の分布



C D2拮抗薬を線条体尾状核に注入した際のサルの行動成績

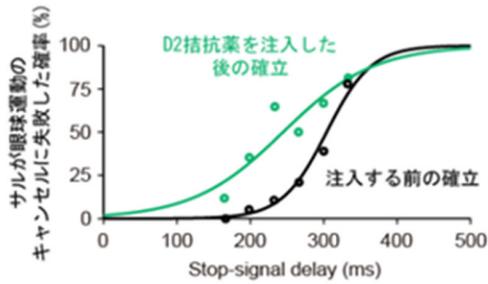


図2 ドーパミン神経細胞の活動と分布、サルの行動成績

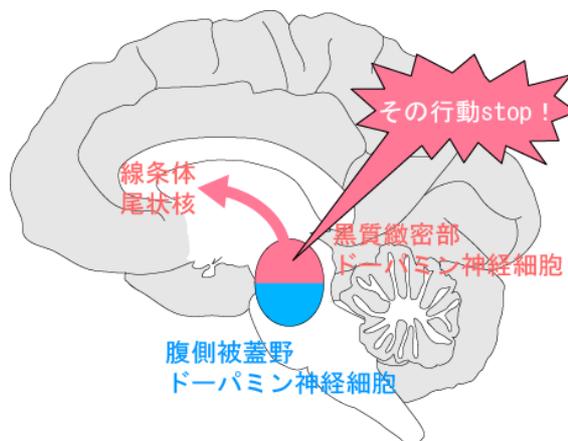


図3 黒質 - 線条体ドーパミン神経路

用語解説

注1) ドーパミン神経系

ドーパミンを神経伝達物質として使用する神経系。その異常は、注意欠陥多動性障害や統合失調症、パーキンソン病など、様々な精神・神経疾患と関係している。

注2) 黒質緻密部

ドーパミン神経細胞が分布する脳の領域のひとつ。この領域のドーパミン神経細胞は、線条体の中では主に背側部(尾状核と被核の背側部)に投射する。

注3) 腹側被蓋野

ドーパミン神経細胞が分布する脳の領域のひとつ。この領域のドーパミン神経細胞は、線条体の中では主に腹側部(尾状核と被核の腹側部や側坐核)に投射する。

注4) 線条体尾状核

線条体は、大脳皮質から入力を受ける大脳基底核の入力部であり、尾状核と被核、側坐核に分かれる。特に本研究のターゲットである尾状核の前方部は、認知機能や眼球運動との関係が深い。

注5) ドーパミン D2 受容体拮抗薬

神経伝達物質であるドーパミンを受け取る受容体は、D1 から D5 受容体まで存在する。D2 受容体拮抗薬は D2 受容体を介したドーパミンの伝達を阻害し、抗精神病薬としても使用されている。

掲載論文

【題名】 Primate nigrostriatal dopamine system regulates saccadic response inhibition

【著者名】 Takaya Ogasawara, Masafumi Nejime, Masahiko Takada, Masayuki Matsumoto

【掲載誌】 Neuron

問い合わせ先

松本 正幸 (まつもと まさゆき)

筑波大学 医学医療系 教授

〒305-8572 茨城県つくば市天王台 1-1-1

高田 昌彦 (たかだ まさひこ)

京都大学 霊長類研究所 教授

〒484-8506 愛知県犬山市官林 41-2