

課題番号 3

加齢による中枢神経回路の変遷と再構成を検証する

[1] 組織

代表者：藤山 文乃

(北海道大学大学院医学系研究院)

対応者：田中 耕三

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

筒井 健一郎 (東北大学生命科学研究科)

苅部 冬紀 (北海道大学大学院医学系研究院)

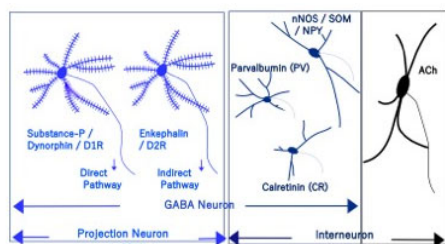
平井 康治 (北海道大学大学院医学系研究院)

角野 風子 (北海道大学大学院医学系研究院)

研究費：物件費 13 万円

[2] 研究経過

パーキンソン病の発症要因で最も大きいと言われている要素は加齢である。パーキンソン病の原因は中脳黒質に存在するドーパミン神経細胞の変性脱落であり、ドーパミン細胞に関する知見は多く積み重ねられている。しかし、ドーパミン作動性軸索が当社する線条体には下の図のように複数のタイプの神経細胞があり、ドーパミン神経細胞の軸索が線条体のどの神経細胞にどのようにドーパミンを受け渡しているのかは全く明らかになっていない。



今年度私たちは順行性の経シナプス性ウイルスである AAV1-hSyn-Cre を用いることで、この問いに答えることができた (Karube et al., Front Neuroanat, in press)。この論文ではまず健常な若齢マウスを用いて所見を得たが、現在本共同研究により提供された加齢マウスを用いて研究を展開させているところである。つまり、ドーパミン神経細胞が長い年月をかけて徐々に変性し、その緩徐なドーパミンの減少による影響を補填するために、神経路が組み替えられている可能性を検証する段階に進むことができた。

加齢研の田中教授と研究協力者の筒井教授は、数年来の共同研究体制にあり、今年度もメールや電話で数

回にわたり研究打ち合わせを行った。また、申請者と研究協力者の筒井教授、苅部助教とは、中枢神経回路解析における共同研究の実績がある (Oyama et al., J Neurosci Methods, 2013)。北海道大学医学研究院における動物実験の承認番号は 20-0106、遺伝子組替え実験の承認番号は 2020-019 である。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

まず順行性の経シナプス性ウイルスである AAV1-hSyn-Cre を用いることで、黒質緻密部のドーパミン神経が線条体のどの細胞にドーパミンを受け渡すのかを同定することに世界で初めて成功し、論文報告した。興味深いことに、複数ある線条体のインターニューロンの中で、ドーパミン神経軸索はアセチルコリンニューロンとパルブアルブミンニューロンに優位に多く神経伝達をおこなっていることが示唆された。

この論文は *Frontiers in Neuroanatomy* に受理済みであり、印刷待ちの状態である。

Fuyuki Karube, Yang Yang, Kenta Kobayashi, Fumino Fujiyama. Anterograde inter-neuronal labeling of striatal interneurons in relation to dopamine neurons in the substantia nigra pars compacta. *Frontiers in Neuroanatomy*, in press

さらにこの論文の中で、上記の AAV1-hSyn-Cre を黒質緻密部に注入した 1 週間後に、線条体と黒質緻密部に AAV-flex-GFP と AAV-flex-mCherry を各々注入することで、ドーパミン神経投射軸索とその投射先の線条体ニューロンの両方を標識することに成功している。

(3-2) 波及効果と発展性など

ドーパミン神経細胞の変性脱落が原因であるパーキンソン病は、その発症頻度が強く年齢に依存している。(3-1) で述べた通り、今年度このドーパミン神経細胞の順行性経シナプス性標識に成功したことで、ドーパミン投射様式が加齢によりどのような影響を受けるのかを調べる足がかりを得た。

さらにこの順行性経シナプス性ウイルスベクタによる神経回路標識については、ドーパミン神経細胞のみならず、興奮性のグルタミン酸作動性神経伝達や抑制性の GABA 作動性神経伝達においても応用が可能であり、今後大脳皮質—大脳基底核—視床ループの複雑な神経回路を解明する第一歩となり得る。

[4] 成果資料

Fuyuki Karube, Yang Yang, Kenta Kobayashi, Fumino Fujiyama. Anterograde inter-neuronal labeling of striatal interneurons in relation to dopamine neurons in the substantia nigra pars compacta. *Frontiers in Neuroanatomy*, in press