

2020年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	抑制性細胞を標的とした脳刺激型人工視覚の生理学的評価 －光を使った新たな視覚治療法の可能性－
キーワード	①人工視覚、②光遺伝学、③電気生理学

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	マスタ アキラ 増田 明	所属等	同志社大学 研究開発推進機構 助教
プロフィール	2010年九州工業大学大学院博士課程修了、博士（学術）取得。2009年度～2010年度まで日本学術振興会特別研究員として社会性神経科学研究に従事し、2011年4月より理化学研究所脳科学総合研究センター研究員。2017年4月より現職。遺伝学、動物行動学、電気生理学を組み合わせた医工学技術の開発研究を進めている。		

1. 研究の概要

大脳皮質の一次視覚野を刺激する人工視覚による視覚再建法は、適応可能な患者数が多く、有望な手法のひとつだが、再建される視覚感覚が一定でないという問題がある。安定的な人工視覚を実現させるためには、どの神経細胞種が刺激された時に、どのような神経活動が引き起こされているかという背景情報の理解が必要である。人工視覚の背景情報の理解のためには、特定の細胞種のみを刺激し、その時の神経活動を測定することが必要である。光によって活動を制御できる光遺伝学的刺激を行えば、特定の細胞種を選択的に刺激することができ、電気生理学と組み合わせることでその細胞種の活性化の性質、程度を評価することができる。神経投射様式、リズム活動への関与の観点からパルブアルブミン (PV) 陽性細胞が人工視覚刺激の対象として適している可能性があると考えた。一次視覚野の PV 陽性細胞を選択的に光遺伝学的に刺激する人工視覚刺激を与え、そのときの一次視覚野の神経活動を電気生理学的に測定することで、抑制性回路を対象とした人工視覚の安定的な発生条件、その生理学的機構の詳細を明らかにすることを目的とした。

2. 研究の動機、目的

重度の視覚障害を持つ人は、全世界で2億人以上いるとされ、今後2050年までに5億5000万人以上に増加する見通しとされる。視覚障害者本人のストレスが多大であることに加え、付随して発生する日常生活全般の介助などサポートにかかる人的経済的な負担も極めて大きい。十分な効果が見込まれる実用的な治療方法が未だ確立されていないという現状を打破するために、新しい考え方で治療法を開発していく必要がある。しかし、現在、視覚回復を目指す研究で主要なターゲットとなっているのは本研究でターゲットとする脳ではなく網膜である。網膜は比較的アプローチがしやすい反面、直接的な障害の場であることが多く、また多数の課題・制約が存在する。網膜を対象とする人工視覚研究は眼科領域の研究に含まれるが、大脳皮質の一次視覚野を刺激する人工視覚研究は多くの複合的な領域が組み合わさったもので、現状適した研究機関はほとんど存在しないと言ってよい。私はそのような複合的な学際領域において幅広く研究をしていた経験があり、脳刺激型の人工視覚の研究を進める数少ない人材であると考えている。本研究のような遺伝学を活用した新規アプローチの可能性を展開することができ、新たな考え方を注入することで視覚治療研究に貢献したいと考えた。

3. 研究の結果

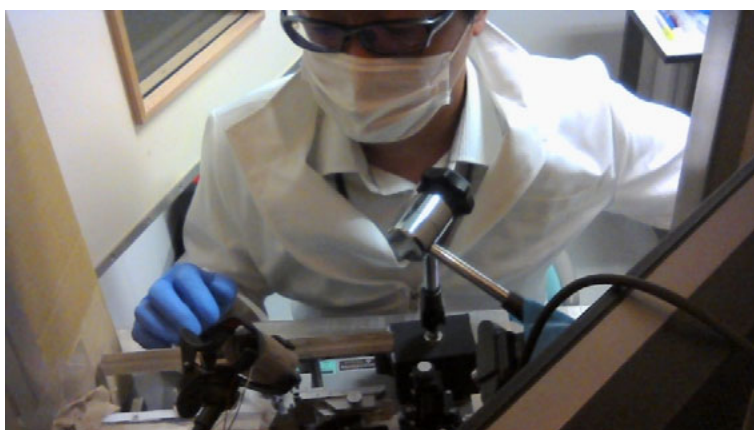
ラットの一次視覚野 (V1) の神経細胞にアデノ随伴ウイルスベクター (AAV) を介して、PV 陽性細胞を標的に光による活性化、光による抑制を受ける光駆動タンパク質 (eNpHR-3.0) を導入した。光刺激システムとして、LED ドットマトリクス光を脳外部から脳表にレンズを介して集光する刺激装置を自作した。多点を同時に光らせる広範囲刺激と一点で光らせるドット刺激を用いて刺激中の視覚野への神経応答をシリコンプローブを用いた電気生理学により測定した。光刺激後、発火頻度を統計的に有意に上昇させた細胞の割合は、興奮性細胞で 17.2%、抑制性細胞ではさらに多く 47.2%であった。次に、微小範囲刺激に応答した神経細胞を全刺激試行に対する変化として同定したところ、興奮性細胞では 5.9%、抑制性細胞では 8.2%であった。さらに、刺激領域の違いを考慮した解析により、細胞ごとに応答のあった刺激領域数を計算したところ、平均値として広範囲刺激に応答した興奮性細胞では 0.55 領域と限定されたものであったが、微小領域に応答した興奮性細胞では平均 2.41 領域であり、広い範囲に応答がみられた。これらの結果は、光刺激の刺激面積が広いものと狭いものそれぞれに応答する神経細胞が混在して存在することを示唆する。そして、興味深いことに広範囲を刺激して応答が顕著なものの方が、局所的な受容領域を持つという一見逆に思われる受容原理が存在することが推測される。

4. 研究者としてのこれからの展望

本研究で得られた結果は、光遺伝学的に脳視覚野において抑制性神経細胞を特異的に不活性化する刺激をすることで、興奮性細胞を一定数活性化可能であることを示した。活性化する神経細胞には刺激受容範囲があり、広い範囲においても反応性を示すもの、微小範囲にのみ反応を示すものがあると推定され、今後さらにどのような細胞の分類と合致するか検討していきたい (例えば、皮質層ごとや投射先ごとに受容範囲が異なるのか)。そして、全盲動物において、刺激応答性が維持されているのかを検討し、より実際に近い条件、動物種において実証実験を行い、人工視覚による視覚治療法の確立に近づけていきたい。社会に還元する研究をこれからも突き詰めていきたい。

5. 社会 (寄付者) に対するメッセージ

本研究助成により光遺伝学的なアプローチの脳刺激型人工視覚としての初期段階における有効性を確認することができました。誠に感謝いたします。今後、より実際に近い形での実証実験、基礎研究を進めていくことで視覚治療法の確立に近づけていきたいと思っています。



実験の様子