

中脳ドーパミン細胞の投射様式

Axonal arborization of midbrain dopamine neurons: a single-cell morphological study with viral vectors

松田 和郎 (滋賀医科大学医学部解剖学講座・生体機能形態学部門)

中脳ドーパミン系は、パーキンソン症候群・統合失調症などの疾患あるいは報酬行動・強化学習などに関与するとされる広域投射型モノアミン神経系の一つである。例えば、従来回復が極めて困難であるとされていた外傷後植物症患者の中に中脳ドーパミン神経系の選択的損傷が原因でパーキンソン症候群を呈するサブタイプがあり、ドーパミンの前駆体である L-ドーパを投与することによって劇的な回復を示す患者群が潜在していることが報告されている¹。中脳ドーパミン神経系は黒質線条体系(A9)と中脳皮質辺縁系(A10)に大別され、過去の古典的なトレーサー実験によってその大まかな投射経路は判明しているが、単一神経細胞の解像度における定量的・回路的な次元での解明はなされていない。

本研究では、先行研究²によって開発されたパルミトイル化膜移行シグナルを結合した緑色蛍光タンパク質(GFP)をコードする遺伝子組換えウイルスベクターを単一細胞トレーサーとして用いて、単一神経細胞の細胞体・樹状突起および軸索を完全に可視化することによってドーパミン神経系の投射様式の定量的解析を単一細胞レベルで行った。単一ドーパミン神経の全軸索を再構成したところ、黒質線条体路(A9)のドーパミン軸索は線条体以外にほとんど投射せず、線条体のみに広範囲にかつ非常に高密度に分布していることがわかった。本研究によって、単一ドーパミン信号は、従来考えられていたよりも広範囲かつ高密度に、また線条体 striosome/matrix 構造とは比較的無関係に、線条体に分布していることが結論された³。

セミナーでは、さらに中脳皮質辺縁系(A10)の知見についても紹介し、あわせて本ウイルスベクターのもつ神経回路解析ツールとしての意義と可能性についても議論したい。

1. Matsuda W, et al. Levodopa treatment for the patient in the persistent vegetative or minimally conscious state. *Neuropsychol Rehabil* 2005; 15: 414-427
2. Furuta T, et al. In vivo transduction of central neurons using recombinant Sindbis virus: Golgi-like labeling of dendrites and axons with membrane-targeted fluorescent proteins. *J Histochem Cytochem* 2001; 49: 1497-1508
3. Matsuda W, et al. Nigrostriatal dopamine neurons form widely spread and highly dense axon arborizations in the neostriatum. *J Neurosci* 2009; 29: 444-453