

課題番号 16

ドーパミン神経細胞とその神経回路の加齢による変化を検証する

[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)

盧 林森 (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

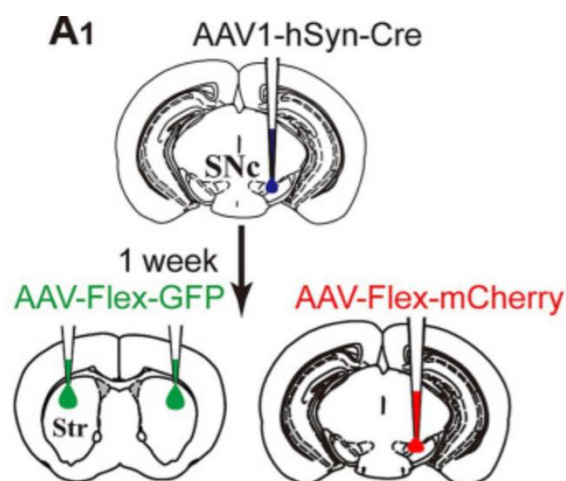
パーキンソン病の原因は中脳黒質に存在するドーパミン神経細胞の進行性変性脱落に起因する線条体でのドーパミンの枯渇である。ドーパミンの線条体での放出はシナプスを介する場合と介さない場合があり、ドーパミン枯渇の与える影響はそれぞれ異なる可能性がある。しかしながら、黒質ドーパミン細胞の脱落に関する知見は多く積み重ねられているのに対し、そのシナプス標的である線条体におけるシナプス形成の法則は明らかになっていない。線条体には複数のタイプの神経細胞があり、ドーパミン神経細胞の軸索がどの線条体神経細胞シナプス標的とするかを知る必要がある。

昨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、論文報告した。

Karube F, Yang Y, Kobayashi K, Fujiyama F
Anterograde trans-neuronal labeling of striatal interneurons in relation to dopamine neurons in the substantia nigra pars compacta.

Frontiers in Neuroanatomy, 18

DOI: [10.3389/fnana.2024.1325368](https://doi.org/10.3389/fnana.2024.1325368)



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、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 Cre が発現したことから、ドーパミン神経軸索はこれらの細胞に高頻度でドーパミンシナプス伝達をおこなっていることが示唆された。

また、この結果の一部はドーパミン投射解析における総説として報告した。

Nobuhiko Ohno, Fuyuki Karube, Fumino Fujiyama. Volume electron microscopy for genetically and molecularly defined neural circuits. *Neurosci Res*, 2024.

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、昨年度の成果をさらに発展させ、AAV1-hSyn-Cre を受け取る線条体内の領域の差異、および

インターニューロンのタイプの差異を明らかにすることができた (Yang et al., *Neurosci Res*, 2026)。さらに、細胞内のどの部位で Cre を受け取っているのかを検証することにより、インターニューロンは一般的に細胞体近位部で、間接路ニューロンはより樹状突起のより遠位部でドーパミン陽性軸索とのアポジションを形成することなども明らかになった。この論文は *Neuroscience Research* に報告し、筆頭著者の学位審査の基礎論文となった。

Yang Y, Karube F, Kobayashi K, Fujiyama F
Nigral dopaminergic contact patterns related to striatal regions and cell types in male mice
Neurosci Res, 2026, 223: 105011
DOI: [10.1016/j.neures.2025.105011](https://doi.org/10.1016/j.neures.2025.105011)

特記すべきは、加齢により、大脳基底核における perineuronal net (PNN) の形態学的な変化と、ロータロッドテストによる運動機能との関係を明らかにした研究であり、下記の論文の中で Some of the aged mice were provided by Tohoku University と明記した。

Karube F, Lu L, [Fujiyama F](#)
Age-dependent changes of the perineuronal net in the mouse basal ganglia nuclei
Biomed Res, 2025;46(4): 155-166
DOI: [10.2220/biomedres.46.155](https://doi.org/10.2220/biomedres.46.155)

また、私たちは、線条体の内部にドーパミン受容体のサブタイプが偏在していることを報告してきたが、今年度この領域への視床からの入力について、新しい所見を見つけ、*Neuroscience Research* に報告した。この論文も、筆頭著者の学位審査の基礎論文となっている。

Kadono F, Wang J, Kobayashi K, Karube F, [Fujiyama F](#)
Biased thalamic innervation onto the distinct subregion where dopamine receptor 1 is dominantly expressed in the caudal striatum
Neurosci Res, 2025, 30(218): 104930
DOI: [10.1016/j.neures.2025.104930](https://doi.org/10.1016/j.neures.2025.104930)

(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。この結果は、日本神経科学大会、日本解剖学会などで報告するとともに、複数の科研費獲得の礎となっている。

本研究の発展性としては、加齢研の田中教授との共同研究で特にドーパミン神経細胞の変性に迫り、筒井教授との共同研究で、行動変容との相関をも明らかにする包括的な研究となる。また、加齢の各ステージにおいて鍵となる神経伝達物質や受容体を明らかにすることで、神経回路操作実験につなげるとともに、治療戦略のターゲットを探ることができると考えている。

[4] 成果資料

(1) Yang Y, Karube F, Kobayashi K, [Fujiyama F](#)
Nigral dopaminergic contact patterns related to striatal regions and cell types in male mice
Neurosci Res, 2026, 223: 105011
DOI: [10.1016/j.neures.2025.105011](https://doi.org/10.1016/j.neures.2025.105011)

(2) Karube F, Kobayashi K, [Fujiyama F](#)
Matrix-biased excitatory and inhibitory inputs to the striatum involving external segment of the globus pallidus
Frontiers in Cellular Neuroscience, 2025, 19:1706469
DOI: [10.3389/fncel.2025.1706469](https://doi.org/10.3389/fncel.2025.1706469)

(3) Kadono F, Wang J, Kobayashi K, Karube F, [Fujiyama F](#)
Biased thalamic innervation onto the distinct subregion where dopamine receptor 1 is dominantly expressed in the caudal striatum
Neurosci Res, 2025, 30(218): 104930
DOI: [10.1016/j.neures.2025.104930](https://doi.org/10.1016/j.neures.2025.104930)

(4) Karube F, Lu L, [Fujiyama F](#)
Age-dependent changes of the perineuronal net in the mouse basal ganglia nuclei
Biomed Res, 2025;46(4): 155-166
DOI: [10.2220/biomedres.46.155](https://doi.org/10.2220/biomedres.46.155)