

2025年度東京慈恵会医科大学大学間共同プロジェクト研究費成果概要

代表者氏名 石川 太郎
部署名 神経科学研究部

1. 共同研究テーマ名

巧緻運動を制御する脳回路の同定とその異常へのアプローチ

2. 共同研究の連携先機関名

東京理科大学

3. 研究成果の概要

靴ひもを結ぶ、箸を使うなどの巧緻運動は、単純な反射運動とは異なり、目的に応じた運動の組み立てと、遂行中の誤り修正を伴う高度な運動機能である。これらは大脳皮質・小脳・大脳基底核など複数領域の協調により実現されるが、巧緻運動の各要素(到達、把持、操作、リリース、誤り修正など)を支える「脳部位」「細胞タイプ」「活動タイミング」の対応関係は十分に解明されていない。本共同研究では、マウスの巧緻運動を多視点の高速動画で詳細に記録し、細胞タイプ/神経経路選択的な神経活動操作(化学遺伝学・光遺伝学)と統合することで、行動要素と神経回路活動の関係を因果的に同定する解析基盤の確立を目標とする。さらに、この基盤を神経疾患モデルへ展開し、運動異常を客観的に数値化できる指標(デジタル・バイオマーカー)を確立するとともに、薬物療法の効果を同一指標で評価できるプラットフォームへ発展させる。

これまでに前肢リーチング課題を実施し、高速動画を取得するとともに、オープンソースソフトウェア DeepLabCut による深層学習を用いたモーショントラッキング解析を GPU 環境で実装し、解析パイプラインが有効に機能することを確認している。一方で、マウスの行動パターンには日ごとの変動が大きく、安定した行動学的データを得ることが課題として明確化されたため、より詳細な行動分解と頑健なパラメータ抽出に注力している。並行して梯子状トレッドミルを導入し、障害物歩行テストを開始しており、同様に動画解析を進める計画である。さらに、AAV ベクター導入を要する神経経路選択的抑制の準備を進めており、特に脳深部である橋核への高精度注入という技術課題に対して、電気生理記録を併用してターゲット部位を特定できる装置を構築し、再現性の高い手技確立を進めている。

4. 今後の展望、成果発表の計画について

今後は、(1)前肢リーチングと障害物歩行の両課題について撮影条件・訓練手順・試行構成を標準化し、個体内/日内変動に頑健な指標(運動の安定性、軌道の滑らかさなど)を確立する。(2)DeepLabCut で得た座標時系列を B-SOiD 等で行動サブモジュールへ分解し、ROCKET 等の特徴量を用いて微小な運動失調を高感度に検出する分類器を作成し、解析結果を実験設計へフィードバックする。(3)大脳小脳連関の中継核である橋核に対する神経経路選択的抑制を行い、どの回路がどの行動要素を担うかを明らかにする。最終的には脊髄小脳変性症モデルマウスに同一パイプラインを適用し、疾患特異的プロファイルと治療候補薬の改善効果を同一指標で評価する。成果発表として、解析パイプラインを手順書化して公表することも含め、解析方法を論文化する。加えて、正常個体での回路同定と疾患・薬効評価を統合した論文を公表する。