

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06852

研究課題名(和文)チック症の発現機序を紐解く-光イメージング法を用いたアプローチ-

研究課題名(英文)Neural mechanism of tic disorders revealed by optical imaging in the brain

研究代表者

橘 吉寿 (Tachibana, Yoshihisa)

神戸大学・医学研究科・准教授

研究者番号：50373197

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：チックとは、反復性の動作を示す運動チックと奇声を発する音声チックから成るが、その病態に関しては明らかでない。線条体における異常興奮がチックの本態であるという仮説のもと、マウス線条体へのGABA受容体拮抗薬注入により、一過性の筋収縮を示すチック症状を呈するモデルマウスを作製することに成功した。さらに、c-Fos蛋白の免疫染色を行うことで、症状発現時の活性化脳部位を検討した結果、一次運動野に加え、扁桃体、帯状皮質、島皮質といった情動機能に關与する辺縁系脳部位の活性化を觀察した。このことから、チックは運動のみならず情動に關連する脳領域のネットワーク異常に起因する疾患であることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

トゥレット症候群に代表されるように、運動チックや音声チックを患い、薬物療法、認知行動療法が奏功しない患者が数多くいる。その理由として、チック症の神経生理学的な病態メカニズムが明らかになっていないことが挙げられる。本研究において、大脳基底核の機能異常を起因とし、情動と運動をつなぐ神経ネットワークの情報処理の異常からチック症状が惹起されることが明らかとなった。本研究成果は、生活上の困難さやハンディキャップを持ったまま社会生活を送らざるをえないチック症患者にとって、症状を緩和させる新たな治療法の開発に大いに役立つと期待される。

研究成果の概要(英文)：The pathophysiology of motor and vocal tics remains unknown. Recently, the disinhibition of the striatum is suggested to cause the tic symptoms. To test this issue, we unilaterally injected GABA antagonist bicuculline into the mouse striatum. We found that the local bicuculline into the striatum induced contralateral muscle twitches depending on injection sites. Then, we investigated the activated brain regions by striatal disinhibition using c-Fos immunohistochemistry. We found that limbic structures such as the amygdala, cingulate cortex, insular cortex as well as the primary motor cortex were activated although the structure does not receive direct inputs from the striatum. These data suggest that the tic is generated by abnormal neuronal processing in the motor-limbic network in the brain.

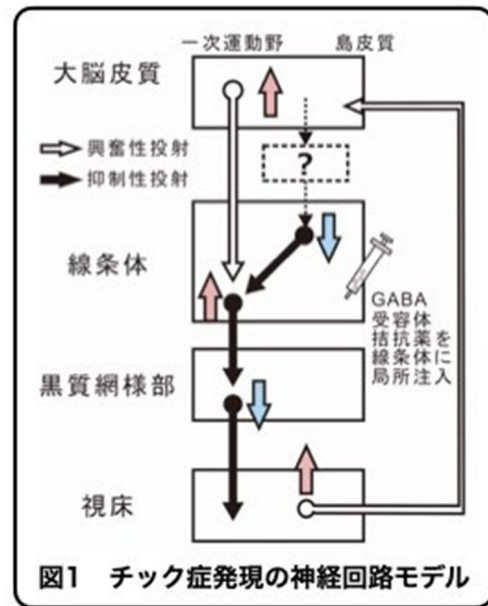
研究分野：神経科学

キーワード：大脳基底核 線条体 GABA 不随意運動 情動

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

チックとは、突如肩をすくめる、頸部を突発的に動かす、瞬きをする、顔面をピクつかせるといった反復性の動作(筋収縮)を示す疾患である。これらは総称して、運動チックとよばれる一方で、「アッ」「ウッ」などの声を出したり、奇声や汚言を連発する音声チックも知られている。なかでも複雑な動作から成る運動チックと音声チックを併せ持つものは、トゥレット症候群とよばれている。チックは、かつては精神分析の観点から解釈されることが多く、親子関係や対人関係などの心理的ストレスをトリガーとする疾患と考えられていた。しかしながら、現在では遺伝的側面も要因として挙げられる脳機能障害の一種と考えられつつある。さらに、近年になって提唱され始めたのが、「線条体機能異常説」である。これは、大脳皮質の活動を支える、小脳とならぶ代表的な皮質下構造である大脳基底核の線条体における神経伝達異常がチックの本態であるとする説である。そこで、本研究では、線条体の機能異常が真にチックの本態であるかどうかを検証するため、マウス線条体に GABA 受容体拮抗薬を注入することでマウスチック症モデルを作製し、チック症状発現に関わる脳部位を探索する。



2. 研究の目的

本研究の目的は、チック症の本態が大脳皮質と大脳基底核を繋ぐ神経回路の情報伝達機構異常によるものだという作業仮説を実証することである。大脳皮質に端を発する運動情報は、大脳基底核の入力部である線条体と出力部である黒質網様部、さらには視床を經由して、大脳皮質に戻り、運動制御に影響を及ぼすと考えられる。そこで、チック症患者の剖検例で、細胞の形態異常が報告されている線条体に GABA 受容体拮抗薬を局所投与し、線条体の過興奮を人工的に惹起することで、チック症状が出現するか検証する。また、チック症状を呈するトゥレット症候群の患者では、運動症状発現に先行して、全身がムズムズするような感覚-premonitory urge-が起こることが報告されているので、運動関連ならびに情動関連脳領域の神経活動とチック症状発現との関連についても検証する。

3. 研究の方法

B6 マウスを用い、微小ガラス管による線条体への GABA 受容体拮抗薬投与により、チック症状を誘発するかどうかを、ビデオ解析、筋電図解析、脳波解析を指標に判定する。また、チック症状が誘発できた場合、あらかじめ大脳皮質一次運動野にウイルスベクター注入により GCaMP6f (神経活動上昇に伴い、蛍光輝度を変化させる蛍光カルシウム指示薬) を発現させておき、線条体への GABA 受容体拮抗薬投与前後(チック症状発現前後)での、神経活動変化を 2 光子顕微鏡イメージングにより捉える。さらに、チック症状を発現させた個体をホルマリン灌流し、凍結脳切片を作成した後、c-Fos タンパク質抗体による免疫化学組織染色を行い、活性化脳部位を検討する。

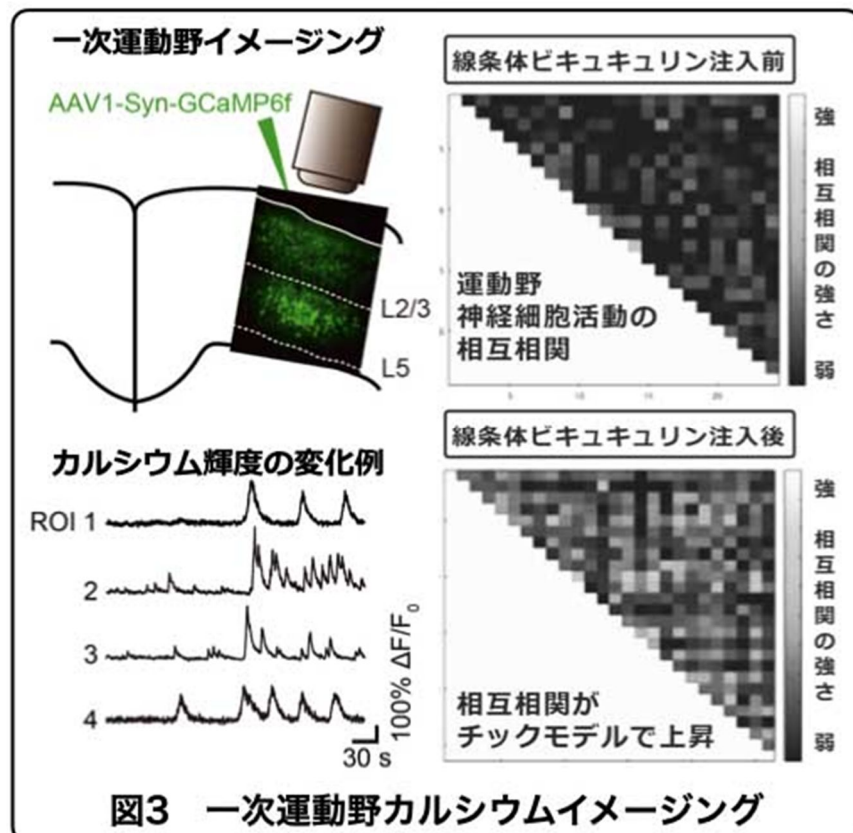
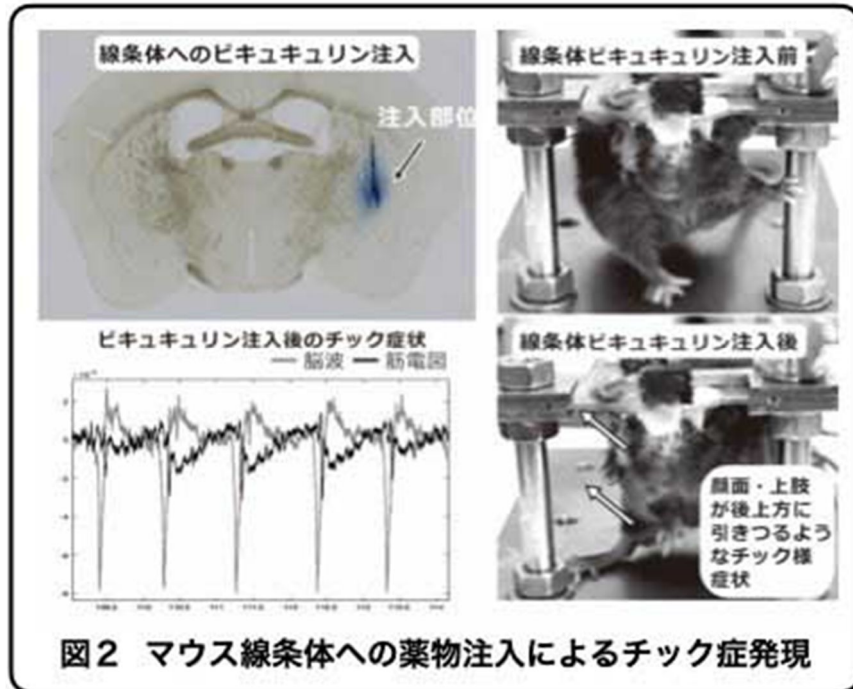
4. 研究成果

マウス線条体への GABA 受容体拮抗薬投与により、チック症状を誘発するチック症モデルマウス作製法を確立した。GABA 受容体拮抗薬のなかでも、Gabazine や Picrotoxin に比べ、Bicuculline が安定して、チック症状を誘発することが明らかとなった。線条体への Bicuculline の少量注入は、線条体における体部位局在に一致した一過性の筋収縮を示すチック症状を誘発

するが、さらに注用量を増加させると全身に広がるてんかん様症状を引き起こした。また、症状発現に先行して、一次運動野の脳波活動ならびに該当部位の筋電図活動の一過性上昇を観察した(図2)。さらに、

このようなチック症モデルマウスを用いて、2光子顕微鏡カルシウムイメージングによる一次運動野の多細胞神経活動同時記録を行った結果、線条体薬物注入前に比べて、注入後は一次運動野神経細胞間の自発活動における相互相関の上昇をみとめた(図3)。線条体から一次運動野への直接投射は存在しないことから、Bicuculline 注入による線条体の過興奮は、黒質網様部から視床を介し、一次運動野の同期性発火を引き起こすことでチック症状を誘発すると考えられる。さらに、このチック症モデルマウスの活性化脳部位について検討を加えた。

線条体へのBicuculline 注入90分後に、心臓からのホルマリン灌流により、脳を摘出し、凍結脳切片を作成した後、c-Fos タンパク質抗体を用いた免疫化学組織染色を行った結果、一次運動野に加えて、扁桃体、帯状回、梨状皮質といった情動機能に関連する脳部位に c-Fos 陽性細胞を数多くみとめた。これらの結果から、チック症は運動のみならず情動に関連する脳領域のネットワーク異常に起因する疾患であることが示唆された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Okada Takuya, Kato Daisuke, Nomura Yuki, Obata Norihiko, Quan Xiangyu, Morinaga Akihito, Yano Hajime, Guo Zhongtian, Aoyama Yuki, Tachibana Yoshihisa, Moorhouse Andrew J., Matoba Osamu, Takiguchi Tetsuya, Mizobuchi Satoshi, Wake Hiroaki	4. 巻 7
2. 論文標題 Pain induces stable, active microcircuits in the somatosensory cortex that provide a therapeutic target	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eabd8261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abd8261	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Tsutsumi Yumi, Mizuno Yuka, Haque Tahsinul, Sato Fumihiko, Furuta Takahiro, Oka Ayaka, Moritani Masayuki, Bae Yong Chul, Yamashiro Takashi, Tachibana Yoshihisa, Yoshida Atsushi	4. 巻 226
2. 論文標題 Widespread corticopetal projections from the oval paracentral nucleus of the intralaminar thalamic nuclei conveying orofacial proprioception in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Structure and Function	6. 最初と最後の頁 1115 ~ 1133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00429-021-02228-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Uemura Yume, Haque Tahsinul, Sato Fumihiko, Tsutsumi Yumi, Ohara Haruka, Oka Ayaka, Furuta Takahiro, Bae Yong Chul, Yamashiro Takashi, Tachibana Yoshihisa, Yoshida Atsushi	4. 巻 225
2. 論文標題 Proprioceptive thalamus receiving forelimb and neck muscle spindle inputs via the external cuneate nucleus in the rat	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Structure and Function	6. 最初と最後の頁 2177 ~ 2192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00429-020-02118-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sato Fumihiko, Kado Seiya, Tsutsumi Yumi, Tachibana Yoshihisa, Ikenoue Etsuko, Furuta Takahiro, Uchino Katsuro, Bae Yong Chul, Uzawa Narikazu, Yoshida Atsushi	4. 巻 1739
2. 論文標題 Ascending projection of jaw-closing muscle-proprioeption to the intralaminar thalamic nuclei in rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 146830 ~ 146830
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2020.146830	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murakami Jumpei, Tachibana Yoshihisa, Akiyama Shigehisa, Kato Takafumi, Taniguchi Aya, Nakajima Yoshiaki, Shimoda Mao, Wake Hiroaki, Kano Yukiko, Takada Masahiko, Nambu Atsushi, Yoshida Atsushi	4. 巻 34
2. 論文標題 Oral splint ameliorates tic symptoms in patients with tourette syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Movement Disorders	6. 最初と最後の頁 1577 ~ 1578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mds.27819	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Haruwaka Koichiro, Ikegami Ako, Tachibana Yoshihisa, Ohno Nobuhiko, Konishi Hiroyuki, Hashimoto Akari, Matsumoto Mami, Kato Daisuke, Ono Riho, Kiyama Hiroshi, Moorhouse Andrew J., Nabekura Junichi, Wake Hiroaki	4. 巻 10
2. 論文標題 Dual microglia effects on blood brain barrier permeability induced by systemic inflammation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5816
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-13812-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kato Daisuke, Wake Hiroaki, Lee Philip R., Tachibana Yoshihisa, Ono Riho, Sugio Shouta, Tsuji Yukio, Tanaka Yasuyo H., Tanaka Yasuhiro R., Masamizu Yoshito, Hira Riichiro, Moorhouse Andrew J., Tamamaki Nobuaki, Ikenaka Kazuhiro, Matsukawa Noriyuki, Fields R. Douglas, Nabekura Junichi, Matsuzaki Masanori	4. 巻 68
2. 論文標題 Motor learning requires myelination to reduce asynchrony and spontaneity in neural activity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Glia	6. 最初と最後の頁 193 ~ 210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/glia.23713	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hikosaka Okihide, Kim Hyoung F., Amita Hidetoshi, Yasuda Masaharu, Isoda Masaki, Tachibana Yoshihisa, Yoshida Atsushi	4. 巻 49
2. 論文標題 Direct and indirect pathways for choosing objects and actions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 637 ~ 645
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ejn.13876	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Tsutsumi Yumi, Tachibana Yoshihisa, Sato Fumihiko, Furuta Takahiro, Ohara Haruka, Tomita Akiko, Fujita Masatoshi, Moritani Masayuki, Yoshida Atsushi	4. 巻 388
2. 論文標題 Cortical and Subcortical Projections from Granular Insular Cortex Receiving Orofacial Proprioception	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 317 ~ 329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2018.07.047	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ikenoue Etsuko, Akhter Fatema, Tsutsumi Yumi, Sato Fumihiko, Ohara Haruka, Uchino Katsuro, Furuta Takahiro, Tachibana Yoshihisa, Yoshida Atsushi	4. 巻 1687
2. 論文標題 Transcortical descending pathways through granular insular cortex conveying orofacial proprioception	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 11 ~ 19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2018.02.033	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akiyoshi Ryohei, Wake Hiroaki, Kato Daisuke, Horiuchi Hiroshi, Ono Riho, Ikegami Ako, Haruwaka Koichiro, Omori Toshiaki, Tachibana Yoshihisa, Moorhouse Andrew J., Nabekura Junichi	4. 巻 5
2. 論文標題 Microglia Enhance Synapse Activity to Promote Local Network Synchronization	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 eneuro	6. 最初と最後の頁 0088-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/ENEURO.0088-18.2018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 橘 吉寿
2. 発表標題 淡蒼球外節は基底核回路における間接路の単なる中継核か？
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 橘 吉寿
2. 発表標題 皮質線条体ニューロンと皮質視床下核ニューロンの機能的差異
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 橘 吉寿、青山 友紀、和氣 弘明
2. 発表標題 Synchronized activity in the primary motor cortex of parkinsonian mice revealed by two-photon Ca ²⁺ imaging.
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋本 明香里、宮本 愛喜子、橘 吉寿、春若航一路、和氣 弘明
2. 発表標題 Neuronal response to whisker stimulation in the visual cortex of monocular deprived mice in vivo.
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西田 一貴、橘 吉寿、佐藤 駿平、山崎 文義、瀬藤 光利、和氣 弘明
2. 発表標題 Change of lipid profile in myelin associated with motor learning affect on neuronal activity pattern in primary motor cortex.
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋本 明香里、宮本 愛喜子、橋 吉寿、春若航一路、和氣 弘明
2. 発表標題 Visual cortex activity with whisker stimulation in monocular deprived mice in vivo.
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡田 卓也、橋 吉寿、野村 有紀、小幡 典彦、溝渕 知司、和氣 弘明
2. 発表標題 In vivo Ca2+ imaging of primary somatosensory cortex in a mouse model of postoperative pain.
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 橋 吉寿
2. 発表標題 運動と意欲を繋ぐ大脳基底核
3. 学会等名 ヒューマン・ハイ・パフォーマンスの実現を目指した次世代健康スポーツ科学と神経科学の融合・統合（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 橋 吉寿
2. 発表標題 大脳基底核の機能を探る
3. 学会等名 昭和大学学士会後援セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 橋 吉寿
2. 発表標題 脳機能ネットワークの破綻として捉える大脳基底核疾患
3. 学会等名 生体システム連関研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 橋 吉寿
2. 発表標題 大脳基底核の解剖・機能
3. 学会等名 産業技術総合研究所 部門セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 橋 吉寿
2. 発表標題 大脳基底核の解剖と生理
3. 学会等名 北海道大学大学院医学研究科共通セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Okada, T., Tachibana, Y., Nomura, Y., Obata, N., Mizobuchi, S., Wake, H.
2. 発表標題 In vivo tracing of single neuron activity with Ca2+ imaging of primary somatosensory cortex in mouse models of postoperative pain and inflammatory pain.
3. 学会等名 SOCIETY FOR NEUROSCIENCE 48TH ANNUAL MEETING (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西田 一貴、橘 吉寿、佐藤 駿平、山崎 文義、瀬藤 光利、和氣 弘明
2. 発表標題 運動学習と関連した白質における脂質の変化が一次運動野の神経活動に及ぼす影響
3. 学会等名 第111回近畿生理学談話会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡田 卓也、橘 吉寿、野村 有紀、小幡 典彦、溝淵 知司、和氣 弘明
2. 発表標題 大脳皮質感覚野の生体イメージングによる疼痛発症機構解明へのアプローチ
3. 学会等名 第111回近畿生理学談話会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西田 一貴、橘 吉寿、佐藤 駿平、山崎 文義、瀬藤 光利、和氣 弘明
2. 発表標題 Change of lipid profile in myelin associated with motor learning affect on neuronal activity pattern in primary motor cortex.
3. 学会等名 第23回グリア研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Okada, T., Tachibana, Y., Nomura, Y., Obata, N., Mizobuchi, S., Wake, H.
2. 発表標題 In vivo Ca ²⁺ imaging of somatosensory cortex in postoperative an inflammatory pain models of mice.
3. 学会等名 9TH FAOPS CONGRESS (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hashimoto, A., Miyamoto, A., Tachibana, Y., Haruwaka, K., Wake, H.
2. 発表標題 The response to whisker stimulation in the visual cortex of monocular deprived mice in vivo.
3. 学会等名 9TH FAOPS CONGRESS (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関