

令和 4 年 6 月 27 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16300

研究課題名（和文）運動発現の制御と目標指向行動に関わる大脳基底核・直接路および間接路の神経基盤研究

研究課題名（英文）Neural basis of direct and indirect pathways in the basal ganglia involved in the control of motor expression and goal-directed behavior.

研究代表者

野々村 聡 (Satoshi, Nonomura)

京都大学・霊長類研究所・特定助教

研究者番号：10737125

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：目標指向的な行動選択には大脳基底核・線条体の直接路と間接路が重要であるとされている。しかし、これらの経路固有の機能は未だ不明な点が多い。また線条体は、背内側、背外側、腹側の3つの小区分に分けることができる。本研究では、光遺伝学的な手法を用いて、線条体内小区分毎における直接路および間接路の神経活動を同定し、経路固有の神経活動を調べることで、運動発現や目的指向行動にそれらの細胞がどのような活動特性を持っているのかを調べた。その結果、従来、拮抗的に働くと考えられていた直接路と間接路は、運動開始時期においては同調的な活動を行うことがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

目標指向的な行動選択に関わる脳機能が破綻すると、異常な固執行動や、不秩序な行動選択といった不適応行動（maladaptive behavior）が生じ、経済的、社会的及び精神的な支障をきたす。近年、神経難病で最も多いとされるパーキンソン病（PD）において、その治療薬によって行動選択が障害されることがわかってきている。本研究成果は、こうしたPDなどの大脳基底核疾患の認知機能障害の理解や、その治療への応用が期待される。

研究成果の概要（英文）：The direct and indirect pathways of the striatum are believed to be important for goal-directed action selection. However, the specific functions of these pathways remain unclear. The striatum can also be divided into three subdivisions: dorsomedial, dorsolateral, and ventral. In this study, we used optogenetic techniques to identify the neural activity of direct and indirect pathways in each striatal sub-division and to examine pathway-specific neural activity to determine the activity characteristics of these cells in motor expression and goal-directed behavior. The results showed that direct and indirect pathways, which were previously thought to work antagonistically, are synchronously active during the onset of movement.

研究分野：システム神経科学

キーワード：目標指向行動 線条体 直接路 間接路 背外側 背内側 報酬 運動

1. 研究開始当初の背景

我々は、正解が不確実な時には、過去の経験から可能性の高い行動をまず試し、結果の良し悪しに基づいて次の選択を決める。また、選択した行動を適切に実行するためには、運動発現の制御も不可欠である。こうした目標指向行動や運動発現の制御に、大脳基底核は欠かすことのできない領域であるが、その神経基盤の全貌は明らかになっていない。大脳基底核は、大脳皮質や視床と共に、大脳皮質-基底核ループと呼ばれる多領域間回路を構成し、入力部である線条体の GABA 作動性の中型有棘細胞は、半数が淡蒼球内節・黒質網様部に直接投射して「直接路」を形成し、残り半数は淡蒼球外節、視床下核を介して淡蒼球内節・黒質網様部に達する「間接路」を形成する(図1)。従来、直接路と間接路は、大脳皮質-基底核ループの興奮性細胞と抑制性細胞の組み合わせから、直接路の活動は大脳皮質を興奮、間接路の活動は抑制するという拮抗的なバランスによって、運動発現を適切に制御していると考えられてきた。また、直接路と間接路は、目標指向行動においても非常に重要な役割を果たすことが知られている。近年、我々は、目標に向かって行動選択をした結果、報酬を得て次試行で再び同じ行動を選択する場合には直接路が、結果が悪く次試行で別の行動に切り替える場合には間接路が関与していることを神経細胞レベルで明らかにした(Nonomura et al., 2018)。こうした研究結果は、直接路と間接路それぞれが運動発現の制御や目標指向行動に重要であることを示唆しているが、この多様な機能が線条体内でどのように実現されているのかを、線条体を小区分に分け、かつ細胞タイプごとに検証した実験はいまだに存在しない。そのため、直接路と間接路の神経活動同定をした上で、運動発現の制御と目標指向行動を同時に計測が可能な行動課題を用い、線条体の広範な領域(背内側、背外側、腹側)から神経活動を記録してその特性を調べることは重要な研究の一つである。

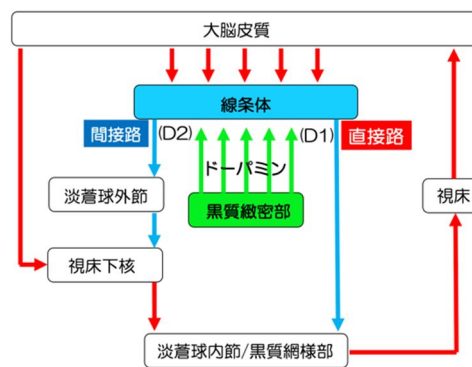


図 1

2. 研究の目的

本研究では、遺伝子改変動物 (*Tac1-Cre rat*, *Drd2-Cre rat*) を用いた直接路と間接路の神経活動同定法と行動実験課題を利用し、線条体の広範な領域から神経活動を記録することで、運動発現の制御と目標指向行動に関わる線条体内小区分(背内側、背外側、腹側)における直接路および間接路の神経活動の特性を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

直接路と間接路の神経活動の同定には、光遺伝学と逆行性神経活動記録を組み合わせた「Multi-Linc 法」を導入する(Saiki et al., 2018; Nonomura et al., 2018)。直接路または間接路特異的に Cre Recombinase を発現している *Tac1-Cre rat* と *Drd2-Cre rat* の線条体を対象に、Cre 依存的に光活性化タンパク質のチャンネルロドプシン (ChRWR) を発現させるためのベクター (AAV2-EF1 - Flex-ChRWR/Venus) を注入することで、直接路または間接路特異的に ChRWR を発現させる(図2上)。直接路の神経活動の同定は、直接路に ChRWR が発現している *Tac1-Cre rat* の線条体に、多細胞同時神経活動記録用の電極と、青色 LED 光源に接続した光ファイバーを刺入し、記録している細胞が光照射で活性化されることを基準に同定する。一方で、*Drd2-Cre rat* を用いた間接路の神経活動の同定は、線条体に記録用電極、間接路細胞の投射先である淡蒼球外節 (GPe) に光ファイバーを刺入し、光照射に対して記録している細胞が逆行性に活性化されることを基準に同定を行う (=Multi-Linc 法、図2下)。これは、*Drd2* 遺伝子がコリン作動性介在細胞にも発現しているため、線条体への光照射では作動性介在細胞と間接路細胞の活動を区別できないために行っている。

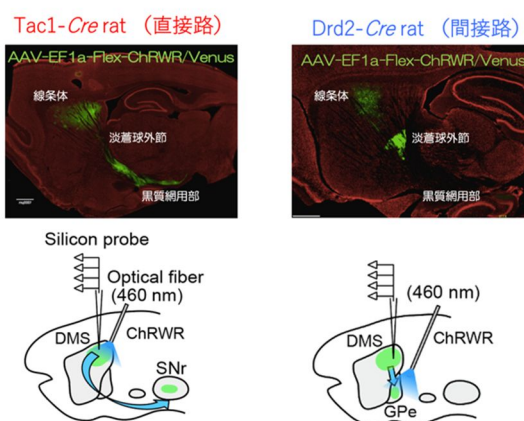


図 2

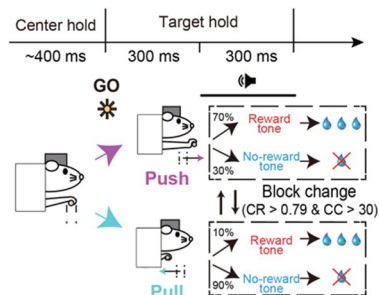


図 3

運動制御と目標指向行動を同時に計測が可能な行動課題

の構築として、申請者は、頭部固定されたラット (*Tac1-Cre rat* または *Drd2-Cre rat*) が、報酬を得るために、前肢付近にあるレバーを、自分の意思で「押す」または「引く」という課題を用いた (図 3)。レバーの押し引きには、報酬が得られる確率を各々に割り当て、一方の選択では 7 割、他方の選択では 1 割の報酬確率を設定した。

4. 研究成果

課題遂行中の背内側線条体 (DMS) と、背外側線条体 (DLS) の間接路の神経活動記録を行ったところ、DMS の神経活動は、運動時および報酬が得られる outcome 期に一過性の活動が見られた (図 3 下)。一方で、DLS の神経活動は、運動時においては一過性の活動上昇が見られたが、outcome 期における応答は見られなかった (図 3 上)。また、DMS と DLS の間接路の運動時の細胞活動は、過去の報酬履歴に対して正に相関しており、運動時の活動に反映される報酬情報は DMS と DLS では顕著な差は確認されなかった (図 3 下)。こうした結果は、DLS は運動により特化した情報処理をしているのに対して、DMS は目標指向的に運動をすることに関与している可能性を示唆している。

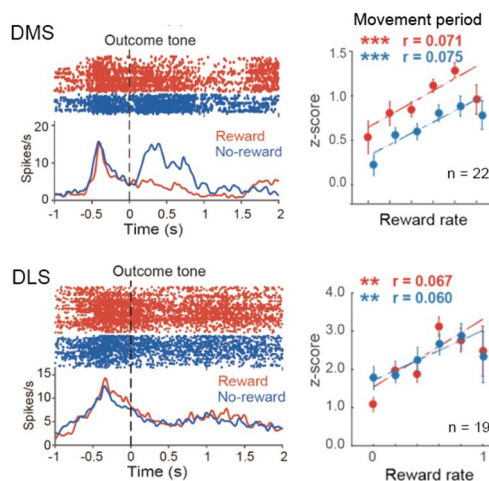


図 4

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kawabata Masanori, Soma Shogo, Saiki-Ishikawa Akiko, Nonomura Satoshi, Yoshida Junichi, Rios Alain, Sakai Yutaka, Isomura Yoshikazu	4. 巻 124
2. 論文標題 A spike analysis method for characterizing neurons based on phase locking and scaling to the interval between two behavioral events	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 1923 ~ 1941
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/jn.00200.2020	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 野々村 聡	4. 巻 38
2. 論文標題 行動選択の改善に関わる大脳基底核の神経基盤（成功は直接路，失敗は間接路）	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 922 ~ 923
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Satoshi Nonomura, Kazuyuki Samejima	4. 巻 13
2. 論文標題 Neuronal Representation of Object Choice in the Striatum of the Monkey.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1283
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2019.01283	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 野々村 聡
2. 発表標題 目標志向行動に関わる行動特異的な線条体直接路と間接路の神経活動
3. 学会等名 第98回日本生理学会大会合同大会 国際シンポジウム 新たな大脳基底核像を求めて（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Satoshi Nonomura, Shigeki Kato, Yutaka Sakai, Atsushi Nambu, Kazuto Kobayashi, Yoshikazu Isomura and Minoru Kimura
2. 発表標題 Differential activity of indirect pathway neurons in the dorsolateral and dorsomedial striatum for action selection
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019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