

令和 2 年 5 月 28 日現在

機関番号：10101

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2019

課題番号：18H06082・19K21205

研究課題名(和文) 高次脳機能における大脳皮質-基底核経路の役割の探索

研究課題名(英文) Exploration of the role of cortico-basal ganglia loop on cognitive function

研究代表者

鈴木 智貴 (Suzuki, Tomoki)

北海道大学・医学研究院・助教

研究者番号：20823355

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：大脳皮質-大脳基底核-運動性視床ループ回路における情報処理が高次認知機能にどのように貢献しているかを調べるため、非ヒト霊長類に時間生成課題を訓練し、大脳基底核や視床から神経活動を記録した。大脳基底核入力部において、時間長指示の直後から局所電位に時間長依存的な変化が生じていることを発見した(Suzuki & Tanaka, 2019)。また、視床において行動タイミングに応じた課題関連活動の変化と、同一ニューロンが別の課題(アンチサッカード)で示す活動変化との間に強い相関があることを発見した。さらに、光遺伝学を用いることで、皮質-視床経路が課題関連活動の制御に貢献し得ることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大脳皮質-基底核情報伝達の調節が皮質-基底核ループ内の運動準備活動を柔軟に変化させることが行動タイミングの変化に貢献している可能性が示唆された。Parkinson病で低周波数帯域活動の異常亢進が観察されるが、これと運動障害との関連の理解にも役立つことが期待される。また、行動タイミングの調節に予期的な行動抑制に関わる神経活動がある程度貢献している可能性があることを示した。こうした神経活動を制御するメカニズムとして、従来考えられている皮質下からの入力の変化に加え、大脳皮質-視床経路の貢献も検討する必要があることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：To explore roles of the cortico-basal ganglia circuits in cognitive functions, we trained non-human primates on the self-timed saccade task, and recorded neuronal signals from the basal ganglia and the thalamus. We found that neural signals in the input structure of the basal ganglia displayed changes just after the instruction of the length of the waiting period in a manner that depended on the length of the period (Suzuki & Tanaka, 2019). We also found the clear association between neuronal activities during the self-timed task and anti-saccade tasks for individual thalamic neurons. To investigate mechanisms that generate these signals in the thalamus, we assessed roles of cortical input on the activities of the motor thalamus using optogenetic inactivation approach. Many thalamic neurons showed task-specific changes upon light stimulation, suggesting that the cortico-thalamic pathways can be actively involved in computations that are associated with goal-directed behavior.

研究分野：システム神経科学

キーワード：大脳基底核 視床 非ヒト霊長類 電気生理 眼球運動 高次機能

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

大脳皮質-大脳基底核-視床ループ回路は広範な認知機能において重要であるが、特に高次機能についてその動作機構の詳細はよくわかっていない。

当該回路において、高次機能に關与する神経活動がしばしば柔軟な神経修飾を受けることが報告されていた。例えば計時関連ニューロンの時間経過は計る時間長に比例して伸縮することが知られている(temporal scaling)。こうした柔軟な調節を可能にする神経機構を調べることが広く同回路の動作機構の理解につながると考えられた。

また大脳皮質-基底核-視床回路において、運動性視床の役割は大脳基底核からの情報を大脳皮質へ中継することと考えられてきた。しかし近年の鳥類やげっ歯類を用いた研究では皮質視床回路が積極的に視床内の運動関連活動の形成に關与することが報告されてきており、霊長類におけるこの可能性を検討することが大脳皮質-基底核-視床ループ回路の動作機構の理解のために重要であった。

2. 研究の目的

大脳皮質-大脳基底核-運動性視床-大脳皮質回路が高次機能に貢獻するメカニズムを探索するための手掛かりとして、同経路内において課題遂行中に觀察される神経活動に着目し、この生成・制御機構を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

ニホンザルに時間生成課題を訓練した(図1)。この課題では、サルが固視点を見つめている間に手掛かり刺激が短時間(0.1秒)現れる。一定時間が経過した後にその位置へ眼を動かすことでサルは報酬(ジュース)を得ることができる。待ち時間の長さ(400, 1000, 2200 msのいずれか)は、各試行の最初に固視点の色や形が変化することで指示された。

(1)大脳基底核入力部(尾状核)に金属電極を刺入して課題遂行中のLocal Field Potential(LFP)を記録した。また、電気刺激にて補足視野を同定したうえで、同部位の電気刺激による影響を尾状核で計測することで大脳皮質-基底核情報伝達の変化を探索した。

(2)大脳基底核の出力先である運動性視床においても神経活動の記録をおこなった。アンチ/プロサッカード課題における神経活動と時間生成課題で觀察される準備活動とを個々のニューロンで比較した。プロ/アンチサッカード課題では、視覚刺激に対して眼球運動をおこなうか(プロサッカード条件)か、視覚刺激に対する反射性眼球運動を抑制して反対側に眼球運動をおこなうか(アンチサッカード条件)が試行ごとに、固視点の色と形で指示された。

また、こうした準備活動の生成機構を調べるため、補足視野にAAVを用いて光駆動性塩素イオンポンプを導入し、視床内での光照射が単一ニューロン活動に及ぼす変化を調べた。

4. 研究成果

(1)

手掛かり刺激に対するLFP視覚応答の大きさが時間長条件で異なり短い時間を計るときほど振幅が大きくなっていった。これは手がかり刺激の出現前、すなわち計時を開始する以前からネットワークレベルでの準備状態の変化が起こっている可能性を示唆している。周波数解析をおこなったところ、計時中の低周波数成分(5-25 Hz)の振幅は時間とともに変化したが、高周波数成分(30-40 Hz)に変化はみられなかった(図2)。また、手掛かり刺激直前のパワースペクトルを調べたところ、低周波数帯域の活動が時間長依存的な変化を示し、報告する時間長が長いほどパワーが大きくなっていった。一方、こうした時間長条件による活動変化が非常に明瞭であったにもかかわらず、各条件内で潜時によってデータを二分割して低周波数成分を比較したところ、一部の条件を除いて有意な差は検出されなかった。また、大脳基底核が報酬と深く関わることから報酬量を実験的に操作したところ、報酬量は時

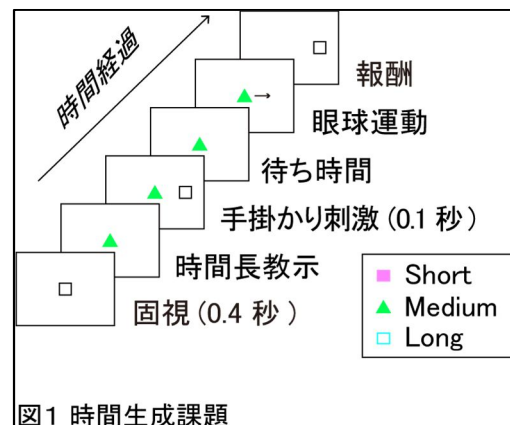


図1 時間生成課題

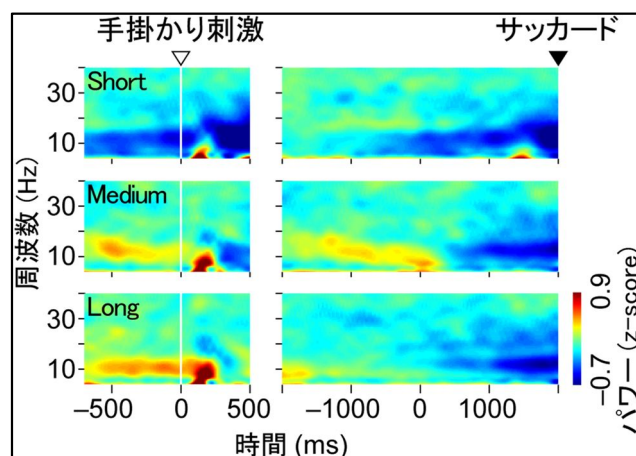


図2 線条体 LFP の各周波数における活動変化
時間長条件は、手がかり刺激出現の
800-1700 ms 前に試行ごとに指示された。

間長条件とは異なる周波数成分に影響を与えることが明らかとなった。

次に、大脳皮質-基底核情報伝達の変化をより直接的に探るため、補足視野の電気刺激をおこなったところ、尾状核 LFP 応答に時間長依存性が観察された(図3)。

計時には線条体の準備活動が関与すると考えられるが、その時間経過の調節に大脳皮質-線条体経路の機能結合の変化が関与することが示唆された。再帰的ニューラルネットワークに対する入力信号の強度を変えるだけで temporal scaling を作り出せることが最近のモデル研究によって示されているが(Murray & Escola, 2017; Wang et al., 2018; Hardy et al., 2018)、計時前に大脳皮質-基底核経路の情報伝達効率が時間長依存的に変化することで、大脳皮質-大脳基底核-運動性視床-大脳皮質回路の神経活動が柔軟に調節されているのかもしれない。

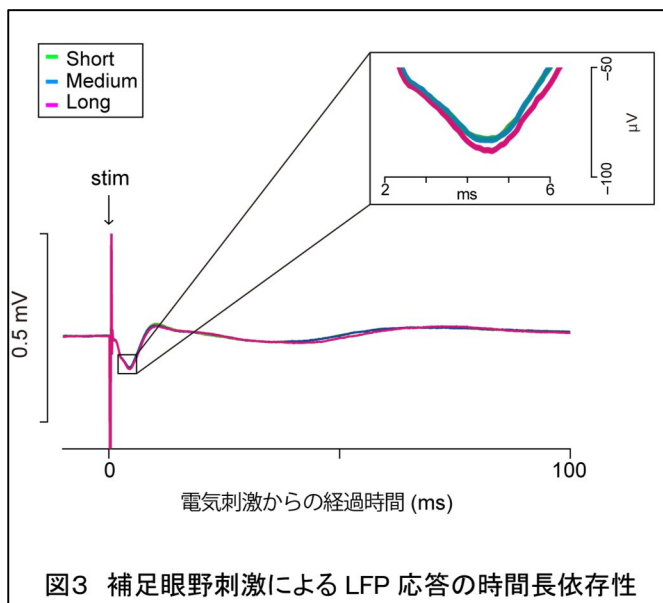


図3 補足視野刺激による LFP 応答の時間長依存性

(2)

視床ニューロンの発火活動の時間経過を調べたところ、プロ/アンチサカード課題時と時間生成課題時における神経活動との間に相関が見つかった。例えばアンチサカード条件で活動上昇を示すニューロン群が、より長い時間長で豊富な時間経過の変化を示す傾向があった。準備活動の調節に、行動の抑制や戦略の切り替えに関連する情報処理機構が役立っている可能性がある。また、視床ニューロンの多くが、光照射時に課題選択的な活動変化を示した。例えば、記録側と反対側に眼球運動を行う際に特に活動上昇を示したあるニューロンは、光照射時には反対側へ眼球運動する際の活動が選択的に減少し、運動方向による活動の違いが失われた。これまで運動性視床の役割は皮質下からの入力を大脳皮質に中継することとされてきたが、実際には大脳皮質からの入力と皮質下からの入力は視床においてある程度統合されているのかもしれない。これらの知見は大脳皮質-大脳基底核回路の理解に大きく寄与するものと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Suzuki Tomoki W., Tanaka Masaki	4. 巻 2
2. 論文標題 Neural oscillations in the primate caudate nucleus correlate with different preparatory states for temporal production	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 102
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42003-019-0345-2	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 Kunimatsu Jun, Suzuki Tomoki W., Ohmae Shogo, Tanaka Masaki	4. 巻 7
2. 論文標題 Different contributions of preparatory activity in the basal ganglia and cerebellum for self-timing	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e35676
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7554/eLife.35676	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 該当する

1. 著者名 鈴木智貴, 田中真樹	4. 巻 94
2. 論文標題 Best articles of the year: 計時中に見られた尾状核の律動性活動.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 北海道医学雑誌	6. 最初と最後の頁 33
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 Tanaka Masaki, Kunimatsu Jun, Suzuki Tomoki W., Kameda Masashi, Ohmae Shogo, Uematsu Akiko, Takeya Ryuji	4. 巻 in press
2. 論文標題 Roles of the Cerebellum in Motor Preparation and Prediction of Timing	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuroscience.2020.04.039	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

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Suzuki Tomoki W., Tanaka Masaki
2. 発表標題 Contextual changes in cortico-striatal transmission during time production in monkeys.
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 Suzuki Tomoki W., Tanaka Masaki
2. 発表標題 計時の神経機構
3. 学会等名 平成30年度生理学研究所研究会「行動を制御する神経ネットワーク機能の解明に向けて」
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木智貴, 田中真樹
2. 発表標題 運動性視床と時間生成
3. 学会等名 第98回北海道医学大会生理系分科会・日本生理学会北海道地方会
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
---------	---------------------------	-----------------------	----