

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：63905

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K06933

研究課題名（和文）随意運動における大脳基底核と小脳の機能

研究課題名（英文）Functional role of the basal ganglia and cerebellum in controlling voluntary movements

研究代表者

知見 聡美 (Chiken, Satomi)

生理学研究所・システム脳科学研究領域・助教

研究者番号：30396262

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）：大脳基底核と小脳はどちらも、随意運動の発現と制御において重要な役割を果たす。パーキンソン病は大脳基底核疾患の1つであり、無動や振戦などの運動障害が起こる。パーキンソン病モデルサル（マカクサル）の神経活動を調べたところ、大脳皮質-大脳基底核経路のうち「直接路」を介する情報伝達が減弱していた。この結果から、「直接路」を介する情報伝達は運動の開始に必須であり、この情報伝達の異常が無動を生じさせることが示唆された。一方、小脳の活動にも異常が生じていた。振戦が生じている際に小脳歯状核の神経活動を調べたところ、振戦に同期した周期的活動が観察され、小脳の神経活動が振戦に関与していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

パーキンソン病は人口千人あたり1人、60歳以上では百人あたり1人と有病率が高く、超高齢社会を迎えた日本においては大きな医療・社会問題となっている。パーキンソン病では、大脳皮質-大脳基底核路のうち「直接路」を介する情報伝達が減弱していることが、無動の症状発現に寄与し、情報伝達を回復させると症状が改善することを明らかにした。これらのことから、「直接路」を通る情報伝達を回復させることによって効果的にパーキンソン病を治療できると考えられ、より良い治療法の開発につながると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The basal ganglia and cerebellum play an important role in controlling voluntary movements. To understand how these brain areas control body movements, we recorded neuronal activity in the monkey model of Parkinson's disease (PD). Abnormal information flow through the cortico-basal ganglia pathways was observed in PD monkeys. In particular, disturbance in information flow through the "direct pathway" is responsible for akinesia in PD. Abnormal activity in the cerebellum was also observed in PD monkeys. Neurons in the cerebellar dentate nucleus exhibited oscillatory activity with the same frequency as hand shaking. The results suggest that abnormal cerebellar activity is involved in PD tremor.

研究分野：神経生理学

キーワード：大脳基底核 小脳 視床 神経活動 パーキンソン病 マカクサル

## 1. 研究開始当初の背景

大脳基底核と小脳はどちらも、随意運動を行う上で非常に重要な役割を果たしており、変調を来すことによって運動が著しく障害されることが広く知られている。運動の指令は、大脳皮質の一次運動野、補足運動野、運動前野などの運動関連領域から脊髄に送られるが、大脳基底核と小脳もこれらの皮質領域から運動情報の入力を受け、情報処理を行ったあと、視床を介して大脳皮質に情報を戻すループ回路を形成することにより、これらの大脳皮質領域の活動調節に寄与している。したがって、大脳基底核と小脳からの出力がどのように視床と大脳皮質に伝達されるのか、また、大脳基底核 - 視床投射と小脳 - 視床投射が随意運動を行う際にどのような役割を果たすのかを明らかにすることは、随意運動における運動遂行と運動学習の神経機構を理解する上で不可欠であると考えられる。しかしながら、大脳基底核から視床への情報伝達と、小脳から視床への情報伝達がそれぞれ、随意運動を行う際に果たす役割については不明な点が多い。運動開始の合図がなく自発的に運動を開始する際、大脳基底核 - 視床投射と小脳 - 視床投射はどのような役割を果たすのか、また、合図によって開始する際にはどうなのか？ 関節の角度などの内部情報を必要とする運動を行う際、大脳基底核 - 視床投射と小脳 - 視床投射はどのような役割を果たすのか、また、視覚フィードバックがある場合にはどうなのか？ 単純な運動の学習において両者はどのような役割を果たすのか？ など、多くの疑問がある。

## 2. 研究の目的

本研究は、ヒトに近いモデル動物であるニホンザルにおいて神経活動を記録し、(1) 大脳皮質 - 大脳基底核ループと大脳皮質 - 小脳ループにおける情報伝達は、随意運動の制御においてどのような役割を果たすのか、(2) 大脳皮質 - 大脳基底核ループと大脳皮質 - 小脳ループとが、互いの活動にどのような影響を及ぼすのか、という問題について明らかにすることを目的とする。

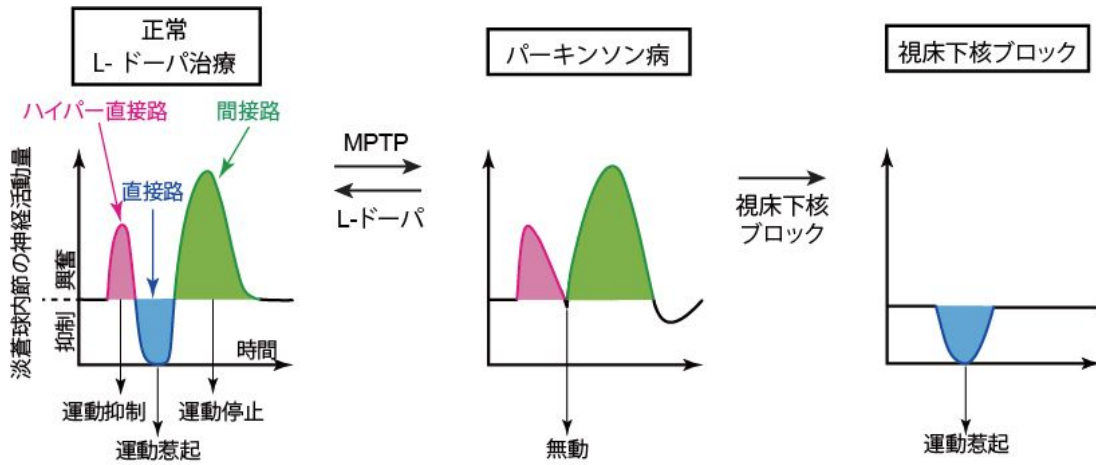
## 3. 研究の方法

ヒトに近いモデル動物であるニホンザルを用い、大脳基底核疾患の1つであり、無動や振戦などの運動障害が生じるパーキンソン病モデルを作製し、大脳基底核および小脳の神経活動を記録した。自発活動に加え、大脳皮質に電気刺激を加えた際の応答様式についても解析を行った。また、ドーパミン補充療法や視床下核の活動ブロックなどの治療を施し、症状の改善と神経活動の変化について、詳細な解析を行った。

## 4. 研究成果

大脳基底核疾患の1つであるパーキンソン病は、中脳のドーパミン神経細胞が変性、脱落することによってドーパミンが枯渇し、大脳基底核の神経活動に異常が生じることにより、運動の開始が困難になる無動や、手足がふるえる振戦などの運動障害が生じる。ドーパミン選択的神経毒を投与することによってモデルサルを作製し、大脳基底核の出力部である淡蒼球内節の神経活動を記録した。淡蒼球内節の自発発火頻度は、正常サルとパーキンソン病サルで違わなかった。大脳皮質運動野に電気刺激を加えて淡蒼球内節の神経細胞の応答様式を調べると、正常サルでは「早い興奮 - 抑制 - 遅い興奮」という3相性の応答が観察され、早い興奮は大脳皮質 - 大脳基底核経路のうちの「ハイパー直接路」を、抑制は「直接路」を、遅い興奮は「間接路」を介して伝達されることがわかっている(図左)。パーキンソン病サルでは抑制が消失し、2相性の興奮が観察されたことから、「直接路」を介する情報伝達が減弱していることがわかった(図中央)。淡蒼球内節はGABA作動性の抑制性神経細胞で構成されており、高頻度で連続的に発火し、投射先である視床の活動を抑制している。正常な状態では、「直接路」を介して一時的に活動が抑制されると、脱抑制によって視床と大脳皮質を興奮させ、運動を起こす(図左)。今回の結果は、「直接路」を介する情報伝達は随意運動の開始に必須であり、パーキンソン病において情報伝達が減弱すると視床を脱抑制することが出来ず、運動の開始が困難になる無動が生じることが示唆された(図中央)。

また、L-DOPAを投与することによって治療を行うと、無動の症状が改善すると同時に、淡蒼球内節の神経細胞における皮質由来の抑制が回復した(図左)。また、視床下核の活動をブロックする治療を行うと、無動の症状が改善すると同時に、淡蒼球内節の神経細胞における皮質由来の早い興奮と遅い興奮が消失し、興奮に埋もれていた抑制が現れた(図右)。これらの結果は、「直接路」を介する情報伝達を回復させることにより、効果的にパーキンソン病の症状を改善できることを示す。今回の結果は、パーキンソン病のより良い治療法の開発にもつながるものであり、社会的意義も大きいと考えられる。



パーキンソン病モデルサルにおいて、小脳出力部である歯状核の神経細胞の活動を記録した。モデルサルが振戦の症状を示すと、歯状核の神経細胞において振戦の周期に一致したオシレーションが観察され、振戦が停止するとオシレーションも消失した。このことから、歯状核の異常な神経活動が振戦の発現に関与していることが示唆された。大脳皮質 - 大脳基底核ループと大脳皮質 - 小脳ループが、互いに直接連絡を持つことが最近報告され話題になっている。大脳基底核で生じた異常が小脳に伝達され、オシレーションが生じた可能性が考えられるが、正確な伝達経路については今後の研究で明らかにしたい。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Hasegawa T, Chiken S, Kobayashi K, Nambu A	4. 巻 13
2. 論文標題 Subthalamic nucleus stabilizes movements by reducing neural spike variability in monkey basal ganglia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 2233
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-022-29750-2	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 Goda N, Hasegawa T, Koketsu D, Chiken S, Kikuta S, Sano H, Kobayashi K, Nambu A, Sadato N, Fukunaga M	4. 巻 3
2. 論文標題 Cerebro-cerebellar interactions in non-human primates examined by optogenetic functional magnetic resonance imaging	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cereb Cortex Commun	6. 最初と最後の頁 tgac022
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/texcom/tgac022	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 Darbin O, Hatanaka N, Takara S, Kaneko N, Chiken S, Naritoku D, Martino A, Nambu A	4. 巻 12
2. 論文標題 Subthalamic nucleus deep brain stimulation driven by primary motor cortex 2 activity in parkinsonian monkeys	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 6496
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-10130-1	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 Chiken S, Takada M, Nambu A	4. 巻 31
2. 論文標題 Altered dynamic information flow through the cortico-basal ganglia pathways mediates Parkinson's disease symptoms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 5363-5380
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/cercor/bhab164	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 Koketsu D, Chiken S, Hisatsune T, Miyachi S, Nambu A	4. 巻 41
2. 論文標題 Elimination of the cortico-subthalamic hyperdirect pathway induces motor hyperactivity in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Neurosci	6. 最初と最後の頁 5502-5510
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.1330-20.2021	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 南部篤、知見聡美、西尾亜希子	4. 巻 39
2. 論文標題 自然科学研究機構生理学研究所 (NIPS)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1203-1207
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 知見聡美、南部 篤	4. 巻 38
2. 論文標題 ジストニアの病態生理：モデルマウスの神経活動から考察する	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annual Review 神経 2021	6. 最初と最後の頁 237-244
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 Wongmassang W, Hasegawa T, Chiken S, Nambu A	4. 巻 53
2. 論文標題 Weakly correlated activity of pallidal neurons in behaving monkeys	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur J Neurosci	6. 最初と最後の頁 2178-2191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ejn.14903	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 Polyakova Z, Chiken S, Hatanaka N, Nambu A	4. 巻 40
2. 論文標題 Cortical control of subthalamic neuronal activity through the hyperdirect and indirect pathways in monkeys	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neurosci	6. 最初と最後の頁 7451-7463
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.0772-20	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 Watanabe H, Sano H, Chiken S, Kobayashi K, Fukata Y, Fukata M, Mushiake H, Nambu A	4. 巻 11
2. 論文標題 Forelimb movements evoked by optogenetic stimulation of the macaque motor cortex	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 3253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-16883-5	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 Dwi Wahyu I, Chiken S, Hasegawa T, Sano H, Nambu A	4. 巻 41
2. 論文標題 Abnormal cortico-basal ganglia neurotransmission in a mouse model of L-DOPA-induced dyskinesia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Neurosci	6. 最初と最後の頁 2668-2683
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.0267-20	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 Sano N, Nakayama Y, Ishida H, Chiken S, Hoshi E, Nambu A, Nishimura Y	4. 巻 164
2. 論文標題 Cerebellar outputs contribute to spontaneous and movement-related activity in the motor cortex of monkeys	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurosci Res	6. 最初と最後の頁 10-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2020.03.010	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 知見 聡美、南部 篤	4. 巻 38
2. 論文標題 パーキンソン病の病態生理	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 823-826
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 南部 篤、知見 聡美	4. 巻 72
2. 論文標題 ネットワーク病としてのパーキンソン病	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain and Nerve	6. 最初と最後の頁 1159-1171
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 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 知見聡美
2. 発表標題 光遺伝学による非ヒト霊長類の脳活動制御と機能的MRIによる計測 (オプト fMRI)
3. 学会等名 第6回ヒト脳イメージング研究会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Chicken S, Nambu A
2. 発表標題 Pathophysiology of Parkinson's disease
3. 学会等名 生理学研究所・CiNet 連携シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 知見聡美、南部篤
2. 発表標題 パーキンソン病の病態生理 - モデルサルの神経活動から考察する
3. 学会等名 第36回日本大脳基底核研究会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 知見聡美、南部篤
2. 発表標題 ジストニアの病態生理 - 小脳と大脳基底核の寄与について考察する
3. 学会等名 第62回日本神経学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Chicken S, Nambu A
2. 発表標題 Altered dynamic information flow through the cortico-basal ganglia pathways is responsible for Parkinson's disease symptoms
3. 学会等名 Sweden BG meeting 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Chicken S, Sano H, Goda N, Watanabe H, Hasegawa T, Koketsu D, Kobayashi K, Kikuta S, Fukata Y, Fukata M, Mushiake H, Sadato N, Fukunaga M, Nambu A
2. 発表標題 Mapping of the macaque brain using optogenetics and fMRI. The 7th CiNet Conference: New horizons in brain mapping
3. 学会等名 The 7th CiNet Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 知見聡美、南部篤
2. 発表標題 Impaired information flow through the cortico-basal ganglia pathways is responsible for Parkinson's disease symptoms
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Chiken S, Sano H, Kobayashi K, Nambu A
2. 発表標題 Optogenetic manipulation of basal ganglia outflow to the thalamocortical system in macaque monkeys
3. 学会等名 FENS FORUM 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 知見聡美、南部篤
2. 発表標題 運動異常症の脳内メカニズム - 小脳と大脳基底核はどのように寄与するのか？
3. 学会等名 第62小児神経学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 知見聡美、南部篤
2. 発表標題 ジストニア症状発現の脳内メカニズム - 大脳基底核と小脳はどのように寄与するのか？
3. 学会等名 第61回日本神経学会 (招待講演)
4. 発表年 2020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		
米国	サウスアラバマ大学		