

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月 6日現在

機関番号：63905

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2009～2012

課題番号：21240039

研究課題名（和文） 大脳基底核から視床・大脳皮質への出力様式

研究課題名（英文） Basal ganglia outputs to the thalamus and cortex

研究代表者

南部 篤（NAMBU ATSUSHI）

生理学研究所・統合生理研究系・教授

研究者番号：80180553

研究成果の概要（和文）：

大脳基底核の出力が視床や大脳皮質にどのような影響を与えるのか、また、それは大脳基底核疾患の病態や治療法とどのように関わっているのかを調べた。淡蒼球内節-視床投射は視床ニューロンに対して、基本的には抑制性に働くが、場合によっては興奮性の影響を与えること、このような興奮性応答が、大脳皮質にまで到達している可能性があることがわかった。また、大脳基底核疾患に対して用いられる淡蒼球-脳深部刺激療法のメカニズムとして、大脳基底核の異常な神経活動が視床に伝達されるのを遮断することが考えられた。

研究成果の概要（英文）：

We have investigated how the outputs from the basal ganglia contribute to the activity in the thalamus and motor cortices, and their relations to the movement disorders and their therapy. Basal ganglia outputs inhibit thalamic activity. However, repetitive pallidal stimulation sometimes induced excitation in the thalamus and cortex. The mechanism of deep brain stimulation targeting the globus pallidus was considered to be the interruption of abnormal information flow from the basal ganglia to the thalamus.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	11,900,000	3,570,000	15,470,000
2010年度	8,300,000	2,490,000	10,790,000
2011年度	8,300,000	2,490,000	10,790,000
2012年度	7,600,000	2,280,000	9,880,000
年度			
総計	36,100,000	10,830,000	46,930,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学、神経・筋肉生理学

キーワード：大脳基底核、視床、大脳皮質、運動野、随意運動、淡蒼球内節、脳深部刺激療法
大脳基底核疾患

1. 研究開始当初の背景

「大脳基底核の機能は？」との問いに対する明快な答えはまだないが、一般的に次のように考えられている。大脳基底核の出力部である淡蒼球内節や黒質網様部は、GABA 作動性の抑制性ニューロンにより構成されており、

高頻度で持続発射をしているので、その投射先である視床ニューロンは常に抑制された状態にある。このとき大脳基底核の入力部である線条体に信号が入り、線条体ニューロンが興奮すると、線条体-淡蒼球内節・黒質網様部投射は抑制性であるので、淡蒼球内節・

黒質網様部ニューロンが抑制される。その結果、ターゲットへの抑制が一時的に取り除かれ、すなわち脱抑制によって視床ニューロンが興奮する。その興奮が大脳皮質に伝わり、運動が引き起こされる。この「脱抑制説」が広く受け入れられてきたが、説明のつかない実験結果や矛盾点が数多く存在する。

一方、大脳皮質には、他の大脳皮質や、とくに小脳-視床投射から様々な運動コマンドが入ってきている。このような入力と大脳基底核からの入力との関係も不明である。また、大脳基底核疾患の際は、大脳基底核の神経活動に異常が生じ、視床を介して大脳皮質に伝達されることにより、様々な症状が発現すると考えられるが、その詳細も不明である。さらに、このような大脳基底核疾患に対して、刺激電極を大脳基底核内に留置し、高頻度連続刺激を行うという脳深部刺激療法 (DBS) が行われているが、その作用機序についても良くわかっていない。

2. 研究の目的

単純な「脱抑制説」に替わり、「大脳基底核は、視床-大脳皮質ループ回路によってコードされている運動から、適切な運動のみを選択する」という新たなモデルを提唱し、その妥当性を検証したい。そのため、淡蒼球内節からの出力が、視床や大脳皮質にどのような影響を与えるのか調べる。また、大脳基底核疾患の際に、淡蒼球-視床-大脳皮質投射がどのように変調を受けるのか、さらに脳深部刺激療法を加えると、どのようになるのかなども検討する。

3. 研究の方法

(1) マカクサルを用い、大脳皮質一次運動野、補足運動野の上肢領域に刺激電極を慢性的に埋めておく。また、淡蒼球内節、小脳核 (中位核、外側核) の運動領域にも刺激電極を留置しておく。その後、視床に記録電極を刺入し、単一ニューロン活動を記録した。大脳皮質刺激に対し逆行性に応答することにより、視床大脳皮質投射ニューロンであることを同定しておく。その後、淡蒼球内節、小脳核を単発刺激あるいは連続刺激し、応答様式を調べた。また、視床に続き、大脳皮質運動野からも記録を行い、視床の反応がどのように大脳皮質に伝達しているのかについても調べた。

(2) (1) で調べたことの解剖学的、生理学的基盤を明らかにするため、麻酔下でラットを用いた実験も行った。大脳皮質で記録を行いながら、大脳基底核からの入力を変化させ、皮質-皮質入力や小脳-視床-皮質入力による大脳皮質ニューロンの興奮性が変わるのか、電気生理学的方法 (傍細胞記録) と組織化学的

方法を組み合わせて調べた。

(3) 大脳基底核疾患やその治療法である脳深部刺激療法との関連を明らかにするため、パーキンソン病モデルサル、遺伝子改変マウスなどの大脳基底核から神経活動記録を行い、正常と比べた。また、淡蒼球内節に高頻度連続刺激を加えた際の、局所の神経活動の記録も行った。

4. 研究成果

(1) 大脳基底核と小脳核からの出力が、視床-大脳皮質投射ニューロンに与える影響

サルの視床から単一ニューロン活動を記録し、大脳皮質運動野の刺激による逆行性応答により、視床-大脳皮質投射ニューロンであることを同定した後に、淡蒼球内節、小脳核を刺激し、このニューロンの自発発射の変化について調べた。これらの視床-大脳皮質投射ニューロンは、覚醒下であるにも拘らず自発発射頻度は低い傾向にあった。淡蒼球内節の単発刺激を行うと、抑制あるいは抑制に続く興奮の応答が記録されたのに対し、小脳核の単発刺激では、興奮とそれに続く抑制が観察された。淡蒼球内節から入力を受ける視床ニューロンは、視床の前方に位置するのに対し、小脳核から入力を受けるものはより後方に存在し、両者から入力を受けるものは殆どなかった。次に、100Hz程度の連続刺激の影響を調べたところ、淡蒼球内節の連続刺激では、抑制ばかりではなく、刺激期間中の興奮、さらには刺激後の大きな興奮なども記録された。また、ムシモルにより淡蒼球内節の活動をブロックすると、視床-大脳皮質投射ニューロンの活動は上昇した。一方、小脳核の連続刺激では、興奮とそれに引き続く抑制が観察された。以上の結果は、小脳核-視床投射は視床ニューロンに対して興奮性に働くのに対し、淡蒼球内節-視床投射は視床ニューロンに対して、基本的には抑制性であるが、場合によっては興奮性の影響を与える可能性も示唆している。

次に視床の投射先である大脳皮質運動野においても記録を行い、大脳基底核と小脳核からの出力が、視床を介して大脳皮質運動野にどのような影響を与えているかについて調べた。その結果、小脳核の単発刺激では、大脳皮質に興奮性応答が観察されたのに対し、淡蒼球内節の単発刺激では殆ど影響がないか、遅い興奮が見られた。次に、100Hz程度の連続刺激の影響を調べたところ、小脳核の連続刺激では早い興奮が見られたのに対し、淡蒼球内節の連続刺激では、遅い興奮性応答が見られることがわかった。これらのことは、淡蒼球内節刺激の際、視床において観察される興奮性応答が、大脳皮質にまで到達していることを示している。

(2) 麻酔下ラットを用いた前頭皮質ニューロン、視床ニューロンの傍細胞記録と免疫組織学的検索

運動系視床には、大脳基底核・小脳コマンDの前頭皮質への伝搬と、前頭皮質との相互結合による振動生成という二つの機能がある。この二つの側面を統一的に理解するために、前頭皮質では運動系視床に投射する錐体細胞を、視床では大脳基底核・小脳入力に関連した各コンパートメントにある視床ニューロンを、局所電場電位と組み合わせる記録し、傍細胞記録・染色、カルビンディン免疫組織化学で同定し、視床・前頭皮質の単一ニューロンの活動と局所電場電位の関係を詳しく調べた。その結果、大脳基底核入力を受け前頭皮質表層へ投射する細胞の中に、徐波脱分極相の開始付近で選択的に発火するものがあることを見いだした。

(3) 大脳基底核疾患のモデル動物を用いた大脳基底核から神経活動記録

ドーパミン神経毒であるMPTPを投与して、パーキンソン病にしたマカクサルの大脳基底核（淡蒼球、視床下核）より単一ニューロン活動を記録すると、正常では観察されないβ帯域の発振やバースト発射が観察された。このような発射活動は、大脳皮質から視床下核への投射と、視床下核-淡蒼球外節との相互連絡によって引き起こされていることがわかった。また、分子生物学的手法により、線条体-淡蒼球外節経路のみを除去したマウス（ハンチントン病初期では同経路が選択的に侵されることから、ハンチントン病のモデル動物と考えることができる。実際、このマウスは運動過多を示す。）から神経活動を記録した。大脳皮質を刺激して大脳基底核の出力部である黒質網様部から記録を行うと、正常の場合に観察される興奮-抑制-興奮の3相性の応答のうち、遅い興奮のみが消失していた。大脳基底核疾患の際、このような大脳基底核の異常な神経シグナルが視床を経て大脳皮質に伝達され、運動障害を引き起こしていると考えられる。

一方、このような大脳基底核疾患に対して大脳基底核を高頻度連続刺激すると、症状を軽減できることがわかっている（脳深部刺激療法）。そのメカニズムを明らかにするため、淡蒼球内節を電気刺激し局所のニューロン活動を記録した。その結果、高頻度連続刺激では局所のGABA濃度が高まり、ニューロン活動が抑制されること、また、大脳皮質刺激で得られる3相性の応答も抑制されることがわかった。これらのことから、脳深部刺激療法のメカニズムとして、局所の神経活動の抑制に加え、その核を通過する神経情報を遮断することが考えられた。

(4) 研究の意義、今後の展望

本研究では、大脳基底核の出力が単なる抑制だけではなく、興奮性に働く場合があることを示した。これまで、大脳基底核は、視床を脱抑制することによって機能していると考えられてきた（「脱抑制説」）が、本結果は、大脳基底核の機能の考え方に大きな変革をもたらす可能性がある。とくに「大脳基底核は、視床-大脳皮質ループ回路によってコードされている運動から、適切な運動のみを選択する」という新たなモデルを支持する結果である。今後は、実際このようなことが生理的条件下でも起きているのか確かめたい。

また、脳深部刺激療法の作用機序として、神経情報の伝達を遮断するという新しい概念を提唱した。これまで脳深部刺激療法は、局所の神経を興奮させているのか、抑制しているのか、長年、論争されてきた。本研究結果は、この論争に明確な終止符を打つものと考えられる。また、本結果から、神経情報を読み取り、それに基づいて深部刺激を行うなどの新たな治療法も考えられ、新規治療法の開発に結びつく可能性がある。さらに、局所刺激に対する応答が淡蒼球内節と外節で異なることを見いだした。これによって淡蒼球内節と外節の鑑別ができ、実際のヒトの定位脳手術の際に利用できると期待される（特許申請済）。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 39 件）

- ① Chicken S, Nambu A (2013) High-frequency pallidal stimulation disrupts information flow through the pallidum by GABAergic inhibition. *J Neurosci* 33: 2268-2280 査読有
- ② Sano H, Chicken S, Hikida T, Kobayashi K, Nambu A (2013) Signals through the striatopallidal indirect pathway stop movements by phasic excitation in the substantia nigra. *J Neurosci* 33: 7583-7594 査読有
- ③ Sotoyama H, Namba H, Chicken S, Nambu A, Nawa H (2013) Exposure to the cytokine EGF leads to abnormal hyperactivity of pallidal GABA neurons: implications for schizophrenia and its modeling. *J Neurochemi* (in press) 査読有
- ④ Inoue KI, Koketsu D, Kato S, Kobayashi K, Nambu A, Takada M (2012) Immunotoxin-mediated tract targeting in the primate brain: selective elimination of the cortico-subthalamic “hyperdirect”

- pathway. PLoS ONE 7(6): e39149 査読有
DOI: 10.1371/journal.pone.0039149
- ⑤ Takahara D, Inoue KI, Hirata Y, Miyachi S, Nambu A, Takada M, Hoshi E (2012) Multisynaptic projections from the ventrolateral prefrontal cortex to the dorsal premotor cortex in macaque: anatomical substrate for conditional visuomotor behavior. *Eur J Neurosci* 36: 3365-3375 査読有
- ⑥ Bepari AK, Sano H, Tamamaki N, Nambu A, Tanaka KF, Takebayashi H (2012) Identification of optogenetically activated striatal medium spiny neurons by Npas4 expression. *PLoS ONE* 7(12): e52783 査読有
DOI: 10.1371/journal.pone.0052783
- ⑦ Ushimaru M, Ueta Y, Kawaguchi Y (2012) Differentiated participation of thalamocortical subnetworks in slow/spindle waves and desynchronization. *J Neurosci* 32: 1730-17463 査読有
- ⑧ Morita K, Morishima M, Sakai K, Kawaguchi Y (2012) Reinforcement learning: computing the temporal difference of values via distinct corticostriatal pathways. *Trends Neurosci* 35: 457-467 査読有
- ⑨ Takara S, Hatanaka N, Takada M, Nambu A (2011) Differential activity patterns of putaminal neurons with inputs from the primary motor cortex and supplementary motor area in behaving monkeys. *J Neurophysiol* 106: 1203-1217 査読有
- ⑩ Tachibana Y, Iwamuro H, Kita H, Takada M, Nambu A (2011) Subthalamo-pallidal interactions underlying parkinsonian neuronal oscillations in the primate basal ganglia. *Eur J Neurosci* 34: 1470-1484 査読有
- ⑪ Nishibayashi H, Ogura M, Kakishita K, Tanaka S, Tachibana Y, Nambu A, Kita K, Itakura T (2011) Cortically evoked responses of human pallidal neurons recorded during stereotactic neurosurgery. *Mov Disord* 26: 469-476 査読有
- ⑫ Saga Y, Hirata Y, Takahara D, Inoue K, Miyachi S, Nambu A, Tanji J, Takada M, Hoshi E (2011) Origins of multisynaptic projections from the basal ganglia to rostrocaudally distinct sectors of the dorsal premotor area in macaques. *Eur J Neurosci* 33: 285-297 査読有
- ⑬ Yumoto N, Lu X, Henry TR, Miyachi S, Nambu A, Fukai T, Takada M (2011) A neural correlate of the processing of multi-second time intervals in primate prefrontal cortex. *PLoS ONE* 6(4): e19168 査読有
DOI: 10.1371/journal.pone.0019168
- ⑭ Nambu A (2011) Somatotopic organization of the primate basal ganglia. *Frontiers in Neuroanatomy* 5: Article 26, 1-9 査読有
DOI: 10.3389/fnana.2011.00026
- ⑮ Nambu A, Chiken S, Shashidharan P, Nishibayashi H, Ogura M, Kakishita K, Tanaka S, Tachibana Y, Kita H, Itakura T (2011) Reduced pallidal output causes dystonia. *Front Syst Neurosci* 5: 89 査読有
DOI: 10.3389/fnsys.2011.00089
- ⑯ Otsuka T, Kawaguchi Y (2011) Cell diversity and connection specificity between callosal projections in the frontal cortex. *J Neurosci* 31: 3862-3870 査読有
- ⑰ Hashimoto M, Takahara D, Hirata Y, Inoue KI, Miyachi S, Nambu A, Tanji J, Takada M, Hoshi E (2010) Motor and non-motor projections from the cerebellum to rostrocaudally distinct sectors of the dorsal premotor cortex in macaques. *Eur J Neurosci* 31:1402-1413. 査読有
- ⑱ Inokawa H, Yamada H, Matsumoto N, Muranishi M, Kimura M (2010) Juxtacellular labeling of tonically active neurons and phasically active neurons in the rat striatum. *Neuroscience* 168: 395-404 査読有
- ⑲ Hatanaka N, Tokuno H, Nambu A, Takada M (2009) Transdural doppler ultrasonography monitors cerebral blood flow changes in relation to motor tasks. *Cereb Cortex* 19: 820-831 査読有
- ⑳ Otsuka T, Kawaguchi Y (2009) Cortical inhibitory cell types differentially form intralaminar and interlaminar subnetworks with excitatory neurons. *J Neurosci* 29 10533-10540 査読有
- [学会発表] (114 件)
- ① Nambu A (2013.3.6) Mechanism of parkinsonian neuronal oscillations in the primate basal ganglia. 11th Triennial meeting of the International Basal Ganglia Society (Eilat, Israel)

- ② Chiken S, Ohta C, Sato A, Sasaoka T, Kurokawa M, Nambu A (2013.3.4-7) Functional role of dopamine D1 and D2 receptors in information processing through the basal ganglia. 11th Triennial meeting of the International Basal Ganglia Society (Eilat, Israel)
- ③ Nambu A, Chiken S (2013.3.4-7) High-frequency pallidal stimulation disrupts information flow through the pallidum by GABAergic inhibition. 11th Triennial meeting of the International Basal Ganglia Society (Eilat, Israel)
- ④ Nambu A (2012.11.29) Physiology and pathophysiology of cortico-basal ganglia loop. 2nd Joint Symposium NIPS and CIN (Tuebingen, Germany)
- ⑤ Sano H, Chiken S, Kobayashi K, Nambu A. (2012.10.15) Striatopallidal neurons attenuate motor activity through the phasic response pattern in the basal ganglia. Neuroscience 2012 (New Orleans, USA)
- ⑥ Nambu A, Chiken S (2012.10.15) Globus pallidus deep brain stimulation disrupts information flow through the pallidum by GABAergic inhibition. Neuroscience 2012 (New Orleans, USA)
- ⑦ Chiken S, Ohta C, Sato A, Sasaoka T, Kurokawa M, Nambu A (2012.10.15) Dopamine D1 and D2 receptors differently modulate information processing through the basal ganglia. Neuroscience 2012 (New Orleans, USA)
- ⑧ 南部 篤 (2012.10.12) 大脳基底核疾患の病態生理から、直接路・間接路理論を再考する。第6回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (京都)
- ⑨ Nambu A, Chiken S (2012.7.18) Deep brain stimulation disrupts information flow through the pallidum by GABAergic inhibition. 8th FENS Forum of Neuroscience (Barcelona, Spain)
- ⑩ 南部 篤 (2012.5.24) 大脳基底核の機能とPDでの異常神経活動。第53回日本神経学会学術大会 シンポジウム「パーキンソン病の病態生理」(東京)
- ⑪ Nambu A, Chiken S, Shashidharan P, Nishibayashi H, Ogura M, Kakishita K, Tanaka S, Tachibana Y, Kita H, Itakura T (2011.5.12) What electrophysiology teaches us about the pathophysiology of dystonia. The International Behavioural and Neural Genetics Society (IBANGS) (Rome, Italy)
- ⑫ Nambu A (2010.12.17) Cortico-basal ganglia loop and movement disorders. 41st NIPS/Sokendai International Symposium. New Frontiers in Brain Science: Towards Systematic Understanding of Human Beings (岡崎)
- ⑬ Nambu A (2010.11.27) Dynamics of the basal ganglia in movement disorders. 5th Congress of FAONS (Lucknow, India)
- ⑭ Nambu A, Takara S, Hatanaka N (2010.11.16) Glutamatergic and GABAergic control of pallidal activity in behaving monkeys. Neuroscience2010 (San Diego, USA)
- ⑮ Nambu A (2010.11.1) Cortical inputs to the subthalamic nucleus. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology (神戸)
- ⑯ Nambu A (2010.9.17) Cortico-basal ganglia loop and movement disorders. The 7th Asia Pacific Symposium on Neural Regeneration (Seoul, Korea)
- ⑰ 南部 篤 (2010.7.16) 臨床に役立つ大脳基底核の解剖と生理。第28回日本神経治療学会 (横浜)
- ⑱ Nambu A (2010.6.23) Reduced pallidal output causes dystonia. 10th Triennial Meeting of the International Basal Ganglia Society (Long Branch, USA)
- ⑲ Nambu A (2010.4.21) Cortico-basal ganglia loop and movement disorders. 20th Annual Meeting, Society for the Neural Control of Movement (Naples, USA)
- ⑳ 南部 篤 (2009.11.18) 大脳基底核と小脳は、どのような情報を大脳皮質に送っているのか? 第39回日本臨床神経生理学学会学術大会シンポジウム「小脳と大脳基底核の接点」(北九州)

〔図書〕 (計9件)

- ① 南部 篤 (2012) モデルマウスの神経活動からジストニアの病態を考える。長谷川一子 (編) ジストニア 2012。中外医学社, pp194-202
- ② Nambu A (2012) Dystonia. Neuroscience in the 21st Century, vol 2. Ed Pfaff DW, Springer, pp1143-1148
- ③ Nambu A (2009) Basal ganglia: physiological circuits. Encyclopedia of Neuroscience, vol 2. Ed Squire LR, Oxford: Academic Press, pp111-117
- ④ Nambu A (2009) Dynamic model of the basal ganglia functions and movement disorders. Systems Biology: The Challenge of Complexity. Eds Nakanish S, Kageyama R, Watababe D, Springer, pp91-97
- ⑤ Nambu A, Hatanaka N, Takara S, Tachibana Y, Takada M (2009)

Information processing in the striatum of behaving monkeys. The Basal Ganglia IX. Eds Groenewegen HJ, Voorn P, Berendse HW, Mulder AB, Cools AR, Springer, pp41-48

- ⑥ 南部 篤 (2009) 大脳皮質と大脳基底核. 標準生理学第7版. 医学書院, pp354-379

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: 脳における電氣的活動取得装置及びその利用

発明者: 南部篤、知見聡美、西村幸男、高良沙幸

権利者: 自然科学研究機構

種類: 特願

番号: 2012-223564

出願年月日: 2012/10/05

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

<http://www.nips.ac.jp/sysnp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

南部 篤 (NAMBU ATSUSHI)

生理学研究所・統合生理研究系・教授

研究者番号: 80180553

(2) 研究分担者

木村 實 (KIMURA MINORU)

玉川大学・脳科学研究所・教授

研究者番号: 40118451

川口 泰雄 (KAWAGUCHI YASUO)

生理学研究所・大脳皮質機能研究系・教授

研究者番号: 40169694

(3) 連携研究者

畑中 伸彦 (HATANAKA NOBUHIKO)

生理学研究所・統合生理研究系・助教

研究者番号: 80296053

知見 聡美 (CHIKEN SATOMI)

生理学研究所・統合生理研究系・助教

研究者番号: 30396262