

## 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24年 5月31日現在

機関番号：32639

研究種目：若手研究（A）

研究期間：2009～2011

課題番号：21680036

研究課題名（和文） 大脳基底核の直接路と間接路における運動情報と報酬予測情報の統合

研究課題名（英文） Integration of motor and reward information in direct and indirect pathways of basal ganglia

研究代表者

磯村 宜和（ISOMURA YOSHIKAZU）

玉川大学・脳科学研究所・教授

研究者番号：00415077

研究成果の概要（和文）： ラットの線条体における運動情報と報酬情報の統合の過程を細胞レベルで調べた。前肢運動を発現中に、線条体の単一神経細胞の発火活動とドーパミンD1受容体の発現を傍細胞記録法により解析した。線条体細胞は、D1発現の有無にかかわらず、運動情報に報酬による正の修飾を受けた。運動野では報酬による修飾はみられなかった。運動系の大脳皮質-基底核ループでは、報酬情報と運動情報の統合にD1受容体の発現が決定因子ではないことが示唆された。

研究成果の概要（英文）： The goal of our study is to elucidate the cellular mechanism of an integration of motor information and reward information in rat striatum. We performed a juxtacellular recording from single striatal neurons which were later stained for dopamine D1 receptors, and a multi-unit recording from many neurons in the motor cortex during forelimb movements. The striatal neurons showed motor-related activity that was positively modulated by reward information irrespective of the expression of D1 receptors. In contrast, only a few neurons showed such modulation in the motor cortex. These results suggest that the expression of dopamine D1 receptors does not determine the integration of motor and reward information in the motor cortex-basal ganglia loop.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	3,900,000	1,170,000	5,070,000
2010年度	3,900,000	1,170,000	5,070,000
2011年度	3,900,000	1,170,000	5,070,000
年度			
年度			
総計	11,700,000	3,510,000	15,210,000

研究分野：神経生理学

科研費の分科・細目：神経科学、神経・筋肉生理学

キーワード：神経科学、脳・神経、生理学

## 1. 研究開始当初の背景

大脳基底核の入力部（線条体）から出力部（淡蒼球内節・黒質網様部）に至る経路には抑制性の直接路と興奮（脱抑制）性の間接路

の2系統の神経経路が並列し、両者の活動バランスを調節しつつ大脳皮質運動野からの運動に関するグルタミン酸作動性の入力情報を伝達することにより運動の発現を制御

していると考えられている。

形態学上、直接路と間接路を形成する線条体の投射細胞はいずれも中型有棘細胞であり、直接路の投射細胞はドーパミンD1受容体を特異的に発現し、間接路の投射細胞はドーパミンD2受容体を特異的に発現する。D1受容体とD2受容体の活性化は細胞の膜電位をそれぞれ脱分極、過分極させるため、線条体内のドーパミン放出は直接路の投射細胞の活動を増加させるとともに間接路の投射細胞の活動を低下させる作用を生じることとなる。

線条体へのドーパミン入力を担う黒質緻密部のドーパミン作動性細胞は特定行動の結果として得られる報酬量を予測して発火活動が増加（報酬予測誤差を符号化）するため、黒質緻密部からの報酬情報の入力は大脳皮質運動野から線条体投射細胞への運動情報の入力をシナプス伝達効率や膜電位の変化という形で修飾すると推察されている。

しかしながら、単一ユニット記録法のように従来の神経生理学的手法では発火活動を記録した細胞の形態や位置を正確に同定することは技術的に不可能であったため、運動情報や報酬情報の入力に対する線条体の直接路と間接路の投射細胞の応答性の違いについては、大脳基底核の働きを理解するうえで重要な鍵となるにも関わらず謎のままであった。

## 2. 研究の目的

本研究では、大脳基底核の拮抗的な並列神経路（直接路・間接路）を形成する2系統の線条体投射細胞において、運動制御に関わる大脳皮質からの入力情報と報酬を予測する黒質からの入力情報がどのように統合されるのかを、運動発現中のラットを対象として慢性傍細胞記録法とマルチユニット記録法を併用して直接観測し、その仕組みを本質的に解明することを目的とした。

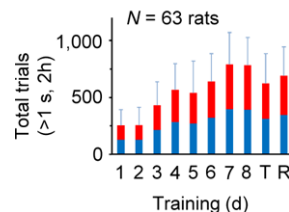
## 3. 研究の方法

線条体の直接路と間接路の投射細胞が大脳皮質由来の運動情報と黒質由来の報酬情報をどのように統合し符号化するのかについて解析することを目指した。動物手術、課題訓練、記録解析、形態観察など本研究の遂行に必要な実験系を確立し、線条体投射細胞の運動・報酬関連活動を記録してサブタイプ（投射路）を同定する実験を本格的に実施した。脳定位固定オペラント訓練装置をもちいて多数のラットに報酬交替性の自発運動課題を効率よく訓練した後に、線条体の背外側部（前肢領域）または吻側部から単一細胞の課題関連活動を傍細胞記録し、脳切片中の記

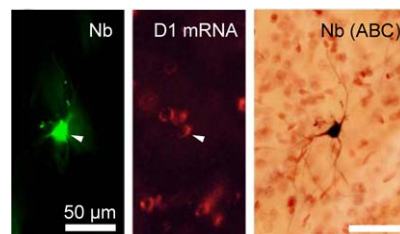
録細胞を可視化するとともにドーパミンD1受容体に対する *in situ* ハイブリダイゼーション（ISH）法およびオピオイド  $\mu$  受容体に対する免疫組織染色（IHC）法を施して細胞サブタイプと存在領域を決定した。さらに、大脳皮質運動野あるいは黒質緻密部からのマルチユニット記録を併用して線条体へ入力する運動情報や報酬情報を特定した。このような実験を多数の被検動物を対象に実行して、線条体背外側部の前肢領域における運動情報と報酬情報の統合機構について追究した。

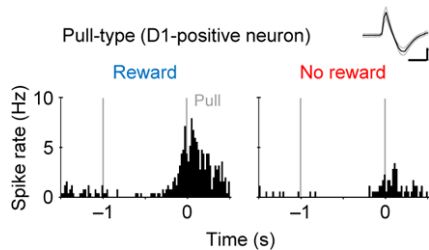
## 4. 研究成果

本研究では、まず、独自開発した運動課題の自動訓練装置（特許出願中）を活用し、脳定位固定状態の覚醒ラットに報酬交替性の前肢自発運動課題を約2週間以内で効率よく学習させることを実現化した。

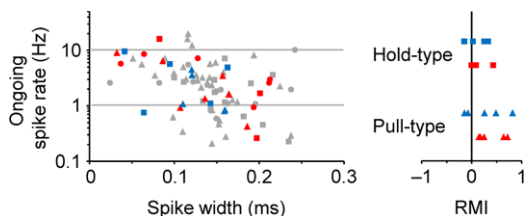


そして、前肢の自発運動を発現中に、線条体背外側部の単一神経細胞の発火活動を傍細胞記録法で観察するとともに、一次運動野に16チャンネルのシリコンプローブを挿入して多数の神経細胞の発火活動もマルチユニット記録法により計測した。傍細胞記録した細胞は、ドーパミンD1受容体のmRNAの発現を *in situ* ハイブリダイゼーション法により検出するとともに、オピオイド  $\mu$  受容体に対する免疫組織染色により線条体のパッチ・マトリックス構造への帰属を判定した。

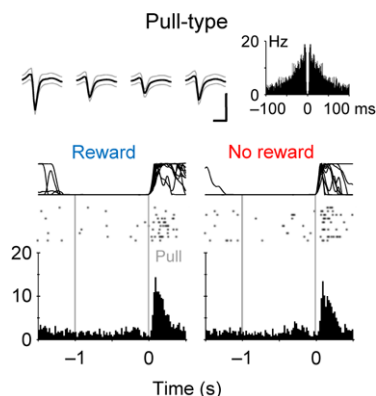




最終的に63頭ものラットに運動訓練を施し、運動および報酬予測・獲得に関連する発火活動を示す25個の線条体細胞を記録し同定した。そのなかには大脳基底核の直接路として黒質網様部などへ投射すると考えられるD1陽性の中型有棘細胞や、間接路として淡蒼球へ投射すると考えられるD1陰性の中型有棘細胞や、高頻度で発火するアセチルコリン作動性と考えられる介在細胞などが含まれていた。



意外にも、D1発現の有無にかかわらず、報酬による運動情報の修飾は正の方向のみであった。一方、同時に記録した運動野のマルチユニット活動の特性も詳細に解析したところ、運動野の浅層、深層ともに報酬により修飾を受ける細胞は非常に少数であった。これらのことより、運動系の大脳皮質-基底核ループでは、報酬情報による運動情報の修飾にはD1受容体の発現の有無が決定因子ではないことが示唆された。



この研究成果は、行動中の動物の脳からの傍細胞記録法を適用して、単一細胞の発火活動とサブタイプを同定するという、国際的にもユニークな発想に基づいて得られたものである。今後は、この研究戦略をさらに発展

させる計画である。

## 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7件)

- ① F.-Tsukamoto Y, Isomura Y et al. (計8名, 2番目) Prototypic seizure activity driven by mature hippocampal fast-spiking interneurons. *J Neurosci* **30**: 13679-13689, 2010 (査読有)  
DOI:10.1523/JNEUROSCI.1523-10.2010
- ② Isomura Y et al. (計5名, 1番目) Microcircuitry coordination of cortical motor information in self-initiation of voluntary movements. *Nat Neurosci* **12**: 1586-1593, 2009 (査読有)  
DOI:10.1038/nn.2431

[学会発表] (計11件)

- ① Isomura Y. Microcircuitry mechanism underlying self-initiation of voluntary movements. *The 5th Neural Microcircuitry Conference*, Tokyo, June 29, 2010
- ② Isomura Y et al. Different functional diversity of excitatory and inhibitory neurons across cortical layers in voluntary movement. *36th International Congress of Physiological Sciences (IUPS)*, Kyoto, July 31, 2009

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: 動物実験装置

発明者: 磯村 宜和

権利者: 学校法人玉川学園

種類: 特許

番号: 特願 2011-139810

出願年月日: 2011年6月23日

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

玉川大学脳科学トレーニングコース 2011.

<http://www.tamagawa.ac.jp/brain/news/110804.html> (玉川大学 2011年6月23-25日)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

磯村 宜和 (ISOMURA YOSHIKAZU)

玉川大学・脳科学研究所・教授

研究者番号：00415077

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし