

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07257

研究課題名（和文）大脳基底核・直接路と間接路から視床への情報伝達様式と運動制御

研究課題名（英文）Signal transduction and motor control regulated through by direct and indirect pathways in the basal ganglia to the thalamus

研究代表者

佐野 裕美 (Sano, Hiromi)

藤田医科大学・精神・神経病態解明センター・准教授

研究者番号：00363755

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：大脳基底核は随意運動の制御に重要な脳領域である。大脳基底核は大脳皮質からの入力を受け、直接路、間接路、ハイパー直接路と呼ばれる経路によって情報を処理し、視床を介して大脳皮質へ再び情報を送る。直接路、間接路が大脳基底核の出力核や視床の活動をどのように調節しているのかを明らかにするため、光遺伝学を用いて直接路と間接路を選択的に興奮させ、そのときの神経活動を出力核や視床で記録した。出力核において、直接路は「抑制」を引き起こし、直接路の側枝を経由した神経伝達が「興奮」を引き起こすことが明らかとなった。また、間接路は出力核で「興奮」を引き起こし、視床で「抑制」を引き起こすことが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

直接路と間接路の神経生理学的な役割の解明は、大脳基底核が制御する正常な随意運動のメカニズムを解明するうえで不可欠であり、随意運動の精密な制御に関して基本的な知見を提供し、脳内の情報処理メカニズム、ネットワークダイナミクスに対する理解が深まる。また、大脳基底核の機能異常に起因するパーキンソン病やハンチントン舞踏病の病態生理学的変化を解明するための、重要な手がかりを提供することもできる。大脳基底核の機能に関する理解が深まることで、運動障害に対する新たな治療法の開発が期待できる。

研究成果の概要（英文）：The basal ganglia (BG) are supposed to control voluntary movements. The BG receive input from the cortex, and process the information through pathways called direct, indirect, and hyperdirect pathways, and send the information back to the cortex through the thalamus. To clarify how the direct and indirect pathways regulate the activity in the substantia nigra pars reticulata (SNr), where is the output nuclei of the BG, and the thalamus, we used optogenetics to induce selective excitation in the direct or indirect pathways and recorded neuronal activity in the SNr and thalamus. In the SNr, the direct pathway induced inhibition, and the collateral of the direct pathway induced excitation. The indirect pathway induced excitation in the SNr and inhibition in the thalamus. These changes in activity will contribute to motor control.

研究分野：神経生理学

キーワード：大脳基底核 線条体 黒質網様部 視床 パーキンソン病

## 1. 研究開始当初の背景

大脳基底核は随意運動の制御に重要な脳領域である。大脳基底核は大脳皮質からの入力を受け、情報を処理し、視床を介して大脳皮質へ再び情報を送るという、大脳皮質-大脳基底核-視床ループを形成している。線条体は大脳基底核を構成する神経核の一つであり、二種類の GABA 作動性投射ニューロンがある。一つは大脳基底核の出力核である黒質網様部へ直接投射する線条体-黒質投射ニューロン（直接路）、もう一つは線条体-淡蒼球外節ニューロンで、淡蒼球外節から視床下核を介して黒質網様部へと投射する（間接路）。1990年に提唱され、今では広く受け入れられている大脳基底核による運動制御のモデルでは、直接路は黒質網様部の神経活動を抑制し、GABA 作動性の黒質網様部が視床を脱抑制することにより運動の開始や促進に、間接路は黒質網様部の神経活動を興奮させ、視床を抑制することにより運動の終了や抑制に作用すると考えられている。しかし、この運動制御のモデルでは、パーキンソン病などの病態生理学的変化を十分に説明することができない。

研究代表者らのこれまでの研究で、大脳皮質運動野を電気刺激すると、黒質網様部で「早い興奮-抑制-遅い興奮」という一過性の三相性の応答が認められることを見いだしている。「抑制」は直接路を介する応答で、「遅い興奮」は間接路を経由する応答であると考えられてきた。しかし、大脳皮質運動野を電気刺激する方法では、直接路と間接路の両方が刺激を受けてしまうため、直接路と間接路のそれぞれの経路が、黒質網様部や視床の活動をどのように調節しているのかを詳細に明らかにすることができない。そこで、光遺伝学を利用して直接路あるいは間接路の線条体-淡蒼球外節ニューロンを選択的に刺激すれば、直接路と間接路が黒質網様部や視床の活動をどのように調節しているのかを明らかにできると着想した。

## 2. 研究の目的

随意運動の制御において、大脳基底核の直接路は黒質網様部の神経活動を抑制し、視床を脱抑制することにより運動の開始や促進に、逆に間接路は黒質網様部の神経活動を興奮させ、視床を抑制することにより運動の終了や抑制に作用すると考えられてきた。しかし、実際の黒質網様部や視床において直接路と間接路からの情報伝達の様式はあまり詳しく分かっていない。そこで、線条体-黒質投射ニューロン（直接路ニューロン）と、線条体-淡蒼球外節投射ニューロン（間接路ニューロン）に光駆動性イオンチャネルであるチャンネルロドプシン（channel rhodopsin-2, ChR2）を発現するマウスを利用して、マウス個体から神経活動を記録し、直接路と間接路を介する情報伝達がどのように黒質網様部や視床の神経活動を制御し、運動を調節しているのか、その運動制御の神経基盤を解明することが本研究の目的である。

## 3. 研究の方法

(1) 直接路ニューロンあるいは間接路ニューロンに ChR2 を発現する遺伝子組み換えマウスを樹立している。このマウスの線条体に記録電極と光ファイバーを接着したオプトロードを刺入し、光照射に応じて線条体-黒質投射ニューロン（直接路ニューロン）、あるいは線条体-淡蒼球外節投射ニューロン（間接路ニューロン）が興奮することを確認した。

(2) 直接路ニューロンあるいは間接路ニューロンに ChR2 を発現する遺伝子組み換えマウスを利用して、直接路ニューロンあるいは間接路ニューロンの興奮に対する応答を、淡蒼球外節と黒質網様部において記録した。大脳基底核の神経活動は麻酔薬の影響を受けやすいことが一般的に知られている。そのため、遺伝子組み換えマウスを覚醒下で無痛に脳定位固定装置に保定し、線条体に光ファイバー、記録電極を淡蒼球外節、あるいは黒質網様部に刺入し、線条体を光刺激したときの応答を淡蒼球外節あるいは黒質網様部で記録した。これまでに記録してきた大脳皮質運動野を電気刺激したときの応答と比較し、直接路あるいは間接路を介する応答を解析した。

(3) 間接路ニューロンに ChR2 を発現する遺伝子組み換えマウスにおいて、大脳皮質運動野に刺激電極を埋め込んだ。このマウスを覚醒下で無痛に脳定位固定装置に保定し、視床に記録電極を刺入して大脳皮質運動野を電気刺激したときの応答を記録した。さらに、このマウスの線条体に光ファイバーを刺入し、線条体を光刺激して間接路を興奮させたときの応答を視床で記録した。電気刺激と光刺激による応答を比較し、間接路を介する応答を解析した。

(4) 薬剤を用いてパーキンソン病モデルマウスを作製し、大脳皮質運動野に刺激電極を埋め込んだ。このマウスの大脳皮質運動野を刺激したときの応答を視床で記録した。正常マウスから記録した視床での応答と比較し、パーキンソン病における神経伝達の変化を解析した。

## 4. 研究成果

(1) 直接路ニューロンあるいは間接路ニューロンに ChR2 を発現する遺伝子組み換えマウスの線条体にオプトロードを刺入し、光を照射しながら神経活動の記録を行った。どちらのマウスにお

いても、光刺激に応じて線条体ニューロンの興奮が認められた。このことから、直接路ニューロン、あるいは間接路ニューロンに特異的な興奮誘導が可能であると考えられた。

(2) 直接路ニューロンに ChR2 を発現する遺伝子組み換えマウスを用いて、線条体に光ファイバー、記録電極を黒質網様部に刺入し、直接路ニューロンの興奮に対する応答を大脳基底核の出力核から記録した。その結果、黒質網様部で「抑制-興奮」という一過性の応答が認められた。これまでの大脳皮質運動野を電気刺激して黒質網様部で応答を記録した実験結果では、「早い興奮-抑制-遅い興奮」の三相性の応答が認められており、「早い興奮」は大脳皮質-視床下核-黒質網様部（ハイパー直接路）、「抑制」は大脳皮質-線条体-黒質網様部（直接路）、「遅い興奮」は大脳皮質-線条体-淡蒼球外節-視床下核-黒質網様部（間接路）を経由する応答であると考えられてきた。実験前の予想では、直接路特異的な興奮誘導によって黒質網様部では「抑制」のみが認められると考えていたことから、「抑制」の後の「興奮」が間接路を経由するものであるのかどうかを確かめるため、光刺激で直接路を興奮させたときの淡蒼球外節での応答を記録した。その結果、淡蒼球外節で「抑制-興奮」という応答が認められた。直接路である線条体-黒質投射ニューロンは側枝が淡蒼球外節に投射していることが解剖学的に示されており、淡蒼球外節における応答は、直接路の側枝を介するものであると考えられた。すなわち、「抑制」は直接路の側枝-淡蒼球外節を介する応答、抑制の後の「興奮」は直接路の側枝-淡蒼球外節-視床下核-淡蒼球外節を経由する応答であると考えられた。

一方、間接路ニューロンに ChR2 を発現する遺伝子組み換えマウスを用いて、線条体に光ファイバー、記録電極を淡蒼球外節、黒質網様部に刺入し、間接路の興奮に対する応答を大脳基底核の出力核で記録した。その結果、淡蒼球外節では「抑制-興奮」、黒質網様部では「興奮」が認められた。淡蒼球外節における「抑制」は、線条体-淡蒼球外節、「興奮」は線条体-淡蒼球外節-視床下核-淡蒼球外節を経由する応答であると考えられた。黒質網様部における「興奮」は、線条体-淡蒼球外節-視床下核-黒質網様部（間接路）を経由する応答であると考えられた。

(3) 視床の前腹側核は大脳基底核の出力核である黒質網様部や淡蒼球内節からの入力を受けると考えられている。そこで、間接路ニューロンに ChR2 を発現する遺伝子組み換えマウスを用いて、大脳皮質運動野に刺激電極を埋め、大脳皮質運動野からの入力に対する応答と、線条体に刺入した光ファイバーから光刺激して、間接路ニューロンの興奮に対する応答を視床の前腹側核から記録した。視床の前腹側核の自発発火頻度は非常に低く（数 Hz）、大脳皮質運動野への電気刺激に対して、「抑制」が認められた。また、間接路ニューロンを光刺激で興奮誘導したときも、「抑制」が認められた。黒質網様部から視床への投射は GABA 作動性ニューロンであることから、視床の前腹側核で認められた「抑制」は、黒質網様部で間接路を経由した「興奮」が引き起こした応答であると考えられた。

(4) 6-hydroxydopamine を内側前脳束に注入し、パーキンソン病モデルマウスを作製した。このマウスの大脳皮質運動野に刺激電極を埋め込み、大脳皮質運動野からの入力に対する応答を視床の前腹側核で記録した。大脳皮質運動野への電気刺激に対して、「抑制」が認められたが、正常マウスから記録した視床での応答と比較したところ、明確な違いは認められなかった。パーキンソン病の病態生理学的変化を解明するためには、今後さらに詳細な解析を継続していく必要があると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Nambu Atsushi, Chiken Satomi, Sano Hiromi, Hatanaka Nobuhiko, Obeso Jose A.	4. 巻 -
2. 論文標題 Dynamic activity model of movement disorders: a unified view to understand their pathophysiology	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Rinsho Shinkeigaku	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） 10.5692/clinicalneuroi.cn-001957	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 Nambu Atsushi, Chiken Satomi, Sano Hiromi, Hatanaka Nobuhiko, Obeso Jose A.	4. 巻 38
2. 論文標題 Dynamic Activity Model of Movement Disorders: The Fundamental Role of the Hyperdirect Pathway	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Movement Disorders	6. 最初と最後の頁 2145 ~ 2150
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/mds.29646	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 Sano Hiromi, Nambu Atsushi	4. 巻 15
2. 論文標題 Behavioral effects of zonisamide on L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease model mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Aging 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） 10.3389/fnagi.2023.1221341	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 Abe Yoshifumi, Yagishita Sho, Sano Hiromi, Sugiura Yuki, Dantsuji Masanori, Suzuki Toru, Mochizuki Ayako, Yoshimaru Daisuke, Hata Junichi, Matsumoto Mami, Taira Shu, Takeuchi Hiroyoshi, Okano Hideyuki, Ohno Nobuhiko, Suematsu Makoto, Inoue Tomio, Nambu Atsushi, Watanabe Masahiko, Tanaka Kenji F.	4. 巻 4
2. 論文標題 Shared GABA transmission pathology in dopamine agonist- and antagonist-induced dyskinesia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Reports Medicine	6. 最初と最後の頁 101208 ~ 101208
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.xcrm.2023.101208	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 Tsuboi Daisuke, Otsuka Takeshi, Shimomura Takushi, Faruk Md Omar, Yamahashi Yukie, Amano Mutsuki, Funahashi Yasuhiro, Kuroda Keisuke, Nishioka Tomoki, Kobayashi Kenta, Sano Hiromi, Nagai Taku, Yamada Kiyofumi, Tzingounis Anastasios V., Nambu Atsushi, Kubo Yoshihiro, Kawaguchi Yasuo, Kaibuchi Kozo	4. 巻 40
2. 論文標題 Dopamine drives neuronal excitability via KCNQ channel phosphorylation for reward behavior	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 111309 ~ 111309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2022.111309	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

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Hiromi Sano, Kenta Kobayashi, Satomi Chiken, Atsushi Nambu, Kozo Kaibuchi
2. 発表標題 Cortico-basal ganglia neural circuit dynamics in mouse models of drug-induced dyskinesia
3. 学会等名 第47回日本神経科学大会、第67回日本神経化学学会大会、第46回日本生物学的精神医学会年会、第8回アジアオセアニア神経科学連合コンgres
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Hiromi Sano
2. 発表標題 Pathophysiological Changes in a Mouse Model of Parkinson's Disease and Novel Therapeutic Approach through Activation of the PKA/Rap1 Cascade
3. 学会等名 International Symposium on Brain Structure and Function (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Hiromi Sano, Kenta Kobayashi, Kozo Kaibuchi
2. 発表標題 Activation of the PKA/Rap1 cascade ameliorates Parkinsonian symptoms
3. 学会等名 Fujita International Symposium on Brain Science 2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐野裕美
2. 発表標題 大脳皮質 - 大脳基底核ループの動作異常と随意運動との関係
3. 学会等名 第53回日本神経精神薬理学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Sano H, Kobayashi K, Chiken S, Nambu A, Kaibuchi K
2. 発表標題 Pathophysiological changes in a mouse model of Parkinson's disease and its amelioration through activation of the PKA/Rap1 cascade
3. 学会等名 第46回日本神経科学大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nambu A, Chiken S, Sano H
2. 発表標題 Neurophysiological method to develop new therapies for Parkinson's disease
3. 学会等名 第46回日本神経科学大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Sano H, Kobayashi K, Kaibuchi K
2. 発表標題 Activation of the PKA/Rap1 cascade ameliorates motor symptoms in a mouse model of Parkinson's disease
3. 学会等名 2022 NIPS research meeting ' 'Multi-disciplinary approach to understand neuronal network architecture to control motor actions' '
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hiromi Sano
2. 発表標題 Pathophysiological changes of the basal ganglia in Parkinson's disease and drug addiction
3. 学会等名 CIN-NIPS-Asia Pacific Systems Neuroscience Symposium 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiromi Sano, Atsushi Nambu
2. 発表標題 The effects of zonisamide, an anti-parkinsonian drug, on L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease model mice
3. 学会等名 第99回日本生理学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐野裕美
2. 発表標題 大脳基底核の回路変動と運動制御との関係
3. 学会等名 大阪大学タンパク質研究所セミナー (招待講演)
4. 発表年 2021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
---------	---------