

## 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 3 日現在

機関番号：63905

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22700420

研究課題名（和文） 大脳基底核出力核における興奮性・抑制性入力機能的作用の解明

研究課題名（英文） Elucidation of the functional role of excitatory and inhibitory inputs in output station of basal ganglia.

研究代表者

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

研究成果の概要（和文）：大脳基底核出力核は線条体からの抑制性、視床下核からの興奮性入力を受けるが、その詳細は未だ不明である。上肢到達運動課題を習得したサルを用いてこの問題に取り組んだ。皮質性入力源を同定した淡蒼球内節ニューロンの活動を記録し、その後グルタミン作動興奮性入力の遮断後の活動変化を記録した。その結果、淡蒼球内節ニューロンでは興奮性・抑制性の相反する入力と同時に作用し、中には抑制性入力が打ち消されて興奮性応答を示すニューロンもいた。視床下核の活動によって大脳基底核出力核の活動は大きく調節されていることが示された。

研究成果の概要（英文）：The activity of the output station of basal ganglia is regulated with the timing and balance of two competitive inputs, i. e. excitatory input from subthalamic nucleus and inhibitory input from striatum. Using macaque monkeys, single unit activity changes during hand reaching task with delay were recorded in internal segment of globus pallidus (GPI). The confirmation of cortical information source were carried out by the multi-synaptic orthodromic response to electrical stimulation of primary motor cortex and supplementary motor area that identified by ICMS. Thereafter, neuropharmacological blocking of excitatory or inhibitory receptor was performed by micro-drug-injection in vicinity of recording neuron. Drugs were Gabazine (GABA<sub>A</sub> receptor antagonist) and cocktail of CPP (NMDA receptor antagonist) and NBQX (AMPA receptor antagonist) and their concentrations were 0.5 - 1 mM. Among 52 GPI recording neurons with receptor blocking, all neurons showed activity changes according to each inputs. Some neurons that its activity increased during movement showed robust inhibitory response after glutamatergic receptor blocking. This result suggest that GPI neurons regulated by not only inhibitory input from striatum but also excitatory subthalamic input.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：統合領域

科研費の分科・細目：脳神経科学・神経・筋肉生理学

キーワード：姿勢・運動制御 大脳基底核

### 1. 研究開始当初の背景

大脳基底核はパーキンソン病などの異常を生じると運動発現に重大な支障をきたす。これまで大脳基底核の運動開始への寄与は大脳皮質の興奮が大脳基底核の入力部である線条体を興奮させ、線条体からの抑制性出力が出力部である淡蒼球内節を抑制し、持続的な視床への抑制を脱抑制することで大脳皮質を再び興奮させ運動が発現すると考えられてきた(図1)。しかし、淡蒼球内節は線条体からの抑制性入力を受けると同時に、拮抗する興奮性入力を視床下核から受ける。また過去の生理学的な研究において、実際に運動中の動物の淡蒼球内節ニューロンの活動は抑制を示すものより興奮性の活動を示すものが多かった。

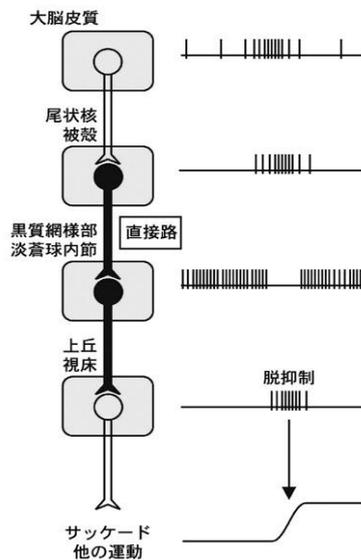


図1 脱抑制による運動発現

### 2. 研究の目的

上記の背景において、興奮性の応答が多い淡蒼球内節ニューロンの存在は大脳基底核の出力が単純な脱抑制による運動発現を担っているだけではない可能性を示唆してい

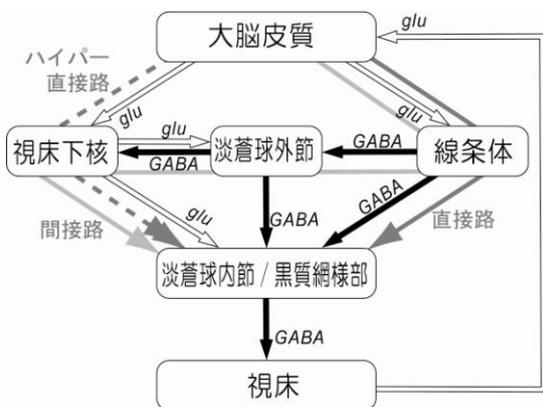
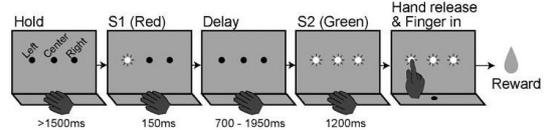


図2 大脳基底核の内部回路

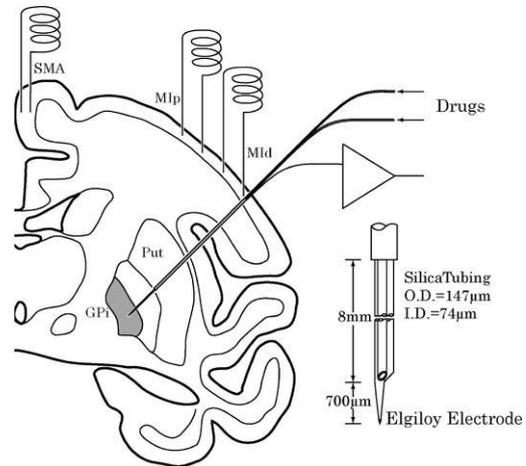
る。そこで、出力部である淡蒼球内節が受ける唯一の興奮性入力である視床下核からの入力(図2)を遮断したり、線条体や淡蒼球外節からの抑制性入力を遮断したりすることで、興奮性・抑制性入力がどのように淡蒼球内節の活動パターンに寄与していたかを調べる。

### 3. 研究の方法

下図のような遅延期間付き上肢到達運動を訓練したニホンザルを用いて、運動課題遂行中の淡蒼球内節ニューロンの活動様式を記録した。



その際に、大脳皮質前頭葉にある、一次運動野(MI pとMI d)や補足運動野上肢領域(SMA)を電気生理学的に同定して刺激電極を設置し、淡蒼球内節における多シナプス性の順行性応答を記録し、皮質性入力源を同定した下図。また、運動課題実行中の活動様式を記録し、コントロールとした。

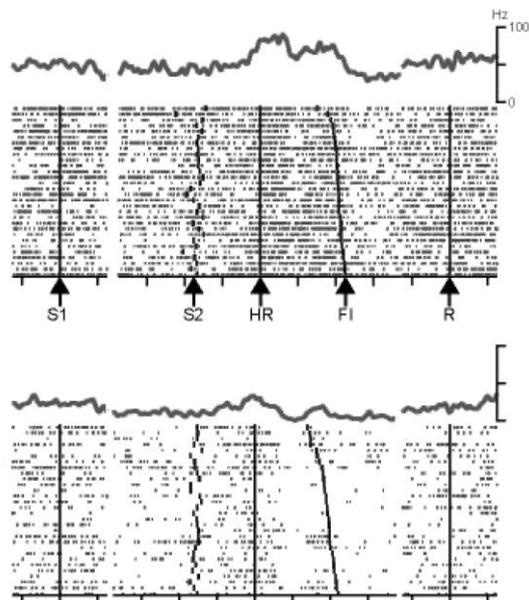


その後、細胞周囲に神経遮断薬の微量注入を行い、上肢の運動に障害を与えず記録細胞だけを入力遮断した状態にして、運動中の活動パターンの変化を記録した。使用した神経遮断薬はGABA<sub>A</sub>レセプターの遮断薬であるGabazine、およびCPP(NMDAレセプターの遮断薬)とNBQX(AMPAレセプターの遮断薬)の混合薬を用いた。濃度はどちらも0.5-1.0 mMで、注入速度は0.02-0.04 µl/min、最終的な注入量は0.2-0.6 µlであった。

### 4. 研究成果

現在52個の淡蒼球内節ニューロンにおいて、神経遮断薬の微量注入の効果を観察した。その結果、ほぼすべての淡蒼球内節ニューロンは興奮性入力を受けており、52個中45個

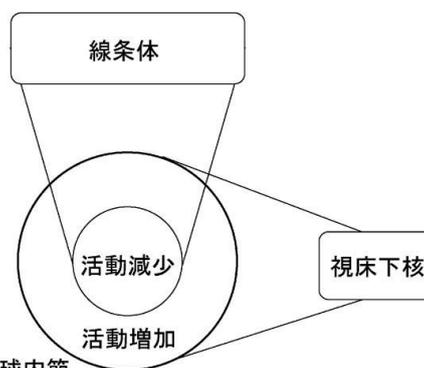
のニューロンにおいて興奮性入力 of 遮断を行い、そのすべてで運動中の淡蒼球内節ニューロンの活動が低下したのを観察した。45 個中 37 個において強い抑制性の応答が観察され、8 個において運動中の活動変化が消え平坦な活動様式を示した。下に例を示す。



上が神経遮断薬によるブロッキングの前 (コントロール) で、下がグルタミン酸作動興奮性入力を遮断した後の活動様式である。左のパネルは運動課題の手がかり刺激が転倒するタイミングでデータを並べ、中央はサルがホームキーから手を話した瞬間で、右のパネルは報酬が出た瞬間でデータを並べている。コントロールでは HR-FI (ホームキーから手を話した瞬間からターゲットに指を入れた瞬間までの間) の運動期間中に大きく活動が増加していたが、グルタミン酸入力の遮断によって、運動中の活動が手がかり刺激提示前のレベルよりも低くなっているのがわかる。

この知見は、大脳基底核の出力部である淡蒼球内節ニューロンの多くが興奮性・抑制性の両者の調節を受けることを示していた、また、興奮性入力遮断後も抑制性の応答が認められないケースでは、線条体からの抑制性入力をもともとなかった可能性がある。

これまでの解剖学的な知見で、線条体は淡蒼球内節にフォーカスを持った狭い投射をするのに対して、視床下核からの投射は広い範囲に終止することが知られている (下図)。



淡蒼球内節における Center-surround 仮説

今回得られた知見は視床下核からの入力が広く入力され、淡蒼球内節ニューロンを興奮させ、視床を介して大脳皮質を抑制し、線条体からの入力が強いニューロンでは、その抑制性入力が視床下核からの興奮を抑えて抑制させ、視床を介して大脳皮質を興奮させ運動発現を容易にする、Center-surround 仮説に合致する。

このように大脳基底核では、脱抑制による運動発現だけでなく、より複雑な処理が行われていることを示唆していた。本成果は現在論文作成中である。

## 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 1 件)

①Takara S, Hatanaka N, Takada M, Nambu A: Differential activity patterns of putamen neurons with inputs from the primary motor cortex and supplementary motor area in behaving monkeys. J Neurophysiol, **106**: 1203-1217, 2011. 査読あり

[学会発表] (計 3 件)

①Hatanaka N, Kaneko N, Takara S, Nambu A: Flavoprotein fluorescence imaging of motor cortical areas in a macaque monkey, 日本神経科学学会大会, 名古屋, 2012 年 9 月 21 日

②畑中伸彦, 金子将也, 高良沙幸, 高田昌彦, 南部篤: 運動課題遂行中のサルにおける淡蒼球ニューロン活動のグルタミン酸および GABA 作動性調節, 日本生理学会大会,

松本, 2012 年 3 月 30 日

③

Hatanaka N, Kaneko N, Takara S, Takada M, Nambu A: Glutamatergic and GABAergic modulation of monkey pallidal neuron activity in relation to motor task, 日本神経科学会大会, 横浜, 2011 年 9 月 15 日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者