

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 12 日現在

機関番号：63905

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25430021

研究課題名(和文) 大脳皮質 - 大脳基底核 視床ループによる運動制御メカニズムの解析

研究課題名(英文) Mechanisms of basal ganglia control of thalamocortical activity

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) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：大脳皮質 - 大脳基底核ループがどのようなメカニズムによって運動を制御するのかを明らかにすることを目的として、覚醒下のサルにおいて、大脳基底核出力部から入力を受け大脳皮質運動野に投射する視床ニューロンから活動を記録した。大脳基底核の運動制御機構としては「脱抑制モデル」広く認められている。しかしながら、本研究の結果から、大脳基底核から視床への運動情報の伝達は、脱抑制ではなく、GABA作動性の抑制に続いて起こるリバウンド興奮によって行われていることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The basal ganglia receive inputs from the cerebral cortices and project back to the original cortices via the thalamus, and control voluntary movements. Thus, for elucidating roles of these structures on voluntary movements, it is crucial to understand how their outputs control thalamocortical activity. We recorded activity of identified thalamocortical neurons projecting to the motor cortices of macaque monkeys, and examined responses to electrical stimulation of the internal segment of the globus pallidus (GPi), output nucleus of the basal ganglia.

During repetitive GPi stimulation at 50 or 100 Hz, each stimulus pulse evoked short-latency inhibition and following excitation. Local injection of gabazine, GABA-A receptor antagonist, in the vicinity of recorded neurons abolished both the inhibition and excitation without significant changes of spontaneous firing. The results suggest that basal ganglia outputs convey information through postinhibitory rebound excitation.

研究分野：神経生理学

キーワード：大脳基底核 視床 運動制御 神経活動

1. 研究開始当初の背景

大脳基底核は、大脳皮質との間で視床を介したループ回路を形成して機能している。大脳基底核が運動制御において極めて重要な役割を果たすことは広く知られているが、大脳皮質 - 大脳基底核 - 視床ループが運動を制御するメカニズムや、運動制御において担う機能についてはよくわかっていない。大脳基底核が運動を制御するメカニズムについては、一般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、高頻度で連続的に発火しているため、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。大脳皮質が興奮すると、その入力により線条体ニューロンが一過性に興奮し、直接路を介して淡蒼球内節・黒質網様部ニューロンが抑制される。その結果、淡蒼球内節・黒質網様部から視床への抑制性入力が一時的に解除され、視床の活動が一時的に増大し、大脳皮質に伝達されて運動が生じるという「脱抑制説」が広く受け入れられている。しかしながら「脱抑制説」は、サケード課題中の黒質網様部 - 上丘投射の活動に基づくものであり、上肢運動中の淡蒼球内節 - 視床投射では検証されていない。上肢の運動「脱抑制」のメカニズムによって制御されているならば、淡蒼球内節をブロックすると視床は抑制から解放されて不随意運動がおこるはずであるが、実際にはたいした症状は示さず、脱抑制説では説明がつかない実験結果がある。

2. 研究の目的

本研究では、逆行性・順行性の神経応答を調べることによって入出力を同定したニューロンの活動を記録することにより、大脳皮質 - 大脳基底核 - 視床ループが運動を制御するメカニズムと、運動制御において果たす役割を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覚醒下のマカクザルにおいて、大脳基底核出力部から入力を受け大脳皮質運動野に投射する視床ニューロンから記録を行った。大脳皮質に投射する視床ニューロンは、大脳皮質の電気刺激に対する逆行性応答によって同定した(図1)。

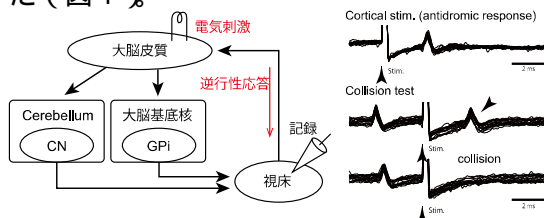


図1. 大脳皮質の電気刺激によって惹起され

た逆行性応答。一定の潜時で生じる活動電位が見られる(右、上段)。Collision testを行い、記録しているスパイクが逆行性応答であることを確認した(右、中段と下段)。

次に、大脳基底核出力部である淡蒼球内節に電気刺激を加え、視床 - 大脳皮質投射ニューロンの応答様式を調べた。また、神経活動を記録しながら、記録しているニューロンの近傍に GABA-A 受容体の拮抗薬の局所投与を行い、応答様式の変化を調べることにより、大脳基底核出力部が視床 - 大脳皮質投射ニューロンの活動を制御するメカニズムを解析した。

4. 研究成果

淡蒼球内節に電気刺激を加え、同定した視床 - 大脳皮質投射ニューロンの応答を観察したところ、単発刺激は単相性の抑制、あるいは抑制とそれに続く興奮という2相性の応答を惹起した。また、50 - 100 Hz の連続刺激を加えると、刺激期間中に強い興奮が生じる例が多く観察された(図2)。

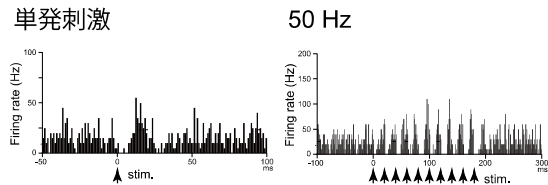
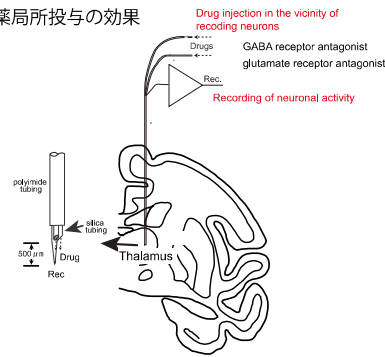


図2. 淡蒼球内節の単発(左)および50 Hz の連続刺激(右)に対する視床ニューロンの応答様式。刺激は、矢印のタイミングで与えている。

また、視床ニューロンの記録を行いながら、記録しているニューロンの近傍に GABA-A 受容体の拮抗薬の局所投与を行った(図3、上)。GABA-A 受容体拮抗薬投与後、淡蒼球内節の刺激で観察された抑制だけでなく、それに続く興奮も消失することがわかった(図3、下)。この結果は、抑制は GABA によるもの、それに続く興奮はリバウンドによるものであることを示唆する。また、GABA-A 受容体拮抗薬投与後、視床 - 大脳皮質投射ニューロンの自発発火頻度は変化しなかった。もしも、上肢の運動に関わる情報が「脱抑制」によって伝達されているならば、淡蒼球内節からの抑制性入力が増断された時、視床ニューロンの発火頻度が増大するはずである。これらの結果から、大脳基底核から視床への運動情報の伝達は、脱抑制によるのではなく、抑制に続くリバウンド興奮によって行われていることが示唆された。

GABA 受容体拮抗薬局所投与の効果



淡蒼球内節刺激に対する視床-大脳皮質投射ニューロンの応答

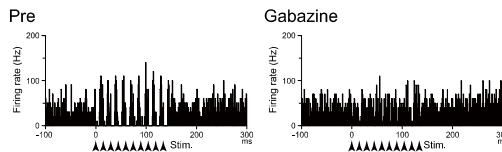


図3 . GABA-A 受容体拮抗薬 gabazine の投与に対する効果。視床に記録ニューロン近傍に薬剤局所投与を行うための電極を刺入して記録を行った(上段)。gabazine を投与する前は、淡蒼球内節への電気刺激中、各刺激パルスに対応する抑制と興奮が視床 - 大脳皮質投射ニューロンで観察された(下段左)。同じニューロンから記録を続けながら近傍に gabazine を投与すると、淡蒼球内節由来の抑制だけでなく興奮も消失した(下段右)。また、この時の自発発火頻度は変化していなかった。

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 6 件)

1. Chicken S, Nambu A (2016) Mechanism of Deep Brain Stimulation: Inhibition, Excitation or Disruption?

Neuroscientist, 22: 313-322. (doi: 10.1177/1073858415581986) 査読あり

2. Chicken S, Sato A, Ohta C, Kurokawa M, Arai S, Maeshima J, Sunayama-Morita T, Sasaoka T, Nambu A (2015) Dopamine D1 receptor-mediated transmission maintains information flow through the cortico-striato-entopeduncular

direct pathway to release movements. *Cerebral Cortex*, 25: 4885-4897. (doi: 10.1093/cercor/bhv209) 査読あり

3. Nambu A, Tachibana Y, Chicken S (2015) Cause of parkinsonian symptoms: Firing rate, firing pattern or dynamic activity changes? *Basal Ganglia*, 5: 1-6, 2015. (doi: 10.1016/j.baga.2014.11.001) 査読あり

4. 南部篤、知見聡美 (2015) DBS のメカニズム. *Clinical neuroscience*, 34: 210-214. 査読なし

5. Horie M, Watanabe K, Bepari AK, Nashimoto JI, Araki K, Sano H, Chicken S, Nambu A, Ono K, Ikenaka K, Kakita A, Yamamura KI, Takebayashi H (2014) Disruption of actin-binding domain-containing Dystonin protein causes dystonia musculorum in mice. *Eur J Neurosci*, 40: 3458-3471. (doi: 10.1111/ejn.1271) 査読あり

6. Chicken S, Nambu A (2014) Disrupting neuronal transmission: Mechanism of DBS? *Front Syst Neurosci* 8, 33: 1-9. (doi:10.3389/fnsys.2014.00033) 査読あり

[学会発表](計 10 件)

1. Chicken S, Nambu A (2016.3.10) Parkinson ' s disease as a network disorder. 第 9 3 回日本生理学会大会シンポジウム「ネットワーク病としての神経・精神疾患」. 札幌コンベンションセンター (北海道・札幌市)

2. Chicken S, Sano H, Kawaguchi Y, Kimura M, Nambu A (2015.11.24) Basal ganglia and cerebellar control of thalamocortical activity. 8th FAPOS Congress. Centra Grand & Bangkok Convention Centre at Centre. Bangkok (Thailand)

3. 知見聡美 (2015.10.16) 大脳基底核は、どのように運動を制御しているのか? 第 9 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres. 品川プリンスホテル(東京都・品川区)

4. 知見聡美、南部篤 (2015.9.19) 大脳基底核による視床 - 大脳皮質投射の制御機構 . 第 5 回名大 - 生理研合同シンポジウム . 生理学研究所 (愛知県・岡崎市)

5. 知見聡美、南部篤 (2015.7.30) パーキンソン病モデルサルにおける大脳皮質 - 大脳基底核回路における情報伝達の異常 . 第 38 回日本神経科学大会 . 神戸国際会議場・展示場 (兵庫県・神戸市)

6. Chicken S, Nambu A (2015.6.25) Pallidal and cerebellar control of thalamocortical activity. 神経オシレーションカンファレンス . 京都大学 (京都府・京都市)

7. 知見聡美 (2014.12.4) 大脳基底核と小脳は、どのように視床 - 大脳皮質投射を制御しているのか。生理研研究会-大脳皮質を中心とした神経コネクストミクスとその動的特性を探る . 岡崎カンファレンスセンター (愛知県・岡崎市)

8. Chicken S, Kawaguchi Y, Kimura M, Nambu A (2014.11.17) Pallidal and cerebellar control of thalamocortical activity. Neuroscience 2014, SfN's 44th annual meeting. Walter E. Washington Convention Center. Washington DC (USA)

9. Chicken S (2014. 9. 13) What does dopamine tell striatal neurons through D1 and D2 receptors? 第 37 回日本神経科学大会シンポジウム「直接路・間接路モデルから 25 年:大脳基底核の包括的理解を目指して」. パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)

10. Chicken S, Nambu A (2014.9.8) Dopamine D1 and D2 receptors differently modulate information processing through the basal

ganglia. NIPS International Workshop and Satellite Symposium of Neuroscience2014. 生理学研究所 (愛知県・岡崎市)

[図書] (計 1 件)

1. Nambu A, Chicken S (2014) Mechanism of DBS: Inhibition, Excitation, or Disruption? "Deep Brain Stimulation for Neurological Disorders" (Ed. Itakura T), Springer, pp. 13-20.

[産業財産権]
出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

[その他]
ホームページ等

6 . 研究組織
(1) 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

(2) 研究分担者 ()
研究者番号 :

(3) 連携研究者 ()
研究者番号 :