

令和 3 年 6 月 5 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K07063

研究課題名(和文) パルプアルブミンおよびアセチルコリンを機軸とした前脳基底核局所回路機構の解析

研究課題名(英文) Analysys of local circuit mechanisms in the basal forebrain in terms of parvalbumin and acetylcholine

研究代表者

初山 俊彦 (Momiya, Toshihiko)

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究者番号：20230055

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：パルプアルブミンを含有するニューロンを含むGABA性の中型有棘ニューロン(medium spiny neurons, MSNs)に光感受性色素を発現させたマウスを用いて、MSNsからアセチルコリン性ニューロンへのGABA性シナプス伝達のパッチクランプ解析を行なった。光誘発性GABA性シナプス電流は、M1ムスカリン受容体を介して抑制され、この抑制は、GABA性シナプス前終末からのGABA遊離を制御するシナプス前抑制であることが示唆された。さらに、GABA遊離を制御するシナプス前M1受容体は、シナプス前終末の内部に存在する、すなわち細胞内M1受容体がかなりの割合を占めることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本課題で焦点を当てた中枢ニューロン・シナプスは、随意運動機能および認知機能を制御する中枢であり、その病的状態であるパーキンソン病およびアルツハイマー病の発症機構に密接に関与している。たとえばパーキンソン患者は65歳以上の1%に存在し、また、アルツハイマー型を含む認知症は高齢化社会における喫緊の課題といえる。本研究成果が上記生理機能の機構および疾患の発症機構解明ひいては新たな治療法の開発につながることを期待したい。

研究成果の概要(英文)：A whole-cell patch-clamp study was carried out to elucidate the GABAergic synaptic transmission from medium-spiny neurons (MSNs) to cholinergic neurons (ChNs), using transgenic mice expressing light-sensitive channel rhodopsin 2. Light-evoked GABAergic inhibitory postsynaptic currents (IPSCs) were inhibited by activation M1 muscarinic acetylcholine receptors. Further analyses suggest that the inhibition is presynaptic origin, and that considerable proportion of the presynaptic M1 receptors regulating GABA release locate on intracellular organelle.

研究分野：神経生理学・神経薬理学

キーワード：大脳基底核 前脳基底核 アセチルコリン パルプアルブミン シナプス伝達 ムスカリン受容体 マウス IPSCs

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

大脳基底核および前脳基底核は、それぞれ運動制御および認知機能を制御する中枢であり、パーキンソン病およびアルツハイマー病等といった、高齢化社会にとって重要な疾患と密接に関連している。しかしながら、これらの脳部位のシナプスレベルにおける伝達制御・修飾機構には不明な点が多い。申請者はこれまでに、これらの部位における興奮性および抑制性シナプス伝達機構および修飾機構の解析を行ってきたが、特定のニューロン間のシナプス伝達に関しては解析が行われていなかった。

2. 研究の目的

以上の背景から本研究課題では、大脳基底核および前脳基底核の GABA 性中型有棘ニューロン (medium spiny neurons, MSNs) 特にその内の相当な割合を占めるパルプアルブミン含有 MSNs、およびアセチルコリン性ニューロン (cholinergic neurons, ChNs) 間のシナプス伝達に焦点を当て、シナプス伝達機構及びムスカリン性アセチルコリン受容体を介する伝達修飾機構を明らかにすることを目的として、マウス脳のスライス標本を用いたパッチクランプ法による電気生理学的解析を行なった。

3. 研究の方法

- 1) MSNs のみに光感受性色素であるチャンネルロドプシン 2 (ChR2) を発現させた遺伝子改変マウス (MSNs-ChR2 マウス) および野生型マウス (WT マウス) 脳から厚さ 300 ミクロンのスライス標本作製した。
- 2) ChNs からホールセル記録を行ない、MSNs にレーザー照射をすることによって、ChNs から GABA 性の抑制性シナプス後電流 (inhibitory postsynaptic currents, IPSCs) を誘発した。これによって、MSNs-ChNs 間の GABA 性シナプス伝達記録を確立した。
- 3) 灌流液中にムスカリン受容体のアゴニスト、アンタゴニスト、カルシウムチャンネルブロッカーを投与して、IPSCs に対する効果を薬理的に検討した。

4. 研究成果

- 1) MSNs に ChR2 を発現させたマウスを用いて、MSNs に光刺激を与えることにより、ChNs から GABA 性 IPSCs を誘発した。これによって、MSNs から ChNs への GABA 性シナプス伝達記録を確立した。光によって誘発した GABA 性 IPSCs は、従来の局所電気生理刺激によって誘発した GABA 性 IPSCs より遅い時間経過を示した。
- 2) IPSCs は、M1 ムスカリン性アセチルコリン受容体を介して抑制された。
- 3) M1 受容体を介する抑制は、GABA 性シナプス前終末からの GABA 遊離を制御するシナプス前抑制であることが示唆された。
- 4) GABA 遊離を制御するシナプス前 M1 受容体は、シナプス前終末の内部に存在する、すなわち細胞内 M1 受容体がかかりの割合を占めることが示唆された。(以上論文 1)

関連する成果

- 5) リガンド依存性のイオンチャンネルを形成する昆虫フェロモン受容体を利用して、標的ニューロンタイプの活性化の誘導が可能であることを実証し、抗不安および抗うつ作用の増強機構解明の基盤を示した。(論文 2)
- 6) でんかんモデルラットの症状発現にダウン症関連遺伝子を介する GABA 性シナプス伝達の異常が関与することを見出した。(論文 3)
- 7) 自閉性障害・知的障害原因遺伝子 Rbfox1 の機能解析、さらに新規 West 症候群原因遺伝子 PHACTR1 の病態形成メカニズムの解析を行い、これらの遺伝子による大脳皮質シナプス伝達の異常を見出した。(論文 4)
- 8) 胎生初期のラット中脳由来神経上皮型幹細胞をまず正常ラットの線条体に移植して、ドナー細胞が宿主に生着して複数種のニューロンおよびグリアに分化すること、そして、宿主ニューロンとシナプス結合を形成することを見出した。次いで、ミニプタの神経上皮型幹細胞をパーキンソン病モデルラットに移植し、生着、分化および機能的な性シナプス形成を示すとともに、行動学的により、パーキンソン病の症状が改善することも明らかにし、異種移植の有効性を示した。(論文 5)

論文

- 1) Suzuki E & Momiyama T (2021) M1 muscarinic acetylcholine receptor-mediated inhibition of GABA release from striatal medium spiny neurons onto cholinergic interneurons. *European Journal of Neuroscience* **53**, 796-813. doi: 10.1111/ejn.15074. Epub 2020 Dec 20.
- 2) Fukabori R, Iguchi Y, Kato S, Takahashi K, Eifuku S, Tsuji S, Hazama A, Uchigashima M, Watanabe M, Mizuma H, Cui Y, Onoe H, Hikishima K, Yasoshima Y, Osanai M, Inagaki R, Fukunaga K, Nishijo T, Momiyama T, Benton R & Kobayashi K. (2020) Enhanced Retrieval of Taste Associative Memory by Chemogenetic Activation of Locus Coeruleus Norepinephrine Neurons. *Journal of Neuroscience* **40**, 8367-8385. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1720-20.2020. Epub 2020 Sep 29.
- 3) Hayase Y, Amano S, Hashizume K, Tominaga T, Miyamoto H, Kanno Y, Ueno-Inoue Y, Inoue T, Yamada M, Ogata S, Balan S, Hayashi K, Miura Y, Tokudome K, Ohno Y, Nishijo T, Momiyama T, Yanagawa Y, Takizawa A, Mashimo T, Serikawa T, Sekine A, Nakagawa E, Takeshita E, Yoshikawa T, Waga C, Inoue K, Goto YI, Nabeshima Y, Ihara N, Yamakawa K, Taya S & Hoshino M. (2020) Down syndrome cell adhesion molecule like-1 (DSCAML1) links the GABA system and seizure susceptibility. *Acta Neuropathologica Communications* **8(1)** 206. Doi: 10.1186/s40478-020-01082-6.
- 4) Hamada N, Ogaya S, Nakashima M, Nishijo T, Sugawara Y, Iwamoto I, Ito H, Maki Y, Shirai K, Baba S, Maruyama K, Saitsu H, Kato M, Matsumoto N, Momiyama T & Nagata KI. (2018) De novo PHACTR1 mutations in West syndrome and their pathophysiological effects. *Brain* **41**, 3098-3114. doi: 10.1093/brain/awy246.
- 5) Mine Y, Momiyama T, Hayashi T & Kawase T. (2018) Grafted Miniature-Swine Neural Stem Cells of Early Embryonic Mesencephalic Neuroepithelial Origin can Repair the Damaged Neural Circuitry of Parkinson's Disease Model Rats. *Neuroscience* **386**, 51-67, doi: 10.1016/j.neuroscience.2018.06.007. Epub 2018 Jun 20.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Hamada N, Ogaya S, Nakashima M, Nishijo T, Sugawara Y, Iwamoto I, Ito H, Maki Y, Shirai K, Baba S, Maruyama K, Saito H, Kato M, Matsumoto N, Momiyama T & Nagata KI.	4. 巻 141
2. 論文標題 De novo PHACTR1 mutations in West syndrome and their pathophysiological effects.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 3098-3114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awy246.	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
1. 著者名 Mine Y, Momiyama T, Hayashi T & Kawase T.	4. 巻 386
2. 論文標題 Grafted Miniature-Swine Neural Stem Cells of Early Embryonic Mesencephalic Neuroepithelial Origin can Repair the Damaged Neural Circuitry of Parkinson's Disease Model Rats.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 51-67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2018.06.007.	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
1. 著者名 Momiyama T & Nishijo T	4. 巻 42
2. 論文標題 Dopamine and serotonin-induced modulation of GABAergic and glutamatergic transmission in the striatum and basal forebrain	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroanatomy	6. 最初と最後の頁 11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmana.2017.00042	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
1. 著者名 Fukabori R, Iguchi Y, Kato S, Takahashi K, Eifuku S, Tsuji S, Hazama A, Uchigashima M, Watanabe M, Mizuma H, Cui Y, Onoe H, Hikishima K, Yasoshima Y, Osanai M, Inagaki R, Fukunaga K, Nishijo T, Momiyama T, Benton R & Kobayashi K.	4. 巻 40
2. 論文標題 Enhanced Retrieval of Taste Associative Memory by Chemogenetic Activation of Locus Coeruleus Norepinephrine Neurons.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 8367-8385
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.1720-20.2020.Epub 2020 Sep 29.	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

1. 著者名 Hayase Y, Amano S, Hashizume K, Tominaga T, Miyamoto H, Kanno Y, Ueno-Inoue Y, Inoue T, Yamada M, Ogata S, Balan S, Hayashi K, Miura Y, Tokudome K, Ohno Y, Nishijo T, Momiyama T et al.	4. 巻 8
2. 論文標題 Down syndrome cell adhesion molecule like-1 (DSCAML1) links the GABA system and seizure susceptibility.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica Communications	6. 最初と最後の頁 206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40478-020-01082-6.	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

1. 著者名 Suzuki E & Momiyama T	4. 巻 53
2. 論文標題 M1 muscarinic acetylcholine receptor-mediated inhibition of GABA release from striatal medium spiny neurons onto cholinergic interneurons.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 796-813
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ejn.15074. Epub 2020 Dec 20.	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計19件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 鈴木江津子、初山俊彦
2. 発表標題 線条体中型有棘神経からコリン作動性介在ニューロンへのGABA遊離はM1アセチルコリン受容体によりシナプス前性に抑制される
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木江津子、初山俊彦
2. 発表標題 M1ムスカリン受容体による線条体中型有棘細胞からコリン作動性介在ニューロンへのGABA放出抑制
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 初山俊彦。鈴木江津子
2. 発表標題 線条体中型有棘細胞からコリン作動性介在ニューロンへのGABA放出のM1ムスカリン受容体によるシナプス前抑制
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nishijo T & Momiyama T
2. 発表標題 Both 5-HT1A and 5-HT1B receptoe-mediated inhibition of glutamatergic transmission onto cholinergic neuron in basal forebrain
3. 学会等名 WCP2018 Kyoto (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Suzuki E & Momiyama T
2. 発表標題 Presynaptic modulation of GABAergic transmission onto striatal cholinergic interneuron by M1 acetylcholine receptor activation
3. 学会等名 WCP2018 Kyoto (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Suzuki E & Momiyama T
2. 発表標題 Presynaptic modulation of GABAergic transmission onto striatal cholinergic interneurons by M1 muscarinic receptor activation
3. 学会等名 11th FENS Forum of Neuroscience (Berlin) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nishijo T & Momiyama T
2. 発表標題 Serotonin-induced bP/Q-type calcium channel-dependent inhibition of excitatory transmission onto basal forebrain cholinergic neurons
3. 学会等名 11th FENS Forum of Neuroscience (Berlin) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nishijo T & Momiyama T
2. 発表標題 Modulation of glutamatergic transmission onto basal forebrain cholinergic neurons by serotonin
3. 学会等名 Neuroscience 2018 (Kobe)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Suzuki E & Momiyama T
2. 発表標題 M1 muscarinic receptors presynaptically inhibit GABAergic transmission from striatal medium spiny neurons onto cholinergic interneurons
3. 学会等名 Neuroscience 2018 (Kobe)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西條琢真、初山俊彦
2. 発表標題 5-HTによる前脳基底核コリン作動性ニューロンへの興奮性伝達に対するCav2.1依存的な抑制
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会 (大阪)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Momiya T & Nishijo T
2. 発表標題 M1 receptor-mediated presynaptic inhibition of IPSCs in basal forebrain cholinergic neurons
3. 学会等名 9th FAOPS Congress (Kobe) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nishijo T & Momiya T
2. 発表標題 5-HT-induced inhibition of excitatory transmission onto basal forebrain cholinergic neurons
3. 学会等名 9th FAOPS Congress (Kobe) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Suzuki E & Momiya T
2. 発表標題 Postsynaptic G-protein cascade is not required for the inhibitory cholinergic modulation of GABAergic transmission onto striatal cholinergic interneurons.
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nishijo T & Momiya T
2. 発表標題 Serotonin-induced pre- and postsynaptic inhibition of glutamatergic transmission onto basal forebrain cholinergic neurons.
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Suzuki E & Momiyama T
2. 発表標題 M1 receptor-mediated presynaptic inhibition of GABAergic transmission from striatal medium spiny neurons onto cholinergic interneurons.
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Suzuki E & Momiyama T
2. 発表標題 Presynaptic inhibition of GABA release from striatal medium spiny neurons onto cholinergic interneurons in young-adult mice.
3. 学会等名 第94 回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Suzuki E & Momiyama T
2. 発表標題 Inhibition of GABA release from striatal medium spiny neurons onto cholinergic interneurons by presynaptic M1 receptor activation.
3. 学会等名 第43 回日本神経科学学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Momiyama T & Suzuki E
2. 発表標題 Inhibition of GABA release from striatal medium spiny neurons onto cholinergic interneurons by presynaptic muscarine receptor activation in adult mice
3. 学会等名 12th FENS 2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Momiya T, Nishijo T & Suzuki E
2. 発表標題 5-HT1A and 5-HT1B receptor-mediated inhibition of glutamatergic synaptic transmission onto rat basal forebrain cholinergic neurones.
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会第98回日本生理学会大会 合同大会
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