

平成21年 6月 5日現在

研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18300135
 研究課題名（和文） 大脳皮質-大脳基底核ループによる動的運動制御機構の解明
 研究課題名（英文） Dynamic functions of cortico-basal ganglia loop
 研究代表者
 南部 篤（NAMBU ATSUSHI）
 生理学研究所・統合生理研究系・教授
 研究者番号：80180553

研究成果の概要：

（1）正常な大脳基底核の機能に関する研究

線条体、淡蒼球外節・内節の活動を、覚醒下、課題遂行中のサルから記録し、大脳皮質刺激に対する応答や運動との相関を調べた。また、局所に薬剤を注入することにより、これらの神経活動が引き起こされるメカニズムについて検討した。

（2）大脳基底核疾患の病態に関する研究

MPTPを投与して作製したパーキンソン病モデルサルや、ヒト全身性ジストニアの原因遺伝子であるDYT1遺伝子を組み込んだジストニアモデルマウス、さらにはステレオ手術時に大脳基底核疾患患者などから大脳基底核の神経活動を記録することにより、これら大脳基底核疾患の病態について検討した。

その結果、ハイパー直接路・直接路・間接路が順にダイナミックに働くことにより、不必要な運動が抑制され、必要な運動のみが正確なタイミングで引き起こされるというモデルが妥当であり、これによってある程度、大脳基底核疾患の病態を説明できることが示された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	7,800,000	2,340,000	10,140,000
2007年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
2008年度	2,900,000	870,000	3,770,000
年度			
年度			
総計	15,000,000	4,500,000	19,500,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経・筋肉生理学

キーワード：大脳基底核、線条体、淡蒼球、随意運動、大脳基底核疾患

1. 研究開始当初の背景

大脳基底核は大脳皮質との間でループ回路を形成し、運動の発現や制御に関与していると考えられている。大脳皮質運動野や小脳

に比べて研究が遅れていたが、この10年、大脳基底核を巡る線維連絡や機能について多くのことがわかってきた。なかでも視床下核が、以前考えられていたよりも重要な役割

を担っているという認識にかわりつつある。しかし、大脳基底核の機能について、例えば運動のどのような局面をコントロールしているのかなど、解明すべきことが多く残されている。また、大脳基底核疾患の治療法の一つとして、脳深部刺激療法 (DBS) が行われるようになってきた。しかし、淡蒼球内節や視床下核に高頻度刺激を加えると、なぜ症状が改善するのかという治療メカニズムについては、不明な点が多い。

2. 研究の目的

私たちは、これまでサルを用い、神経生理学的手法と神経解剖学的手法を組み合わせ、大脳基底核の線維連絡の詳細や投射様式を検索してきた。その結果、①視床下核も大脳皮質から入力を受けており、線条体と並んで大脳基底核の入力部と考えられること、②従来言われている直接路 (線条体ニューロンが淡蒼球内節に単シナプス性に投射する経路)、間接路 (線条体ニューロンが淡蒼球外節と視床下核を経由して多シナプス性に淡蒼球内節に至る経路) に加えて、大脳皮質-視床下核-淡蒼球路 (ハイパー直接路) という経路が存在すること、③さらに、ハイパー直接路・直接路・間接路が順にダイナミックに働くことにより、不必要な運動が抑制され、必要な運動のみが正確なタイミングで引き起こされると考えられること、などが明らかとなった。このモデルによれば、大脳基底核の正常な機能ばかりでなく大脳基底核疾患の病態、さらには定位脳手術による大脳基底核疾患の治療メカニズムも統一的に理解することが可能である。しかし、このモデルは刺激実験によって得られたものであり、生理的条件下でも成り立っているのかは疑問である。本研究の目的は、このモデルの妥当性を検証し、さらに大脳基底核疾患の病態も説明することが可能か検討することにある。

3. 研究の方法

(1) 正常な大脳基底核の機能に関する研究

サルに上肢を使った遅延期間付きの到達運動課題を訓練しておく。訓練が完成後、一次運動野上肢領域 (MI)、補足運動野上肢領域 (SMA) を電気生理学的に同定し、刺激電極を設置する。回復後、薬物注入と記録が同時に行える電極を、線条体、淡蒼球外節・内節に刺入し、これらのニューロンから記録を行う。その後、大脳皮質刺激に対する応答や、運動課題との相関を調べる。また、局所に NBQX (AMPA/kainate 受容体の拮抗薬)、CPP (NMDA 受容体の拮抗薬)、gabazine (GABA_A 受容体の拮抗薬)などを微量注入し、神経活動の変化を調べる。

(2) 大脳基底核疾患の病態に関する研究

パーキンソン病の病態を調べるため、MPTP

を投与して作成したパーキンソン病モデルサルの視床下核、淡蒼球外節・内節から記録を行う。ジストニアの病態を調べるため、ヒト全身性ジストニアの原因遺伝子である DYT1 遺伝子を組み込んだジストニアモデルマウスの淡蒼球外節・内節から記録を行う。また、ヒトのジストニア患者の淡蒼球外節・内節から記録を行い、モデル動物で得られた結論がヒトにも当てはまるのか検討する。

4. 研究成果

(1) 正常な大脳基底核の機能に関する研究

サルに上肢を用いた到達運動をさせ、線条体投射ニューロンから記録を行いながら、gabazine を局所に微量注入する実験を行った。その結果、大脳皮質刺激に対する応答性が亢進するとともに、課題の各イベントに対する活動の特異性が失われた。これらの結果は、線条体の介在ニューロンは、投射ニューロンの活動性を微妙に調節していることを示している。

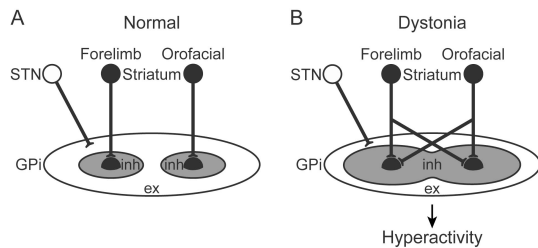
同様にサルの淡蒼球外節・内節から記録を行ったところ、①大脳皮質刺激に対して、淡蒼球ニューロンは早い興奮、抑制、遅い興奮の3相性のパターンで応じる。課題との関連を調べると、遅延期間に応じるものや、運動そのものに応じるものなどがあつた。また、反応のパターンとしては、抑制されるものもあつたが、多くは興奮性応答を示した。②記録している局所に NBQX と CPP の混合液を微量注入したところ、大脳皮質刺激による早い興奮と遅い興奮は減少した。それに伴って、運動時の興奮性応答も減少する傾向にあり、なかには抑制性反応に転じるものもあつた。③さらに gabazine を注入すると、大脳皮質刺激による抑制が減弱し、それに伴って、運動遂行時の反応も殆ど消失した。以上の実験結果は、淡蒼球での興奮性応答は、視床下核からのグルタミン酸入力によるものが大きいこと、また、主な入力としては、視床下核に加えて、線条体からの GABA 性入力であることがわかつた。

(2) 大脳基底核疾患の病態に関する研究

MPTP を投与して作成したパーキンソン病モデルサルの視床下核、淡蒼球外節・内節から記録を行うと、正常な場合には殆ど観察されないバースト発射や発振活動を示すものが、多く見つかる。この成因を調べるため、大脳基底核の様々な領域から記録しながら、その局所に NBQX、CPP、gabazine を微量注入した。その結果、このような異常活動には、大脳皮質から視床下核への入力と、視床下核-淡蒼球外節の相互連絡が重要な役割を果たしていることがわかつた。

ジストニアの病態を調べるため、DYT1ジストニアモデルマウスの解析を行った。本マウスは、持続的に回転運動をするなど行動が亢

進している。筋電図を記録してみると、主動筋と拮抗筋の共収縮、持続的収縮などジストニアに特徴的な異常な筋活動を示した。覚醒下で大脳基底核から神経活動を記録すると、淡蒼球外節と内節において、バースト発射やポーズ（休止期間）を伴う発射頻度の減少が見られた。大脳皮質運動野を刺激すると、淡蒼球外節・内節において、正常例においては観察されない早い興奮とそれに引き続く長い抑制という応答が観察された。また、大脳皮質運動野の上肢領域と口腔顔面領域を刺激し応答を記録することにより体部位局在を調べたところ、淡蒼球外節・内節の体部位局在が乱れていた。以上の結果からジストニアの病態について考えてみると、大脳皮質からの入力によって、淡蒼球内節に生じる長く続く抑制が、視床・大脳皮質を脱抑制することによって、不随意運動が起こっていると解釈できる（下図参照）。また、体部位局在が乱れていることから、ひとつの体部位の運動を意図した場合、他の体部位の視床・大脳皮質にも興奮が広がるのが予想され、これはヒトジストニア患者で見られる筋電図のオーバーフロー現象に相当すると考えられる。



また、ジストニア患者の定位脳手術の機会を利用して、大脳基底核から記録を行った。ヒトにおいても、淡蒼球外節・内節の活動性減少、皮質由来の抑制の増大などの所見が得られた。

以上をまとめると、ハイパー直接路・直接路・間接路が順にダイナミックに働くことにより、不必要な運動が抑制され、必要な運動のみが正確なタイミングで引き起こされるというモデルが妥当であり、これによってある程度、大脳基底核疾患の病態を説明できることが示された。今後、定位脳手術などの治療メカニズムも同様に説明できるのか、検証したい。

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10件)

- ① Hatanaka N, Tokuno H, Nambu A, Takada M (2009) Transdural doppler ultrasonography monitors cerebral blood flow changes in relation to

motor tasks. Cereb Cortex 19: 820-831 (査読有)

- ② 南部篤 (2009) 直接路・間接路・ハイパー直接路の機能. Brain and Nerve 61: 360-372 (査読無)
- ③ Chiken S, Shashidharan P, Nambu A (2008) Cortically evoked long-lasting inhibition of pallidal neurons in a transgenic mouse model of dystonia. J Neurosci 28: 13967-13977 (査読有)
- ④ Tachibana Y, Kita H, Chiken S, Takada M, Nambu A (2008) Motor cortical control of internal pallidal activity through glutamatergic and GABAergic inputs in awake monkeys. Eur J Neurosci 27: 238-253 (査読有)
- ⑤ Nambu A (2008) Seven problems on the basal ganglia. Curr Opin Neurobiol 18: 595-604 (査読有)
- ⑥ Kita H, Chiken S, Tachibana Y, Nambu A (2007) Serotonin modulates pallidal neuronal activity in the awake monkey. J Neurosci 27: 75-83 (査読有)
- ⑦ Lu X, Miyachi S, Ito Y, Nambu A, Takada M (2007) Topographic distribution of output neurons in cerebellar nuclei and cortex to somatotopic map of primary motor cortex. Eur J Neurosci 25: 2374-2382 (査読有)
- ⑧ Kanamatsua T, Otsuki T, Tokuno H, Nambu A, Takada M, Okamoto K, Watanabe H, Umeda M, Tsukada Y (2007) Changes in the rates of the tricarboxylic acid (TCA) cycle and glutamine synthesis in the monkey brain with hemiparkinsonism induced by intracarotid infusion of 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP): Studies by non-invasive ¹³C-magnetic resonance spectroscopy. Brain Res 1181: 142-148 (査読有)
- ⑨ Kita H, Chiken S, Tachibana Y, Nambu A (2006) Origins of GABA_A and GABA_B receptor mediated responses of globus pallidus induced after stimulation of the putamen in the monkey. J Neurosci 26: 6554-6562 (査読有)
- ⑩ Miyachi S, Lu X, Imanishi M, Sawada K, Nambu A, Takada M (2006) Somatotopically arranged inputs from putamen and subthalamic nucleus to primary motor cortex. Neurosci Res 56: 300-308 (査読有)

[学会発表] (計55件)

- ① 岩室宏一、齊藤延人、南部篤 (2009. 1. 24)

- サル の 視 床 下 核 ニューロンの kinesthetic responses. 第 48 回日本定 位・機能神経外科学会 (東京)
- ② 南部篤 (2008. 11. 9) 大脳基底核の謎. 第 3 9 回中部化学関係学協会支部連合秋 季大会 (名古屋)
- ③ 太田力、知見聡美、笹岡俊邦、勝木元也、 黒川信、南部篤 (2008. 7. 26) ドーパ ミン D2 受容体ノックアウトマウスに おける大脳基底核ニューロンの異常な 活動様式. 平成 20 年度 日本動物学会中 部支部大会 (富山)
- ④ 高良沙幸、畑中伸彦、高田昌彦、南部篤 (2008. 7. 11) サル線条体介在ニューロ ンの活動様式. 第 31 回日本神経科学大 会 (東京)
- ⑤ 岩室宏一、橘吉寿、齊藤延人、南部篤 (2008. 7. 11) サルの淡蒼球における大 脳皮質運動領野からの視床下核を介し た投射様式. 第 31 回日本神経科学大会 (東京)
- ⑥ 南部篤、橘吉寿、喜多均、西林宏起、小 倉光博、板倉徹 (2008. 7. 10) ステレ オ手術時に記録されたヒト淡蒼球の神 経活動. 第 31 回日本神経科学大会 (東 京)
- ⑦ 高原大輔、星英司、宮地重弘、井上謙一、 南部篤、高田昌彦 (2008. 7. 9) 前頭前 野腹側部から運動前野背側部への経シ ナプス投射. 第 31 回日本神経科学大会 (東京)
- ⑧ 知見聡美、Pullanipally Shashidharan、 南部篤 (2008. 7. 9) 全身性ジストニア モデルマウスにおける淡蒼球ニューロ ンの異常な活動様式と大脳皮質刺激に 対する応答様式. 第 31 回日本神経科学 大会 (東京)
- ⑨ 瀬瀬大輔、知見聡美、宮地重弘、三上章 允、南部篤 (2008. 7. 9) 運動皮質-視 床下核投射の機能の解明. 第 31 回日本 神経科学大会 (東京)
- ⑩ Nambu A (2008. 7. 7) Cortico-basal ganglia loop and movement disorders. Riken BSI Symposium. Cutting Edge of Neural Circuit Study (Wako)
- ⑪ Nambu A (2008. 6. 30) Dynamic model of the basal ganglia functions and movement disorders. 上原記念生命科学 財団シンポジウム 2008 Systems Biology: The Challenge of Complexity (Tokyo)
- ⑫ 岩室宏一、橘吉寿、齊藤延人、南部篤 (2008. 3. 27) サルの淡蒼球における大 脳皮質運動領野からの視床下核を介し た投射様式. 第 85 回日本生理学大会 (東 京)
- ⑬ 南部篤 (2007. 12. 18) 大脳基底核の構造 と機能. 第 15 回神経科学の基礎と臨床 (大阪)
- ⑭ Lu X, Miyachi S, Ito Y, Nambu A, Kitazawa S, Takada M (2007. 11. 7) Arrangement of cerebellar interpositus nucleus neurons projecting multisynaptically to primary motor cortex vs prefrontal cortex. Neuroscience 2007 (San Diego, USA)
- ⑮ Yumoto N, Lu X, Miyachi S, Nambu A, Fukai T, Takada M (2007. 11. 6) Effect of prefrontal cortex inactivation on reproduction of memorized time. Neuroscience 2007 (San Diego, USA)
- ⑯ Takahara D, Hoshi E, Hirata Y, Inoue K, Miyachi S, Nambu A, Takada M (2007. 11. 5) A neuronal pathway for conditional motor behavior: organization of multisynaptic input to dorsal premotor cortex from inferior temporal cortex in macaque monkeys. Neuroscience 2007 (San Diego, USA)
- ⑰ 南部篤 (2007. 10. 5) 大脳皮質は基底核 から何を受け、基底核に何をしている か? 第 1 回 Movement Disorder Society, Japan 学術集会 (東京)
- ⑱ 岩室宏一、橘吉寿、齊藤延人、南部篤 (2007. 9. 11) サルの淡蒼球における大 脳皮質運動領野からの視床下核を介し た投射様式. 第 30 回日本神経科学大会 (横浜)
- ⑲ 高良沙幸、畑中伸彦、高田昌彦、南部篤 (2007. 9. 11) 運動野から入力を受ける サル淡蒼球ニューロンの運動課題遂行 中の活動様式. 第 30 回神経科学大会 (横 浜)
- ⑳ 知見聡美、Pullanipally Shashidharan、 南部篤 (2007. 9. 11) 全身性ジストニア モデルマウスにおける大脳基底核の異 常活動. 第 30 回日本神経科学大会 (横 浜)
- ㉑ 橘吉寿、岩室宏一、高田昌彦、南部篤 (2007. 9. 11) パーキンソン病モデルサル の大脳基底核ニューロンに見られる 異常発振. 第 30 回日本神経科学大会 (横 浜)
- ㉒ 畑中伸彦、高良沙幸、橘吉寿、高田昌彦、 南部篤 (2007. 9. 11) 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. 第 30 回日本神経科学大会 (横浜)
- ㉓ Nambu A, Hatanaka N, Takara S, Tachibana Y, Takada M (2007, 9. 2-6) Information processing in the striatum of behaving monkeys. IBAGS IX - International Basal Ganglia Society

- 9th Triennial Meeting (Egmond aan Zee, Netherlands)
- ②④ Tachibana Y, Iwamuro H, Kita H, Takada M, Nambu A (2007, 9. 2-6) Origins of abnormal beta-band oscillatory discharges in basal ganglia neurons of parkinsonian monkeys. IBAGS IX - International Basal Ganglia Society 9th Triennial Meeting (Egmond aan Zee, Netherlands)
- ②⑤ Iwamuro H, Tachibana Y, Saito N, Nambu A (2007, 9. 2-6) Organization of motor cortical inputs to the subthalamic nucleus in the monkey. IBAGS IX - International Basal Ganglia Society 9th Triennial Meeting (Egmond aan Zee, Netherlands)
- ②⑥ 南部篤 (2007. 8. 25) 大脳皮質-大脳基底核ループ. 第 22 回日本大脳基底核研究会 (旭川)
- ②⑦ 南部篤 (2007. 7. 28) モデル動物および患者の神経活動から、ジストニアの病態について考える. ジストニアの疫学、病態、治療に関する研究班 平成 19 年度夏季ワークショップ (東京)
- ②⑧ 南部篤 (2007. 7. 7) Functions and circuits of the basal ganglia: toward understanding pathophysiology of dystonia. 第 49 回日本小児神経学会総会サテライトシンポジウム 2: ジストニアシンポジウム (大阪)
- ②⑨ 南部篤 (2007. 6. 22) 大脳基底核の謎. 第 22 回日本生体磁気学会 (岡崎)
- ③⑩ 南部篤 (2007. 5. 18) 大脳基底核の構造と機能. 第 27 回脳神経外科コンgres 総会 (仙台)
- ③⑪ 岩室宏一、橘吉寿、齊藤延人、南部篤 (2007. 3. 21) サルの視床下核における大脳皮質運動領野からの投射様式. 第 84 回日本生理学会大会 (大阪)
- ③⑫ 岩室宏一、橘吉寿、齊藤延人、南部篤 (2007. 1. 27) 霊長類の視床下核の体部位局在についての検討. 第 46 回日本定位・機能神経外科学会 (福岡)
- ③⑬ 南部篤 (2006. 7. 21) 定位脳手術の神経生理学的基盤. 第 29 回日本神経科学大会 (京都)
- ③⑭ 高良沙幸、畑中伸彦、橘吉寿、高田昌彦、南部篤 (2006. 7. 21) 運動野から入力を受けるサル線条体ニューロンの運動課題遂行中の活動様式. 第 29 回日本神経科学大会 (京都)
- ③⑮ 宮地重弘、澤田香織、岡戸晴生、南部篤、高田昌彦 (2006. 7. 20) 黒質ドーパミンニューロンにおけるカルビンディン強制発現によりパーキンソン病が抑制される. 第 29 回日本神経科学大会 (京都)
- ③⑯ 橘吉寿、岩室宏一、高田昌彦、南部篤 (2006. 7. 20) パーキンソン病にみられる異常な淡蒼球ニューロン活動を改善する新たな可能性. 第 29 回日本神経科学大会 (京都)
- ③⑰ 知見聡美、田風、高田昌彦、長谷川一子、南部篤 (2006. 7. 19) ジストニアモデルマウスにおける小脳プルキンエ細胞の活動. 第 29 回日本神経科学大会 (京都)
- ③⑱ 畑中伸彦、高良沙幸、橘吉寿、高田昌彦、南部篤 (2006. 7. 19) 運動課題遂行中のサルにおける線条体ニューロン活動への GABA 作動性調節. 第 29 回日本神経科学大会 (京都)
- ③⑲ 橘吉寿、岩室宏一、高田昌彦、南部篤 (2006. 6. 25) パーキンソン病モデルサルにおける異常な淡蒼球ニューロン活動. 第 21 回日本大脳基底核研究会 (葉山)
- [図書] (計 7 件)
- ① Nambu A (2009) Basal ganglia: physiological circuits. In: Squire LR (ed.) Encyclopedia of Neuroscience, volume 2, pp. 111-117. Oxford: Academic Press
- ② Nambu A (2009) Dynamic model of the basal ganglia functions and movement disorders. In: Nakanish S, Kageyama R, Watababe D (eds.) Systems Biology: The Challenge of Complexity, pp. 91-97. Springer, Tokyo
- ③ 南部篤 (2009) 大脳皮質と大脳基底核. 標準生理学第 7 版, pp. 354-379. 医学書院
- ④ Nambu A (2007) Globus Pallidus internal segment. In: Tepper JM, Abercrombie ED, Bolam JP (eds.) GABA and the Basal Ganglia: From Molecules to Systems. Prog Brain Res 160, pp. 135-150. Elsevier, Amsterdam
- ⑤ 南部篤 (2007) 大脳基底核をめぐる 6 つの問題. Annual Review 神経, pp. 15-26. 中外医学社
- ⑥ 南部篤 (2007) 脳の損傷・病態モデルによる研究: パーキンソン病を中心に. ブレイン・マシン・インターフェース 脳と機械をつなぐ, pp. 126-138. オーム社
- ⑦ 南部篤 (2007) 大脳基底核の神経回路から大脳基底核疾患の病態を理解する. 神経変性疾患のサイエンス, pp. 156-169. 南山堂
- [その他]
ホームページ
<http://www.nips.ac.jp/sysnp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

南部 篤 (NAMBU ATSUSHI)
生理学研究所・統合生理研究系・教授
研究者番号：80180553

(2) 研究分担者

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

(2006～2007 年度)

橘 吉寿 (TACHIBANA YOSHIHISA)
生理学研究所・統合生理研究系・助教
研究者番号：50373197

(2006～2007 年度)

知見 聡美 (CHIKEN SATOMI)
生理学研究所・統合生理研究系・助教
研究者番号：30396262

(2006～2007 年度)

(3) 連携研究者

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

(2008 年度)

知見 聡美 (CHIKEN SATOMI)
生理学研究所・統合生理研究系・助教
研究者番号：30396262

(2008 年度)