

研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19500354  
 研究課題名（和文）覚醒下モデルマウスにおけるニューロン活動記録によるジストニアの病態解明  
 研究課題名（英文）Recording of neuronal activity of basal ganglia in a mouse model of dystonia in awake state

研究代表者 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

## 研究成果の概要：

病態が未だ不明の神経疾患であるジストニアの病態を解析することを目的として、ヒトの全身性ジストニアの原因遺伝子を組み込むことによって作製したトランスジェニックマウスのニューロン活動を覚醒条件下で記録した。その結果、大脳基底核出力部における異常な自発発火パターンと、大脳皮質からの入力に対する異常な応答パターンが、ジストニアにおける症状発現に寄与していることが示唆された。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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：姿勢・運動制御

## 1. 研究開始当初の背景

ジストニアは、持続性または反復性の筋収縮により、四肢および体幹の異常運動を示す神経疾患である。臨床例から大脳基底核の異常であると考えられているが、正確な病態については不明であった。

マウスには遺伝子改変動物や突

然変異体が多数存在し、様々な疾患のモデルが存在し、近年、数種類のマウスがジストニアのモデルとして提唱されている。しかしながら、マウスにおけるシステムレベルでの電気生理学的実験は世界的に見ても、これまでほとんど行われていなかった。

研究代表者は、マウスのニュー

ロン活動を、麻酔薬の影響を排除して覚醒条件下で記録するシステムを確立していた。

## 2. 研究の目的

本研究では、研究代表者が確立したシステムを用いて、ジストニアのモデルマウスのニューロン活動を覚醒条件下で記録することにより、ジストニアの病態を解明することを目的とした。

## 3. 研究の方法

米国マウントサイナイ医科大学の Pullanipally Shashidharan 博士らが、ヒトの全身性ジストニアの原因遺伝子を組み込むことによって作製したジストニアのモデルマウスを用い、運動制御の高次中枢である大脳基底核のニューロン活動を覚醒条件下で記録した。

実験に先立ち、十分にハンドリングを行ったマウスの頭部に、頭部を無痛的に固定するための固定具を装着する手術を行った。ニューロン活動を記録する際には、その固定具を用いてマウスの頭部を固定し、麻酔薬を投与せず、覚醒条件下で記録を行った。

大脳基底核のニューロン活動を記録し、自発発火の頻度とパターンを調べ、正常マウスとの比較を行った。また、大脳基底核は大脳皮質から入力を受け、その出力を再び大脳皮質に戻すループ構造を形成することによって運動制御に寄与していると考えられているので、大脳皮質運動野の上肢支配領域と顔面支配領域にそれぞれ電極を埋め込み、運動野の電気刺激に対する応答パターンについても解析した。

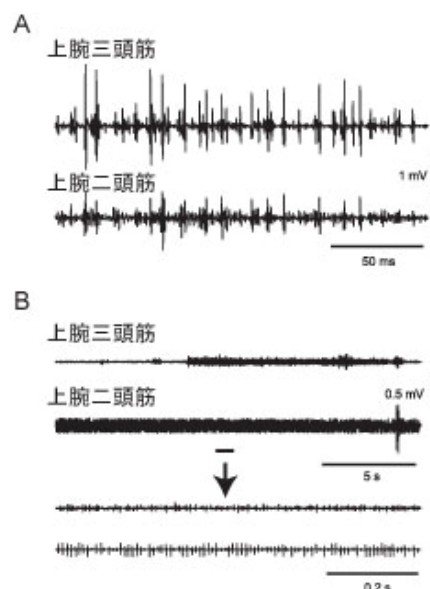
また、上腕の二頭筋と三頭筋にワイヤー電極を埋め込み、筋電図の記録も行った。

## 4. 研究成果

(1) ヒトのジストニアにおいては、拮抗筋同士の同時収縮や筋の持続

的な収縮という異常な筋活動が観察される。ジストニアマウスから筋電図を記録したところ、拮抗筋同士の同時活動 (図 1A) および持続的な筋活動 (図 1B) というジストニア患者で観察されるのと同様のパターンが観られることがわかった。

図1 ジストニアマウスの筋電図



(2) 大脳基底核の出力部である淡蒼球内節のニューロンは、正常マウスにおいては約 50 Hz 程度の発火頻度で連続的に発火している。一方、ジストニアマウスの淡蒼球内節ニューロンは、バーストや長い活動休止期間を伴う異常な発火パターンを示した (図 2 A)。自発活動は著しく低下しており、平均発火頻度は約 20 Hz であった (図 2 B)。

図2 淡蒼球内節の自発発火

### A 自発発火パターン

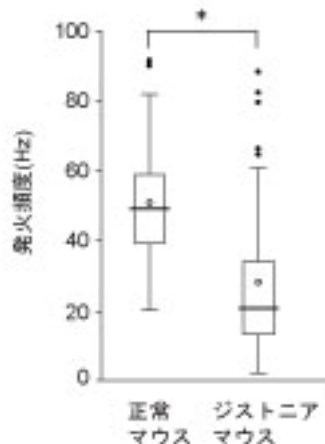
正常マウス



ジストニアマウス

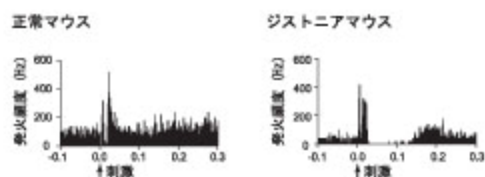


### B 自発発火頻度



(3) また、正常マウスにおいては、大脳皮質運動野に電気刺激を与えると「興奮-抑制-興奮」の3相性の応答パターンを示す(図3左)。一方、ジストニアマウスにおいては、興奮のあとに長い抑制が続く異常な応答パターンを示すことがわかった(図3右)。

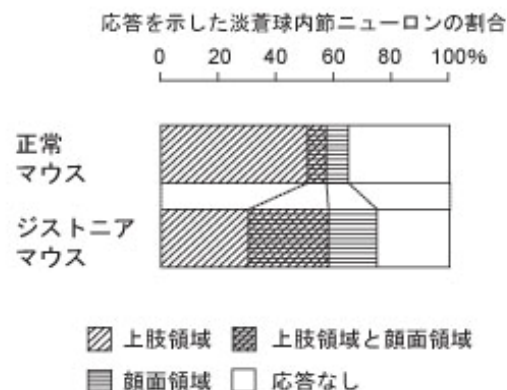
図3 大脳皮質の電気刺激に対する応答パターン



淡蒼球内節ニューロンの大脳皮質電気刺激に対する応答を示した刺激後時間ヒストグラム(100回加算)

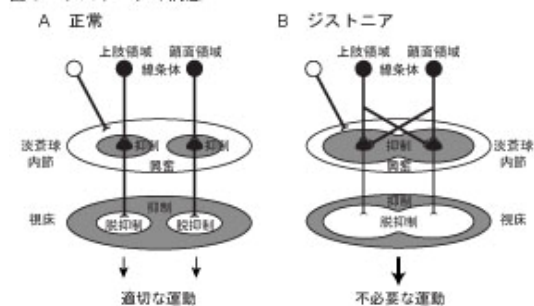
(4) 正常マウスにおいては、大脳皮質運動野の上肢領域の電気刺激に対して応答するニューロンは顔面領域への刺激には応答を示さず、逆に顔面領域の刺激に対して応答するニューロンは上肢領域の刺激には応答しないというような体部位局在が保たれている。しかしながら、ジストニアマウスにおいては、両者の刺激に応答するニューロンが多数存在することから、大脳基底核内情報伝達路において体部位情報の混乱が生じていることがわかった(図4)。

図4 大脳皮質運動野の刺激に対する応答



(5) 以上の結果から、ジストニアの病態について考察した。正常状態においては、大脳基底核の出力部である淡蒼球内節は連続的に発火し、大脳皮質に興奮性入力を送る視床の活動を常に抑制している。そして運動を行う時には、淡蒼球内節ニューロンの活動が一時的に抑制されることにより、視床が脱抑制され、適切な運動を起こすことが出来ると考えられている(図5A)。一方、ジストニアマウスにおいては、淡蒼球内節ニューロンの自発発火頻度が著しく低下しているため、視床を十分に抑制出来ず、不随意運動が起こりやすい状態になっている。さらに、運動を行う時、淡蒼球内節ニューロンが不必要に長く抑制されるのに加えて体部位情報の混乱が生じているため、視床の広い範囲が長く脱抑制され、適切なタイミングで適切な部位の運動を行うことが出来ず、不必要な運動が起こると考えられた(図5B)。

図5 ジストニアの病態



(6) マウスには遺伝子改変動物や突然変異体が多数存在し、様々な疾患のモデルが提唱されているが、マウスにおけるシステムレベルでの電気生理学的実験は、これまでほとんど行われていなかった。本研究では、研究代表者が確立した方法を用いて、ジストニアのモデルマウスのニューロン活動を覚醒条件下で記録することにより、ジストニア症状発現のメカニズム解明に迫るデータを得た。今後、さらに解析を進めることにより、ジストニアの正確な病態を明らかにすることが出来ると考えている。また、正確な病態を明らかにすることにより、ジストニアの効果的な治療法を開発できる可能性がある。さらに、本研究で用いた実験系を用いることにより、多数存在する他の疾患マウスについても、同様に解析することが可能であるため、様々な疾患の病態解明にも貢献出来ると考えている。

#### 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)

① Chicken S., Shashidharan P., Nambu A.

Cortically-evoked long-lasting inhibition in a transgenic mouse model of dystonia.

Journal of Neuroscience, 28巻, 13967-13977

2008年、査読あり。

[学会発表] (計 2 件)

① 知見 聡美、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、2008 年 7 月 9 日、東京

② 知見 聡美、全身性ジストニアモデルマウスにおける大脳基底核の活動異常、Neuro 2007 (第 30 回神経科学大会・第 50 回神経化学学会大会・第 17 回神経回路学会大会合同大会)、2007 年 9 月 11 日、横浜

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

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

##### (2) 研究分担者

なし

##### (3) 連携研究者

なし

##### (4) 研究協力者

Pullanipally Shashidharan  
米国マウントサイナイ医科大学