

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 1 日現在

機関番号：34315

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500372

研究課題名(和文) 大脳基底核間接路のドーパミン依存的回路動態遷移機構の解明

研究課題名(英文) Dopamine-dependent activity transition in the indirect pathway of basal ganglia

研究代表者

北野 勝則 (Kitano, Katsunori)

立命館大学・情報理工学部・教授

研究者番号：90368001

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：代表的な運動疾患であるパーキンソン病時には異常な神経活動が観測され、運動障害と密接な関係があると考えられている。この異常活動は、脳内でドーパミンが枯渇することにより生じるとされるが、その詳細についてはよく分かっていない。本研究では、関係する神経部位の数理モデルを構築し、異常活動の発生条件について解析した。主因の1つは、特定の神経回路構造をとる時であり、もう1つは、ドーパミン枯渇により淡蒼球外節-視床下核投射が増強することである、と分かった。

研究成果の概要(英文)：In patients of Parkinson's disease, one of representative motor disorders, an abnormal pattern of neural activity are frequently observed, which has been thought to have a close relationship to disordered movements. The abnormal activities are known to be caused by dopamine depletion in the brain, but the detailed mechanism is poorly understood. In the present study, we constructed a mathematical model of the related neural circuit in the indirect pathway of basal ganglia and examined what could be the conditions to cause the abnormal activities in the neural circuit. We found that one of them was specific connection patterns within the neural circuit and the other one is that extraordinarily increased inhibitory inputs from the external segment of globus pallidus to subthalamic induced by dopamine depletion .

研究分野：計算論的神経科学

キーワード：パーキンソン病 大脳基底核 視床下核 淡蒼球 数理モデル

1. 研究開始当初の背景

大脳基底核由来の代表的運動疾患であるパーキンソン病は、中脳黒質緻密部から投射されるドーパミンが枯渇することが原因とされている。パーキンソン病時には、基底核、とりわけ、視床下核と淡蒼球外節といった神経核において、異常な活動パターンを示し、この活動パターンがパーキンソン病の症状である運動障害と密接な関係があると考えられている。しかし、ドーパミンの枯渇が、視床下核や淡蒼球外節の神経活動パターンを正常なものから異常なものへと変化させる仕組みについては未だ分かっていない点も多い。

2. 研究の目的

本研究では、視床下核-淡蒼球外節神経回路の活動パターンを決定する因子として、

- ・視床下核-淡蒼球外節間の回路結合様式
- ・細胞応答特性・シナプス伝達特性
- ・当該神経回路への入力様式

を検討し、これらがドーパミンにより修飾作用を受ける場合、ドーパミンの枯渇により回路が変性する場合などの条件に対し、当該神経回路の活動パターンがどのように依存するかについて明らかにすることで、正常および異常時における大脳基底核の情報伝達について明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

以上の目的に対し、対象とする視床下核-淡蒼球外節神経回路の数理モデルを構築し、その計算機実験と得られたデータの解析を行う。

(1) ニューロンモデル: 視床下核ニューロン、淡蒼球外節ニューロンともにコンダクタンススペースモデルを用いる。視床下核ニューロンモデルは、ドーパミンによる膜特性修飾作用を反映できるよう先行研究のモデルにイオンチャンネルの追加修正を行った。

(2) シナプスモデル: ドーパミンのシナプスに対する修飾作用は、神経伝達物質の放出確率に見られるため、これをパラメータとして含む減衰シナプスモデルを採用した。また、実験データが示す通りの強い確率的挙動を再現するように既存の決定論的モデルを確率論的モデルへと拡張した。

(3) 回路結合: 視床下核、淡蒼球ともに体局在性を示すことが知られている。しかし、視床下核-淡蒼球間、淡蒼球内の結合パターンについては、まだ明らかになっていない。そこで、視床下核-淡蒼球間、淡蒼球内のトポグラフィックな結合を仮定した。すなわち、対応する体部位およびその近傍の間の結合を仮定した。近傍の範囲については、パラメータとし、結合範囲パラメータにより回路結合形態を定義した。

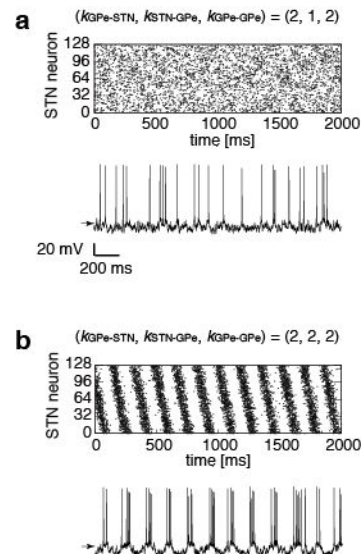


図 1 : 神経回路活動の典型例。
a. 正常時トニック活動。
上 : 視床下核ニューロンのスパイクラスタ図。縦軸はニューロン番号。
下 : 1つのニューロンの膜電位波形。矢印は、-60 mV を表す。図上は結合範囲パラメータの組。b. 病変時リズムミックバースト活動。

(4) ドーパミン修飾: ドーパミン修飾作用は、細胞膜特性については、過分極活性型カルシウムチャンネルの最大伝導性、シナプス伝達特性については、神経伝達物質の放出確率に作用するとした。ドーパミン枯渇条件は、淡蒼球-視床下核結合を 100%増加とした。

(5) 神経活動解析: スパイク活動を特徴付ける指標として、スパイク間隔変動(Cv)とスパイク頻度分布のポワソン分布に対する適合度の 2 つを用い、Cv>1 かつ適合度 P<0.05 を示すスパイク列を病態時のバースト活動、それ以外を正常時のトニック活動と定義した。

4. 研究成果

(1) 神経活動パターンの回路結合形態に対する依存性: 皮質-視床下核入力、線条体-淡蒼球入力を定常背景入力とした場合に視床下核-淡蒼球結合、淡蒼球-視床下核結合、淡蒼球-淡蒼球結合の結合範囲パラメータを変化させ、神経活動パターンの回路構造に対する依存性について解析した。

回路構造を変化させることにより、様々な活動パターンが得られる。図 1 に、それらのうち代表的な活動パターンである、正常に観測される非同期でトニックな活動(図 1a)と病変時に観測される同期的なリズムミックバースト活動(図 1b)を示す。リズムミックバーストでは、リズムの周波数が 4~6 Hz を示し、

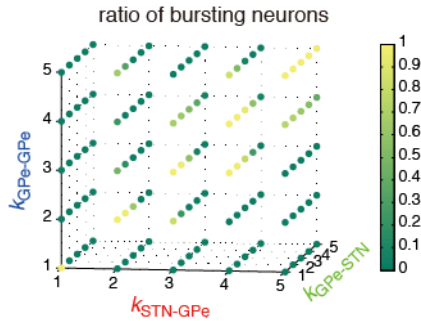


図 2 : 3 種類の結合範囲パラメータを変化させた場合の病的神経活動を示す視床下核ニューロンの割合

パーキンソン病の症状の 1 つである振顫のリズムに一致している。実際には、これらの典型的パターンの中に位置づけられるパターンも存在する。以下では、回路活動パターンは、方法のところでも定義したように、視床下核ニューロンのうち、バースト活動と認められるものの割合で特徴付けた。

パラメータ探索の結果から、淡蒼球-視床下核結合の投射範囲が狭い選択的な構造において、視床下核-淡蒼球結合と淡蒼球-淡蒼球結合の投射範囲が同程度の時にバースト活動を観測した (図 2 中、黄色の点)。その他の回路構造では、トニック活動を示した (図 2 中、緑色の点)。以上より、特定の回路構造を持つときに、病的神経活動が現れることが分かった。

(2) ドーパミン修飾作用の効果：細胞膜特性とシナプス伝達特性のどちらか一方、もしくは両方にドーパミン修飾作用を施した場合の神経活動パターンへの影響について調べた。前節で調べたように、回路活動パターンは、回路構造に大きく依存するため、バースト活動が顕著な視床下核-淡蒼球結合と淡蒼球-淡蒼球結合が同範囲の回路構造 (even) と、視床下核-淡蒼球結合が局所的 (SElective)、あるいは分散的 (UNIForm) の 3 つの回路構造についてまず調べた。ドーパミン修飾作用は、基本的にバースト活動を抑制する効果を持つことが確認されたものの、細胞膜特性、シナプス伝達特性のそれぞれに施した場合には、その効果は限定的であった。両特性へ同時に施した場合は、その相乗効果が著しく、バースト活動を生成する回路構造 (even) でさえ、最大 100% 近くの低減効果を確認した (図 3 参照)。

(3) ドーパミン枯渇の影響：ドーパミン枯渇状態で起る回路変性時の神経活動と変性回路に対するドーパミン修飾作用を施した場合の神経活動について調べた。変性した回路では、定常背景入力に対してもよりバーストが出現しやすい傾向が確認できた。すなわち、変性前の条件において、トニック活動を生成

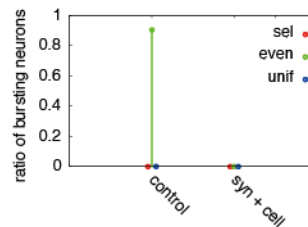


図 3 : 3 種類の回路構造 (sel: 選択的、even: 同範囲、unif: 分散的) に対し、ドーパミン修飾作用を適用する前 (control) と後 (syn+cell) における、病的神経活動を示す視床下核ニューロンの割合。

する回路構造においても、バーストが出現するようになった。変性回路に対するドーパミン修飾作用は、バースト抑制効果が見られるものの、限定的であった (図 4 参照)。

(4) 大脳皮質および線条体由来のリズム入力に対する応答性：病変時には、皮質において、特徴的なリズム活動が見られる。自発活動時に見られる 1 Hz の遅いリズム活動と、活性化時の (15~25 Hz) 帯域のリズム活動である。特に 1 Hz のリズム活動時には、視床下核と淡蒼球は逆位相で活動することが知られている。皮質および線条体由来のリズム入力を当該神経回路に与え、活動パターンの周波数と位相について調べた。パワースペクトル、位相ともに、回路構造により、異なる特性が見られたが、実験結果と合致する結果を示す回路構造が存在することを確認出来た。

以上より、視床下核-淡蒼球外節神経回路の活動パターンは、回路結合形態に大きく依存すること、細胞膜特性・シナプス伝達特性へのドーパミン修飾作用による相乗効果により、病変時活動から正常時活動への遷移が可能なこと、ただし、ドーパミン枯渇に誘導される回路変成後は、病変時活動が強化され、ドーパミン修飾作用も限定的であること、が明らかになった。本提案モデルは、当該神経回路を忠実に再現するモデルとして、今後、基底核機能の解明や、脳深部刺激療法の作用機序の解明に役立つものと期待できる。

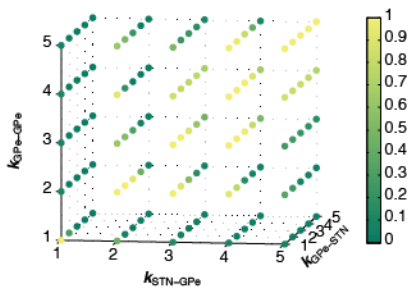


図4：ドーパミン枯渇による変成条件において、3種類の結合範囲パラメータを変化させた場合の病的神経活動を示す視床下核ニューロンの割合。図1と比較により、病的神経活動を示す割合が増加していることが分かる。

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)

Ryota Kobayashi, Katsunori Kitano, Impact of network topology on inference of synaptic connectivity from multi-neuronal spike data simulated by a large-scale cortical network model, Journal of Computational Neuroscience 35, 109-124 (2013), 査読有

〔学会発表〕(計5件)

Hana Ito, Katsunori Kitano, Pre- and postsynaptic properties regulate synaptic competition through spike-timing-dependent plasticity, 24th International Conference on Artificial Neural Networks, Hamburg, Germany, Sept 19 2014

Katsunori Kitano, Hayato Yamagishi, Parameter estimation of Nav1.6 channel model by differential evolution algorithm, The 37th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, パシフィコ横浜, 神奈川県, Sept 11 2014

Katsunori Kitano, Correlation between spike statistics and T-type calcium channel activation in simulated subthalamic nucleus neurons, The 23rd Annual Computational Neuroscience Meeting 2014, Quebec, Canada, July 28 2014

Mao Suzuka, Ryota Kobayashi, Katsunori Kitano, Conductance estimation of a conductance-based neuron model by the differential evolution algorithm, The 22nd

Annual Computational Neuroscience Meeting 2013, Paris, France, July 15 2013

Ryota Kobayashi, Katsunori Kitano, Estimating synaptic connections from multiple spike trains based on a coupled escape rate model, The 22nd Annual Computational Neuroscience Meeting 2013, Paris, France, July 15 2013

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

北野 勝則 (KITANO, Katsunori)

立命館大学・情報理工学部・教授

研究者番号：90368001