

令和元年5月22日現在

機関番号：82502

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K16569

研究課題名（和文）単一ニューロンの活動記録と組織学的解析による大脳基底核機能の解明

研究課題名（英文）The role of the basal ganglia in action selection revealed by single-neuron electrophysiological and histological investigation

研究代表者

小山 佳 (Oyama, Kei)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所 脳機能イメージング研究部・研究員（任常）

研究者番号：50615250

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：行動選択課題を遂行しているラットの前頭前野、およびその他広範な領域からの多細胞同時活動記録実験、および、前頭前野において、単一神経細胞記録・標識法を用いて、行動の適切な発現に関わると考えられる活動を示す細胞の形態学的・組織化学的特徴を調べる実験を行った。その結果、行動の適切な発現のために、特に前頭前野の背内側部が重要な役割を果たしていること、主に3,5層に存在する錐体細胞が主要な役割を果たしていること、主に線条体に投射を送っていることなどが明らかになった。これらの結果は、前頭前野-線条体をむすぶ神経経路が、適切な行動の発現に重要な役割を果たしていることを強く示唆するものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、適切な行動の発現に関わっていると考えられている前頭前野、および大脳基底核において、どのような細胞群がどのように働いているのかを、筆者自身らが開発した新技術を用いて、個々の細胞単位で明らかにしようとしたものである。本研究の成果は、不要な行動を繰り返してしまう、前頭前野や大脳基底核が関連した神経疾患の神経基盤の解明に寄与するものであり、神経疾患の治療法の確立にも寄与することが期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, I recorded single-unit activities from various brain areas including the medial prefrontal cortex, and investigated the morphological and histological features of medial prefrontal cortex neurons showing activity related to appropriated action selection. I found that the dorsal part of the medial prefrontal cortex is essential for execution of appropriate action, pyramidal neurons located in the layer 3 and 5 of the medial prefrontal cortex play essential role in this process, and they send projections mainly to the dorsomedial part of the striatum. These results suggest that neural circuit linking the dorsomedial prefrontal cortex and the dorsomedial striatum plays an important role in execution of appropriate action.

研究分野：システム神経科学

キーワード：大脳基底核 前頭前野 ラット 線条体

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

大脳基底核はさまざまな高次機能や運動機能にかかわっていることが知られている。大脳基底核と大脳皮質をつなぐ大脳皮質-基底核ループには異なる二つの並列回路、いわゆる直接路と間接路が存在しており、大脳基底核の入力部に位置する線条体の投射ニューロンである中型有棘 (MS) ニューロンは、これらのいずれかに属することが知られている。その解剖学的特徴から、直接路は運動を促進する経路、間接路は運動を抑制する経路であり、これらの経路がバランスをとることにより、適切な運動の調節が行われていると古くから考えられてきており (Alexander and Crutcher (1990) Trends Neurosci)。実際に、線条体において、運動の促進や抑制にかかわっていると考えられる活動パターンを示すニューロンが以前から見出されている (Apicella et al. (1992) J Neurophysiol)。また最近、Kravitzらは光遺伝学的技術を用い、直接路の MS ニューロンを刺激することで歩行などの運動が促進され、間接路の MS ニューロンを刺激することで運動が抑制されることを示した (Kravitz et al. (2010) Nature)。また、線条体は運動の制御のみならず、動機づけ学習 (報酬の獲得や罰の回避) においても重要な役割を果たしていることが、明らかになってきており (Graybiel (2000) Curr Biol)、最近、Hikidaらは、分子生物学的手法を用い、直接路と間接路に属する MS ニューロンをそれぞれ抑制することにより、直接路と間接路が、報酬の獲得と罰の回避にかかわる学習にそれぞれかかわっていることを示唆する結果を示している (Hikida et al. (2010) Neuron)。さらに、Cuiらは最近、オピオイド受容体の一種であり、線条体のパッチ領域に密に分布している μ オピオイド受容体が、報酬を基にした学習において重要な役割を果たしていることを示唆する結果を示している (Cui et al. (2014) Nat Neurosci)。

このように、最近の分子生物学的技術の発展により異なる解剖学的・組織化学的特徴をもつ線条体のニューロンが、運動の調節、および動機づけ学習において、異なる役割を果たしていることが明らかになりつつある。しかし、これらの研究においては、それぞれの特徴をもつニューロンが全体としてどのような機能をもっているのかについて焦点が当てられており、動物が行動している状態において、個々のニューロンが、それぞれの機能に関連してどのような活動パターンを示すのかについては明らかになっていなかった。

2. 研究の目的

本研究は、上記の機能に関連して、線条体のニューロンがどのような解剖学的・組織化学的特徴をもっているのかを、申請者らが開発した単一神経細胞記録・標識法を用いて明らかにすることを当初の目的としていた。しかし、本手法を線条体の細胞に適用する上で技術的な障壁があることが期間中に明らかになったため、線条体に密な投射を送り、また、線条体同様、運動の調節や動機づけにおいて重要な役割を果たしていると考えられている前頭前野を対象として研究を行うこととした。

3. 研究の方法

行動選択課題を遂行しているラットの前頭前野、および比較としてその他広範な領域からの多細胞同時活動記録を行った。その後、前頭前野において、単一神経細胞記録・標識法を用いて、行動の適切な発現に関わると考えられる活動を示す細胞の標識を行い、それらの細胞の形態学的・組織化学的特徴を調べる実験を行った。

4. 研究成果

行動の適切な選択に関わると考えられる活動を示す細胞が、前頭前野、特にその背内側部 (dmPFC) において多く見出された (図 1 左)。対称として、前頭前野腹内側部 (vmPFC)、運動の発現に直接かかわっていることが知られている一次運動野 (M1)、前頭前野と密な投射関係を持つことが知られている後頭頂連合野 (PPC) からも記録を行ったが、このような活動を示す細胞の割合は dmPFC においてのみ有意にみられた (図 1 右)。

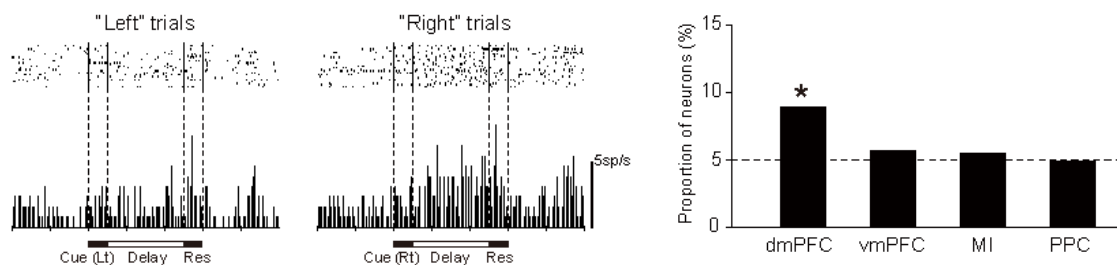


図 1. 行動の選択に関わると考える細胞の活動の例 (左)。このような活動を示す細胞は、前頭前野背内側部(dmPFC)において有意に高かった。

また、本実験を行う過程において、多くの細胞から同時に記録を行うための電極の開発も行い、論文として発表した(雑誌論文1、Tateyama, Oyama et al., 2017, *Neuroscience Research*)。

その後、前頭前野背内側部において、単一神経細胞記録・標識法を用いて、行動の適切な発現に関わると考えられる活動を示す細胞の標識実験を行った。その結果、このような細胞は、そのほとんどが投射細胞である錐体細胞であること、さらに、それらは皮質第3層、および5層に多く存在していたことが明らかになった(図2)。また、本手法は細胞の軸索末端まで標識することが可能であったため、これらの細胞の投射先の解析を次に行った。その結果、その多くは線条体、特に背内側部に投射を送っていることが明らかになった(図3)。以上の結果は現在論文として投稿中である(Oyama et al., in submission)。また、本実験を行う過程において、効率的に動物の訓練を行うためのデバイスの開発を行い、論文として発表した(雑誌論文3、Tateyama, Oyama et al., 2016, *Journal of Neuroscience Methods*)。

以上のように、本研究により、行動の適切な発現のために、特に前頭前野の背内側部が重要な役割を果たしていること、それには主に3・5層に存在する錐体細胞が主要な役割を果たしていること、

これらの細胞は主に線条体に投射を送っていることなどが明らかになった。これらの結果は、前頭前野線条体をむすぶ神経経路が、適切な行動の発現に重要な役割を果たしていることを強く示唆するものであり、また、それにかかわる個々の細胞の形態学的・組織化学的特徴を明らかにした点で高い独創性を有する。

今後は、これらの細胞の遺伝子発現様式を網羅的に調べることにより、その分子生物学的背景をさらに詳細に明らかにすること、また、線条体へと送られた情報が、直接路と間接路のそれぞれにおいてどのように処理されているのかなどを明らかにすることにより、皮質・大脳基底核ループの機能的な役割を様々な次元から包括的に理解することが目標である。

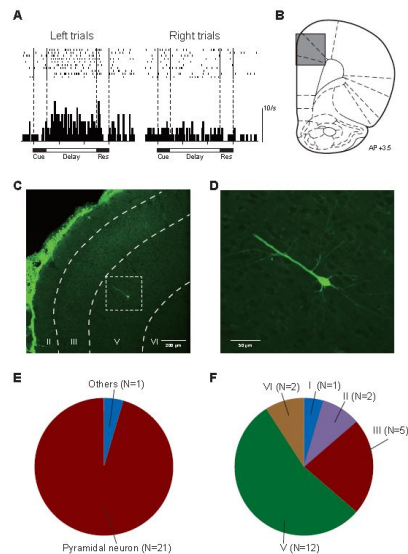


図2．行動の選択に関わると考える活動を示す前頭前野背内側部の細胞の種類と位置。

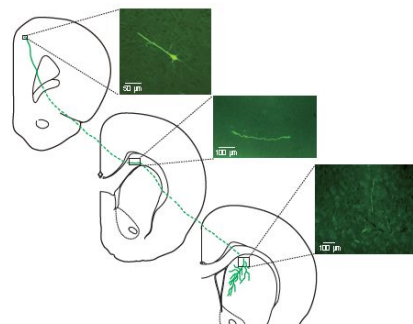


図3．行動の選択に関わると考える活動を示す前頭前野背内側部の細胞の投射

5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計4件)

- 1) Tateyama Y*, **Oyama K***, Lo CW, Iijima T, Tsutsui KI. Robust, highly customizable, and economical multi-channel electrode for chronic multi-unit recording in behaving animals. *Neuroscience Research* 125:54-59 (2017). *Co-first author
- 2) Tsutsui KI, **Oyama K**, Nakamura S, Iijima T. Comparative overview of visuospatial working memory in monkeys and rats. *Frontiers in Systems Neuroscience* 10:99 (2016).
- 3) Tateyama Y*, **Oyama K***, Lo CW, Iijima T, Tsutsui KI. Neck collar for restraining head and body movements in rats for behavioral task performance and simultaneous neural activity recording. *Journal of Neuroscience Methods* 263: 68-74 (2016). *Co-first author
- 4) **Oyama K**, Tateyama Y, Hernadi I, Tobler PN, Iijima T, Tsutsui KI. Discrete coding of stimulus value, reward expectation, and reward prediction error in the dorsal

〔学会発表〕(計5件)

- 1) **Oyama K**, Lo CWC, Tateyama Y, Iijima T, Tsutsui KI. Inactivation of rat dorsomedial prefrontal cortex or posterior parietal cortex, but not ventromedial prefrontal cortex, impairs the performance of the visuospatial delayed response task. The 39th annual meeting of the Japan Neuroscience Society (Yokohama, Japan), 2016. 7.
- 2) **Oyama K**, Tateyama Y, Lo CWC, Ohara S, Karube F, Fujiyama F, Iijima T, Tsutsui KI. Cytoarchitectonic information of rat medial prefrontal “delay” neurons revealed by single-neuron electroporation. The 45th annual meeting of the Society for Neuroscience (Chicago, USA), 2015. 10.
- 3) Tateyama Y, **Oyama K**, Lo CWC, Iijima T, Tsutsui KI. Neck collar: A novel non-invasive system for restricting head and body movements in rats for behavioral task performance and simultaneous neuron activity recording. The 45th annual meeting of the Society for Neuroscience (Chicago, USA), 2015. 10.
- 4) Lo CWC, **Oyama K**, Tateyama Y, Iijima T, Tsutsui KI. Inactivation of rat dorsomedial prefrontal cortex impairs delayed response performance under head fixation. The 45th annual meeting of the Society for Neuroscience (Chicago, USA), 2015. 10.
- 5) **Oyama K**, Tateyama Y, Lo CWC, Ohara S, Karube F, Fujiyama F, Iijima T, Tsutsui KI. Morphological identification of rat medial prefrontal neurons showing sustained activity during a delay period of a delayed response task by single-neuron electroporation. The 38th annual meeting of the Japan Neuroscience Society (Kobe, Japan), 2015. 7.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

該当なし

(2)研究協力者

該当なし

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、研究者個人に帰属されます。