

令和元年6月17日現在

機関番号：63905

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K06995

研究課題名(和文) 霊長類モデルを用いた神経活動多領域多点記録によるトゥーレット症候群の病態解明

研究課題名(英文) Investigation of primate Tourette syndrome model using multi-site neuron recording techniques

研究代表者

二宮 太平 (Ninomiya, Taihei)

生理学研究所・システム脳科学研究領域・助教

研究者番号：40586343

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)：本計画では、独自に開発したチック霊長類モデルを用いて、大脳皮質、大脳基底核、視床、および小脳から神経活動の多領域多点同時記録を実施し、神経ネットワークの活動を解析することで、大脳基底核以外の脳領域のトゥーレット症候群(TS)への関与の有無、およびチック発現の神経基盤の解明を目指し研究をおこなった。特に、TS発現時に複数の脳領域間における異常な同期現象が起こっている可能性を示唆する結果を得ており、広範な脳領域がTS発現に関与している可能性が明らかになった。これらの研究結果を基に、これまで原著論文1報(Neuron 2016)を国際誌に発表しており、また国際学会での発表を2回おこなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

トゥーレット症候群(TS)はチックと呼ばれる素早い不規則な運動または発声が自分の意思とは無関係に出現する脳神経疾患である。霊長類TSモデルを用いた本研究で、チックの発生に、大脳皮質、大脳基底核、小脳など、広範な神経ネットワークの異常同期が関わっている可能性があることが明らかになった。これらの結果は、チックの発生メカニズムの解明、ひいては治療法の探索などに役立つことが期待される。

研究成果の概要(英文)：Employing multi-site neuron recording techniques, neural activities of the primate Tourette syndrome model were examined in multiple brain regions including the neocortex, the basal ganglia, the thalamus, and the cerebellum. We found abnormal synchronized activities across the brain regions during the expression of tics, indicating that diverse neuron network is involved in Tourette syndrome. We have reported these results in an international journal (McCairn et al., Neuron 2016) and in international meetings (Annual meeting of the Society for Neuroscience, USA 2016; Annual meeting of the Japan Neuroscience Society, Japan 2017).

研究分野：神経生理学

キーワード：トゥーレット症候群 霊長類 多領域多点同時記録 周波数解析

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

### 1. 研究開始当初の背景

トゥレット症候群 (TS) は、運動チックや発声チックと呼ばれる反復不随意的な運動や発声、また強迫性障害などの精神症状を特徴とする神経疾患で、大脳基底核の活動異常が主な病因であると考えられてきた。しかしながら最近の脳機能イメージング研究などにより、大脳皮質や小脳を含む広範な神経ネットワークの関与が指摘されている。しかしながら、TS の症状を呈している状態はおろか正常な状態においても、各領域がどのように相互作用し、ネットワークとして機能するのか、そのダイナミクスに関しては非常に限られた知見しか得られていない。この主な理由として空間・時間解像度に関して単一神経細胞レベル、また LFP レベルでの領域間の神経活動の相互作用に関する知見が不足している点が挙げられる。

### 2. 研究の目的

独自に開発した TS サルモデルを用いて、大脳皮質、大脳基底核、視床、および小脳から神経活動の多領域多点同時記録を実施することで、空間的、時間的に非常に解像度の高い神経活動データを、広範な神経ネットワークから取得する。このような神経ネットワークの活動を解析することで、大脳基底核以外の脳領域の TS への関与の有無、およびチック発現の神経基盤の解明を目指した。特に、研究代表者らは最近、LFP の周波数成分に着目した cross-frequency coupling 解析と呼ばれる先進的な手法を用いて、神経ネットワークの活動異常を明らかにすることを目標とした。さらにはこの研究結果を元に、各記録部位への脳深部刺激 (DBS) による TS の治療効果を検討することを目的とした。

### 3. 研究の方法

TS モデル作製には大脳基底核線条体への GABA 拮抗薬であるピククリンの微量注入を用いる (McCairn & Isoda, Int Rev Neurobiol2013; McCairn et al., Neuron 2016)。薬剤を線条体に注入することで運動チックが、側坐核に注入することで音声チックが発現する。注入電極を対象部位に刺入して薬剤を注入した後、直ちにチックの発現がみられ、通常数十分～数時間程度持続する。このような TS サルモデルおよび健常ザルを用いて、以下2つの実験を実施した。

#### (1) 健常ザルおよび TS サルモデルからの神経活動の多領域多点同時記録

大脳皮質、大脳基底核、視床および小脳からの単一神経細胞活動および局所電場電位の同時記録を実施し、健常状態における神経活動との相違を検討した。さらに、神経活動記録に加えて、筋電図の測定と行動のモニタリングをおこない、運動症状と神経活動との相関について探究した。

#### (2) DBS による TS の治療効果の検討

実験 (1) の結果をもとに対象となる脳部位を絞り込んだ上で DBS を実施し、より効果的な治療法について比較、検討をおこなった。

以上の実験は、研究協力者である京都大学霊長類研究所の Kevin McCairn 博士と協力しておこなった。

### 4. 研究成果

大脳皮質 (特に運動野および前部帯状皮質)、大脳基底核、視床、および小脳から神経活動の多領域多点同時記録を実施した。神経活動の周波数成分に着目した解析をおこなったと

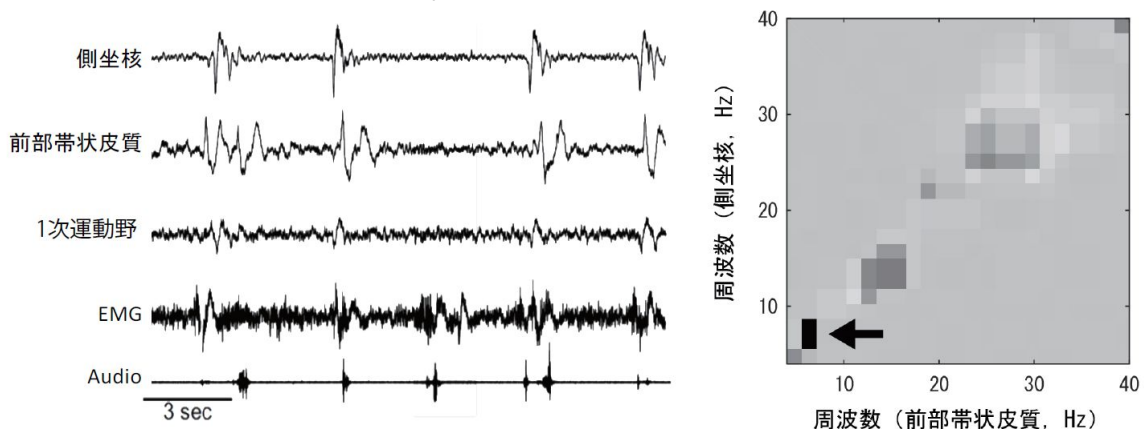


図1 左 多領域同時記録の例

右 発声チックの原因と考えられた、前部帯状皮質と側坐核との間の過剰な位相-位相同調 (矢印)。

ころ、これらの脳領域間において、TS 発現時に特にアルファ波（7～12 Hz）における神経活動の異常な同期現象が起こっていることを見出した（図1）。従来指摘されてきた大脳基底核のみならず、広範な神経ネットワークがTSに関与している可能性を示唆する結果である。さらに、チック発現時の脳深部刺激の適用可能性についても検討をおこなった。脳深部刺激実験において取得したデータに関しては現在解析をおこなっているところである。

以上の研究結果を基に、これまで原著論文1報( Neuron 2016 )を国際誌に発表しており、また国際学会での発表を2回おこなった。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1件)

McCairn KW, Nagai Y, Hori Y, Ninomiya T, Kikuchi E, Lee JY, Suhara T, Iriki A, Minamimoto T, Takada M, Isoda M, Matsumoto M. A Primary Role for Nucleus Accumbens and Related Limbic Network in Vocal Tics. Neuron 89:300-307, 2016. (査読有)

〔学会発表〕(計 2件)

二宮 太平、永井 裕司、井上 謙一、堀 由紀子、菊池 瑛理佳、リー ジュヤン、須原 哲也、入来 篤史、南本 敬史、高田 昌彦、磯田 昌岐、松本 正幸、マッケーン ケビン。Phase-amplitude coupling 解析を用いた大脳皮質 - 大脳基底核 - 小脳回路の機能連関解析。第40回日本神経科学大会、2017. (査読有)

T. NINOMIYA, Y. NAGAI, T. SUHARA, T. MINAMIMOTO, M. TAKADA, M. MATSUMOTO, M. ISODA, K. W. MCCAIRN. Prominent phase-amplitude cross-frequency coupling between alpha and gamma oscillations underlies motor-tic encoding in cerebro-basal ganglia-cerebellar networks. Annual meeting of the Society for Neuroscience, 2016. (査読有)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁):

(2)研究協力者

研究協力者氏名: マッケーン ケビン

ローマ字氏名: Kevin W. McCairn

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。