

令和元年6月13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：16K07014

研究課題名(和文) 大脳基底核と小脳は、どのように運動を制御するのか

研究課題名(英文) How do the basal ganglia and cerebellum control voluntary movements?

研究代表者

知見 聡美 (Chiken, Satomi)

生理学研究所・システム脳科学研究領域・助教

研究者番号：30396262

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：大脳基底核および小脳が視床と大脳皮質に運動情報を伝達するメカニズムと、大脳皮質-大脳基底核ループと大脳皮質-小脳ループにおける情報伝達が運動制御において担う役割を明らかにするため、ヒトに近いモデル動物であるマカクサルにおいて、運動課題遂行中に視床-大脳皮質投射ニューロンの活動を記録した。従来の電気生理学的手法とウイルスベクターを用いた光遺伝学的手法を組み合わせを行った実験により、大脳基底核は視床に抑制とリバウンド興奮によって情報を伝達していること、また、小脳から視床への入力は視床ニューロンの活動を維持するのに重要な役割を果たしていることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大脳基底核出力が運動を制御する機構は脱抑制説によって説明されているが、上肢運動系にもあてはまるのかは検証されていない。したがって、大脳基底核から視床への情報伝達が抑制とリバウンド興奮によることが示されたことは、大脳基底核の運動制御機構を理解する上で大きな進展である。また、本研究により大脳基底核出力と小脳出力が視床-大脳皮質投射を制御するメカニズムを明らかにしたことは、大脳基底核と小脳による運動制御機構の理解に大きく貢献できたと考えられる。さらに、本研究の成果は運動障害疾患の病態解明と、効果的な治療法の開発にもつながるものと考えられるため、社会的意義も大きい。

研究成果の概要(英文)：To understand how the basal ganglia and cerebellum control voluntary movements, we recorded thalamocortical activity during performance of a hand reaching task in macaque monkeys. Basal ganglia-thalamic inputs and cerebello-thalamic inputs were selectively blocked or activated using optogenetics. Our data indicate that basal ganglia-thalamic inputs modulate thalamocortical activity through both GABAergic inhibition and following rebound excitation and control voluntary movements, and that cerebellar inputs induce thalamocortical activity at accurate timing for fine and accurate movement control.

研究分野：神経生理学

キーワード：大脳基底核 小脳 視床 サル 運動制御 光遺伝学 神経活動記録

## 1. 研究開始当初の背景

大脳基底核と小脳は、随意運動の発現と制御において重要な役割を果たす高次中枢であり、どちらもその障害によって重篤な運動障害が生じることが知られている。また、どちらも大脳皮質から入力を受け情報処理のあと、視床を介して情報を戻すループ回路を形成して大脳皮質の活動を制御している。したがって、大脳基底核および小脳が視床と大脳皮質に運動情報を伝達するメカニズムと、大脳皮質 - 大脳基底核ループと大脳皮質 - 小脳ループにおける情報伝達が、それぞれ運動制御において担う役割を明らかにすることは、随意運動の発現・制御の機構を知る上で不可欠である。しかしながら、大脳基底核 - 視床投射は GABA 作動性の抑制性投射であるため、運動情報がどのように伝達されるのかよくわかっていない。現在認められているモデルでは、大脳基底核の出力部である淡蒼球内節のニューロンは高頻度連続発火することにより、視床の活動を常に抑制しているが、淡蒼球内節の活動が一時的に抑制されると、脱抑制により視床を興奮させると考えられている。しかし、この「脱抑制説」はサッケード課題中の黒質網様部 - 上丘投射の活動観察に基づくもので、上肢運動中の淡蒼球内節 - 視床投射では検証されていない。実際の上肢運動に関連する活動を淡蒼球で調べてみると、活動の上昇を示すニューロンが減少を示すものより多く、脱抑制説には矛盾する。また、トリでは、大脳基底核からの抑制に続くリバウンド興奮によって視床に情報が伝達されることが示唆されている。一方、小脳 - 視床投射は興奮性なので、小脳核の活動は、比較的単純に視床と大脳皮質に伝達されると考えて良いのだろうか？

## 2. 研究の目的

本研究では、ヒトに近いモデル動物であるマカクサルにおいて、運動課題遂行中に視床 - 大脳皮質投射ニューロンの活動を記録する。これまで用いてきた従来の電気生理学的手法とウイルスベクターを用いた光遺伝学的手法を合わせて用いることにより、(1) 大脳基底核から視床への情報伝達は「脱抑制」によるのか「リバウンド興奮」によるのか、(2) 視床で観察される小脳核由来の興奮 - 抑制という 2 相性の応答はどのような機構で生じるのか、(3) 大脳皮質 - 大脳基底核ループと大脳皮質 - 小脳ループにおける情報伝達は運動制御においてどのような役割を果たすのか、(4) 大脳皮質 - 大脳基底核ループと大脳皮質 - 小脳ループとが、互いの活動にどのような影響を及ぼすのか、という問題について明らかにすることを目的とする。

## 3. 研究の方法

ヒトに近いモデル動物であるマカクサルを用い、簡単な上肢到達運動課題遂行中に視床ニューロンの活動を記録した。電気刺激に対する逆行性および順行性応答を記録することにより、淡蒼球内節または小脳核から入力を受ける視床 - 大脳皮質投射ニューロンを同定し、課題遂行中の活動様式の解析を行った。また、ウイルスベクターを用い、光感受性チャネルタンパク質であるチャンネルロドプシンまたはハコロドプシンを、大脳基底核出力部および小脳出力部のニューロンに発現させた。視床にオプトロードを刺入し、運動課題遂行中の視床ニューロンの活動を記録しながら近傍への光照射を行い、大脳基底核 - 視床投射または小脳 - 視床投射の活動を経路選択的に賦活または遮断した時に、視床ニューロンの活動変化を調べることにより、大脳基底核と小脳が視床 - 大脳皮質投射を制御するメカニズムと、運動制御において担う機能について解析を行った。

#### 4 . 研究成果

大脳基底核出力部に電気刺激を加えて視床 - 大脳皮質投射ニューロンの応答を調べると、抑制とそれに続く興奮が記録される。大脳基底核出力部のニューロンにハロロドプシンを発現させたサルにおいて、視床にオプトロードを刺入して視床 - 大脳皮質投射ニューロンの活動を記録しながら、近傍に黄色光を照射すると、大脳基底核出力部の電気刺激が惹起した抑制と興奮が完全に消失したことから、大脳基底核から視床への入力遮断されたことが確認された (図 1)。

視床-大脳皮質投射ニューロンの活動

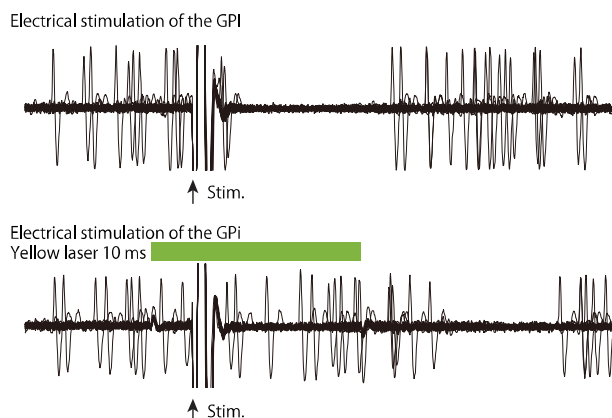


図 1 . 視床 - 大脳皮質投射ニューロンの活動を記録し、大脳基底核出力部に電気刺激を加えると、活動が抑制された (上段)。電気刺激を加える前から黄色光を照射すると、電気刺激が惹起する抑制が完全に消失した (下段) ことから、大脳皮質から視床への入力遮断されたことが確認された。

同じサルにおいて、運動課題遂行中に記録を行ったところ、多くの大脳基底核から入力を受ける視床 - 大脳皮質投射ニューロンは、課題に関連した神経活動の増大および減少を示した。黄色光照射により、大脳基底核から視床への入力を遮断したところ、課題に関連した神経活動の増大が减弱し、神経活動の減少が増強されることがわかった (図 2)。

運動課題遂行中の視床-大脳皮質投射ニューロンの活動

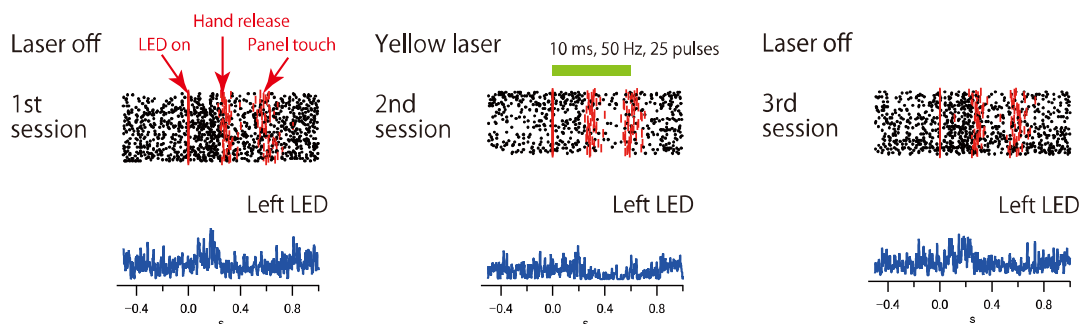


図 2 . 運動課題遂行中に視床 - 大脳皮質投射ニューロンの活動を記録すると、LED on と Hand release の間に神経活動の増大が観察され、Hand release と Panel touch の間に神経活動の減少が観察された (左)。黄色光を照射し、大脳基底核から視床への入力を遮断すると、LED on と Hand release の間に観察された神経活動の増大が减弱し、Hand release と Panel touch の間に観察された神経活動の減少が増強された (中央)。

以前に行った薬剤局所投与実験の結果と、今回得られた結果から、大脳基底核は視床に、抑制とリバウンド興奮によって情報を伝達していることが示唆された。

一方、小脳出力部のニューロンにハロロドプシンを発現させたサルにおいて、視床にオプトロードを刺入して視床 - 大脳皮質投射ニューロンの活動を記録しながら、近傍に黄色光を照射すると、視床 - 大脳皮質投射ニューロンの自発発火頻度が著しく低下することがわかった (図 3)。

小脳から視床への入力遮断に対する視床ニューロンの応答を示した刺激前後時間ヒストグラム

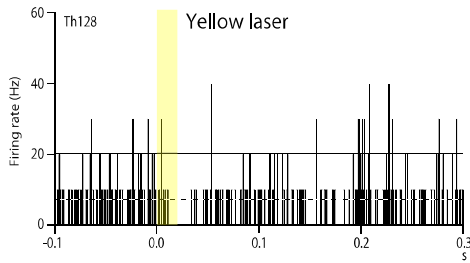


図3. 視床 - 大脳皮質投射ニューロンの活動を記録し、黄色光照射によって小脳からの入力を遮断したときの刺激前後時間ヒストグラム。小脳からの入力を遮断すると、自発活動が著しく減少した。

また、小脳出力部のニューロンにチャンネルロドプシンを発現させたサルにおいて、視床にオプトロードを刺入して視床 - 大脳皮質投射ニューロンの活動を記録しながら、近傍に青色光を照射すると短潜時の強い興奮とそれに続く強い抑制が生じた（図4）。

小脳から視床への入力を賦活した時の視床ニューロンの応答

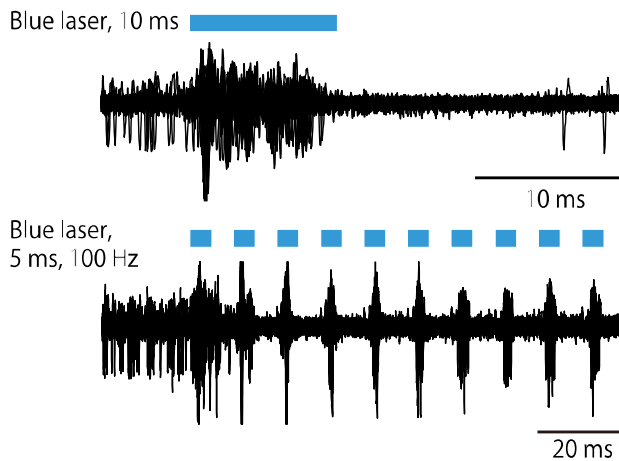


図4. 視床 - 大脳皮質投射ニューロンの活動を記録し、青色光照射によって小脳からの入力を賦活した。単発の照射により、短潜時の強い興奮とそれに続く抑制が観察された（上段）。連続的に光照射を行うと、各パルスに対応した興奮 - 抑制の2相性応答が観察された（下段）。

これらの結果から、小脳からの入力は視床ニューロンの活動を維持するのに重要な役割を果たし、運動制御のために時間分解能よく情報を伝達するしくみを持つことが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計5件)

Wakabayashi M, Koketsu D, Kondo H, Sato S, Ohara K, Polyakova Z, Mushiake H, Chicken S, Hatanaka N, Nambu A (2017) Development of stereotaxic recording system for awake marmosets (*Callithrix jacchus*). *Neurosci Res*, 135: 37-45. (doi: 10.1016/j.neures.2018.01.001) (査読有)

Ozaki M, Sano H, Sato S, Ogura M, Mushiake H, Chicken S, Nakao N, Nambu A (2017) Optogenetic activation of the sensorimotor cortex reveals “local inhibitory and global excitatory” inputs to the basal ganglia. *Cerebral Cortex*, 27: 5716-5726. (doi: 10.1093/cercor/bhx234) (査読有)

知見 聡美、南部 篤 (2017) 脳深部刺激療法(DBS)の作用機序. *Frontiers in Parkinson Disease* 10: 86-79. (査読無)

Chicken S, Nambu A (2016) Mechanism of Deep Brain Stimulation: Inhibition, Excitation or Disruption? *Neuroscientist*, 22: 313-322. (doi: 10.1177/1073858415581986) (査読有)

南部 篤、知見 聡美、南部篤 (2016) DBSのメカニズム, *Clinical Neuroscience* 34; 210-214. (査読無)

〔学会発表〕(計13件)

Chicken S, Nambu A (2018) Optogenetic manipulation of basal ganglia and cerebellar outflow to the thalamo-cortical system in macaque monkeys. Monitoring and manipulating brain function in non-human primates. 招待講演

Chicken S, Sano H, Kobayashi K, Nambu A (2018) Basal ganglia and cerebellar control of thalamocortical activity. 第2回 NIPS-ARIHHP 共同ワークショップ.

Chicken S (2018) How do the basal ganglia and cerebellum control thalamocortical activity? 8<sup>th</sup> NIPS-CIN Joint symposium. 招待講演

Chicken S, Sano H, Kobayashi K, Nambu A (2018) Cerebellar control of thalamocortical activity. FENS FORUM 2018.

Chicken S, Nambu A (2016) Parkinson's disease as a network disorder. 第93回 日本生理学会大会シンポジウム「ネットワーク病としての神経・精神疾患」招待講演

Chicken S (2017) Basal ganglia and cerebellar control of thalamocortical activity. 7th NIPS/CIN Joint Symposium. 招待講演

Chicken S, Nambu A (2017) How do the basal ganglia and cerebellum control thalamocortical activity? International Workshop on Basal Ganglia Functions 2017. 招待講演

Chicken S, Nambu A (2017) How do the basal ganglia and cerebellum control thalamocortical activity? 第40回日本神経科学大会シンポジウム「大脳基底核 - 小脳カップリング」招待講演

Chicken S, Nambu A (2017) Parkinson's disease as a network disorder. Neural Oscillation Conference 2017 "Problems of Consciousness and Neuropsychiatric Disorders as Network Diseases. 招待講演

Chicken S, Nambu A (2017) Abnormal information flow through the cortico-basal ganglia pathways in MPTP-treated parkinsonian monkeys. IBAGS-XII.

Chicken S, Nambu A (2016) Dopaminergic transmission maintains dynamic activity changes in the basal ganglia to appropriately control movements. 39<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society Symposium. 招待講演

Chicken S, Nambu A (2016) How do the basal ganglia control thalamocortical activity? Satellite Symposium of Neuroscience 2016 "Basal Ganglia in Health and Disease" 招待講演

Chicken S (2016) Basal ganglia & cerebellar control of thalamocortical activity. Stockholm-Okazaki Symposium "Multi-scale structures & dynamics of the basal ganglia" 招待講演

〔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：

ローマ字氏名：

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。