

令和 6 年 5 月 16 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06418

研究課題名(和文) 線条体の柔軟な神経活動を制御するメカニズムの解明

研究課題名(英文) Elucidating the network mechanisms controlling flexible neuronal activity in the striatum

研究代表者

岡田 研一 (Okada, Ken-ichi)

北海道大学・医学研究院・助教

研究者番号：80790956

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：線条体の状況に応じた柔軟な神経活動変化が「大脳皮質-基底核ネットワークの機能結合の素早い変化によって動的に制御されている」という仮説を検証するために研究を行なった。短い時間スケールでの機能結合の変化を直接的に調べるため、眼球運動課題遂行中のサル補足視野を同心円型双極電極を用いて局所的に刺激し、線条体尾状核での刺激応答を記録した。刺激によるスパイク誘発確率とLFP変動は、線条体LFPの成分の強さや位相に伴い変化していた。また、行動ルールを切り替える必要がある場面で機能結合の増強がみられ、機能結合変化による柔軟な行動選択への寄与が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでに、数日程度の長い時間スケールで起こる強化学習において、皮質線条体経路のシナプス効率やLFP相関の変化が報告されてきた。より短い時間スケールにおいても線条体LFPに伴い機能結合が調整されるという本研究の成果は、時間スケールに関わらず神経活動を変化させる共通のメカニズムが働いていることを示唆している。また、パーキンソン病では大脳基底核での律動の亢進がみられ、柔軟なルール切替えに障害がある。律動と行動選択の関係を示した本研究の成果をもとに、更なる病態の解明が進むことが期待される。

研究成果の概要(英文)：The basal ganglia play a pivotal role in adaptive behavioral control. The long-term changes in the striatal neuronal activity are known to be associated with the changes in cortico-striatal transmission. However, it remains unknown whether similar changes can occur rapidly within each trial. To address this, in monkeys performing oculomotor tasks, we electrically stimulated the supplementary eye field (SEF) and assessed the strength of cortico-striatal transmission by measuring local field potentials and single neuron activities in the caudate nucleus. Many caudate neurons responded to SEF stimulation with a short latency ( $23.8 \pm 4.3$  ms), and the stimulation effect was dependent on the phase and amplitude of striatal beta oscillations. These results suggest that cortico-striatal transmission is dynamically regulated by local oscillatory activity, which may underlie the rapid changes in striatal neuronal activity for different task demands.

研究分野：神経生理学

キーワード：大脳皮質-大脳基底核ループ 線条体 行動選択 眼球運動 霊長類

1. 研究開始当初の背景

状況に合わせた行動の選択・抑制に大脳基底核が重要な役割を果たしている。これまでに大脳基底核の入力部である線条体において、試行毎のルールに応じた柔軟な神経活動の変化が数多く報告されている。また、大脳基底核内の各経路のバランスが変化することで、状況に応じた適切な行動の選択が行われることが示されている。こうした神経活動や機能結合の動的な制御の背景には、大脳皮質-基底核ネットワークの状態変化があると考えられる。実際、数日程度の長い時間スケールで起こる強化学習では、皮質-線条体間の LFP 相関や皮質線条体経路のシナプス効率の変化が、学習前後の神経活動変化の基盤となることが示唆されている。しかし、日常生活で重要になる、より短い時間スケールで起こる状況に応じた活動変化がどのようなメカニズムで生じているか明らかではない。

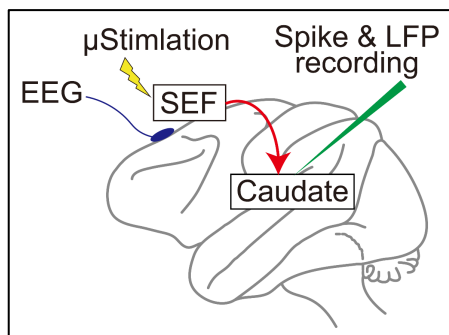
2. 研究の目的

本研究の目的は、ルール依存的に柔軟に変化する線条体の神経活動の生成メカニズムを明らかにすることである。最近の小脳研究では、試行ごとの即時的な適応変化が、長期的な運動学習と同じ神経機構によって担われることが示唆されている。大脳基底核についても同様に、長期にわたる強化学習を支える皮質線条体経路のシナプス効率の変化がより短い時間スケールでも僅かに生じることで、試行ごとの神経活動の変化をつくり出しているのかもしれない。本研究では、大脳皮質の局所刺激に対する線条体の短潜時応答を調べることで短い時間スケールでの機能結合変化を直接的に測定し、大脳皮質-基底核ネットワークの状態変化との関係を検証した。また、状況に合わせた行動の選択・抑制が必要となるアンチサカード課題中の刺激応答を調べることで、短い時間スケールでの機能結合変化が動的な行動制御に果たす役割を調べた。

3. 研究の方法

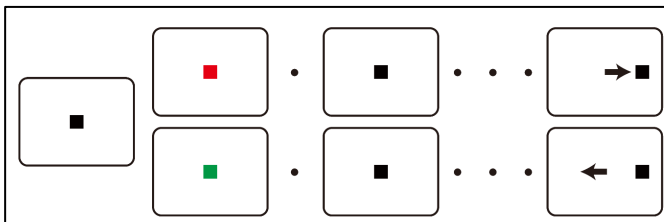
(1) 神経活動記録

本研究では状況に合わせた複雑な行動課題を行わせることが可能なニホンザルを用い、電気刺激と神経活動記録を組み合わせる実験を行った。全身麻酔下で神経活動記録・電気刺激用のチャンパーを取り付け、MRI で位置を確認した。眼球運動の制御に関係し線条体への投射を持つ大脳皮質の補足眼野(Supplementary eye field; SEF)へ電気刺激を行うため、1mm 間隔のグリッドシステムを用いて、連発電気刺激により眼球運動が誘発される部位を同定した。同定した SEF に同心円型双極電極(MicroProbes)を刺入し局所的に単発電気刺激を行った。タングステン電極あるいは多点電極 (S-Probe; Plexon) を線条体尾状核(Caudate)に刺入し、神経活動、LFP 記録を行った。単一神経細胞からの活動データを実験後に波形をもとに同定した (Offline Sorter; Plexon)。また、刺激部位近傍の脳波(EEG)をボール電極(ユニークメディカル)により記録した。得られたデータは MATLAB(MathWorks)を用いて解析した。



(2) 行動課題

サルには試行毎に行動の切替えが必要となるアンチサカード課題を行わせた。サルを実験用チェアに座らせ、サーチコイルにより眼球運動を測定した。実験中の視覚刺激の呈示や報酬のタイミングは、時間精度の高い DOS ベースのプログラムを用いて制御した(TEMPO; Reflective computing)。画面中央に呈示される白い固視点を注視すると課題が始まる。一定時間の注視の後、固視点の色が赤か緑に変化し、短時間で白に戻る。しばらく注視を続けた後に左右どちらかに標的が呈示される。固視点赤に変化していた場合は、出てきた標的にそのままサカードすると報酬が与えられる (プロサカード課題)。ただし、サカードの反応時間が一定の閾値よりも遅かった場合はエラーとなり、報酬は与えられない。固視点緑に変化していた場合は、出てきた標的と逆方向にサカードすると報酬が与えられる (アンチサカード課題)。この条件では、サルはしばしば標的に対して反射的にサカードをしてしまう失敗を犯す。そのため、サルは試行毎の指示に応じて、できるだけ早く目を動かすか、反射的なサカードを抑制して正確に目を動かすかを切り替える必要がある。



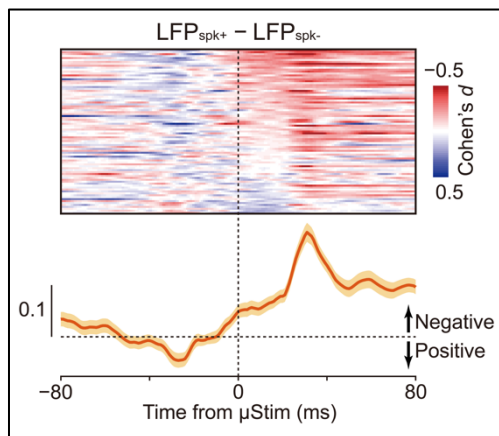
### (3) データ解析

課題遂行中の単発電気刺激に対して、短潜時 (~50ms)、長潜時 (51~400ms) で応答を示すニューロンを同定した。短潜時応答については、刺激応答スパイクの発生頻度と、刺激後のスパイク潜時分布の解析を組み合わせ定義した。ネットワーク状態に伴う機能結合変化を調べるため、刺激直前の LFP をフーリエ変換して様々な周波数帯での位相と振幅を求め、刺激応答との関係を調べた。

## 4. 研究成果

### (1) 線条体の短潜時スパイク応答

SEF への単発刺激に対して応答を示す 137 個のニューロンから活動を記録した。多くのニューロンは短潜時での応答を示した(72%, 99/137;  $23.8 \pm 4.3$  ms, 平均  $\pm$  標準偏差)。また、およそ半数は長潜時での応答を示し(53%, 72/137;  $212.3 \pm 97.6$  ms)、一部は短潜時でも長潜時でも応答がみられた(25%, 34/137)。刺激によってスパイクが誘発された時には、実際にスパイクが発生する前のタイミングから LFP がより負に変動しており、これは EPSP を反映していると考えられる。そのため、刺激による誘発スパイク頻度と LFP 変動の大きさを機能結合の指標とし、更なる解析を行った。

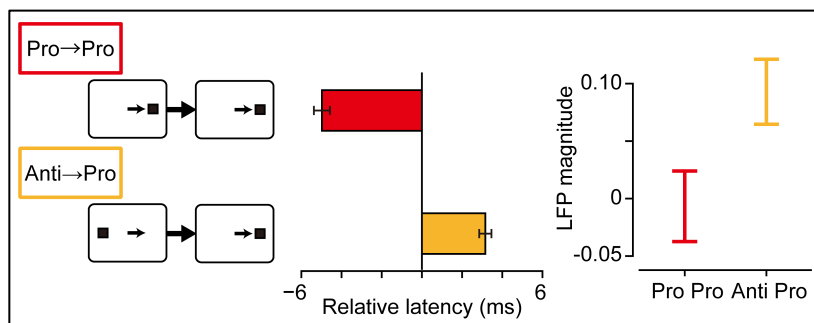


### (2) 線条体での低周波律動に伴う機能結合変化

刺激によってスパイクが誘発された/されなかった際には、刺激前から異なる LFP 変動を示していた。すなわち、低周波律動の状態によって機能結合が変化していると思われる。そこで刺激呈示前の律動の振幅・位相を様々な周波数で計算し機能結合との関係を解析したところ、刺激前の線条体での 20~40Hz の  $\beta$  律動の位相に伴って誘発スパイクの発生頻度が異なっていた。また、こうした律動と機能結合の関係は、同時に記録していた皮質脳波との間ではみられなかった。一方で、多くの線条体の細胞は 3~8Hz の  $\theta$  律動の位相にロックした活動を示していた。

### (3) 課題状況に応じた柔軟な行動選択に伴う機能結合変化

アンチサッカー課題中の行動について行動の切り替えに着目して解析したところ、連続してプロサッカーを行う場合に比べて、アンチサッカーの後にプロサッカーを行う場合に、反応時間の遅延がみられた。行動課題中の様々なタイミングでの刺激による誘発 LFP の大きさを比較したところ、課題中には試行間に比べて機能結合が強いことがわかった。しかし、プロサッカー条件とアンチサッカー条件では機能結合に違いはみられなかった。一方で行動の切り替え時には、アンチサッカーの後のプロサッカー試行で機能結合の増強がみられた。こうした機能結合の変化が慎重な制御や方策の切り替えに寄与している可能性がある。



これらの結果から、 $\theta$  律動と  $\beta$  律動に伴って皮質線条体経路のシナプス効率の変化が起こり、線条体の柔軟な神経活動が生み出されている可能性が示唆された。パーキンソン病では大脳基底核での  $\beta$  律動の亢進がみられ、柔軟なルール切替えに障害がある。 $\beta$  律動と行動選択の関係を示した本研究の成果をもとに、更なる病態の解明が進むことが期待される。本研究の成果は学会で報告するとともに、国際雑誌への投稿に向けて準備中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Okada Ken-ichi, Takeya Ryuji, Tanaka Masaki	4. 巻 13
2. 論文標題 Neural signals regulating motor synchronization in the primate deep cerebellar nuclei	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature communications	6. 最初と最後の頁 2504
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-022-30246-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Reiji, Watanabe Kei, Suzuki Takafumi, Nakamura Kae, Yasuda Masaharu, Ban Hiroshi, Okada Ken-ichi, Kitazawa Shigeru	4. 巻 285
2. 論文標題 An easy-to-implement, non-invasive head restraint method for monkey fMRI	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 NeuroImage	6. 最初と最後の頁 120479
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuroimage.2023.120479	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 岡田研一、田中真樹
2. 発表標題 Rapid changes in the efficacy of corticostriatal signal transmission during adaptive behavior in monkeys（ポスター発表）
3. 学会等名 JANUBET Symposium 2022「Tools and the study of brain systems. New Vistas!」
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡田研一、田中真樹
2. 発表標題 Efficacy of corticostriatal signaling changes rapidly during adaptive behavior in monkeys（ポスター発表）
3. 学会等名 International Symposium on Chronogenesis: How the Mind Generates Time
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡田研一、田中真樹
2. 発表標題 Rapid changes in cortico-striatal signal transmission during adaptive behavior in monkeys (ポスター発表)
3. 学会等名 第100回日本生理学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岡田研一、田中真樹
2. 発表標題 Rapid changes in cortico-striatal signal transmission during adaptive behavior in monkeys
3. 学会等名 Gordon Research Conference of Eye Movements (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岡田研一、田中真樹
2. 発表標題 Dynamic changes in corticostriatal signal transmission during adaptive behavior in monkeys
3. 学会等名 第46回日本神経科学大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岡田研一、田中真樹
2. 発表標題 適応行動に伴い柔軟に変化する大脳皮質 - 線条体経路の信号伝達
3. 学会等名 第103回日本生理学会北海道地方会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 田中 真樹、岡田 研一、亀田 将史	4. 発行年 2023年
2. 出版社 中外医学者	5. 総ページ数 4
3. 書名 【時間の神経科学-時を生み出すところと脳の仕組み】 時間の心理学と神経科学 同期運動とリズム知覚の神経機構	

〔産業財産権〕

〔その他〕

日本生理学会 サイエンストピックス <a href="http://physiology.jp/science-topic/25503/">http://physiology.jp/science-topic/25503/</a> 日本神経科学学会 神経科学トピックス <a href="https://www.jnss.org/news-topics?id=220713-01">https://www.jnss.org/news-topics?id=220713-01</a> JT生命詩研究館 <a href="https://www.brh.co.jp/publication/journal/111/research01">https://www.brh.co.jp/publication/journal/111/research01</a>
--

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------