

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 5 月 18 日現在

機関番号：63905

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06430

研究課題名(和文) 大脳基底核「ハイパー直接路」が運動調節に果たす機能の解明

研究課題名(英文) The motor control of a hyperdirect pathway in the basal ganglia

研究代表者

額 大輔 (Koketsu, Daisuke)

生理学研究所・システム脳科学研究領域・特任研究員

研究者番号：20437289

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：大脳基底核内の1つの経路である“ハイパー直接路”が運動調節に果たす機能を明らかにした。まず大脳基底核の細胞活動記録法の確立を行った。GPIに記録用電極を挿入し、運動皮質への単発の電気刺激に対する応答を記録した。皮質刺激に対してGPIは興奮-抑制-興奮反応の三相性の反応を示した。そして大脳皮質から視床下核へ投射する神経経路のみを選択的に破壊し、大脳基底核の出力部位であるGPIで細胞応答を記録した。運動皮質刺激に対する応答の内、早い興奮反応だけが消失しており、運動皮質から視床下核に投射するハイパー直接路は、運動制御において運動開始前の不必要な神経活動を抑える役割があ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

大脳基底核はパーキンソン病など不随運動疾患の原因部位であり、また運動制御、運動強化学習に関わる部位であることから世界中で研究が盛んなターゲットである。本研究では大脳基底核内の1つの経路であるハイパー直接路の役割を明らかにした。この研究をさらに進め、大脳基底核の神経ネットワークが運動の制御に果たすメカニズムが明らかになれば、パーキンソン病などの運動障害を引き起こす神経疾患の治療の開発に寄与すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this research, the motor function of hyperdirect pathway in the basal ganglia was revealed. Neuronal activities in the basal ganglia were recorded. Recording electrodes were inserted into an internal segment of Globus pallidus (GPI), then neuronal responses of GPI neurons evoked by a single electrostimulation of the motor cortex were recorded. GPI neurons showed a three-phase response to the motor cortical stimulation. After a selective elimination of motor cortical neuronal projections to a subthalamic nucleus, neuronal activities of GPI, an output station in the basal ganglia were recorded. An early excitation response of the three-phasic response of GPI neurons were suppressed, while remaining responses were intact after the selective elimination. These results suggest that the hyperdirect pathway has a role to suppress unnecessary motor cortical activities before sending of a motor command.

研究分野：神経生理学

キーワード：大脳基底核 運動制御

1. 研究開始当初の背景

大脳基底核は運動関連皮質と強い神経連絡を持ち、また大脳基底核の異常によりパーキンソン病やハンチントン舞踏病などの運動障害疾患が引き起こされることから、大脳基底核は運動調節に大きな役割を担っていることが分かっている。しかし詳細な運動調節機構については未だ解明されていない。皮質と大脳基底核を繋ぐ神経回路は、皮質からの運動情報が大脳基底核に入り、視床を介して、また皮質に戻るというループ回路を形成していることが分かっている。さらに大脳基底核内には下のような3つの神経連絡経路がある。

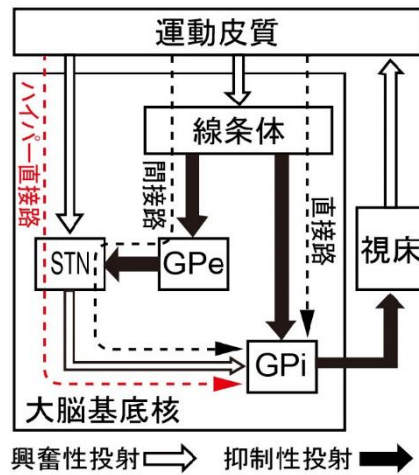


図1 皮質—大脳基底核—視床ループと大脳基底核内の3経路

“ハイパー直接路”：皮質 視床下核 (STN) GPi と繋がる経路

“直接路”：皮質 線条体 淡蒼球内節 (GPi) と繋がる経路

“間接路”：皮質 線条体 淡蒼球外節 (GPe) STN GPi と繋がる経路

大脳基底核の出力部位である GPi に着目し、運動皮質への単発の電気刺激に対する GPi の応答反応を調べると、皮質刺激に対して、興奮 - 抑制 - 興奮という三相性の反応を示す。そして、これまでの神経解剖学的、および神経生理学的研究から、この三相性反応のうち、早い興奮反応は“ハイパー直接路”に由来し、抑制反応は“直接路”に由来し、遅い興奮反応は“間接路”に由来して生ずると考えられている。つまり、大脳基底核内ではこれら3経路の運動情報の伝達速度には順序があり、皮質からの運動情報は、“ハイパー直接路、”直接路“、”間接路“の順に大脳基底核の出力部である GPi に到達する。

以上の点から、大脳基底核内の3経路は、下のように運動調節において異なる役割を担っていると推測される。

“ハイパー直接路”：運動前の不必要な運動情報を抑制する。

“直接路”：必要な運動情報だけをより強く出力する。

“間接路”：運動を停止させる。

本研究では、この仮説を証明するための第一歩として、“ハイパー直接路”に着目し、特定の神経経路を選択的に遮断する技術を適用し、サルを用いた詳細な神経経路解析を行った。

2. 研究の目的

本研究では霊長類動物であるサルを用いて、大脳基底核内の1つの経路である“ハイパー直接路”が運動調節に果たす機能を明らかにする。ある特定の神経経路を選択的に遮断する方法をサルに応用している例はこれまでに少なく、世界的に見ても独創的な技術である。大脳基底核の構造は霊長類とマウスなどのげっ歯類では大きく異なる。最終的にヒトの運動調節メカニズムを理解するためには、ヒトにより近い霊長類動物であるサルを用いることが必要である。またより詳細な運動機能を理解するためには、複雑な運動課題の遂行が可能なサルを使うことが重要である。また、パーキンソン病などの運動障害疾患の治療方法として STN などに対する外科的除去や

脳深部刺激といった施術が行われている。こうした手術の精度や患者の負担を考えた場合に、より適切な除去部位や刺激部位を同定することが必須である。したがって本研究により、大脳基底核内の詳細な運動調節機構を理解することは、パーキンソン病などの運動障害疾患に対する治療の発展に貢献するものと考えられる。

3. 研究の方法

運動皮質 STN 投射ニューロンの神経伝達を選択的に阻害することで、大脳基底核内の“ハイパー直接路”の選択的遮断を行った。選択的経路遮断の前後で GPi と STN のニューロン活動を記録する。記録部位に記録用電極を挿入し、運動皮質への単発の電気刺激に対する応答を記録する。GPi は健全な状態では三相性の反応を示すが、選択的経路遮断後にもどのように反応が変化するか調べる。またニューロンの自然発火頻度や発火パターンなども調べ、選択的遮断により大脳基底核内の神経連絡経路がどのように神経生理学的に変化したかを調べる。

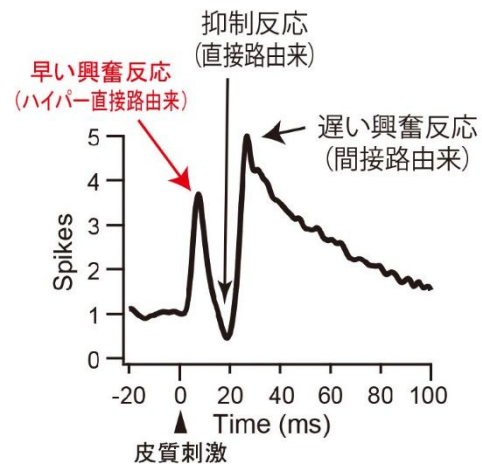


図2 皮質刺激に対するGPiの三相性反応

4. 研究成果

まず大脳基底核の細胞活動記録法の確立を行った。淡蒼球外節、淡蒼球内節、視床下核の3つの記録部位に記録用電極を挿入し、運動皮質への単発の電気刺激に対する応答を記録した。皮質刺激に対して淡蒼球外節と淡蒼球内節は興奮 - 抑制 - 興奮反応の三相性の反応、視床下核は興奮 - 興奮反応の二相性を示した。また大脳基底核の神経細胞の自発発火頻度も測定した。淡蒼球外節と淡蒼球内節は 30-40 Hz の自然発火頻度を示し、視床下核は 50 Hz 程度の自然発火頻度を示した。そして大脳皮質から視床下核へ投射する神経経路のみを選択的に破壊し、大脳基底核の出力部位である淡蒼球外節で細胞活動と応答を記録した。選択的破壊後の淡蒼球内節の自然発火頻度は 30-40 Hz 程度であり、選択的破壊による変化は見られなかった。またスパイク発火タイミングの歪度、尖度、変動係数などにも変化は見られず、運動皮質から視床下核経路の選択的破壊によって、スパイク発射パターンは影響を受けなかった。次に、大脳皮質から視床下核へ投射する神経経路のみを選択的に破壊後に、運動皮質への単発の電気刺激に対する淡蒼球内節の応答を記録した。淡蒼球内節は大脳基底核の出力部位に相当する。運動皮質刺激に対する三相性応答の内、早い興奮反応だけが消失しており、抑制反応、遅い興奮反応は計測された。これは運動皮質から視床下核に投射するハイパー直接路が早い興奮性の運動信号を伝達していることを示している。この結果は、運動皮質から視床下核に投射するハイパー直接経路は、運動制御において運動開始前の不必要な神経活動を抑える役割があることを示唆している。本研究では大脳基底核内の1つの経路であるハイパー直接路の役割を明らかにした。この研究をさらに進め、大脳基底核の神経ネットワークが運動の制御に果たすメカニズムが明らかになれば、パーキンソン病などの運動障害を引き起こす神経疾患の治療の開発に寄与すると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 纈 大輔
2. 発表標題 マーモセット脳機能解析のための神経活動測定技術の開発
3. 学会等名 第12回 日本マーモセット研究会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Daisuke Koketsu
2. 発表標題 Working memory tasks for functional mapping of the prefrontal cortex in common marmosets
3. 学会等名 CIN-NIPS-Asia Pacific Systems Neuroscience Symposium 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 纈 大輔
2. 発表標題 霊長類高次脳機能研究のためのマーモセット前頭皮質の機能マッピング
3. 学会等名 第11回名古屋大学医学系研究科・生理学研究所シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Daisuke Koketsu
2. 発表標題 Memory Tasks of Common Marmosets for the Functional Mapping of Prefrontal Cortex
3. 学会等名 McGill University-NIPS Joint Symposium
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------	---------