

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 26 日現在

機関番号：63905

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24700400

研究課題名(和文) 行動を安定化させる神経機構 - 大脳基底核の新たな機能を探る -

研究課題名(英文) Neural mechanism for stabilizing our behavior - novel function of the basal ganglia -

研究代表者

橘 吉寿 (TACHIBANA, Yoshihisa)

生理学研究所・統合生理研究系・助教

研究者番号：50373197

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円、(間接経費) 1,050,000円

研究成果の概要(和文)：行動制御系としてのアクセルとブレーキの機能を大脳基底核が担っているという仮説の下、眼球運動課題遂行中のサル視床下核から神経活動を記録した。その結果、ブレーキの機能を発現すると考えられてきた視床下核は運動が亢進する時にその神経活動を増大させていることが明らかとなった。従来の概念からすると運動が抑制される時に活動を増大させると予測されるが、実験結果は逆であった。他方、アクセルの機能と考えられる線条体の神経活動は運動が亢進する時に増大していることが分かっている。これらの事象から考えると、大脳基底核は行動制御系においてアクセルとブレーキを共働させることで安定した行動の発現を可能としていると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The basal ganglia are considered to have two functions in motor control: an accelerating system and a braking system. In particular, the subthalamic nucleus (STN) is believed to be part of the braking system. Based on the traditional concept, I hypothesized that the STN increased its neuronal activity when the animal's motor action was suppressed (e.g., longer reaction time and slower velocity). However, the result from my recoding of STN activity in behaving monkeys was different from the prediction; the STN activity was increased when the motor action was facilitated. The previous study also showed that the neuronal activity in the striatum (part of the accelerating system in the basal ganglia) was increased when the action was facilitated. These data indicate that the accelerating and braking systems in the basal ganglia may work synergistically to stabilize motor actions.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：脳神経科学・神経・筋肉生理学

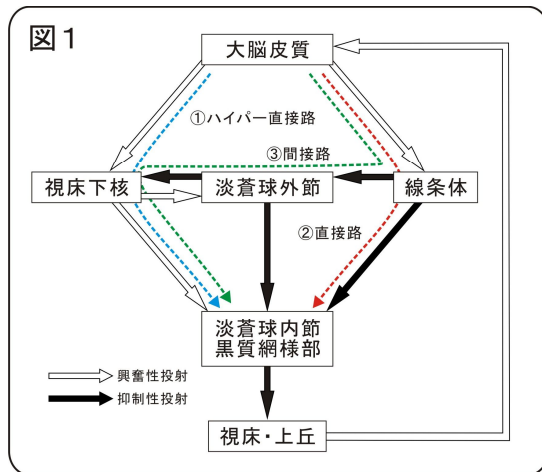
キーワード：大脳基底核 眼球運動 視床下核

1. 研究開始当初の背景

日常において我々人間は、外的環境に即した最適な行動を選択する必要がある。そのためには、周囲から得られる刺激を脳が解析・統合し、視覚・聴覚・触覚・嗅覚・味覚という五感を基に、行動をプログラミング、実行しなければならない。もちろん、これらの行動発現には記憶・情動といった内的要因も大きく関与する。これまで、行動発現の神経基盤として、大脳皮質の関与が数多く示されてきたが、大脳皮質の活動を支える脳領域として、小脳・大脳基底核という皮質下構造の重要性も古くから知られている。実際、大脳皮質のあまり発達していない動物においても、非常に精緻な行動が観察されることから、小脳・大脳基底核という皮質下構造が行動発現に非常に大きな役割を果たしていることが推察される。しかしながら、行動制御における大脳基底核の機能研究は、依然十分なものとはいえない状態であった。

2. 研究の目的

図1のように、大脳基底核は線条体、淡蒼球、視床下核、黒質から構成される神経核群であり、これまで主に解剖学、生理学的手法を用いて大脳基底核内の局所回路が研究されてきた。



申請者がこれまで行った研究として、大脳基底核の入力部である視床下核を薬理的に不活化し、大脳皮質 視床下核 淡蒼球内節路(図1 ハイパー直接路)を遮断した際、リズムといわれる激しい四肢の不随意運動が発現した。このことから、ハイパー直接路は「行動を抑制する系」と考えた(Tachibana et al., 2008)。この背景にある神経機構としては、大脳皮質および視床下核の興奮が、大脳基底核の出力部である淡蒼球内節・黒質網様部を興奮させ、GABAを介した抑制性投射により、上丘あるいは視床・大脳皮質が最終的に抑制され行動抑制が生じる)。次に行った実験では、大脳皮質 線条体 淡蒼球内節路(図1 直接路)を機能低下させた場合、パー

キンソン病モデルサルを作製できたことから、直接路は「行動を賦活する系」と考えた(Tachibana et al., 2011 参照。この場合の神経機構としては、大脳皮質および線条体の興奮が、淡蒼球内節・黒質網様部を抑制し、最終的に上丘あるいは視床・大脳皮質が脱抑制され行動亢進が生じる)。このように大脳基底核には行動制御におけるアクセルとブレーキのシステムが備わっていることが示唆されたので、本申請課題では、このような大脳基底核の局所回路を十分に踏まえた上で、眼球運動課題遂行中の霊長類を用い、単一ユニット神経活動記録を行うことで、「行動を安定化させる神経機構」という新たな機能が大脳基底核に備わっていることを証明したいと考えた。

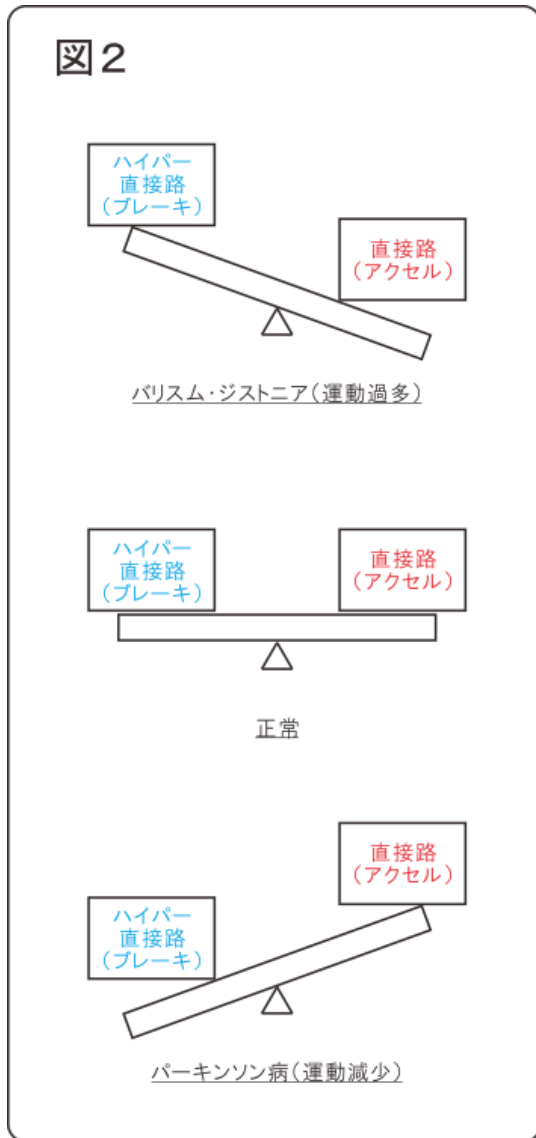
3. 研究の方法

本申請課題では、行動制御系としてのアクセルとブレーキとしての機能を大脳基底核が担っているかを検証する目的で、眼球運動課題遂行中のサルからの神経活動記録を行った。眼球運動は、その神経機構が十分に研究されていること、また、空間的・時間的解像度の高い測定が可能であることから、行動制御の神経基盤を研究する上で優れた実験モデルとなりうる。眼球運動の記録は、従来用いられてきたアイコイルシステムではなく、赤外線カメラによる測定システムを導入した。実験セットアップが完了後、馴致し終えた覚醒サルに、無菌下にて頭部固定装置の埋入手術を行った。外科手術から回復後、記憶誘導性眼球運動課題ならびに報酬量を変化させた眼球運動関連課題を訓練した。訓練完了後、課題遂行中の実験動物の視床下核から単一神経ユニット記録を行った。

4. 研究成果

実験結果として、行動制御系におけるブレーキの機能を発現すると考えられてきた視床下核は、運動が亢進するような時に(たとえば眼球運動の反応時間が早い、あるいは眼球運動速度が速い場合に)その神経活動を増大させていることが明らかとなった。従来概念からすると、ブレーキの機能と考えられていた視床下核の神経活動は、運動が抑制される時に(すなわち、眼球運動の反応時間が遅い、あるいは眼球運動速度が遅い場合に)活動を増大させると予測されるわけであるが、実験結果はその逆であった。他方、アクセルの機能と考えられる線条体の神経活動は、既存概念通り、運動が亢進する時に増大していることが分かっている。これらの事象から総合的に考えると、大脳基底核の機能は、行動制御系においてアクセルとブレーキを共働させることで、安定した行動の発現を可能としているのではないかと考えられる(図2)。

図2



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計4件)

Nambu A, and Tachibana Y.  
Mechanism of parkinsonian neuronal oscillations in the primate basal ganglia: some considerations based on our recent work.  
Front Syst Neurosci. 査読有、8:74. eCollection (2014)

橋 吉寿、彦坂興秀、南部篤  
大脳基底核の神経回路と行動選択、臨床神経学、査読無、32-1 巻、33-35 (2014)

橋 吉寿、彦坂興秀  
腹側淡蒼球と報酬予測、生体の科学、査読無、64-4 巻、342-347 (2013)

Tachibana Y., and Hikosaka O.

The primate ventral pallidum encodes expected reward value and regulates motor action. Neuron 査読有、76 巻、826-837 (2012)

[学会発表](計10件)

Tachibana Y.

The primate ventral pallidum encodes expected reward value and regulates motor action. SOCIETY FOR NEUROSCIENCE 43TH ANNUAL MEETING、招待講演、米国サンディエゴ、2013年11月10日

Tachibana Y., Iwamuro H, Kita H, Takada M, and Nambu A.

Subthalamo-pallidal interactions underlying parkinsonian neuronal oscillations in the primate basal ganglia. 第90回日本生理学会大会、招待講演、東京都江戸川区、2013年3月29日

橋 吉寿

報酬に基づく運動と視床下核 - 淡蒼球連関  
平成24年度京都大学霊長類研究所 共同利用研究会「行動特性を支配するゲノム基盤と脳機能の解明」、招待講演、犬山市、2013年3月16日

橋 吉寿、彦坂興秀

The primate ventral pallidum encodes expected reward value and regulates motor action.

第5回 NAGOYA グローバルリトリート、愛知県知多郡東浦町、2013年2月1日

橋 吉寿

腹側淡蒼球 - 情動と運動の交差点 -  
北海道大学大学院医学研究科共通セミナー、招待講演、札幌市、2013年1月8日

橋 吉寿、彦坂興秀

Withholding of desired actions - a possible role of the subthalamic nucleus -

第59回中部日本生理学会、岡崎市、2012年11月16日

橋 吉寿、彦坂興秀

サル腹側淡蒼球は報酬期待値を表現すると共にアクションを制御する  
第35回日本神経科学大会、名古屋市、2012年9月20日

Tachibana Y., Iwamuro H, Kita H, Takada M, and Nambu A.

Subthalamo-pallidal interactions underlying parkinsonian neuronal oscillations in the primate basal ganglia.

8th FENS Forum of Neuroscience、スペイン  
バルセロナ、2012年7月18日

橘 吉寿

パーキンソン病モデルサルの大脳基底核に  
おける異常リズム生成機構  
平成 24 年度生理学研究所研究会・神経オン  
レーションカンファレンス、招待講演、岡崎  
市、2012年7月12日

橘 吉寿、彦坂興秀

報酬情報を基にした腹側淡蒼球による運動  
制御  
第 27 回日本大脳基底核研究会、東京都中央  
区、2012年7月1日

〔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：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計0件)

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

〔その他〕

ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

橘 吉寿 (TACHIBANA, Yoshihisa)  
生理学研究所・統合生理研究系・助教  
研究者番号：50373197

##### (2) 研究分担者

該当者なし

##### (3) 連携研究者

該当者なし