

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：34310

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25282247

研究課題名(和文) 大脳基底核の反回性回路を検証する

研究課題名(英文) Re-evaluation of the basal ganglia network in rat

研究代表者

藤山 文乃 (Fujiyama, Fumino)

同志社大学・脳科学研究科・教授

研究者番号：20244022

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,100,000円

研究成果の概要(和文)：視床から線条体への投射においてストリオソームとマトリックス各々に特徴的なネットワークがあるのではないかと考え、膜移行性シグナルをつけたウイルスベクターによる単一ニューロントレースを行った。その結果、束傍核はマトリックスに優位に、正中核群からはストリオソーム優位に、束傍核以外の髄板内核群からはストリオソームとマトリックスに同程度の投射があることがわかった。さらに、ストリオソームやマトリックスに特異的に投射する視床垂核の大脳皮質への投射先は、その視床垂核が投射している線条体のコンパートメントに優位に投射している皮質領域であることがわかった。

研究成果の概要(英文)：A fundamental organizing principle of the striatum is the striosome/matrix system that is defined by inputs/outputs and neurochemical markers. The thalamostriatal projection is highly heterogeneous originating in many subnuclei of the thalamus including the midline (ML) and intralaminar (IL) nuclei. In the striatum, ML neurons preferentially innervated striosomes, whereas parafascicular neurons preferentially innervated the matrix. Almost all single thalamostriatal neurons favoring striosome or matrix compartments also innervated the cerebral cortical area that supplied cortical input to the same striatal compartment. We thus revealed that thalamostriatal projections are highly organized 1) by the similarity in morphological characteristics and 2) their preference for the striatal compartments and cortical areas.

研究分野：神経科学

キーワード：視床 線条体 基底核

### 1. 研究開始当初の背景

大脳基底核の玄関口である線条体にはストリオソーム・マトリックスという生化学的なコンパートメント構造が存在する。ストリオソーム及びマトリックス領域からの GABA 作動性ニューロンの違いは、ストリオソームのニューロンのみが中脳黒質緻密部のドーパミンニューロンに投射するという点である(Fujiyama et al., 2011; Watabe-Uchida et al., 2012)。しかし視床から線条体への投射においては不明な点が多く、ストリオソームとマトリックス各々に特徴的なネットワークがある可能性を考え、膜移行性シグナルをつけたウイルスベクターによる単一ニューロントレースを行った。

### 2. 研究の目的

大脳基底核の直接路・間接路スキームは、パーキンソン病に無動と振戦という病態が混在することを説明できない等の矛盾を孕んでいる。本研究課題では、大脳基底核各領域の単一ニューロントレースを積み重ねることにより、線条体と淡蒼球外節との間に領域レベルの反回性回路が存在することを明らかにしたい。この新たな反回性回路が組み込まれることは、様々な病態を矛盾なく説明しうる新たな大脳基底核スキームの確立に繋がると考えられる。

### 3. 研究の方法

(1) ラットで視床ニューロンの軸索分岐を調査した。単一ニューロンのトレーシング法と免疫組織化学を併用し、ストリオソームとマトリックスにおける、軸索の結節状構造の分布を測定した。

(2) ウイルスベクターをラットの脳に導入し、細胞膜を標識するような緑色蛍光タンパク質(GFP)を発現させた。そして視床のニューロンが投射する線条体及び大脳皮質内の軸索終末の分布を調査した。

### 4. 研究成果

我々は既に視床から線条体への興奮性入力とはマトリックスに比べるとストリオソームへの入力は3分の1程度であることやシナプス構造が違うことなどを報告しており (Fujiyama et al., Eur J Neurosci. 2006)、このことから視床線条体入力においてストリオソームとマトリックス各々に特徴的なネットワークがあるのではないかと考え、膜移行性シグナルをつけたウイルスベクターによる単一ニューロントレースを行った。その結果、東傍核はマトリックスに優位に、正中核群からはストリオソーム優位に、東傍核以外の髄板内核群からはス

トリオソームとマトリックスに同程度の投射があることがわかった。さらに、ストリオソームやマトリックスに特異的に投射する視床垂核の大脳皮質への投射先は、その視床垂核が投射している線条体のコンパートメントに優位に投射している皮質領域であることが明らかになった。つまり、線条体のストリオソーム・マトリックス構造は、視床と大脳皮質から、時間差で同質の情報を受け取っている可能性があることが示唆された。

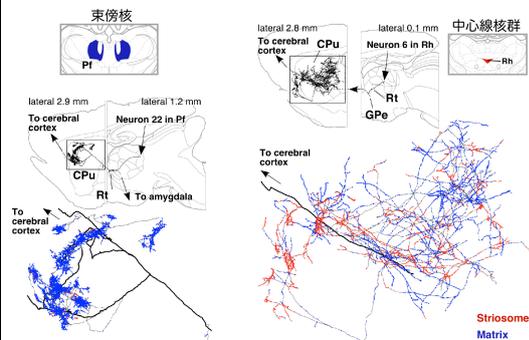


図 1 視床から線条体への投射様式

### 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 8 件)

1. Unzai, T., Kuramoto, E., Kaneko, T., Fujiyama, F. Quantitative Analyses of the Projection of individual Neurons from the Midline Thalamic Nuclei to the Striosome and Matrix

Compartments of the Rat Striatum. Cerebral Cortex, In press. doi: 10.1093/cercor/bhv295 査読有

2. Fujiyama, F., Nakano, T., Matsuda, W., Furuta, T., Udagawa, J., Kaneko, T. A Single-Neuron Tracing Study of Arky pallidal and Prototypic Neurons in Healthy Rats. Brain Structure and Function, In press. doi:

10.1007/s00429-015-1152-2 査読有

3. Yamada K, Takahashi S, Karube F, Fujiyama F, Kobayashi K, Nishi A, Momiyama T.

Neuronal circuits and physiological roles of the basal ganglia in terms of transmitters, receptors and related disorders. Journal of Physiological Sciences, in press DOI

10.1007/s12576-016-0445-4 査読有

4. Fujiyama F, Takahashi S, Karube F

Morphological elucidation of basal ganglia circuits contributing reward prediction / *Frontiers in Neuroscience*9(6):1-8

doi:10.3389/fnins.2015.00006 査読有

5. Miyazaki H.他 20 名 13 番目 Singular localization of sodium channel  $\beta$ 4 subunit in unmyelinated fibres and its role in the striatum / *Nature Communications*5 : 5525

doi:10.1038/ncomms6525 査読有

6. Oyama K, Ohara S, Sato S, Karube F, Fujiyama F, Isomura Y, Mushiake H, Iijima T, Tsutsui KI. Long-lasting single-neuron labeling by in vivo electroporation without microscopic guidance. *J Neurosci Methods*. 218(2):139-147, 2013. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2013.06.004. 査読有

7. Koshimizu Y, Fujiyama F, Nakamura KC, Furuta T, Kaneko T. Quantitative analysis of axon bouton distribution of subthalamic nucleus neurons in the rat by single neuron visualization with a viral vector. *J Comp Neurol*, 521(9):2125-46, 2013. DOI: 10.1002/cne.23277. 査読有

8. Hioki H, Okamoto S, Konno M, Kameda H, Sohn J, Kuramoto E, Fujiyama F, Kaneko T. Cell Type-Specific Inhibitory Inputs to Dendritic and Somatic Compartments of Parvalbumin-Expressing Neocortical Interneuron. *J Neurosci*, 33:544-555, 2013. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2255-12.2013. 査読有

[学会発表] (計 16 件)

1. Fujiyama F Quantitative Analyses of the Thalamic Projections to the Striosome and Matrix Compartments of the Rat Striatum121 回日本解剖学会 総会・全国学術集会 2016.3.28-3.30、福島県立医大、福島
2. Fujiyama F. パーキンソン病と機能神経外科生理学的知見再考, 第55回日本定位・機

能神経外科学会2016年1月22日～23日, 江陽グランドホテル、仙台

3. Fujiyama F 大脳基底核ネットワークの解析 第 45 回日本臨床神経生理学会学術大会 2015.11.5-7, ヒルトン大阪、大阪
4. Fujiyama F 大脳基底核を形態学的に再検証する 第 38 回日本神経科学大会 2015.7. 28-31, 神戸国際会議場、神戸
5. Fujiyama F Single neuron analysis of the Basal Ganglia. 第38回日本神経科学大会2015.7. 28-31, 神戸国際会議場、神戸
6. Karube F, Fujiyama F. Anatomical aspect of the basal ganglia circuitry, in relation to cortical projection. 第 37 回日本神経科学大会, 2014. 9.11-13 横浜国際会議場、横浜
7. 高橋晋, 雲財知, 小林憲太, 荻部冬紀, 藤山文乃 Toward a novel closed-loop deep brain stimulation for ameliorating the Parkinson's disease. 第 37 回日本神経科学大会, 2014. 9.11-13 横浜国際会議場、横浜
8. 呉胤美, 中野泰岳, 荻部冬紀, 藤山文乃 Immunohistochemical compartments of the globus pallidus and their projection patterns. 第 37回日本神経科学大会, 2014. 9.11-13横浜国際会議場、横浜
9. 水谷和子, 荻部冬紀, 呉胤美, 中野泰岳, 藤山文乃 The topography of striatopallidal projections and calbindin immunoreactive subdivisions. 第37回日本神経科学大会, 2014. 9.11-13横浜国際会議場、横浜
10. 岡本慎一郎, 日置寛之, 孫在隣, 藤山文乃, 金子武嗣 Topological projections of direct and indirect pathway neurons in the neostriatum to the GPe. 第37回日本神経科学大会, 2014. 9.11-13横浜国際会議場、横浜
11. Mizutani K, Karube F, Takahashi S, Unzai T, Fujiyama F. Innervation of pallidal neurons by a striatal direct and indirect neurons in the rat. 第 36回日本神経科学学会, 2013年6月20日～23日, 京都国際会議場、京都

12. Karube F, Fujiyama F. Neural connection pattern in the rat basal ganglia, with relation to cortico-subthalamic pathway. 第36回日本神経科学学会, 2013年6月20日~23日, 京都国際会議場、京都

13. Unzai T, Kuramoto E, Kaneko T, Fujiyama F. Quantitative analysis of single cell projection from midline and intralaminar thalamic nuclei to striosome and matrix compartments of rat striatum. 第36回日本神経科学学会, 2013年6月20日~23日, 京都国際会議場、京都

14. Fujiyama F, Nakano T, Matsuda W, Oh YM, Mizutani K, Furuta T, Karube F, Takahashi S, Unzai T, Udagawa J, Kaneko T. Regional Difference in Network between the Striatum and Globus Pallidus. 第36回日本神経科学学会, 2013年6月20日~23日, 京都国際会議場、京都

15. Matsuda W, Furuta T, Kuramoto E, Hioki H, Fujiyama F, Kaneko T. Axonal arborization of midbrain non-dopaminergic neurons: single-cell study. 第36回日本神経科学学会, 2013年6月20日~23日, 京都国際会議場、京都

16. Hioki H, Sohn J, Kuramoto E, Okamoto S, Wang T, Kameda H, Fujiyama F, Kaneko T. Excitatory and Inhibitory Inputs to Parvalbumin-Expressing Interneurons in the Mouse Primary Motor Cortex. 第36回日本神経科学学会, 2013年6月20日~23日, 京都国際会議場、京都

〔図書〕(計5件)

1. 高橋 晋, 藤山文乃. 大脳基底核を巡る伝導路. *Clinical Neuroscience*, 33(7):767-771, 2015.

2. 藤山文乃『脳神経外科医が知っておくべきニューロサイエンスの知識』神経伝達物質／文光堂

3. 藤山文乃、中外医学社、*Clinical Neuroscience*、2014、3

4. 藤山文乃、医学書院、*生体の科学*、2013、5

5. 藤山文乃、羊土社、*脳神経科学イラストレイテッド*、2013、6

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 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 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

①同志社大学脳科学研究科神経回路形態部門藤山文乃研究室

<http://ncircuit.doshisha.ac.jp/>

②同志社大学脳科学研究科神経回路形態部門

<http://brainscience.doshisha.ac.jp/introduction/sy/s/nc.html>

③researchmap 藤山文乃

<http://researchmap.jp/fuminofujiyama/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

藤山 文乃 (FUJIYAMA, Fumino)

同志社大学・脳科学研究科・教授

研究者番号：20244022

(2)研究分担者

苺部 冬紀 (KARUBE, Fuyuki)

同志社大学・研究開発推進機構・准教授

研究者番号：60312279

高橋 晋 (TAKAHASHI, Susumu)

同志社大学・研究開発推進機構・准教授

研究者番号：20510960

(3)連携研究者

( )

研究者番号：