

令和元年6月11日現在

機関番号：63905

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2014～2018

課題番号：26250009

研究課題名(和文) 大脳基底核 視床 大脳皮質投射の生理機能と病態生理

研究課題名(英文) Physiology and pathophysiology of basal ganglia-thalamo-cortical projections

研究代表者

南部 篤 (NAMBU, Atsushi)

生理学研究所・システム脳科学研究領域・教授

研究者番号：80180553

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 30,600,000円

研究成果の概要(和文)：大脳基底核から視床 大脳皮質への情報伝達様式を調べた。まず、黄色光によって神経活動を抑制する光感受性物質であるハロロドプシンを搭載したウイルスベクターを、ニホンザルの淡蒼球内節に注入しておき、その後、記録電極に光ファイバーを貼り付けたオプトロードを視床内に刺入し、神経活動を記録した。サルに運動課題を遂行させ、黄色レーザー光を照射したところ、運動に伴う視床の興奮性活動が減弱することがわかった。本結果は、抑制後のリバウンド興奮によって、大脳基底核から視床に信号が伝達されていることを強く示唆するものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大脳基底核から視床 大脳皮質への情報伝達様式については、これまで大脳基底核からの抑制性入力によって視床が常に抑制されており、この抑制が一時的に解除され、視床が抑制から脱することにより活動すると考えられてきた(脱抑制説)。しかし、本結果は、大脳基底核からの抑制後のリバウンド興奮によって、視床に信号が伝達されていることを強く示唆するものであり、大脳基底核から視床 大脳皮質への情報伝達様式の考え方に大きな変革を迫るものである。

研究成果の概要(英文)：Neuronal transmission from the basal ganglia to thalamocortical projection neurons was examined. First, virus vectors carrying halorhodopsin, which suppresses neuronal activity during yellow light illumination, were injected into the internal segment of the globus pallidus of Japanese monkeys. Then, the optrode made of combination of a metal electrode and a fiber optics was introduced into the thalamus, and thalamic neuronal activity was recorded. We found that movement-related increase of thalamic activity during task performance was greatly diminished by yellow laser light illumination. These results suggest that basal ganglia-thalamocortical neurotransmission is mediated by rebound excitation after inhibition.

研究分野：神経科学

キーワード：大脳基底核 視床 大脳皮質 淡蒼球 大脳基底核疾患

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

大脳基底核の機能については、次のような脱抑制説が広く認められている。大脳基底核の出力部である淡蒼球内節や黒質網様部は、GABA作動性の抑制性ニューロンにより構成されており、高頻度で持続発射をしているので、その投射先である視床ニューロンは常に抑制された状態にある。大脳基底核の入力部である線条体に信号が入ると、線条体-淡蒼球内節・黒質網様部投射は抑制性であるので、淡蒼球内節・黒質網様部ニューロンが抑制される。そうするとターゲットへの抑制が一時的に取り除かれ、脱抑制によって視床ニューロンが興奮する。その興奮が大脳皮質に伝わり、運動が引き起こされる。しかしながら、実際には、この脱抑制説では説明のつかない実験結果や矛盾点が数多く存在し、大脳基底核の機能と大脳基底核疾患の病態の解明を進めるためには、新たな仮説が必要となってくる。

2. 研究の目的

大脳基底核の出力部のニューロンは、投射先である視床ニューロンを常に抑制しており、大脳基底核の情報により、この抑制が一時的にはずれることにより、運動が引き起こされるという脱抑制説が広く認められている。しかし、これに反する実験結果や矛盾点も多い。そこで、本研究計画においては、これに替わる仮説として、大脳基底核は、視床に抑制とその後のリバウンド興奮を引き起こし、その興奮が大脳皮質に伝達され、適切な運動を選択するのに役立っており、また、大脳基底核疾患の際には、リバウンド興奮が過剰になることにより運動選択に異常を来す、という新たな仮説を提唱し、サルなどを用いた実験により、その妥当性を検証した。

3. 研究の方法

大脳基底核の出力核である淡蒼球内節から視床 大脳皮質への情報伝達様式を調べるため、以下の実験を行った。

(1) 淡蒼球内節 視床の神経伝達様式：薬理学的操作

ニホンザルを用いて、予め大脳皮質一次運動野、補足運動野の上肢領域、淡蒼球内節に刺激電極を設置しておき、サルの視床から単一ニューロン活動を記録し、大脳皮質運動野の刺激による逆行性応答により、視床-大脳皮質投射ニューロンであることを同定した後に、淡蒼球内節を刺激し、このニューロンの自発発射の変化について調べた。また、記録と薬剤の局所注入ができる電極を視床に刺入し、視床ニューロンを記録しながら近傍にGABA受容体拮抗薬を局所投与して、その影響を調べた。

(2) 淡蒼球内節 視床の神経伝達様式：光遺伝学的操作

淡蒼球内節に、黄色光によって神経活動を抑制する光感受性物質であるハロロドプシンを搭載したAAVウイルスベクターを注入しておく。ハロロドプシンの発現を待って、光刺激と記録が同時にできる、光ファイバーを金属電極に貼り付けたオプトロードを視床に刺入し、大脳皮質刺激によって逆行性に応答し、淡蒼球内節刺激によって抑制される視床ニューロンから記録を行った。

(3) 運動課題遂行中の視床ニューロン活動：光遺伝学的操作

予め、パネル上の光に応じて左あるいは右へと上肢を用いて到達運動をするようにニホンザルを訓練しておいた後に、(2)と同じ方法を用いて、オプトロードを視床内に刺入して、大脳皮質を電気刺激し逆行性応答を、また淡蒼球内節を電気刺激し抑制性応答を記録することにより、淡蒼球内節から入力を受け、大脳皮質運動野に投射する視床ニューロンを同定した。サルに運動課題を遂行させ、その際の視床ニューロンの活動を記録した。

(4) 淡蒼球内節・外節からの多点同時記録：運動課題との関連

視床への入力元である淡蒼球内節についても検討を行った。(3)と同じく到達運動をするよ

うにニホンザルを訓練しておいた後に、淡蒼球内節・外節に多点同時記録が可能なマルチ電極を、前額断上で斜め45度に刺入した。大脳皮質一次運動野や補足運動野の上肢領域を電気刺激することにより、記録している部位が淡蒼球内節・外節の上肢領域であることを確認したのち、これらの領域の複数のニューロンから同時記録を行った。とくに神経活動が運動に際し変化するのか、また同期発射が起こるのかに注目して調べた。

(5) 淡蒼球内節・外節からの多点同時記録：パーキンソン病の際の活動変化

これらのニホンザルにドーパミン神経毒であるMPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) を全身投与し、パーキンソン病モデルを作製した。その後、(4)と同じ方法を用い、淡蒼球内節・外節から多点同時記録を行った。さらにパーキンソン病の治療薬であるL-dopaを静注し、神経活動に対する影響を調べた。

4. 研究成果

(1) 淡蒼球内節 視床の神経伝達様式：薬理学的操作

淡蒼球内節の単発刺激を行うと、視床ニューロンから抑制あるいは抑制に続く興奮の応答が記録された。視床ニューロンを記録しながら近傍にGABA受容体拮抗薬を局所投与したところ、自発発射は増加しなかった。また、淡蒼球内節刺激の応答に対する影響を調べたところ、抑制と興奮の両方が消失した。これらの結果は、淡蒼球内節 視床投射は視床ニューロンに対して、基本的には抑制性であるが、場合によっては興奮性の影響を与えること、抑制はGABAによるものであり、それに続く興奮はリバウンドによることを示唆している。

(2) 淡蒼球内節 視床の神経伝達様式：光遺伝学的操作

オプトロードを視床に刺入し、視床ニューロンから記録を行った。光ファイバーを介して黄色レーザーを照射しても、視床ニューロンに活動変化はみられなかったが、淡蒼球内節刺激によって誘発される抑制を消去することができた。これらのことは、神経終末でもハロロドプシンが発現しており、光照射によって抑制性伝達物質であるアミノ酪酸の放出が抑えられること、しかし、それによって視床 大脳皮質投射ニューロンが興奮しないこと、すなわち、視床ニューロンが脱抑制によって作動するという脱抑制説とは異なるメカニズムが働いている可能性が示された。

(3) 運動課題遂行中の視床ニューロン活動：光遺伝学的操作

サルに運動課題を遂行させ、その際の視床ニューロンの活動を記録したところ、運動に際して興奮するものが多く記録できた(図1左)。これらのニューロンに対して、運動中に黄色レーザー光を照射したところ、運動に伴う興奮性活動が減弱することがわかった(図1右)。本結果は、大脳基底核からの抑制後のリバウンド興奮によって、視床に信号を伝達していることを強く示唆するものである。

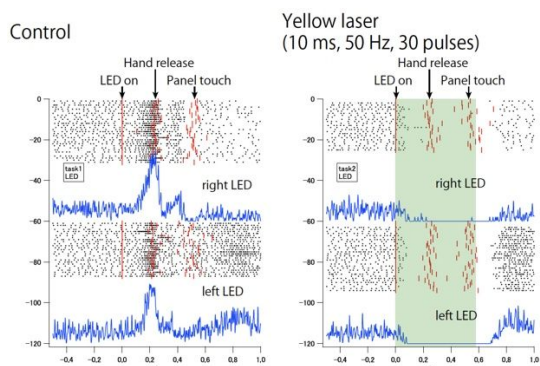


図1、運動遂行中の視床ニューロン活動

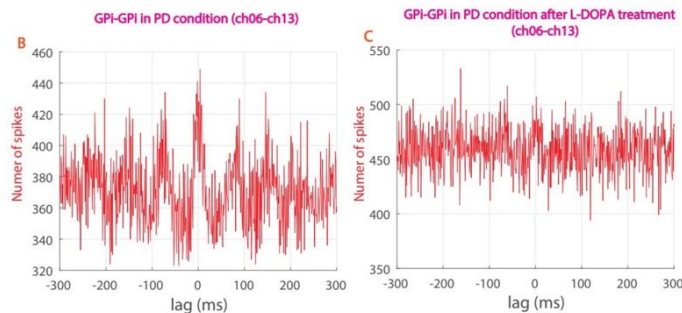
(4) 淡蒼球内節・外節からの多点同時記録：運動課題との関連

淡蒼球内節 内節、淡蒼球内節 外節、淡蒼球外節 外節の各ニューロンペアについて調べたところ、安静時の同期発射は少なかった。到達運動に際し、一部のニューロンで同期性が上がった。しかし、その時間幅は短いものであった。運動に際し活動変化を示すニューロンペアに

おいても、必ずしも同期活動が上昇しないこともあった。これらの結果は、運動に際し淡蒼球内節が同期発射することは多くはないが、同期活動が起これば、視床に強力な抑制効果と、それに引き続くリバウンドをもたらし可能性を示している。

(5) 淡蒼球内節・外節からの多点同時記録：パーキンソン病の際の活動変化

パーキンソン病が軽症な場合は、正常な場合と同様に、同期活動は殆ど観察されなかった。さらに MPTP を追加投与し、パーキンソン病症状を重症化させると、淡蒼球内節 内節、淡蒼球外節 内節、淡蒼球外節 外節の同期活動が有意に上昇すること(図2左) さらに L-dopa を静注すると、このような同期活動が減少すること(図2右)がわかった。このことはパーキンソン病の際、淡蒼球内節の同期発射が、視床に強力な抑制効果と、それに引き続くリバウンド



をもたらし、パーキンソン病の症状発現に関与している可能性を示している。

図2、淡蒼球内節ニューロン活動の相互相関グラフ

これら一連の研究の結果により、大脳基底核の出力核である淡蒼球内節から視床への情報伝達が、抑制とその後のリバウンド興奮によること、そしてこれらの異常が大脳基底核疾患の症状発現に関与する可能性を示すことができた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計32件)全て査読有。

Sano H, Nambu A (2019) The effect of zonisamide on L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease model mice. *Neurochem Int* 124: 171-180. doi:10.1016/j.neuint.2019.01.011

Inoue K, Miyachi S, Nishi K, Okado H, Nagai Y, Minamimoto T, Nambu A, Takada M (2019) Recruitment of calbindin into nigral dopamine neurons protects against drug-induced parkinsonism. *Mov Disord* 34(2): 200-209. doi: 10.1002/mds.107

Baladron J, Nambu A, Hamker F (2019) The subthalamic nucleus-external globus pallidus loop biases exploratory decisions towards known alternatives: a neuro-computational study. *Eur J Neurosci* 49: 754-767. DOI: 10.1111/ejn.13666

Wakabayashi M, Koketsu D, Kondo H, Sato S, Ohara K, Polyakova Z, Chiken S, Hatanaka N, Nambu A (2018) Development of stereotaxic recording system for awake marmosets (*Callithrix jacchus*). *Neurosci Res* 135:37-45. doi: 10.1016/j.neures.2018.01.001

Nonomura S, Nishizawa K, Sakai Y, Kawaguchi Y, Kato S, Uchigashima M, Watanabe M, Yamanaka K, Enomoto K, Chiken S, Sano H, Soma S, Yoshida J, Samejima K, Ogawa M, Kobayashi K, Nambu A, Isomura Y, Kimura M (2018) Monitoring and updating of action selection for goal-directed behavior through the striatal direct and indirect pathways. *Neuron* 99(6):1302-1314.e5. doi: 10.1016/j.neuron.2018.08.002

Ebina T, Masamizu Y, Tanaka YR, Watakabe A, Hirakawa R, Hirayama Y, Hira R, Terada S, Koketsu D, Hikosaka K, Mizukami H, Nambu A, Sasaki E, Yamamori Y, Matsuzaki M (2018) Two-photon imaging of neuronal activity in motor cortex of marmosets during upper-limb

movement tasks. *Nat Commun* 9:1879. DOI: 10.1038/s41467-018-04286-6

Ozaki M, Sano H, Sato S, Ogura M, Mushiake H, Chiken 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

Iwamuro H, Tachibana Y, Ugawa Y, Saito N, Nambu A (2017) Information processing from the motor cortices to the subthalamic nucleus and globus pallidus and their somatotopic organizations revealed electrophysiologically in monkeys. *Eur J Neurosci* 46: 2684-2701. DOI: 10.1111/ejn.13738

Shouno O, Tachibana Y, Nambu A, Doya K (2017) Computational Model of Recurrent Subthalamo-Pallidal Circuit for Generation of Parkinsonian Oscillations. *Front. Neuroanat.* 11:21. doi: 10.3389/fnana.2017.00021

Horie M, Mekada K, Sano H, Kikkawa Y, Chiken S, Someya T, Saito K, Hossain MD, Nameta M, Abe K, Sakimura K, Ono K, Nambu A, Yoshiki A, Takebayashi H (2016) Characterization of novel dystonia musculorum mutant mice: implications for central nervous system abnormality. *Neurobiol Dis* 96: 271-283. doi: 10.1016/j.nbd.2016.09.016

Chiken S, Sato A, Ohta C, Kurokawa M, Arai S, Maeshima J, Sunayama-Morita T, Sasaoka T, Nambu A (2015) Dopamine D1 receptor-mediated transmission maintains information flow through the cortico-striato-entopeduncular direct pathway to release movements. *Cereb Cortex* 25: 4885-4897. DOI: 10.1093/cercor/bhv209

Sano H, Murata H, Nambu A (2015) Zonisamide reduces nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration in a mouse genetic model of Parkinson's disease. *J Neurochem* 134: 371-381. DOI: 10.1111/jnc.13116

Horie M, Watanabe K, Bepari AK, Nashimoto J, Araki K, Sano H, Chiken S, Nambu A, Ono K, Ikenaka K, Kakita A, Yamamura K, Takebayashi H (2014) Disruption of actin-binding domain-containing Dystonin protein causes dystonia musculorum in mice. *Eur J Neurosci* 40: 3458-3471. DOI: 10.1111/ejn.12711

〔学会発表〕(計213件)

Nambu A (2018) Cortico-basal ganglia loop and movement disorders. 第41回日本神経科学大会

Nambu A (2018) Parkinson's disease as a network disorder. Symposio Cajal 2018

南部 篤 (2017) 大脳基底核と小脳の生理と病態：基礎医学の視点から。第11回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres

Nambu A (2017) Cortico-basal ganglia loop and pathophysiology of movement disorders. 15th Chinese Biophysics Congress

南部 篤 (2016) ネットワーク異常としてパーキンソン病を考える。第57回日本神経学会学術大会

Nambu A (2016) Parkinson's disease as a network disorder. 第46回日本臨床神経生理学学会学術大会

南部 篤 (2015) システム神経生理学：これまでの30年、これからの20年。第38回日本神経科学大会

Nambu A (2014) Distinct pathways of information flow within the basal ganglia. 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders

南部 篤 (2014) パーキンソン病と脳のオシレーション. 第44回臨床神経生理学学会・学術大会

Nambu A (2014) Motor functions of the basal ganglia. International Conference: New Ideas, Perspectives and Applications in Functional Neurosurgery

〔図書〕(計 6件)

南部 篤 (2015) 大脳基底核の機能解剖. 橋本信夫(監)「脳神経外科プラクティス 6 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」文光堂 pp75-76

〔産業財産権〕

出願状況(計 2件)

名称: APPARATUS FOR ACQUIRING ELECTRIC ACTIVITY IN THE BRAIN AND UTILIZATION OF THE SMAE

発明者: 南部 篤、知見聡美、西村幸男、高良紗幸

権利者: 大学共同利用機関法人自然科学研究機構

種類: 特許

番号: 238094

出願年: 2018

国内外の別: 国外(イスラエル)

取得状況(計 1件)

名称: 脳における電気的活動取得装置及びその利用

発明者: 南部 篤、知見聡美、西村幸男、高良紗幸

権利者: 大学共同利用機関法人自然科学研究機構

種類: 特許

番号: 特許第 6300208 号

取得年: 2018

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

<https://www.nips.ac.jp/sysnp/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

該当なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名: 木村 實

ローマ字氏名: KIMURA, Minoru

研究協力者氏名: 川口泰雄

ローマ字氏名: KAWAGUCHI, Yasuo

研究協力者氏名: 畑中伸彦

ローマ字氏名: HATANAKA, Nobuhiko

研究協力者氏名: 知見聡美

ローマ字氏名: CHIKEN, Satomi

研究協力者氏名: 小林憲太

ローマ字氏名: KOBAYASHI, Kenta

研究協力者氏名: 長谷川拓

ローマ字氏名: HASEGAWA, Taku

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。