

「脳神経回路の形成・動作原理の解明と制御技術の創出」
平成21年度採択研究代表者

H24 年度 実績報告

川口 泰雄

自然科学研究機構生理学研究所・教授

大脳領域間結合と局所回路網の統合的解析

§1. 研究実施体制

(1) 川口グループ

① 研究代表者: 川口 泰雄 (自然科学研究機構生理学研究所、教授)

② 研究項目

- ・皮質ニューロンの同定と構造解析
- ・局所回路の結合特異性解析: 新皮質回路解析
- ・大脳局所回路間の相互作用解析: 前頭皮質/視床を中心にして

(2) 窪田グループ

① 主たる共同研究者: 窪田 芳之 (自然科学研究機構生理学研究所、准教授)

② 研究項目

- ・皮質ニューロンの同定と構造解析
- ・局所回路の結合特異性解析: 新皮質回路解析

(3) 藤山グループ

① 主たる共同研究者: 藤山 文乃 (同志社大学大学院脳科学研究科、教授)

② 研究項目

- ・局所回路の結合特異性解析: 大脳基底核内結合解析
- ・大脳局所回路間の相互作用解析: 基底核入出力を中心にして

§2. 研究実施内容

このチームは、大脳新皮質がその特質である出力多様性に対応してどのように組織化されているかを知るために、錐体細胞構成やその投射サブタイプ間にある結合選択性、錐体細胞活動を調節する多様な GABA 細胞の機能的構造、前頭皮質・視床入力と基底核内部回路の関係を調べている。

これまでに、GABA 細胞や5層錐体細胞の機能的クラスを同定してきた。同側線条体に投射する5層錐体細胞は、対側線条体投射(CCS)細胞や橋核投射(CPn)細胞など複数のサブタイプからなる。サブタイプ間結合では、CCS 細胞から CPn 細胞への結合が見られるのに対して、CPn 細胞から CCS 細胞へのものは殆どない。サブタイプ内結合では、CCS 細胞間と比較して、CPn 細胞間は相互結合確率が高く、促通型伝達を示すことが多く、双方向結合しているものではシナプス強度が高い。これらの結合特性から、CCS 細胞の一時的な発火情報が、CPn 細胞が作る反響回路で保持される可能性が考えられる。前頭皮質には感覚皮質とは異なり外的刺激がなくなった後でもそれに関連して発火を続ける細胞があり、この持続発火には上記の階層性反響回路が使われている可能性を考えた。H24 年度は、皮質ニューロンクラス的确立を進めるとともに、投射系解析を皮質領域間結合に広げた。また、これまでの知見を前頭皮質・基底核の機能・病態の理解に役立つ形にする努力を行った。

(a) 大脳皮質 GABA 細胞分類法の検証

大脳皮質ニューロン、特に GABA 作働性細胞は多様で、その分類は大脳皮質研究者コミュニティの間でも未だに統一見解がない。今回この分野の専門家からなる研究チームが組織され、参加者から集めた計 320 個の大脳皮質 GABA 細胞を、これらを解析している 42 人の研究者が独立して分類した⁴⁾。多くの研究者が同一カテゴリーに入れた細胞から、研究者ごとに異なるカテゴリーになった細胞まであった。そこで、この分類結果と教師付き分類モデルを使った分類法を比較し、今後の客観性のある分類を確立するために必要な手法についての議論を行った。

(b) 運動皮質領野間フィードバック結合に関与する 5 層錐体細胞の多様性

運動に関わる前頭皮質は複数の領野からできているが、領野間を繋ぐ錐体細胞の構成はほとんど分かっていない。本チームで明らかにしてきた、皮質下構造へ投射する錐体細胞サブタイプの運動領野間結合への関与を検討した⁵⁾。脊髄投射するラット運動皮質は、皮質内微小電流刺激で運動誘発される一次運動野(M1)と誘発されない二次運動野(M2)に分けられ、この二つの領域はニューロフィラメント重鎖に対する免疫組織化学染色パターンで明確に区別できた。これら二つの領野間はトポグラフィックな投射で繋がっていた一方、M1 の前肢・後肢部位がそれぞれ頸髄・腰髄へ脊髄投射するのに対して、M2 では頸髄投射しか見られなかった。

皮質間結合では、M1 へ投射する M2 細胞は主に 2/3 層下部と 5 層上部にあるのに対して、M2 へ投射する M1 細胞は主に 2/3 層と 5 層全体にわたって分布していた。これに対応する軸索終末を比べると、M2 から M1 への入力線維は大脳基底核出力を中継する視床入力強い 1 層上部に多く見られたのに対して、逆方向である M1 から M2 への線維は小脳出力を伝える視床入力強い

い 2/3 層に多かった。これらの皮質間結合には、複数の 5 層錐体細胞サブタイプが方向選択的に加わっていた。視床にも投射する 5 層上部橋核投射細胞は M2 から M1 への投射に強く関与していた一方、脊髄まで軸索を伸ばす 5 層下部橋核投射細胞は皮質間投射していなかった。5 層の対側皮質投射細胞は両方向の結合に関与していた。この結果、運動領野間結合の起始細胞や終末分布は方向選択的に決まっており、視床入力の多様性と密接に関連していることが分かった。

(c) 錐体細胞結合特異性を導入した前頭皮質・基底核の行動価値計算回路モデル

前頭皮質は大脳基底核と協力して、複数の選択肢の中から状況に応じた適切な行動を選択し実行へ移す新皮質領域である。動物が常に適切な行動を選択していくためには、各行動の価値を絶えず更新していく必要がある。このためには既に選択した行動の価値を、実行した結果生まれた状況や得られた報酬に基づいて変更していく必要がある。この価値変更の指示は、黒質ドーパミン細胞が行うと考えられているが、ドーパミン細胞が必要とする行動価値評価の計算が行われる具体的な神経回路については不明である。

基底核内結合は直接路・間接路とよばれるドーパミン細胞への影響が異なる二つの経路からなる。皮質 CCS 細胞は両経路に入力するがより直接路を、一方、CPn 細胞はより間接路を興奮させることが示唆されている。今回、CCS・CPn 細胞が作る階層性反響回路と、CCS・CPn 細胞から基底核内経路入力の偏りをとり入れて、行動価値を計算する皮質基底核モデルを提案した²⁾。この回路モデルを使えば、状態・行動価値関数の時間差を計算することや、選択された行動の実行とその価値判断を並行して行うことが可能である。更に、うつ病などの精神疾患病態の理解にも適用できる可能性も示唆した。

§3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

● 論文詳細情報

1. Chen JL, Villa KL, Cha JW, So PT, Kubota Y, Nedivi E (2012) Clustered dynamics of inhibitory synapses and dendritic spines in the adult neocortex. *Neuron* 74: 361-373. (DOI: 10.1038/nrn3444)
2. Morita K, Morishima M, Sakai K, Kawaguchi Y (2012) Reinforcement learning: computing the temporal difference of values via distinct corticostriatal pathways. (Opinion article) *Trends Neurosci* 35: 457-467. (DOI: 10.1016/j.tins.2012.04.009)
3. Ohno S, Kuramoto E, Furuta T, Hioki H, Tanaka YR, Fujiyama F, Sonomura T, Uemura M, Sugiyama K, Kaneko T (2012) Morphological analysis of thalamocortical axon fibers of rat posterior thalamic nuclei: A single neuron tracing study with viral vectors. *Cereb Cortex*, 22: 2840-2857. (DOI: 10.1093/cercor/bhr356)
4. Hatanaka Y, Yamauchi K (2013) Excitatory cortical neurons with multipolar shape

- establish neuronal polarity by forming a tangentially oriented axon in the intermediate zone. *Cereb Cortex* 23:105-113. (DOI: 10.1093/cercor/bhr383)
5. Hioki H, Okamoto S, Konno M, Kameda H, Sohn J, Kuramoto E, Fujiyama F, Kaneko T (2013) Cell Type-Specific Inhibitory Inputs to Dendritic and Somatic Compartments of Parvalbumin-Expressing Neocortical Interneuron. *J Neurosci*, 33:544-555. (DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2255-12.2013)
 6. DeFelipe J, López-Cruz PL, Benavides-Piccione R, Bielza C, P Larrañaga, Anderson S, Burkhalter A, Cauli B, Fairén A, Feldmeyer D, Fishell G, Fitzpatrick D, Freund TF, González-Burgos G, Hestrin S, Hill S, Hof PR, Huang J, Jones EG, Kawaguchi Y, Kisvárdy Z, Kubota Y, Lewis DA, Marín O, Markram H, McBain CJ, Meyer HS, Monyer H, Nelson SB, Rockland K, Rossier J, Rubenstein JLR, Rudy B, Scanziani M, Shepherd GM, Sherwood CC, Staiger JF, Tamás G, Thomson A, Wang Y, Yuste R, Ascoli GA (2013) New insights into the classification and nomenclature of cortical GABAergic interneurons (Analysis paper). *Nature Rev Neurosci* 14: 202-216. (DOI: 10.1038/nrn3444)
 7. Koshimizu Y, Fujiyama F, Nakamura KC, Furuta T, Kaneko T (2013) A quantitative analysis of axon bouton distribution of subthalamic nucleus neurons in the rat by single neuron visualization with a viral vector. *J Comp Neurol*, in press.
 8. Ueta Y, Otsuka T, Morishima M, Ushimaru M, Kawaguchi Y (2013) Multiple layer 5 pyramidal cell subtypes relay cortical feedback from secondary to primary motor areas in rats. *Cereb Cortex*: in press.