

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

H25 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. 研究実施の概要

大脳新皮質は多くの領野が機能分担することで、私たちの知的活動を支えている。領野の機能の違いは次第に明らかになってきており、特に前頭皮質は大脳基底核や小脳と連携して、現在の状況や過去記憶にもとづいて、適切な行動を選択するのに使われている。この仕組みを理解するには、前頭皮質内部の神経回路の構造と機能を明らかにする必要がある。本研究では、大脳基底核へ投射する錐体細胞に注目して、そのニューロン構成やシナプス結合を調べ、基底核の内部回路と関連づけて皮質局所回路を解析することで、大脳システム全体における前頭皮質・基底核系の役割を理解することを目指している。皮質出力ニューロンのサブタイプを同定した上で、皮質・基底核の多様な介在ニューロンの役割分担も理解したい。

これまでに、反対側の前頭皮質、基底核入力部である線条体、小脳入力部である橋核、認知記憶に関係する嗅周皮質へ投射する細胞には、それぞれ複数のグループがあること、これに対応して前頭皮質や基底核の内部回路では同じ経路であっても複数のサブネットワークからできていることを明らかにした。多様な錐体細胞を抑制する皮質 GABA 作働性細胞では、多様なサブタイプの階層的構成や樹状突起構造を明らかにした。前頭皮質第5層には動物の現在の状態・行動、以前の状態・行動を表現するために、それぞれ特有の結合様式を持つ錐体細胞サブタイプが存在し、皮質 GABA 作働性細胞はその活動を統合するのに使われ、基底核は皮質から受け取る複数の情報を使って行動選択していると考えている。

本年度は、上記の考え方にそって、川口グループでは、同側皮質領野へ投射する錐体細胞の多様性、また、大脳皮質の主要な GABA 作働性細胞である fast-spiking (FS) 細胞による錐体細胞サブタイプの活動統合について調べた。窪田グループでは、FS 細胞による錐体細胞の部位ごとの抑制の違いについて解析を進めている。藤山グループでは、前頭皮質から直接興奮を受ける視床下核から他の基底核部位への投射様式を明らかにした。以下に、成果を具体的に説明する。

(1) 近接・遠隔皮質間投射に関する第5層ニューロン構成

前頭皮質の第2次運動野 (M2) と隣接する第1次運動野 (M1) の間では、皮質間投射細胞はどちらの方向でも 2/3 層、5 層の両方に分布していた。一方、M2 から遠隔の 35 野と、同じく遠隔の 36 野・後部頭頂野へ投射する細胞は、それぞれ 2/3 層上部と 5 層上部に分かれて分布していた。5 層上部には複数の錐体細胞サブタイプがあるが、サブタイプごとに隣接・遠隔領野投射様式が異なっていた。

(2) 電気結合の有無に依存した大脳皮質抑制細胞サブネットワーク

FS 細胞は複数の錐体細胞サブタイプから収束的に入力を受けていた。近接する 2 個の FS 細胞のうち、電気結合しているペアーでは、単一錐体細胞からの共通入力が多く見られた。FS 細胞が脱分極状態から発火すると、電気結合する別の FS 細胞には後過分極電位が伝搬した。新皮質では抑制細胞の電気結合ネットワークは広範囲に渡って作られているが、局所的には、この機構によって FS 細胞ごとに選択的な発火活動が生じることが示唆された。

(3) 視床下核からの基底核内投射パターン

大脳皮質から直接興奮性入力を受ける視床下核は、基底核の全ての領域(線条体、淡蒼球外

節、淡蒼球内節、黒質網様部)に投射を送り、興奮性シナプスを作っていた。最も密度高く軸索終末を送っている領域は淡蒼球外節であった。基底核内に出力部に向かう経路だけでなく、視床下核からフィードバックをかける回路が存在することは大脳基底核を理解するのに重要である。

(4) 局所回路特性を取り入れた強化学習回路モデルとドーパミン作用仮説

ドーパミン細胞の上流にある前頭皮質と線条体の内部回路特性の知見に基づき、報酬予測誤差を計算する仕組みの仮説を提案した。この仮説を使うと、報告されている幾つかの実験結果をうまく説明できることを示すとともに、検証可能な予測を導出した。

§ 3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

論文詳細情報

1. Morita K, Morishima M, Sakai K, Kawaguchi Y. (2013) Dopaminergic control of motivation and reinforcement learning: a closed-circuit account for reward-oriented behavior. *J Neurosci* 33: 8866 – 8890. (DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4614-12.2013)
2. Kubota Y, Nomura M, Karube F, Kawaguchi Y. (2013) Functional significance of Rall's power of three halves law in cortical nonpyramidal cells. *Advances in Cognitive Neurodynamics* (III): 45-50. (DOI: 10.1007/978-94-007-4792-0_7)
3. Oyama K, Ohara S, Sato S, Karube F, Fujiyama F, Isomura Y, Mushiake H, Iijima T, Tsutsui KI. (2013) Long-lasting single-neuron labeling by in vivo electroporation without microscopic guidance. *J Neurosci Methods* 218 (2): 139-147. (DOI: 10.1016/j.jneumeth.2013.06.004)
4. Koshimizu Y, Fujiyama F, Nakamura KC, Furuta T, Kaneko T. (2013) 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. (DOI: 10.1002/cne.23277)
5. Otsuka T, Kawaguchi Y. (2013) Common excitatory synaptic inputs to electrically connected cortical fast-spiking cell networks. *J Neurophysiol* 109: 795–806. (DOI: 10.1152/jn.00071.2013)
6. Ueta Y, Hirai Y, Otsuka T, Kawaguchi Y. (2013) Direction- and distance-dependent interareal connectivity of pyramidal cell subpopulations in the rat frontal cortex. *Front Neural Circuits* 7: 164. (DOI: 10.3389/fncir.2013.00164)