

「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23年度採択研究代表者

H23 年度  
実績報告

星 英司

(財)東京都医学総合研究所認知症・高次脳機能研究分野・副参事研究員

霊長類の大脳—小脳—基底核ネットワークにおける運動情報処理の分散と統合

## §1. 研究実施体制

### (1) 星グループ

- ① 研究代表者: 星 英司 ((財)東京都医学総合研究所認知症・高次脳機能研究分野・副参事研究員)
- ② 研究項目
  - ・多点同時記録法による機能解析

### (2) 南部グループ

- ① 主たる共同研究者: 南部 篤 (生理学研究所・教授)
- ② 研究項目
  - ・生理学的手法を用いた構造解析

### (3) 高田グループ

- ① 主たる共同研究者: 高田 昌彦 (京都大学霊長類研究所・教授)
- ② 研究項目
  - ・順行性トレーシング法による構造解析
  - ・神経路選択的操作モデルサルの作製

### (4) 小林グループ

- ① 主たる共同研究者: 小林 和人 (福島県立医科大学・医学部・教授)
- ② 研究項目
  - ・より効率的なウイルスベクター系の開発

・神経路選択的操作モデルサルの作製

## § 2. 研究実施内容

(文中に番号がある場合は(3-1)に対応する)

### 研究のねらい

霊長類脳における大脳—小脳—基底核ネットワークと一次運動野の局所回路に注目し、これら2つのレベルにおける運動情報の伝達・処理機構を解明することを目指す。脳領域特異的に分散処理された運動情報が、運動関連領野間や一次運動野の局所回路における相互作用を介して最終的に統合されるメカニズムを、3つテーマからなる学際的アプローチを用いて解明する。構造解析では、生理学的手法と解剖学的手法を用いて、一次運動野への入力様式を解明する。機能解析では、多点同時記録により、運動課題を遂行しているサルにおいて、情報の分散処理、相互作用、統合過程を解明する。さらに、介入解析では、ウイルスベクターを用いた遺伝子操作技術により特定の神経路を選択的に除去あるいは活動抑制したモデルザルや、パーキンソン病のモデルザルにおいて、誘発される行動変化(病態)とネットワーク活動変化(変調)の相関を解明する。

### 研究進捗状況

#### (1) 星グループ

##### ・多点同時記録法による機能解析

3室の生理実験システムの立ち上げを行い、多点同時記録を低侵襲かつ効率的に行えるように予備実験を実施した。記録システムや電極を複数テストし、多点同時記録を安定的に実施できる実験システムを構築することに成功した。並行して、オペラント条件づけを用いて合計6頭の動物(サル)にコンピュータ制御下で行動課題を学習させた。うち1頭については、構築された実験システムを用いて、課題遂行中の動物より多点同時記録を開始した。オフラインスパイクソーティングにより単一神経細胞活動を多数抽出し、各々について課題要素との関連性を調べるための解析システムを構築することを完了した。

#### (2) 南部グループ

##### ・生理学的手法を用いた構造解析

多点同時記録を行うためのシステムを立ち上げ、サルで試験運用を行ったところ、大脳皮質の各層から単一ニューロン活動が高いS/N比で安定して記録できることがわかった。一方、サルの小脳核と大脳基底核(淡蒼球内節)に刺激電極を埋め込み、視床で神経活動を記録したところ、それぞれ興奮性応答と抑制性応答が記録できることがわかった。

#### (3) 高田グループ

##### ・順行性トレーシング法による構造解析

順行性トレーサーである BDA をマカクザルの運動前野背側部の上肢領域に注入し、一次運動野においてラベルされた線維終末の層特異的分布様式を解析した。今後は、2種類の順

行性トレーサー（BDA と WGA-HRP）を運動前野背側部と補足運動野の上肢領域に注入し、ラベルされた線維終末の一次運動野における層特異性について検討する予定である。

・神経路選択的操作モデルサルの作製

小林グループと共同開発した高頻度逆行性遺伝子導入(HiRet)ベクターを用いたイムノトキシン神経路標的法やイムノテタヌス神経路標的法により、大脳、小脳、基底核を繋ぐネットワークを構成する個別の神経路を選択的に除去あるいは活動抑制した遺伝子改変サルモデルの作製を計画中である。

(4)小林グループ

・より効率的なウイルスベクター系の開発

種々の遺伝子操作技術をより効率的に作動させるために、逆行性遺伝子導入の効率を増加させたベクターの開発に取り組んだ。高頻度逆行性遺伝子導入(HiRet)ベクターでは、狂犬病ウイルス(challenge virus standard 株)糖タンパク質(RV-G)の細胞外・膜貫通ドメインと水泡性口内炎ウイルス糖タンパク質(VSV-G)細胞内ドメインから構成される融合糖タンパク質B型(FuG-B)を利用する。この RV-G ドメインを Pasteur virus 株由来のものに置換することによって遺伝子導入効率を高めることに成功した。

・神経路選択的操作モデルサルの作製

高田グループの同項目を参照。

今後の見通し

星グループが開発した行動課題モデルを共通のプラットフォームとして利用しながら、健常時と病態時の機能比較を、構造的基盤を踏まえながら行っていく。前半期間は以下の点に重点をおく。機能解析では、星グループが中心となり、行動課題を遂行しているサル脳から多点同時記録を行うことによって、大脳、小脳、基底核間の機能連関の実態を細胞活動レベルで解析する。こうして、健常時の神経機構をまず明らかにしていく。構造解析では、高田グループが中心となり、順行性神経トレーシング法や狂犬病ウイルスを用いた越シナプストレーシング法を用いて、大脳内に加えて大脳と小脳ならびに基底核を繋ぐネットワークの構造を細胞レベルで解析する。さらに、南部グループが中心となり、電気刺激法と多点同時記録法を用いて、このネットワークの動態を解析する。介入解析では、小林グループが中心となり、より効率的にサル神経細胞において遺伝子発現するウイルスベクターを開発する。さらに、南部グループが中心となり、パーキンソン病モデルサルにおける神経ネットワーク活動の変化の実態を電気生理学的手法により解析する。

### §3. 成果発表等

#### (3-1) 原著論文発表

なし

#### (3-2) 知財出願

- ① 平成 23 年度特許出願件数(国内 0 件)
- ② CREST 研究期間累積件数(国内 0 件)