

星 英司

(公財)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・統合生理研究系・教授)
- ② 研究項目
 - ・生理学的手法を用いた構造解析
 - ・パーキンソン病モデルサル の 作製 と 電気生理学的解析

(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. 研究実施の概要

1. 構造解析

生理学的手法を用いた解析:微小電気刺激-神経活動記録システムを用いて、小脳、大脳基底核を微小電気刺激しながら、サルの運動野から神経活動を記録した。その結果、運動野が大脳基底核と小脳の異なった影響下にあることが神経活動特性として明らかとなった。

狂犬病ウイルスを用いた解析:狂犬病ウイルスの逆行性越シナプストレーシング法を用いて、海馬周囲皮質から前頭前野背側部への特異的な投射を同定することに成功した。さらに、逆行性越シナプスの感染能を有する狂犬病ウイルスに4種類の異なるカラーの蛍光蛋白を搭載したウイルスベクターを開発した。さらに、これを用いて、大脳皮質-大脳基底核ループ回路、大脳皮質-小脳ループ回路、および大脳基底核と小脳を繋ぐ神経回路の基本的枠組の解析に着手した。

2. 機能解析

行動課題を行っているサルの前頭葉、大脳基底核、小脳から細胞活動と局所場電位の記録を行った。本年度は、以下の纏まった成果が得られた。まず、行動のゴールと実際の動作の各々を反映する細胞活動を分離できる行動課題を行っているサルの前頭葉と大脳基底核から細胞活動を記録し、その特性を比較することを行ったところ、2つの結果が得られた。まず、行動のゴール決定が前頭葉と大脳基底核で平行してなされること、それに対し、動作の特定は前頭葉において主としてなされ、大脳基底核は特定された動作の情報を遅れて表現し始めることが明らかとなった。こうした結果は、前頭葉と大脳基底核の機能連関の様式がゴール決定と動作特定において異なることを示す。続いて、行動のゴールをモニターしながら、報酬量に応じてゴールを切り替える課題を行っているサルの前頭葉と大脳基底核から細胞活動を記録したところ、前頭前野とこれと連絡する大脳基底核部位が、動作実行時にゴールを表現していることが明らかとなった。これは、行動ゴールのモニタリングに、前頭前野-大脳基底核の連合系ループが関与することを示す。更に、こうした結果を基礎として、前頭葉-大脳基底核神経回路が視覚情報に基づく行動制御に関与する神経機構に関する総説を公表した。続いて、左右の手を使い分けることを可能とする神経機構の解析を行った。左右の手を使い分けてボタンを押す課題を行っているサルの高次運動野から細胞活動と局所電場電位を多点同時記録した。同時に記録された細胞活動と局所電場電位の特性とその空間分布を解析することによって、高次運動野の回路構築に新しい側面を見出すことに成功した。特に、高次運動野の特性として、異なる選択性を持った細胞が混在することが明らかとなった。

3. 介入解析

神経回路制御系の開発:サル脳研究用のイムノキシン細胞標的法と化学物質による神経活動誘導のための新技術の開発に取り組んだ。また、高頻度逆行性遺伝子導入(HiRet)ベクターを利用して、げっ歯類脳の大脳-小脳-基底核ネットワークにおいて、特に運動学習を媒介する神経回路の解析を行った。さらに、HiRet ベクターを利用し、小脳視床路、視床線条体路、皮質線条体路を選択的に除去し、それぞれの経路の運動学習における役割を解析した。これらと平行して、サル脳への非特異的な作用をより軽減するために、げっ歯類由来の受容体に選択的に反応するイムノキシンの作製を行った。

パーキンソン病モデル:パーキンソン病における神経ネットワークにおける変調を解析するため、マ

一モセットに MPTP を投与することによりパーキンソン病モデルを作製する方法を確立した。

§ 3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

論文詳細情報(国内)

1. 星英司, 中山義久, 山形朋子. (2013) 概念に基づく動作の基礎生理学. *Clinical Neuroscience* 31: 812-815.
2. 佐野裕美, 小林和人, 南部篤. (2013) 大脳基底核による運動制御と病態生理. *分子脳科学* 15: 125-132.
3. 星英司, 中山義久, 山形朋子. (2014) 行動選択と運動前野. *Clinical Neuroscience* 32: 58-61.
4. 星英司. (2014) 視覚情報にもとづくアクションの神経機構. *Brain and Nerve* (in press).

論文詳細情報(国際)

1. Sotoyama H, Namba H, Chiken S, Nambu A, Nawa H. (2013) Exposure to the cytokine EGF leads to abnormal hyperactivity of pallidal GABA neurons: implications for schizophrenia and its modeling. *J Neurochem* 126: 518-528. (DOI: 10.1111/jnc.12223)
2. Sano H, Chiken S, Hikida T, Kobayashi K, Nambu A. (2013) Signals through the striatopallidal indirect pathway stop movements by phasic excitation in the substantia nigra. *J Neurosci* 33: 7583-7594. (DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4932-12.2013)
3. Miyachi S, Hirata Y, Inoue K, Lu X, Nambu A, Takada M. (2013) Multisynaptic projections from the ventrolateral prefrontal cortex to hand and mouth representations of the monkey primary motor cortex. *Neurosci Res* 76: 141-149. (DOI: 10.1016/j.neures.2013.04.004)
4. Arimura N, Nakayama Y, Yamagata, T, Tanji J, Hoshi E. (2013) Involvement of the globus pallidus in behavioral goal determination and action specification. *J Neurosci* 33: 13639-13653. (DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1620-13.2013)
5. Hirano M, Kato S, Kobayashi K, Okada T, Yaginuma H, Kobayashi K. (2013) Highly efficient retrograde gene transfer into motor neurons by a lentiviral vector pseudotyped with fusion glycoprotein. *PLoS One* 8 (9): e75896. (DOI: 10.1371/journal.pone.0075896.)
6. Saga Y, Hashimoto M, Tremblay L, Tanji J, Hoshi E. (2013) Representation of spatial- and object-specific behavioral goals in the dorsal globus pallidus of monkeys during reaching movement. *J Neurosci* 33: 16360-16371. (DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1187-13.2013)

7. Hirata Y, Miyachi S, Inoue K, Ninomiya T, Takahara D, Hoshi E, Takada M. (2013) Dorsal area 46 is a major target of disynaptic projections from the medial temporal lobe. *Cereb Cortex* 23: 2965-2975. (DOI: 10.1093/cercor/bhs286)
8. Kato S, Kobayashi K, Kobayashi K. (2014) Improved transduction efficiency of a lentiviral vector for neuron-specific retrograde gene transfer by optimizing the junction of fusion envelope glycoprotein. *J Neurosci Methods* 227: 151-158. (DOI: 10.1016/j.jneumeth.2014.02.015)