

「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

H26 年度
実績報告書

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(研究機関別)

- 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解析
 - ・微小電気刺激法による解析
 - ・神経路選択的操作モデルサル機能解析
 - ・パーキンソン病モデルサルにおける機能解析

(2) 南部グループ(研究機関別)

- 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
 - ・微小電気刺激法による解析
 - ・神経路選択的操作モデルサル機能解析
 - ・パーキンソン病モデルサルの作製と電気生理学的解析
 - ・パーキンソン病モデルサルにおける機能解析

(3) 高田グループ(研究機関別)

- 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
 - ・狂犬病ウイルスを用いた解析
 - ・神経路選択的操作モデルサルの作製
 - ・神経路選択的操作モデルサル機能解析

(4) 小林グループ(研究機関別)

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
- ・神経路選択的操作モデルサルの機能解析

§ 2. 研究実施の概要

大脳が小脳や大脳基底核と形成するネットワークについて、構造、機能、病態の3つの観点から解析を進めることにより、健常時ならびに病態時の神経メカニズムの解明を目指す。

平成26年度においては、各テーマについて以下の進展があった。

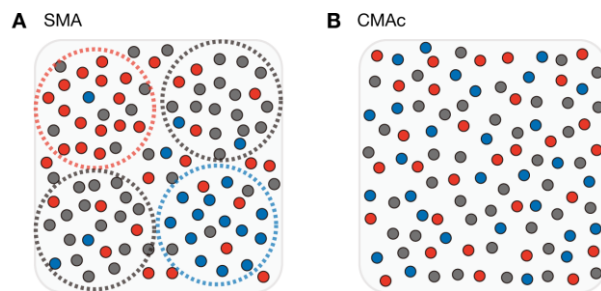
1. 構造解析

生理学的手法を用いた解析: 小脳、大脳基底核を微小電気刺激しながら、運動野から神経活動記録を行った。運動野で層特異的応答が記録されること、薬物微量注入により特定の応答が変調を示すことを見出した。

狂犬病ウイルスを用いた解析: 二種類のウイルスベクターを用いることにより、異なる運動野への基底核からの入力に新しい様式を見出した。特に、従来のパラレルループ仮説のみでは説明できない結果が得られた。

2. 機能解析

多点同時記録法による解析: 脳局所からの高密度記録法を駆使することにより、霊長類の前頭葉にある複数の運動野の機能構築について新しいコンセプトを提唱した(Nakayama Y et al., in press)。左右の手の使い分けの観点から、帯状皮質運動野尾側部(CMAc)と補足運動野(SMA)の機能構築を調べた。CMAcはSMAに比べて、進化的により古い運動野であると考えられる。画面上の指示にしたがって、右手または左手でボタンを押す運動課題をサルに学習させ、この課題を遂行している最中に、CMAcとSMAから多数の神経細胞の活動を記録した。その結果、両者において、対側の手の動きに選択的な細胞(対側細胞、右下図の赤丸)、同側の手の動きに選択的な細胞(同側細胞、右下図の青丸)、両手の動きを反映する細胞(両側細胞、右下図の灰色丸)が見出された。さらに、3種類の細胞の空間分布をミクロの精度で調べたところ、SMAは同じ選択性を持つ細胞が0.4mm程度のグループを形成しており「組織化」が進んでいる(図Aの点線領域)のに対し、CMAcでは異なる特性を持つ細胞が混在しており「未分化」であることが明らかとなった(図B)。大脳皮質の進化に伴って、構造的には細胞構築が組織化されることが知られている。進化的に古い皮質(CMAc)から新しい皮質(SMA)へ向かって「機能構築」が組織化されることを示すことにより、「組織化」の観点を機能的側面へも広げることに成功した。



3. 介入解析

神経回路制御系の開発: 新型ベクターが実際にマカクザル脳内での遺伝子導入効率を向上させられるかどうかをテストするために、従来のベクターと新型ベクターをサル線条体に注入し、大脳

皮質、視床、黒質緻密部への遺伝子導入効率の比較を開始した。

神経路選択的操作モデルサルの機能解析:サルにモデル行動課題を行わせながら、大脳皮質の二領野間の投射を選択的に遮断することにより、行動上の変化とそれに伴う神経活動の変化を同定する研究を開始した。

パーキンソン病モデル:サルに MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine、ドーパミン神経毒)を投与することによりパーキンソン病のモデルを作製したところ、自発運動量が減少し、筋強剛が出現した。さらに、運動関連部位よりニューロン神経活動を記録することにより、大脳皮質由来の神経活動異常が明らかとなった。このモデル系において神経ネットワークの異常を同定する解析に着手した。

原著論文

1. Nakayama Y, Yokoyama O, Hoshi E, (in press) Distinct neuronal organizations of the caudal cingulate motor area and supplementary motor area in monkeys for ipsilateral and contralateral hand movements. *J Neurophysiol* [Epub ahead of print] (doi: 10.1152/jn.00854.2014)