

氏 名 金子 将也

学位(専攻分野) 博士(理学)

学位記番号 総研大甲第 1688 号

学位授与の日付 平成26年3月20日

学位授与の要件 生命科学研究科 生理科学専攻
学位規則第6条第1項該当

学位論文題目 Glutamatergic and GABAergic Control of Monkey Pallidal
Neuronal Activity during Performing A Motor Task

論文審査委員 主 査 教授 伊佐 正
教授 南部 篤
教授 川口 泰雄
教授 高田 昌彦 京都大学

論文内容の要旨
Summary of thesis contents

The basal ganglia are a group of nuclei composing loop circuitries with cerebral cortex (Cx) and thalamus, and are essential for voluntary movement control and motor learning. Lesions in the basal ganglia result in severe disturbance in the execution of voluntary movements as typically observed in movement disorders, such as Parkinson's disease and dystonia. The striatum (Str) and subthalamic nucleus (STN) are the input nuclei of the basal ganglia. On the other hand, the internal segment of the globus pallidus (GPi) and the substantia nigra pars reticulata (SNr) are the output stations. The external segment of the globus pallidus (GPe) is a connecting nucleus that relays information from the input nuclei to the output stations. Thus, analyzing the mechanism controlling GPi and GPe activity especially during voluntary movements is the key to understand the functions of the basal ganglia.

In fact, GPi and GPe neurons either increase or decrease their activity during voluntary limb movements. They receive excitatory glutamatergic inputs from the STN and inhibitory GABAergic inputs from the Str and GPe. In the present study, the activity of these neurons in behaving monkeys was recorded before and after blocking these glutamatergic and GABAergic inputs in order to analyze how these inputs contribute to the movement-related GPi/GPe activity. Three macaque monkeys were trained to perform a goal-directed forelimb reaching task with a delay. An electrode assembly consisting of a glass-coated Elgiloy microelectrode for unit recording and two silica tubes for drug delivery was inserted into the GPi/GPe. First, cortically evoked responses in the GPi/GPe were examined using stimulating electrodes implanted chronically in the forelimb regions of the primary motor cortex (MI) and supplementary motor area (SMA). Next, GPi/GPe neuronal activity during the performance of the task was recorded. Then, one of the following drugs was injected (0.2–0.6 μ L) through a silica tube in the vicinity of recording neurons: (1) a mixture of 1,2,3,4-tetrahydro-6-nitro-2,3-dioxo-benzo[f]quinoxaline-7-sulphonamide disodium (NBQX, the AMPA/kainate receptor antagonist, 0.5mM) and (\pm)-3-(2-carboxypiperazin-4-yl)-propyl-1-phosphonic acid (CPP, the NMDA receptor antagonist, 0.5mM) (NBQX+CPP); (2) gabazine (the GABA-A receptor antagonist, 0.5mM). After confirming the effects of the injected drug by observing the changes in the cortically evoked responses, GPi/GPe neuronal activity during the performance of the task was recorded again. Finally, the other drug was injected through the other silica tube, and recordings were performed again. By comparing neuronal activity before and after NBQX+CPP/gabazine injections, glutamatergic and GABAergic components during the task performance could be calculated. The present study was designed to induce activity changes of a limited number of neurons without behavioral changes.

The present study revealed the following results: 1) Both glutamatergic and GABAergic inputs contributed to the movement-related GPi/GPe activity, and their weights were

(別紙様式 2)
(Separate Form 2)

different among neurons; 2) Phasic changes of glutamatergic and GABAergic inputs preceded the onset of movements in more than half of GPi/GPe neurons; 3) Phasic changes of both glutamatergic and GABAergic inputs were dependent on the directions of reaching movements; 4) In addition to incremental glutamatergic and decremental GABAergic components, decremental glutamatergic and incremental GABAergic components were also observed, although their contribution was small. They were considered to be caused by disfacilitatory and disinhibitory mechanisms; 5) Sustained glutamatergic inputs in the GPi were observed during delay periods.

The present study has clearly indicated that both glutamatergic and GABAergic inputs transfer specific neuronal information on movements to the GPi/GPe in a similar timing and contribute to GPi/GPe activity. Observed activity changes in GPi/GPe neurons during movements should be the results of competition between glutamatergic and GABAergic inputs. The main origins of glutamatergic inputs are considered to be the Cx-STN-GPi/GPe and Cx-Str-GPe-STN-GPi/GPe pathways, while GABAergic inputs seem to be brought by the Cx-Str-GPi/GPe pathway (The pathways targeting the GPi are referred to as the *hyperdirect*, *indirect* and *direct* pathways, respectively). Other minor pathways, such as the Cx-Str-GPe-GPi/GPe, Cx-STN-GPe-STN-GPi/GPe and Cx-STN-GPe-GPi/GPe pathways, may also contribute to GPi/GPe activity. Activity changes in the GPi are finally transferred to the motor cortices through the thalamus and may control voluntary movements. Further analyses are necessary to determine which pathways exemplified above transfer specific movement-related information through glutamatergic and GABAergic inputs.

Summary of the results of the doctoral thesis screening

大脳基底核が障害されると、パーキンソン病で観察されるような重篤な障害を起こすことから、随意運動制御に重要な働きを担うと考えられている。大脳基底核は、大脳皮質からの情報を処理し、視床を介して大脳皮質に情報を戻すというループ回路を構成している。大脳基底核を構成する核のうち、線条体と視床下核は大脳基底核の入力核であるのに対し、淡蒼球内節は出力核であり、また淡蒼球外節は入力核から出力核へ情報を中継する中継核である。したがって、大脳基底核の機能を理解するためには、出力核である淡蒼球内節と、出力核にいたる中継核である淡蒼球外節の活動が、どのように制御されているかを解析することが重要である。本研究において出願者は、淡蒼球内節・外節は、視床下核からグルタミン酸作動性の興奮性入力と、線条体と淡蒼球外節から GABA 作動性の抑制性入力を受けていることから、これらの入力をそれぞれ選択的に遮断することで、大脳-基底核ループの各回路が上肢運動の制御に関連する活動に対してどのように寄与しているのかを解析した。

実験には3頭のマカクサルを用い、遅延期間付き到達運動課題を習得させた。そして神経活動記録用のガラス被覆エルジロイ電極と薬物注入用の2本のシリカチューブで作られた注入用記録電極を淡蒼球内節・外節に刺入し、課題遂行中の神経活動を記録した。その後、以下の薬(0.2-0.6 μ L)のうち的一方をシリカチューブから記録中のニューロンの近傍に微量注入した:(1) AMPA と kainite 受容体の拮抗薬である NBQX (0.5mM)と NMDA 受容体の拮抗薬である CPP (0.5mM) の混合薬(NBQX+CPP); (2) GABA_A 受容体の拮抗薬である gabazine (0.5mM)。そして NBQX+CPP あるいは gabazine の注入前と注入後のニューロン活動の差によって、それぞれグルタミン酸作動性成分、GABA 作動性成分を解析した。

その結果、以下のような結果を得た; 1) グルタミン酸作動性成分と GABA 作動性成分の両方が、運動に関連した淡蒼球内節・外節の神経活動に寄与しており、それらの強度はニューロン間で異なっていた; 2) グルタミン酸作動性成分と GABA 作動性成分は、半数以上の淡蒼球内節・外節ニューロンにおいて、運動開始に先行していた; 3) グルタミン酸作動性成分と GABA 作動性成分は、運動の方向によって、その大きさを変化させた; 4) 興奮性のグルタミン酸作動性成分と抑制性の GABA 作動性成分以外にも、影響は小さいが脱促進と考えられるグルタミン酸作動性成分と脱抑制と考えられる GABA 作動性成分が観察された; 5) 淡蒼球内節において遅延期間中にグルタミン酸作動性成分が観察された; 6) 薬物注入により行動の変化は観察されなかった。

本研究は、グルタミン酸作動性入力と GABA 作動性入力は両者とも、運動に関する神経情報を同様のタイミングで淡蒼球内節・外節に伝達し、これらの活動に寄与することを明らかにした。観察された淡蒼球内節・外節ニューロンの活動変化は、グルタミン酸作動性入力と GABA 作動性入力が競合した結果である。グルタミン酸作動性入力は大脳皮質-視床下核-淡蒼球内節・外節経路と大脳皮質-線条体-淡蒼球外節-視床下核-淡蒼球内節・外節経路、GABA 作動性入力は大脳皮質-線条体-淡蒼球内節・外節経路によってもたらされたと考えられる。脱促進や脱抑制として現れる、大脳皮質-視床下核-淡蒼球外節-視床下核-淡蒼球内節・外節経

(Separate Form 3)

路、大脳皮質-線条体-淡蒼球外節-淡蒼球内節・外節経路のようなその他の経路も淡蒼球内節・外節の活動に関与している可能性がある。このように大脳基底核を巡る様々な経路が最終的に淡蒼球内節の活動を形成し、運動制御に役立っていると考えられる。

上記の成果は、大脳基底核ループの各回路の機能についての基盤となる知見を与えるものであり、新規性が高く、研究としての完成度も高い。従って本論文は学位に値すると認めた。