

氏 名 Wongmassang, Woranan

学位(専攻分野) 博士(理学)

学位記番号 総研大甲第 2122 号

学位授与の日付 2019 年 9 月 27 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 Correlated activity of pallidal neurons in awake monkeys in  
health and disease

論文審査委員 主 査 教授 磯田 昌岐  
教授 南部 篤  
教授 北城 圭一  
教授 稲瀬 正彦  
近畿大学医学科

(Form 3)

## Summary of Doctoral Thesis

Name in full Wongmassang, Woranan

Title Correlated activity of pallidal neurons in awake monkeys in health and disease

The basal ganglia (BG) play an essential role in controlling voluntary movement and posture. The BG receive inputs from the cerebral cortex and project back to the original cortex through the thalamus. The output nuclei of the BG are the internal segment of globus pallidus (GPi) and the substantia nigra pars reticulata (SNr). According to the basic circuits of the BG, the motor cortical inputs are transmitted to the output nuclei of the circuit via the three pathways: that is *hyperdirect*, *direct*, and *indirect* pathways. In the *hyperdirect* pathway, the subthalamic nucleus (STN) relays direct inputs from the cerebral cortex to the GPi/SNr. The *direct* pathway originates from the striatum (Str) and projects to the GPi/SNr. The *indirect* pathway originates from the Str projects to the GPi/SNr via the external segment of globus pallidus (GPe) and STN. Thus, the GPe can be considered as a connecting nucleus within the indirect pathway, while the GPi is the output nucleus of the basal ganglia.

The synchronized neuronal activity is important for the information processing in the brain circuits, such as the cerebral cortex and cerebellum. The lack of GPe/GPi neuronal correlated activity was reported in resting state of monkeys but the activity during movements has not been studied yet. Firstly, I simultaneously recorded multiple neuronal activity in the GPe/GPi of monkeys during hand reaching movement by using the multi-channel electrodes and analyzed the cross-correlation of spike trains. I found that a limited number of GPe/GPi neuronal pairs exhibited correlated activity either at rest or during movement periods even they received common cortical inputs and showed movement related activity. The weak correlated activity in the GPe/GPi suggests the parallel information processing that movement-related neuronal information is parallelly

and independently processed in the GPe and GPi.

Alteration of neuronal activity along BG circuit causes movement disorders such as Parkinson's disease (PD) and dystonia. The electrophysiological studies in PD model monkeys have shown that oscillatory and synchronized activity are observed in the GPe and GPi. The non-synchronized independent activity of GPe/GPi neurons in normal state became the oscillatory and synchronized activity in PD state. However, it was studied only in monkeys during resting state, because the monkeys exhibited severe PD symptoms and could not perform behavioral tasks. The correlation of GPe/GPi neuronal activity of PD monkeys during movements has not been studied yet. Secondly, I generated a mild PD model monkey using 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), a neurotoxin selective to dopaminergic neurons. Then, activity of multiple neurons in the GPe/GPi was simultaneously recorded during hand reaching movement, and the cross-correlation of spike trains was analyzed. Even though the low dose of MPTP was injected (3.9 mg/kg), the task performances were disturbed. However, neuronal cross-correlation during task performance in PD state did not increase compared to normal state. Moreover, GPe/GPi neuron did not show any oscillatory firing activity as examined in the cross spectral density (CSD) analysis. These results suggest that independent GPe/GPi activity is essential to control voluntary movements even in mild PD state.

To clarify pathophysiology of PD, it is necessary to investigate relationship between abnormal neuronal activity and PD symptoms. Dopamine replacement therapy using the dopamine precursor, L-dihydroxyphenylalanine or L-dopa, is the main standard treatment for PD patients. Lastly, I would like to know causal relationship between oscillatory/synchronized activity in the GPe/GPi and PD symptoms by combining dopamine replacement therapy, which alleviates PD symptoms, and electrophysiological recording of GPe/GPi neurons. I administered L-dopa into a severe PD monkeys induced by injection of MPTP, and examined the oscillatory firing

and cross correlated activity of GPe/GPi neurons before and after L-dopa treatment. I found that the PD monkey showed significant peaks in power spectral density (PSD) and CSD around the beta frequency that the height of peaks decreased after L-dopa administration. L-dopa treatment abolished oscillatory and correlated activity of GPe/GPi neurons when PD symptoms were alleviated. These results support the hypothesis that correlated activity in the BG disturb information flow and impairs normal control of movements.

Observations in the present study suggest that the GPe/GPi neurons could be activated independently and that this independent activity is necessary for normal information processing within the BG. Moreover, the L-dopa treatment in PD state may target the oscillation and correlated activity but not firing rate. Further studies are required to investigate the neural mechanism of correlated activity within the BG, leading to exploration of more effective therapeutic targets for PD.

## 博士論文審査結果

氏名 <sup>Name in Full</sup> Wongmassang, Woranan論文題目 <sup>Title</sup> Correlated activity of pallidal neurons in awake monkeys in health and disease

大脳基底核は、大脳皮質や小脳とともに随意運動の発現や制御において重要な役割を果たす。また、大脳基底核の障害によりパーキンソン病などの重篤な運動障害が生じることも知られている。これまでの研究により、大脳皮質や小脳では神経活動の相互相関（ニューロン同士の同期発火など）が情報の伝達において重要であることが示唆されてきた。一方、大脳基底核においては、生理的条件下ではニューロン間の相互相関が乏しく、運動障害例では相互相関が顕著に増加することが報告されてきたが、これらの知見はすべて、運動の非遂行時における神経活動を解析対象として得られたものであった。しかし、運動制御という大脳基底核の本質的役割を考えた場合、相互相関の有無、様式、およびその変容を随意運動の遂行中に検討することが重要であると考えられる。こうした問題意識から、出願者は大脳基底核を構成する淡蒼球の外節と内節をターゲットとして、運動遂行時の相互相関およびパーキンソン病の発現に伴う相互相関の変化を明らかにするため、マカクザルを実験動物とする研究を行った。

まず、2頭の健常なニホンザルに上肢到達運動課題を行わせ、淡蒼球外節・内節の上肢支配領域に多点記録用の電極を刺入して複数のニューロンから同時記録を行い、その相互相関を調べた。その結果、各淡蒼球ニューロンは運動課題遂行中に平均発火頻度を有意に増大または減少させたが、有意な相互相関を示したニューロン・ペアはいずれの領域においても極めて少数であった。これらの結果から、淡蒼球ニューロンは互いに独立に活動することによって運動情報を投射先に伝達していることが示唆された。

続いてドーパミン選択的神経毒 MPTP (1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine) を投与して、2頭のパーキンソン病モデルサルを作製した。1頭は軽度の症状を（パーキンソン病スコア 53 点中 13 点）、もう1頭は重度の症状（パーキンソン病スコア 53 点中 35 点）を呈した。まず軽度の症状を呈したサルに上肢到達運動課題を行わせ、淡蒼球外節・内節の上肢支配領域の複数のニューロンから同時記録を行って相互相関を調べた。行動学的には MPTP 投与後から運動遂行能力が低下し、反応時間（運動開始指示から実際の運動開始までの時間）の有意な延長を認めた。電気生理学的には淡蒼球外節・内節ニューロンの平均発火頻度が有意に減少したが、有意な相互相関を示したニューロン・ペアの割合は健常サルのそれと比べて有意差がなかった。一方、重度の運動症状を呈したサルでは上肢到達運動課題の遂行が困難であったため、安静時のニューロン活動を同時記録した。その結果、多くの淡蒼球外節・内節ニューロン・ペアにおいて  $\beta$  帯域の同期活動が亢進していた。さらにパーキンソン

病治療薬である L-dopa を静脈内に投与したところ、症状の改善に伴って  $\beta$  帯域の同期活動が有意に減少した。

本研究は、淡蒼球ニューロン同士の独立した神経活動が随意運動の遂行に重要であること、そして淡蒼球ニューロンの同期活動や  $\beta$  帯域の共振がパーキンソン病の重症化に寄与していることを初めて明らかにしたものである。これらの結果は大脳基底核における運動情報処理機構の理解、およびその破綻による運動障害の進展機序の理解に大いに貢献することから、審査委員会は本論文が学位の授与に値すると判断した。