

氏 名 高良沙幸

学位（専攻分野） 博士（理学）

学位記番号 総研大甲第 1175 号

学位授与の日付 平成 20 年 3 月 19 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 運動課題遂行中のサル線条体ニューロンの活動様式

論文審査委員 主 査 教授 伊佐 正
教授 南部 篤
教授 小松 英彦
副参事研究員 高田 昌彦(東京都医学
研究機構)

論文内容の要旨

大脳基底核の主な入力部である線条体は、霊長類においては被殻と尾状核からなる。このうち被殻は大脳皮質の運動関連領野から入力を受けており、一次運動野 (MI) や補足運動野 (SMA) からの投射が被殻に終止することが知られている。このような複数の領野からの情報が、大脳基底核の中の独立した領域で並列・分散処理されるのか、それとも複数の情報が収束し統合処理されるのかについて議論がされてきた。そして先の研究では解剖学的、電気生理学的研究によって、SMA と MI からの投射領域が被殻において内外側に分離するが、その中間部で一部重なり合うことが調べられ、MI と SMA から被殻へ入力される情報について、大部分は並列・分散処理、部分的には情報の収束・統合が起こっているとの知見を得ている。しかしながら、これらのニューロンが実際の運動中に、どのような発射活動を示すのかは不明であった。そこで申請者は今回の研究で、サルの上肢運動野ニューロンの入力源を同定し、MI または SMA から入力を単独に受けるニューロン、これら両者の入力を受けるニューロンについて上肢到達運動課題遂行中の活動様式を明らかにした。

実験には遅延期間付きの上肢到達運動課題を訓練された 2 頭のニホンザルが用いられた。課題はサル眼前のパネル上に設置した左・中央・右の 3 方向の LED のうち、1 個が手がかり刺激として短時間点灯、遅延期間のあとに 3 個全部の LED が同時に点灯し、手がかり刺激で示された LED に手を触れることで報酬がもらえるというものであった。サルには課題訓練後に頭部固定のための手術を行い、さらに電気生理学的に MI の上肢近位領域 (MIp)、上肢遠位領域 (MIId)、SMA の上肢領域を同定し、刺激電極を埋め込みが行われた。回復後、被殻に金属電極を刺入して主に投射ニューロンについて記録、投射ニューロンの同定は自発活動がなく、運動に一過性に応答する (PAN, phasically active neuron) という特徴により行われた。そして MIp、MIId、SMA のそれぞれに電気刺激を加え、入力源を同定した後、運動課題遂行中の活動が調べられた。その結果、MI、SMA、その両者から入力を受ける被殻ニューロンについて、運動に際して以下のような特徴的な活動を明らかにした。

(1) MI から単独に入力を受ける被殻ニューロンは運動時に活動を変化させるのに対し、SMA から入力を受けるものは、運動の他、遅延期間中に活動を示した。MI と SMA の両者から入力を受ける被殻ニューロンも運動以外に遅延期間中にも活動を変化させた。

(2) 被殻ニューロンの活動開始のタイミングについては、SMA から入力を受けるニューロンは、MI から入力を受けるものに比べ、運動により先行して活動を開始するものが多く、MI と SMA の両者から入力を受けるニューロンのタイミングはこれらの中間に位置していた。MIp、MIId から単独に入力を受けるニューロンについては、MIp から入力を受けるものは MIId から入力を受けるニューロンに先行して活動を開始し、また MIp と MIId の両方から入力を受けるニューロンの活動のタイミングは、その中間に位置していた。このような被殻ニューロンのタイミングの差については、到達運動の際、まず近位筋が活動し、ターゲットに近づくに従って遠位筋が活動を開始することが反映したためとしている。

(3) また運動中の被殻ニューロンの活動が、運動の方向によって、どれほどの変化があるのかを調べており、その結果、MI から入力を受けるニューロンでは到達運動の方向に依存して活動を変化する傾向が強いことが分かった。

(4) このような投射ニューロン以外に、2 - 10 Hz の自発発射を示し、タスクイベントに応

じて一過性に活動を変化させるニューロン (TAN, tonically active neuron) や、高頻度自発発射を示し、タスクイベントに非特異的に強く応答を示すニューロン (FAN, fast active neurons) なども記録、これらについては介在ニューロンの活動としている。

(5) 被殻ニューロンの記録部位については、MI から入力を受けるニューロンは主に腹側部に位置するのに対し、SMA から入力を受けるものは背側部に多いことを示した。

これらの結果より、この研究では、MI からのみ入力を受ける被殻ニューロンの運動課題遂行中の活動は入力源である MI ニューロンの活動に近く、SMA からのみ入力を受ける被殻ニューロンは SMA ニューロンと似た活動であり、その両者から入力を受けるニューロンは MI、SMA の両者の特徴を反映した活動を示していた。従って被殻ニューロンは入力源である大脳皮質の活動に大きく依存した活動様式を示すと考えられる。また、被殻ニューロンは、大脳皮質の単独の領域から情報を受け取ると同時に、複数の領域から情報を受け、それらの情報を統合していることも明らかになった。これらの神経情報が、次の処理段階である淡蒼球に伝達され、運動遂行に役立つと考えられる。

大脳基底核の主な入力部である線条体は、霊長類においては被殻と尾状核からなる。このうち被殻は大脳皮質の運動関連領野から入力を受けており、一次運動野 (MI) や補足運動野 (SMA) からの投射が被殻に終止することが知られている。このような複数の領野からの情報が、大脳基底核の中の独立した領域で並列・分散処理されるのか、それとも複数の情報が収束し統合処理されるのかについて議論されてきた。これまでに解剖学的、電気生理学的研究によって、SMA と MI から投射領域が被殻において内外側に分離するが、その中間部で一部重なり合うことが調べられ、MI と SMA から被殻へ入力される情報に関しては、大部分は並列・分散処理であるが、部分的に情報の収束・統合が起こっていると考えられた。しかし、これらのニューロンが実際の運動中において、どのような発射活動を示すのかは不明である。そこで申請者は、サルに被殻ニューロンの入力源を同定し、MI または SMA から入力を単独に受けるニューロン、これら両者の入力を受けるニューロンについて上肢到達運動課題遂行中の活動様式を調べた。

実験には2頭のニホンザルを用い、以下のような遅延期間付きの上肢到達運動課題を訓練した。サル眼前のパネル上に、左・中央・右の3方向に設置してある LED のうち、1個が手がかり刺激として短時間点灯する。遅延期間のあと、3個全部の LED が同時に点灯し、手がかり刺激で示された LED に手を触れると報酬がもらえる。課題訓練後、頭部固定のための手術を行った。また、電気生理学的に MI の上肢近位領域 (MIp)、上肢遠位領域 (MIId)、SMA の上肢領域を同定し、刺激電極を埋め込んだ。回復後、被殻に金属電極を刺入し、主に投射ニューロンから記録を行った。投射ニューロンは、自発活動がなく運動に一過性に応答する (PAN, *phatically active neuron*) という特徴によって、同定した。MIp、MIId、SMA のそれぞれに電気刺激を加え、入力源を同定した後、運動課題遂行中の活動を調べた。その結果、MI、SMA、その両者から入力を受ける被殻ニューロンについて、運動に際して以下のような特徴的な活動を示すことがわかった。

(1) MI から単独に入力を受ける被殻ニューロンは運動時に活動を変化させるのに対し、SMA から入力を受けるものは、運動の他、遅延期間中に活動を示した。MI と SMA の両者から入力を受ける被殻ニューロンも運動以外に遅延期間中にも活動を変化させた。

(2) 被殻ニューロンの活動開始のタイミングについて解析を行ったところ、SMA から入力を受けるニューロンは、MI から入力を受けるものに比べ、運動により先行して活動を開始するものが多かった。MI と SMA の両者から入力を受けるニューロンのタイミングはこれらの中に位置していた。MIp、MIId から単独に入力を受けるニューロンでは、MIp から入力を受けるものが MIId から入力を受けるニューロンに先行して活動を開始していた。また MIp と MIId の両方から入力を受けるニューロンの活動のタイミングは、その中間に位置していた。このような被殻ニューロンのタイミングの差は、到達運動の際、まず近位筋が活動し、ターゲットに近づくに従って遠位筋が活動を開始するということを反映していると考えられる。

(3) 運動中の被殻ニューロンの活動が、運動の方向によって、どれほどの変化があるのかを調べた。その結果、MI から入力を受けるニューロンでは到達運動の方向に依存して活動を変化させるものが多いのに対し、SMA から入力を受けるものは方向依存性を示さない傾向があった。

(4) このような投射ニューロン以外に、2 - 10 Hz の自発発射を示し、タスクイベントに応じて一過性に活動を変化させるニューロン (TAN, *tonically active neuron*) や、高頻度自発発射を示し、運動時に強く応答を示すニューロン (FAN, *fast active neurons*) なども記録され、これらは介在ニューロンであると考えられた。

(5) 被殻ニューロンの記録部位を調べたところ、MI から入力を受けるニューロンは主に腹側部に位置するのに対し、SMA から入力を受けるものは背側部に多かった。

これらの結果から、MI からのみ入力を受ける被殻ニューロンの運動課題遂行中の活動は入力源である MI ニューロンの活動に近く、SMA からのみ入力を受ける被殻ニューロンは SMA ニューロンと似た活動を示し、その両者から入力を受けるニューロンは MI、SMA の両者の特徴を反映した活動を示すことがわかった。従って、被殻ニューロンは入力源である大脳皮質の活動に大きく依存した活動様式を示すと考えられる。また、被殻ニューロンは、大脳皮質の単独の領域から情報を受け取ると同時に、複数の領域から情報を受け、それらの情報を統合していることも明らかになった。これらの神経情報が、次の処理段階である淡蒼球に伝達され、運動遂行に役立っていると考えられる。

本研究は大脳皮質—基底核ループの機能に対する理解を大きく進める研究であり、学位に相当する内容を十分に含んでいると判断された。