

氏 名 Polyakova, Zlata

学位(専攻分野) 博士(理学)

学位記番号 総研大甲第 2124 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 Cortical control of subthalamic activity through the
hyperdirect and indirect pathways in monkeys

論文審査委員 主 査 教授 川口 泰雄
教授 南部 篤
教授 磯田 昌岐
教授 高田 昌彦
京都大学 霊長類研究所

(Form 3)

Summary of Doctoral Thesis

Name in full Polyakova, Zlata

Title Cortical control of subthalamic activity through the hyperdirect and indirect pathways in monkeys

The subthalamic nucleus (STN) plays a key role in the control of voluntary movements and basal ganglia (BG) disorders, such as Parkinson's disease and hemiballismus. It is known that lesion, chemical blockade or deep brain stimulation (DBS) of the STN is an effective treatment of movement disorders. The STN receives glutamatergic inputs directly from the cerebral cortex and gamma-aminobutyric acid mediated (GABAergic) inputs from the external segment of the globus pallidus (GPe), which are mediated by the cortico-STN *hyperdirect* and cortico-striato-GPe-STN *indirect* pathways, respectively. Then, the STN drives the internal segment of the globus pallidus, the output nucleus of the BG. Thus, it is important to clarify how STN neuronal activity is controlled by these inputs.

In the first part of the study, I investigated the origin of each component of the biphasic response in the STN induced by cortical stimulation in awake monkeys (*Macaca fuscata*, $n = 2$). In the present study, I considered two hypothetical options for the formation of the STN biphasic response evoked by cortical stimulation. 1) Early and late excitations are mediated by the *hyperdirect* and *indirect* pathways, respectively. In that case, the origin of early excitation is excitatory input from the cortex and the origin of late excitation is disinhibition from the GPe. 2) Cortically induced long excitation is intervened by the inhibition from the GPe through Cx-STN-GPe-STN transmission. In order to clarify this issue, I recorded neuronal activity in the STN combined with electrical stimulation of the motor cortices: primary motor cortex (MI) and supplementary motor area (SMA). Cortical stimulation induced early excitation and

following late excitation in STN neurons. In order to examine the origin of these biphasic responses, neuronal responses were compared before and after drug application into the basal ganglia. Local application of glutamatergic antagonists, especially N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist, into the vicinity of recorded STN neurons, diminished the early excitation among biphasic responses. Blockade of the striatum by local injection of muscimol, GABA_A receptor agonist and blockade of the GPe by local injection of muscimol diminished late excitation. Blockade of the striato-GPe transmission by local injection of gabazine, GABA_A receptor antagonist, into the GPe also abolished late excitation. These results suggest that cortically induced early and late excitation in STN neurons are mediated by *the hyperdirect* and *indirect* pathways, respectively, and that cortical inputs to the STN are mainly mediated by NMDA receptors.

In the second part of the study, I examined the degree to which STN neuronal activity is involved specifically in voluntary movement control and their origins as described above. *Monkey S* was trained to perform goal-directed reaching task with delay that includes “Go/Stop/NoGo” types of trials. In “Go” trials after the triggering signal, the monkey was required to perform reaching movements to the target, which was indicated by an instruction signal. In “Stop” trials, same types of instruction signals were presented as in “Go” trials, however, the triggering signal was different and indicated stopping of action. In “NoGo” trials, from the beginning the monkey was informed by instruction signal that movement performance is not required. This task paradigm combined with cortical stimulation and manipulation of inputs by local drugs application into the STN allows us to investigate cortical control of STN activity during motor performance. The results showed that MI-receiving region in the STN is involved in both motor execution and cancellation. Task-related STN activity was also controlled through direct glutamatergic and indirect GABAergic inputs from the cortex. Stop-related activity was mainly transmitted through the *hyperdirect* pathway that caused

facilitation in the STN, while the role of the *indirect* pathway was minor. I revealed the direction selective (DS) activity in both “Go” and “Stop” trials, suggesting that some neurons with stop-related activity involved in a specific stop, while other neurons participated in a global stop.

The functions and neural dynamics of the STN in voluntary movement control are still under debates nowadays. In the present study, I demonstrated the influence of the *hyperdirect* pathway on early excitation and the *indirect* pathways on late excitation of the STN biphasic response induced by cortical stimulation. I also discussed the role of glutamatergic and GABAergic inputs to the STN in motor control. I would like to suggest based on the results that the STN plays a specific role in motor execution and cancellation, which is regulated by inputs from both *hyperdirect* and *indirect* pathways.

博士論文審査結果

Name in Full
氏名 Polyakova, Zlata

論文題目 Cortical control of subthalamic activity through the hyperdirect and indirect pathways in monkeys

大脳基底核において唯一、興奮性ニューロンからなる視床下核は随意運動のコントロールやパーキンソン病やヘミバリスムスといった大脳基底核疾患の病態において、重要な役割を担っている。視床下核の破壊・化学的手法による情報伝達遮断や、脳深部刺激療法 (Deep brain stimulation, DBS) は、運動異常症の効果的な治療法として知られている。視床下核は大脳皮質-視床下核路 (ハイパー直接路) を介し、大脳皮質から直接グルタミン酸作動性入力を受け、また大脳皮質-線条体-淡蒼球外節-視床下核路 (間接路) を介して、淡蒼球外節からガンマアミノ酪酸 (GABA) 作動性入力を受け取っている。そして視床下核は大脳基底核の出力核である淡蒼球内節を駆動する一方で、淡蒼球外節へも出力する。これらのことから、視床下核の神経活動がどのように、大脳皮質からの直接入力と淡蒼球外節を介した入力によって調節されているのかを明らかにすることは重要だと考えられる。

本研究の前半では、覚醒下ニホンザルの大脳皮質刺激によって視床下核に誘発される早い興奮と遅い興奮からなる2相性応答の誘発機構について調べた。これらの成因について、以下の2つの可能性を検討した。1) 早い興奮と遅い興奮は、それぞれハイパー直接路と間接路によってもたらされている。すなわち、早い興奮は大脳皮質からの興奮性入力に、遅い興奮は淡蒼球外節からの脱抑制に由来する。2) 大脳皮質によって誘発される長い興奮が、大脳皮質-視床下核-淡蒼球外節-視床下核を介する抑制性入力によって中断されることに由来する。これらの可能性を検証するために、一次運動野 (MI) と補足運動野 (SMA) の上肢領域の電気刺激による視床下核のニューロン応答を、基底核への選択的シナプス伝達遮断薬の注入前後で比較した。記録中の視床下核ニューロン周囲に、グルタミン酸作動性の遮断薬、特に NMDA 受容体の遮断薬を微量注入すると、早い興奮が減少した。一方、線条体または淡蒼球外節へムシモル (GABA_A 受容体の作動薬) を注入すると遅い興奮は減少した。さらに、線条体-淡蒼球外節の GABA 作動性情報伝達を、淡蒼球外節へのギャバジン (GABA_A 受容体の拮抗薬) 注入により遮断した場合も、遅い興奮が減少した。これらの結果は、大脳皮質刺激によって視床下核に誘発される早い興奮と遅い興奮は、それぞれハイパー直接路と間接路によってもたらされており、ハイパー直接路は主に NMDA 受容体を介して伝わっていることが明らかになった。

本研究の後半では、前半で明らかにした大脳皮質による視床下核のニューロン活動の調節様式が、実際の運動における視床下核ニューロン活動変化にどのように関わっているのかを調べた。1頭のニホンザルに Go/Stop/NoGo の3条件から成る、上肢を用いた遅延期間付き到達運動課題を課した。(1) Go 課題では最初に3つのターゲットの中で特定の

ターゲットが点灯(手がかり刺激)し、その後に消える。次のトリガー刺激(Go 刺激)に応じて手の到達運動を行うことが要求される。(2) Stop 課題では、Go 課題と同じ手がかり刺激が提示されるが、次に Go 刺激と異なるトリガー刺激(Stop 刺激)が与えられ、サルは準備していた運動を中止する。(3) NoGo 課題では、最初に Go/Stop 課題とは異なる手がかり刺激が提示され、サルは到達運動を行わない。これらの運動課題遂行中の視床下核ニューロンの活動記録、大脳皮質刺激、記録中の視床下核ニューロン周囲への遮断薬の微量注入を組み合わせることにより、実際の運動中に視床下核がどのように皮質からの調節を受けているのかを調べた。その結果、MI から入力を受けている視床下核ニューロンは、運動の実行 (Go 課題) とキャンセル (Stop 課題) のどちらにも関わっていた。課題に関連した視床下核ニューロンの活動は、大脳皮質から直接入力するグルタミン酸作動性入力と、大脳皮質から淡蒼球外節を介する GABA 作動性入力の両方から調節されていた。Stop 課題における活動変化は、主にハイパー直接路からの興奮性入力によってもたらされており、間接路の関与は少なかった。視床下核ニューロンの多くは Go 課題ではターゲットによって異なる反応、すなわち上肢到達方向選択的活動を示した。Stop 課題では、到達方向選択性があり特定方向の運動キャンセル (specific stop) に関わるニューロンもあったが、多くは方向選択性のない運動キャンセル (global stop) に関連していた。

本研究は、大脳皮質刺激によって視床下核に誘発される 2 相性応答のうち、早い興奮がハイパー直接路によって、遅い興奮が間接路によって伝えられることと、これら 2 つの入力が運動の実行やキャンセル時の視床下核ニューロン活動変化に異なる関与をす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、大脳皮質-基底核系による運動制御における基底核内経路の機能分担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。