

## 大脳基底核は運動の「アクセルとブレーキ」？

Isomura Y, Takekawa T, Harukuni R, Handa T, Aizawa H, Takada M & Fukai T

Reward-Modulated Motor Information in Identified Striatum Neurons

The Journal of Neuroscience, 33(25): 10209-10220, 2013

私たちが手や足を動かす脳の仕組みは、まだ多くの謎に包まれている。大脳皮質の運動野にある神経細胞は、大脳基底核や視床と協調して運動指令を生成し、その指令を脊髄に送って骨格筋を収縮させることにより、適切な随意運動を発現する。実際、大脳基底核の機能が障害されたパーキンソン病では、意図する運動が開始できない無動・寡動という症状が生じる。

大脳基底核は、大脳皮質や視床とともに、大脳皮質－基底核ループと呼ばれる多領域間回路を構成する。大脳基底核の入力部である線条体では、GABA 作動性の中型有棘細胞が細胞全体の9割ほどを占める。そのうちの約半数が淡蒼球内節・黒質網様部に直接投射して「直接路」を形成し、残り半数は淡蒼球外節、視床下核を介して淡蒼球内節・黒質網様部に達する「間接路」を形成する。これらの直接路と間接路の投射細胞は、それぞれドーパミン D1 受容体と D2 受容体の特異的に発現する(図A)。

1990 年、Alexander や DeLong らは、大脳皮質－基底核ループの興奮性細胞と抑制性細胞の組み合わせから、直接路の活動は大脳皮質を興奮させ、間接路の活動は大脳皮質を抑制するという拮抗的なバランスによって、運動発現が適切に制御されるという仮説を提唱した(Alexander et al., 1990; DeLong, 1990)。大脳基底核の直接路と間接路は、いわば、運動の「アクセルとブレーキ」の関係であると例えることができる。過去数十年間、この DeLong 仮説は広く信じられてきたが、個々の直接路細胞と間接路細胞が拮抗的な運動情報を伝えていることを実際に検証することに成功した研究は皆無であった。

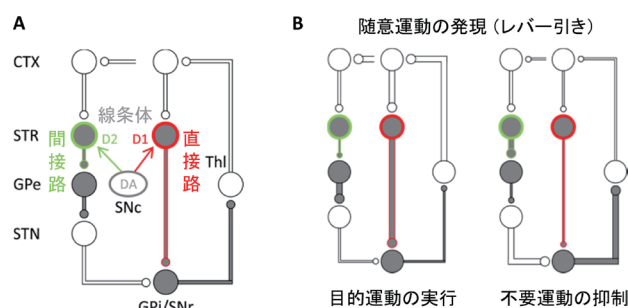
そこで我々は、ラットに前肢でレバーを操作する行動課題を遂行させたときに、単一の線条体細胞の発火活動を傍細胞(ジャクスタセラー)記録して解析し、さらに in situ ハイブリダイゼーション法を組み合わせ、その記録細胞が直接路細胞(D1 発現)か間接路細胞(D1 非発現)かを可視化同定する実験を試みた。DeLong 仮説に従えば、D1 陽性の直接路細胞は運動を実行中に(アクセルとして)活動し、D1 陰性の間接路細胞は運動を停止中に(ブレーキとして)活動することが予想される。

ところが、意外な結果が得られた。線条体細胞は、

D1 受容体の発現の有無にかかわらず、運動の実行中に活動が増加するものもあれば、停止中に増加するものもみつけたのである。このことは、運動発現の制御は大脳基底核の直接路と間接路の単純な拮抗的なバランスによるものではなく、運動の各過程(おそらく準備、開始、実行、停止など)に直接路と間接路がそれぞれ複雑かつ協調的に関与していることを示唆している(図B)。

さらに、このような線条体の運動情報は、予測される報酬情報により修飾されるのかを調べた。ラットには、正しいレバー操作に対する報酬を1試行おきに与える(報酬と無報酬の繰返し)ことを学習させておき、報酬の有無を試行ごとに予測させる条件を課した。この行動課題を遂行中のラットの線条体細胞から傍細胞記録をおこなったところ、運動に関連する活動は、D1 受容体の発現細胞でも非発現細胞でも、報酬予測により増加することが判明した。ドーパミンは、D1 受容体の発現細胞を興奮させ、D2 受容体の発現細胞を抑制する作用を持つ。このことから、線条体(少なくとも背外側部)では、黒質緻密部からのドーパミン入力報酬情報を主に伝えているわけではないことが示唆された。

今回の研究は、最新の研究報告(Cui et al., 2013)を支持するものであり、大脳基底核は DeLong 仮説のように運動の「アクセルとブレーキ」に例えられるほど単純な拮抗関係の仕組みにはないことを明確に示している。



図：大脳皮質－基底核ループの回路構造と働き

A) 大脳皮質－基底核ループの直接路と間接路。CTX, 大脳皮質; STR, 線条体; GPe, 淡蒼球外節; STN, 視床下核; GPI/SNr, 淡蒼球内節 / 黒質網様部; Thl, 視床; SNc, 黒質緻密部; DA, ドーパミン

B) 運動実行中の直接路と間接路の働き。直接路は目的とする運動の実行を担い、間接路は他の不要な運動の抑制を担う可能性がある

(脳科学研究所 磯村宜和)