



Title	マウス尾側線条体における直接路・間接路ニューロンの局在に応じた視床入力の特異性
Author(s)	角野, 風子
Description	この博士論文の全文は利用可能日以降に公開されます。利用可能日以前の閲覧方法は https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/ をご参照ください。
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16640号
Issue Date	2025-09-25
DOI	https://doi.org/10.14943/d doctoral.k16640
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/98250
Type	doctoral thesis
File Information	KADONO_Fuko_abstract.pdf, 論文内容の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 角野 風子

学 位 論 文 題 名

マウス尾側線条体における

直接路・間接路ニューロンの局在に応じた視床入力の特異性

(Identification of thalamic inputs to caudal striatum according to uneven distribution of direct and indirect pathway neurons in mice)

【背景と目的】 大脳基底核は、線条体、淡蒼球外節、淡蒼球内節（嚙歯類における脚内核）、視床下核、黒質により構成され、視床を介して大脳皮質の神経活動を制御することにより運動や学習、認知、情動に関わっている。線条体の投射ニューロンは、直接または間接的に大脳基底核の出力核である淡蒼球内節/黒質網様部を制御しており、投射先と発現するドーパミン受容体サブタイプの違いにより二種類に分けられる。一つは、淡蒼球内節/黒質網様部へ投射する直接路ニューロンであり、ドーパミン 1 型受容体（D1R）を発現する。もう一つは、淡蒼球外節へ投射する間接路ニューロンであり、ドーパミン 2 型受容体（D2R）を発現している。線条体の投射ニューロンは自発的にはほとんど活動しないため、その活動は外部からの興奮性入力に依存しており、主に大脳皮質と視床から興奮性入力を受けている。この二種類の投射ニューロンは線条体のほとんどの領域では同程度の割合で混在しており、大脳基底核の神経回路モデルでは、共通の大脳皮質領野から入力を受けて同時に協調して働くことにより、適切な運動を促すと考えられている。線条体の尾側部は大脳皮質感覚関連領野から投射を受けるため、感覚の情報処理に関わると考えられている。近年、嚙歯類の尾側線条体において直接路ニューロンと間接路ニューロンが偏在している領域が発見された。尾側線条体の腹内側部では直接路ニューロンが 80%以上を占めており、D2R-poor zone（D2pz）と呼ばれる。D2pz の外側には D1R-poor zone（D1pz）があり、間接路ニューロンが 80%以上を占める。これらのニューロンは、他の線条体領域と膜特性に違いはみられないため、活性化には外部からの興奮性入力が必要であると考えられるが、D1pz/D2pz への入力はあまり分かっていない。そこで本研究では、D1pz および D2pz への興奮性入力を明らかにするため、これらの領域を含む尾側線条体へのグルタミン酸作動性入力を組織学的に解析した。

【材料と方法】 実験には、野生型 C57BL/6J マウスのオス 9～13 週齢を 7 匹、メス 9～11 週齢を 2 匹、VGluT2-Cre マウスのオス 8～14 週齢を 6 匹用いた。脳の組織切片を作成するためにマウスを灌流固定し、フリージングマイクロトームで薄切した。尾側線条体への興奮性入力の分布を調べるため、グルタミン酸作動性軸索終末に発現する Vesicular Glutamate Transporter 1 (VGluT1) および 2 (VGluT2) に対する蛍光免疫染色を行い、蛍光強度および軸索終末数を定量した。次に、尾側線条体へ投射する脳領域を探索するため、逆行性トレーサーを尾側線条体へ注入し、標識された細胞体の分布を解析した。最後に、尾側線条体へ投射する軸索の分布を明らかにするため、VGluT2-Cre マウスの脳内に Cre 依存的に蛍光物質を発現するアデノ随伴ウイルスベクター（AAV-DIO-Fluor）を注入して、標識された軸索の分布を解析した。蛍光画像の取得には、蛍光顕微鏡および共焦点レーザー顕微鏡を用いた。

【結果】 尾側線条体の興奮性軸索終末の分布を確かめるため、線条体において免疫染色した VGluT1 および VGluT2 の蛍光強度を測定した。その結果、D2pz では D1pz や他の線条体領域と比べて、VGluT1 の平均輝度が僅かに低く、VGluT2 の平均輝度は有意に高かった。また、VGluT2 陽性軸索終末数を定量すると、D2pz には D1pz や他の線条体領域と比べて多くの軸索終末が存在した。次に、尾側線条体に逆行性トレーサーを注入して、標識された細胞体の分布を解析した。その結果、尾側線条体へ投射する細胞は主に大脳皮質（聴覚野、視覚野、体性感覚野、側頭連合野、島皮質）、扁桃核、視床（室傍核、束傍核、後外側核、後核群、内側膝状体とその周囲の核）、黒質緻密部に観られた。視床は線条体に分布する VGluT2 陽性軸索終末の主要な投射元として知られるため、各視床核に分布する標識細胞の割合と、トレーサーの注入部位に VGluT2 高密度領域が含まれる割合の相関を算出した。その結果、内側膝状体には相関がみられないのに対し、視床室傍核は有意に正の相関を示し、視床室傍核は尾側線条体の VGluT2 高密度領域と関連が強いことが示唆された。これらの結果を受け、視床室傍核 VGluT2 陽性神経細胞の軸索を標識するために、VGluT2-Cre マウスの視床室傍核に AAV-DIO-Fluor を注入して、標識された軸索の分布を解析した。視床室傍核は前後に細長いため、前部、中央部、後部に分けて注入した。尾側線条体全体に分布する標識軸索の面積に対する、D1pz/D2pz に分布する標識軸索の面積の割合を算出したところ、D2pz に分布する軸索は D1pz やその他の尾側線条体領域に比べて有意に多かった。また、D1pz/D2pz における標識軸索の占有率を算出したところ、D2pz の占有率は D1pz やその他の線条体領域と比べて有意に高かった。このような標識軸索の分布の偏りは、視床室傍核の前部、中央部、後部からの投射に共通してみられた。以上の結果から、視床室傍核は尾側線条体において D2pz へ選択的に投射していることが明らかになった。

【考察】 視床室傍核から D2pz への選択的な投射は、視床室傍核が D2pz のみを活性化することにより、D1pz/D2pz を介する神経回路において直接路を優位にする可能性を示唆する。D1pz/D2pz を介する神経回路では視床からの興奮性入力が直接路ニューロンと間接路ニューロンの活動バランスに影響を与えることから、従来の大脳基底核の神経回路モデルとは異なることが示唆される。D1pz/D2pz の機能的意義は不明であるが、二種類の線条体投射ニューロンに対し選択的な神経回路形成する機構として機能しているのかもしれない。

【結論】

1. 尾側線条体において D2pz には他の領域より多くの VGluT2 陽性軸索終末が存在し、VGluT2 高密度領域を形成している。
2. 尾側線条体の VGluT2 高密度領域は、視床室傍核からの投射を受ける。
3. 視床室傍核は尾側線条体において D2pz へ選択的に投射する。

これらの結果は、D1pz/D2pz を介する神経回路では、視床室傍核からの興奮性入力により直接路が優位になる可能性を示唆する。D1pz/D2pz を介する神経回路は従来の大脳基底核の神経回路モデルとは異なる部分があり、D1pz/D2pz は他の線条体領域とは独立した機能単位であることを示唆する。今後、更なる研究により尾側線条体を介する神経回路を明らかにして、大脳基底核の神経回路モデルを再構築することは、線条体の感覚経路に関わる障害の理解と治療につながると期待される。