



HOKKAIDO UNIVERSITY

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/doctoral.k16640
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/98250
Type	doctoral thesis
File Information	KADONO_Fuko_summary.pdf, 全文の要約



学 位 論 文 (要約)

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)

2025 年 9 月

北 海 道 大 学

角 野 風 子

学 位 論 文 (要約)

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)

2025 年 9 月

北 海 道 大 学

角 野 風 子

【背景と目的】

大脳基底核は、線条体、淡蒼球外節、淡蒼球内節（齧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、情動などに関わっている。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発火に乏しいため、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。線条体のほとんどの領域では、直接路ニューロンと間接路ニューロンは同程度の割合で混在しており、共通の興奮性入力を受けて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、齧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%以上を占めている。D1pz/D2pz に分布する投射ニューロンは他の線条体領域と同様に自発発火に乏しいため、その活動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 への入力には十分に解明されていない。もし、D1pz と D2pz が共通の興奮性入力を受けていれば、D1pz の間接路ニューロンと D2pz の直接路ニューロンは相補的に働くことが考えられ、従来の大脳基底核神経回路モデルの枠組みで理解することが可能である。一方、興奮性入力 D1pz または D2pz のどちらかへ選択的に投射していれば、その入力によりいずれかの経路が優位に働くことになり、D1pz/D2pz を介する神経回路は従来のモデルとは異なる特性を持つ可能性がある。そこで本研究では、D1pz と D2pz が共通の興奮性入力を受けているのかを明らかにするため、D1pz/D2pz 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】

本研究では、野生型 C57BL/6J マウス（オス 9～13 週齢：7 匹、メス 9～11 週齢：2 匹）および VGluT2-Cre マウス（オス 8～14 週齢：6 匹）を使用した。脳の組織切片を作成するためにマウスを灌流固定して、脳を摘出し、フリージングミ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、その蛍光輝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同定するため、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。さらに、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】

尾側線条体におけるグルタミン酸作動性軸索終末の分布を確かめるため、蛍光免疫染色により可視化した VGluT1 および VGluT2 の蛍光輝度を測定した。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したところ、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することが明らかになった。線条体に分布する VGluT2 陽性軸索終末の主要な投射元は視床であることが知られるため、D2pz は視床から多くの興奮性入力を受けていることが示唆された。これらの投射元を明らかにするため、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。尾側線条体へ投射する脳領域は、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）、黒質緻密部であった。視床の各領域に分布する標識細胞の割合と、トレーサーの注入部位に含まれる VGluT2 高密度領域の割合との相関を算出したところ、内側膝状体では相関がみられなかったが、視床室傍核では有意に正の相関を示した。これにより、視床室傍核からの投射は尾側線条体の VGluT2 高密度領域と強く関連することが示唆された。

これらの結果を受け、視床室傍核の VGluT2 陽性細胞を標識するために 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長く、前部と後部で投射先や機能に差があることが知られるため、視床室傍核前部、中央部、後部それぞれに AAV-DIO-Fluor を注入した。尾側線条体に分布する標識軸索の面積に対する、各領域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、各領域の面積に対し標識軸索が占める割合（占有率）を算出したところ、D2pz の占有率は D1pz やその他の尾側線条体領域より有意に高かった。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 D1pz を避けて D2pz へ選択的に投射していることが明らかになった。

【考察】

本研究により、視床室傍核からの興奮性入力は D1pz を避けて D2pz へ選択的に投射することが明らかになった。この結果は、D1pz/D2pz では視床室傍核からの興奮性入力が直接路ニューロンの活動を優位にする可能性を示唆する。D1pz/D2pz からの投射が収束する黒質の外側部は視床腹内側核や背内側核へ投射しているため、D1pz/D2pz の直接路ニューロンは視床腹内側核や背内側核を脱抑制することにより運動を促す可能性が示唆されている。D1pz/D2pz を含む尾側線条体は防御行動や回避行動に関わることが報告されており、これらの行動には精緻な運動の制御よりも迅速な反応が必要だと考えられる。視床室傍核も不安や恐怖、摂食行動、報酬探索などに関わることが知られるため、視床室傍核からの興奮性入力により D1pz/D2pz において直接路ニューロンの活動が優位になることは、尾側線条体が担う行動にとって有意義かもしれない。

従来の大脳基底核の神経回路モデルでは、直接路ニューロンと間接路のニューロンが同程度の割合で混在しており、共通の興奮性入力を受けて協調して働くと考えられている。これに対して 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のバランスに影響を与える可能性があり、従来のモデルとは異なる特性を持つことが示唆された。したがって、D1pz/D2pz は二種類の投射ニューロンに対して選択的な神経回路を形成する機構として機能していることが考えられる。

【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 では視床室傍核からの興奮性入力が直接路ニューロンの活動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 that 直接路ニューロンと間接路ニューロンの活動のバランスに影響を与える可能性があり、従来の大脳基底核の神経回路モデルとは異なる特性を持つことが考えられる。今後の更なる研究により、D1pz/D2pz を介する神経回路の構造と機能を解明して大脳基底核の神経回路モデルを再構築することは、大脳基底疾患における感覚に関わる症状の理解と治療法の開発に貢献することが期待される。