

平成22年 5月13日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19500347
 研究課題名（和文） 上丘サッケード領域による脳幹サッケードジェネレーターのトリガー神経機構
 研究課題名（英文） Triggering mechanisms of brainstem saccade generator by saccade area of the superior colliculus.

研究代表者
 杉内 友理子（SUGIUCHI YURIKO）
 東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・准教授
 研究者番号：30251523

研究成果の概要（和文）：

上丘は従来、急速眼球運動（サッケード）の生成に関与することが知られているが、サッケード開始の引き金となるメカニズムは長い間不明であった。一方、上丘の前方には固視機能に関与する部分があることが示唆されてきた。本研究で、上丘からのサッケードの発現機構と固視の発現機構は相互に抑制し合っており、この相互抑制が、サッケード開始の引き金に関与することが明らかとなり、眼球運動研究の歴史での長い間の謎が解明できた。

研究成果の概要（英文）：

We have analyzed neural brainstem mechanism for rapid eye movements (saccades). The superior colliculus (SC) has been known to be involved in controlling saccade, but neural mechanism of triggering saccade has been kept unrevealed for a long time. This study has shown the reciprocal relationship between mechanisms of generation of saccades and visual fixation in the SC, and that this reciprocity itself is deeply involved in triggering mechanism of saccades.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経・筋肉生理学

キーワード：運動系神経生理学

1. 研究開始当初の背景

サッケードの神経機構については、古くから、多くの研究があり、上丘が重要な役割を

果たすことが知られている。上丘のある部位を電気刺激すると、一定の方向と振幅をもつ

たサッケードが誘発されることが知られており、「運動性マップ」といわれる。この運動性マップの中で、小さいサッケードは頭側に、大きいサッケードは尾側に表現されている。上丘から水平眼球運動系の外直筋運動ニューロンへのシナプス入力に関しては、興奮性回路は3シナプス性、抑制性回路はさらに抑制性バースト細胞 (inhibitory burst neuron, IBN) を介する4シナプス性と一般に考えられてきた。しかしながら、我々は、急速眼球運動の神経機構解明のためには、この経路を確定する必要があると考え、これを細胞内記録および神経解剖学的手法を用いて解析した。その結果、興奮性入力、抑制性入力ともに、主な経路は2シナプス性であることを明らかにした (Izawa, Sugiuchi and Shinoda JNP 1995)。

従来、上丘はサッケードの生成のみに関与すると考えられていたが、最近、上丘頭側部には、固視、またはサッケード発現の抑制に関与するニューロンが存在することが報告されるようになった。そして上丘頭側部は、"fixation zone" (固視領域)、尾側部は、"saccade zone" (サッケード領域) と称されるようになった。しかしながら、その後、上丘頭側部の fixation zone が、尾側部と機能的に独立したものとして存在するとする考え方に対し、そのような機能局在はなく、サッケード領域が頭側部まで連続し、最頭側部は振幅の小さいサッケードが表現されているにすぎないとする考え方が一般的になった。我々は、電気生理学的、形態学的方法を用い、神経回路を明らかにすることにより、この論争に決着をつけた (Sugiuchi et al. JNP 2005; Takahashi et al. ANYAS 2005)。すなわち、もし、上丘の頭尾側に、このように2つの相反する機能をもった領域があるとする、それぞれの領域から、脳幹の burst generator への入力様式は異なっているはずであると考えられる。そこで我々は、脳幹の burst generator の一要素である、抑制性バーストニューロン (inhibitory burst neuron; IBN) から細胞内記録を行い、両側上丘の頭尾側方向に並んだ各部位を系統的に刺激した。その結果、IBN は、上丘の頭側と尾側から、異なったパターンの入力を受けており、上丘

頭側部から2シナプス性の抑制性入力を、尾側部からは単シナプス性の興奮性入力を受けており、上丘の頭側-尾側には、機能の差が存在することを明らかにした (Sugiuchi et al. JNP 2005)。

これまでの研究で、上丘尾側部から OPN を抑制するニューロンとして、Kamogawa ら (1996) は、前庭眼振における急相の形成において、傍正中橋網様体 (paramedian pontine reticular formation, PPRF) 内に存在する long lead burst neuron の中に抑制性のものがあることを報告した。Yoshida et al. (1999) は、OPN の活動休止は、saccade の持続期間中は、burst generator からの入力によって維持されているが、活動休止の開始は、burst neuron (BN) の活動開始に先行しているため、過分極の開始を決める抑制性入力は、burst generator 以外の入力、おそらくは上丘からの入力によって制御されていることを示唆したが、その中継ニューロンの同定までには至らなかった。

2. 研究の目的

サッケード生成のためには、眼球運動のメトリックスを指定する指令信号に加え、サッケードをトリガーする信号が必要と想定されている。メトリックスは、上丘尾側部からの指令信号による脳幹内の BN の活動により生成されるが、この BN は、普段は持続的発火をしている脳幹の omnipause neuron (OPN) により抑制されている。これまでの我々の研究で、固視の最中に強い持続性発射を示す固視細胞が存在している上丘頭側部が、OPN を興奮させ、固視中サッケードを抑制していることが示された。上位中枢からの運動開始信号によりこの OPN の活動が止まり、それと同時に BN の活動がトリガーされ、サッケードが起こると考えられてきたが、次に残された重要な問題は、この上丘内におけるトリガー-信号の起源と OPN の活動停止を起こす脳幹のメカニズムである。我々は、上丘からのメトリックスを伝える経路の解析を行い、その神経回路を明らかにしてきたが、本研究は、これをさらに進め、サッケード発現のトリガー機構の本体、すなわち上丘尾側のサッケード領域からの出力が OPN を抑制する経路における抑制

性介在細胞を同定することを目的とした。

3. 研究の方法

サッケード発現に際して、固視時に持続発火している OPN が、サッケード発現のために抑制される機構が、上丘および PPRF レベルに存在している可能性を検証するため、麻酔下のネコを用いて急性実験を行い、上丘から OPN への入力様式について解析した。具体的には、上丘の頭尾側方向に配置した 4 本の電極を用いて電気刺激を行い、脳幹の OPN から細胞内記録を行い、脳幹の切断実験および単一細胞内 HRP 染色法を用いて、上丘から OPN への入力様式とその経路を解析した。そして、これまでに我々が明らかにした、上丘からの IBN への入力様式 (Sugiuchi et al. JNP 2005) と、上丘から OPN への入力様式を比較し、上丘頭側部および尾側部から脳幹の介在細胞を含む OPN への入力経路を同定した。

4. 研究成果

固視時に持続発火しており BN を抑制している OPN が、サッケードの開始に際して抑制される機構を明らかにするため、OPN について、上丘からの入力様式と投射域への出力様式を解析し、上丘から IBN への入力様式と比較検討した。

ケタミンにて全身麻酔導入後、 α -クロラロース麻酔をしたネコで実験を行なった。実験の最初に外転神経核を、同側の外転神経からの逆行性電場電位または回転刺激による神経活動記録により電気生理学的に同定し、これをもとに OPN 領域を決定し、この範囲で細胞内記録を行った。記録している細胞が OPN であることの電気生理学的同定は、同側の興奮性バーストニューロン (excitatory burst neuron; EBN) が存在する PPRF 領域、あるいは同側または対側のフォレル H 野 (Forel's field H; FFH) からの逆行性反応により行った。両側上丘内の頭尾側方向に並んだ 4 か所に同心円型刺激電極を植え、頭側部では、固視領域を、尾側部ではサッケード領域を電気刺激し、それぞれの刺激効果を解析した。

OPN から細胞内記録を行い、シナプス入力を解析したところ、OPN は両側上丘頭の頭側部から興奮性入力を受け、上丘尾側部からは

抑制性入力を受けていた。後者はクロールイオンの注入により、脱分極側に逆転したため、抑制性シナプス後電位であると同定された。これは、OPN の活動様式として知られている、「固視中に活動し、サッケード中には活動が停止する」というパターンをよく説明できると考えられる。また、上丘頭側部から OPN が興奮性入力を受けることは、IBN が両側上丘頭側部から抑制性入力を受けるのとは逆のパターンであり、「上丘頭側部が固視機能に関与し、固視中の活動増加により OPN を興奮させ、この OPN の活動増加が BN の活動を抑制する」というこれまで広く一般に受け入れられている仮説をよく説明できた。一方、OPN が上丘尾側部から抑制を受けることは、IBN が対側上丘から強い興奮を受けるのとは対照的であり、「サッケードに際して、OPN の活動が停止し、それにより BN の活動が抑制される」という、これまで広く信じられてきた仮説を裏付ける神経回路網が明らかとなった。そして、このような上丘の頭尾側方向に存在する、固視領域とサッケード領域間における reciprocity が、サッケード発現の神経機構の中でサッケード開始のトリガメカニズムの重要な一部であると考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 12 件)

英語論文

(すべて査読あり)

1. Shinoda Y., Sugiuchi Y., Izawa Y., and Takahashi M. Neural circuits for triggering saccades in the brainstem. *Prog. in Brain Res.* 171: 79-85, 2008.
2. Takahashi M., Sugiuchi Y. & Shinoda Y. Commissural mirror-symmetric excitation and reciprocal inhibition between the two superior colliculi and their roles in vertical and horizontal eye movements. *J. Neurophysiol.* 98: 2664-2682, 2007.
3. Sugiuchi Y., Izawa Y., Takahashi M., Na

J. and Shinoda Y. Controversy on "fixation zone" of the superior colliculus. *Neuro-ophthalmol.* 31: 147-155, 2007.

4. Izawa Y., Sugiuchi Y. and Shinoda Y. Neural pathways for vertical saccades: from the superior colliculus to trochlear motoneurons. *Neuro-ophthalmol.* 31: 141-146, 2007.

5. Izawa Y., Sugiuchi Y., and Shinoda Y. Neural organization of the pathways from the superior colliculus to trochlear motoneurons. *J. Neurophysiol.* 197: 3696-3712, 2007.

6. Shinoda Y., Sugiuchi Y., Izawa Y., and Hata Y. Long descending motor tract axons and their control of neck and axial muscles. *Prog. Brain Res.* 151: 533-569, 2005.

7. Takahashi M., Sugiuchi Y., Izawa Y., and Shinoda Y. Synaptic inputs and their pathways from fixation and saccade zones of the superior colliculus to inhibitory burst neurons. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1039: 209-219, 2005.

8. Sugiuchi Y., Izawa Y., Ebata S., and Shinoda Y. Vestibular projection to the periarculate cortex and its relation to pursuit-related area in the monkey. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1039: 111-123, 2005.

9. Sugiuchi Y., Izawa Y., Takahashi M., Na J., and Shinoda Y. Physiological characterization of synaptic inputs to inhibitory burst neurons from the rostral and caudal superior colliculus. *J. Neurophysiol.* 93: 697-712, 2005.

10. Takahashi M., Sugiuchi Y., Izawa Y., and Shinoda Y. Commissural excitation and inhibition by the superior colliculus in tectoreticular neurons projecting to

omnipause neuron and inhibitory burst neuron regions. *J. Neurophysiol.* 94: 1707-1726, 2005.

和文論文

1. 杉内友理子, 高橋真有. 上丘における機能局在について. *Equilibrium Res.* 69: 58-63, 2010. (査読あり)
2. 杉内友理子, 前庭脊髓路, "Clinical Neuroscience" -Motor system—What's classic and what's new?, 27: 7747-7751, 2009.

[学会発表] (計 25 件)

1. Sugiuchi Y., Takahashi M, Izawa Y, Shinoda Y. Neural circuit for generation of vertical saccades - Input-output organization of neurons in the interstitial nucleus of Cajal. Symposium on "Advances in Oculomotor and Vestibular Systems" in honor of Prof. Edward Keller, 2010. 4.18-20, Miami, USA.
2. Sugiuchi Y., Izawa Y., Takahashi M. and Shinoda, Y. Properties of input-output organization of INC neurons as a counterpart of IBNs in the horizontal saccade system. Neuroscience Meeting, 2009. 9.16-18, Nagoya.
3. Takahashi, M., Sugiuchi Y. and Shinoda Y. Morphological correlates for commissural mirror-symmetric excitation and reciprocal inhibition in the superior colliculi for control of saccades. Eye Movements and Vision, A Symposium in Honor of Fred Miles, 2009. 3.31-4.3, Oxford, UK.
4. Sugiuchi Y. Izawa Y., Takahashi M. and Shinoda. Y. Input-output organization of INC neurons in the pathway from the

superior colliculus to trochlear motoneurons. Eye Movements and Vision, A Symposium in Honor of Fred Miles, 2009. 3. 31-4. 3, Oxford, UK.

5. Takahashi M., Sugiuchi Y. and Shinoda Y. Functional role of commissural excitation and inhibition between the superior colliculus for control of saccadic eye movements. Neuroscience Meeting, 2008. 7. 9-11, Tokyo.

6. Izawa Y., Sugiuchi Y. and Shinoda Y. Excitatory and Inhibitory pathways from the superior colliculus to vertical ocular motoneurons. Neuroscience Meeting, 2008. 7. 9-11, Tokyo.

7. Sugiuchi Y. Izawa Y., Takahashi M., and Shinoda Y. Functional role of the interstitial nucleus of Cajal in vertical saccade system. Neuroscience Meeting, 2008. 7. 9-11, Tokyo.

8. Takahashi M., Sugiuchi Y. and Shinoda Y. Functional roles of commissural mirror-symmetric excitation and reciprocal inhibition between the superior colliculus for control of vertical saccades. The 25th Bárány Society Meeting, 2008. 04. 1-3, Kyoto.

9. Izawa Y., Sugiuchi Y., and Shinoda Y. Neural networks that subserves vertical saccadic eye movements. The 25th Bárány Society Meeting, 2008. 4. 1-3, Kyoto.

10. Sugiuchi Y. Izawa Y., Takahashi M., and Shinoda Y. The Interstitial nucleus of Cajal and its functional roles in generation of vertical saccades and the vestibulo-ocular reflex. The 25th Bárány Society Meeting, 2008. 4. 1-3, Kyoto.

11. Shinoda, Y. Sugiuchi Y., Izawa Y., and

Takahashi, M. Neural mechanisms for triggering saccades. Gordon Research Conference (Oculomotor System Biology), 2007. 7. 8-13, Lewiston, USA.

12. Takahashi, M. Sugiuchi Y., and Shinoda Y. Functional roles of point-to-point commissural connections between the superior colliculi for control of suppression and generation of saccades. Gordon Research Conference (Oculomotor System Biology), 2007. 7. 8-13, Lewiston, USA.

13. Izawa, Y. Sugiuchi Y., and Shinoda Y. Neural pathways mediating excitation and inhibition from the superior colliculus to vertical ocular motoneurons. Gordon Research Conference (Oculomotor System Biology), 2007. 7. 8-13, Lewiston, USA.

14. Sugiuchi Y. Izawa Y., Takahashi M., and Shinoda Y. Differential neural connections of the rostral and caudal superior colliculi with inhibitory burst neurons and omnipause neurons in the brainstem. Gordon Research Conference (Oculomotor System Biology), 2007. 7. 8-13, Lewiston, USA.

15. Shinoda, Y. Sugiuchi Y., Izawa Y., and Takahashi, M. Brainstem mechanisms of initiation and suppression of saccades. A satellite symposium to the 17th Meeting of the Neural Control of Movement Society "Neural basis of motor learning and performance: from cell to function", 2007. 3. 22-24, Carmona, Spain.

16. Takahashi, M. Sugiuchi Y., and Shinoda Y. Functional roles of commissural connections between the superior colliculi for control of saccades. A

satellite symposium to the 17th Meeting of the Neural Control of Movement Society “Neural basis of motor learning and performance: from cell to function”, 2007.3.22-24, Carmona, Spain.

17. Izawa, Y. Sugiuchi Y., and Shinoda Y. Neural organization of the pathways from the superior colliculus to vertical ocular motoneurons. A satellite symposium to the 17th Meeting of the Neural Control of Movement Society “Neural basis of motor learning and performance: from cell to function”, 2007.3.22-24, Carmona, Spain.

18. Sugiuchi Y. Izawa Y., Takahashi M., and Shinoda Y. Neural connections of the superior colliculus with the brainstem saccade generator. A satellite symposium to the 17th Meeting of the Neural Control of Movement Society “Neural basis of motor learning and performance: from cell to function”, 2007.3.22-24, Carmona, Spain.

国内学会

1. 杉内友理子, 伊澤佳子, 高橋真有, 篠田義一, カハル間質核細胞の入出力機構, 第68回日本めまい平衡医学会総会, 2009.11.25-27, 徳島

2. 伊澤佳子, 杉内友理子, 篠田義一, 上丘から上斜筋運動ニューロンへの相反入力パターンの解析, 第67回日本めまい平衡学会総会, 2008.10.30-31, 秋田

3. 杉内友理子, 伊澤佳子, 高橋真有, 篠田義一, カハル間質核細胞の垂直性サッケード生成における役割, 第67回日本めまい平衡学会総会, 2008.10.30-31, 秋田

4. 杉内友理子, 伊澤佳子, 篠田義一, 前頭

眼野近傍の滑動性眼球運動領域への入力経路, 第66回日本めまい平衡医学会総会, 2007.11.15-16, 大阪

5. 高橋真有, 杉内友理子, 篠田義一, 垂直性・水平性サッケードにおける両側上丘間の交連性興奮・抑制の役割, 第66回日本めまい平衡医学会総会, 2007.11.15-16, 大阪

6. 伊澤佳子, 杉内友理子, 篠田義一, 水平性サッケードと垂直性サッケードの出力神経機構, 第66回日本めまい平衡医学会総会, 2007.11.15-16, 大阪

[図書] (計1件)

杉内友理子, サッケード発現の脳幹神経機構、「日常臨床に役立つめまいと平衡障害」内野善生・古屋信彦編集、金原出版、2009, pp.37-43.

[産業財産権] なし

[その他] なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉内 友理子 (SUGIUCHI YURIKO)

東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・講師

研究者番号: 30251523

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし