

令和元年6月15日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K18360

研究課題名(和文) 眼球運動系における小脳性随意運動制御機構の解明

研究課題名(英文) Cerebellar motor control of the oculomotor system

研究代表者

高橋 真有 (TAKAHASHI, Mayu)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教

研究者番号：50581344

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：小脳によるサッケード眼球運動制御機構を解明するため、小脳虫部第VI-VII小葉への上丘入力を麻酔下のネコで解析し、苔状線維入力は、同側のみならず、対側上丘から入力が存在したが、登上線維入力も同側のみならず、反対側上丘から入力が存在した。登上線維入力は、小脳の対側の内側下オリブ核を介しており、左右上丘入力は、その部の単一細胞に収束していることが明らかとなった。苔状線維入力の中継核は、同側上丘からは対側橋被蓋網様核の内側と、対側上丘からは対側の背外側部橋核を介して、脳幹で対側に渡り、中小脳脚を介して虫部VI、VII葉に至る2つの経路が存在することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小脳は解剖学的には非常によく調べられてきたが、機能については十分に詳細がわかっていないのが現状である。小脳による運動制御メカニズムを明らかにすることで、小脳による運動障害の病態生理の理解が進み、小脳疾患の的確な診断、早期治療、治療薬の開発につながる。

研究成果の概要(英文)：To understand the functional role of the cerebellar oculomotor vermis (OMV) for control of saccadic eye movements, we analyzed input pathways from the superior colliculi (SCs) via mossy and climbing fibers to the OMV in the anesthetized cat, using laminar field analysis of evoked potentials in the cerebellar cortex. The OMV received mossy fiber inputs from both SCs via the ipsilateral dorsolateral pontine nucleus and the contralateral Nucl. reticularis tegmenti pontis, and also received climbing fiber inputs from both SCs via the contralateral medial accessory olive. Response patterns of inhibitory interneurons such as Golgi, basket and stellate cells and Purkinje cells were identified, while stimulating mossy and climbing fiber inputs from both SCs. Based on these findings, we will investigate response patterns of different cerebellar neurons during visually-guided saccadic eye movements in the trained monkey and reveal the neural mechanism of the OMV for control of eye movements.

研究分野：神経生理学

キーワード：眼球運動 小脳 上丘

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

小脳障害の患者では、正確で滑らかな運動が出来なくなることが知られる。これまで多くの神経生理学的研究が行われ、小脳による運動制御の神経機構が次第に明らかにされその計算論的解釈も盛んに行われている。しかしながら、未だに運動制御に関わる実体となる小脳神経回路は十分理解されておらず、小脳による運動障害の病態生理は不明である。

視線制御とは、視野内の指標に視線を向ける運動のことであり、ヒトの運動の中で最も高度の正確さが要求される運動であり、眼球運動と頭部運動の共同運動系からなっている。この正確な運動制御の実現を保障しているのは、小脳による運動制御機構、特に室頂核と第 VII 小葉が担っていることが最近明らかにされた。しかし、この時の大脳からの運動司令の信号が、中脳の上丘を介する急速眼球運動であるサッケードや頭部への運動司令信号として、どの経路を介して室頂核や第 VII 小葉に至り、その入力の小脳核と小脳皮質において、どのような情報処理を受け、室頂核からの最終出力としてどのように脳幹サッケード生成機構と頭部運動の生成機構を制御するのか、その詳細は明らかでない。

2. 研究の目的

本研究は、随意性急速眼球運動(サッケード)の系で、小脳神経回路網を同定した後に、訓練したサルで神経活動の記録と破壊実験を組み合わせ、小脳の随意運動制御の動作原理と小脳障害の病態生理の解明を行うことを目的とする。小脳失調の中核症状は、「推尺異常」と考えるので、この運動制御異常の病態生理を明らかにし、小脳機能の動作原理を明らかにしたい。

3. 研究の方法

まずサッケード眼球運動に関与する上丘から小脳への入力経路を急性実験で同定することを行った。実験はクロラロス麻酔下のネコで、両側上丘のサッケード領域に各 4 本の同心円状のバイポーラ電極を前後方向に並べて植えた。小脳虫部の第 VI-VII 葉で電場電位を 1.5M KCl を充填した微小ガラス電極を用いて記録し、laminar field analysis を系統的に行い、苔状線維入力と登上線維入力の分布をマップした。刺激電極で上丘を刺激し、小脳虫部第 VI-VII 小葉から、電場電位を記録して、laminar field analysis を行い、苔状線維入力と、登上線維入力の存在部位を同定した。一方、慢性記録実験を行い、急性実験で得られた信号の流れの経路に沿って、視覚誘導性サッケードを訓練したサルで、サッケードに関連するユニット活動を記録するため、サル慢性実験のシステムの構築を行い、固視課題、12 方向への視覚誘導性サッケード課題、delayed saccade 課題をサルに訓練した。従来はサッケードを記録するため、eye coil を植え、電磁場を与えて眼球運動が記録されたが、我々は回旋運動を含めた眼球運動を記録解析するため、ビデオカメラを用いた計測法を新たに開発した。高速赤外線カメラ(サンプル速度 500Hz)を用いて、虹彩紋理を記録し、瞳孔の重心計測に加えて回旋成分をテンプレートマッチングで計測するプログラムを作成した。On-line での解析では回旋分析は不可能であったので、Off-line で行わざるを得ず、そのため多量画像を高速で記録保存するためのシステムを構築した。

4. 研究成果

小脳虫部第 VI 小葉後部と第 VII 小葉において、上丘から入力があることが明らかになった。苔状線維入力は、同側のみならず、対側上丘から入力が存在したが、登上線維入力も同側のみならず、反対側上丘から入力が存在した。登上線維入力は、小脳の対側の内側下オリブ核を介しており、左右上丘入力は、その部の単一細胞に収束していることが明らかとなった。苔状線維入力の中継核は、同側上丘からは対側橋被蓋網様核の内側と、対側上丘からは対側の背外側部橋核を介して、脳幹で対側に渡り、中小脳脚を介して虫部 VI、VII 葉に至る 2 つの経路が存在することが明らかとなった。これらの上丘入力は、虫部 VI、VII 葉の正中に近い 1-3mm 以内にほぼ限局していた。

現在は、電場電位の解析とともに、左右上丘から小脳皮質の種々の介在細胞とプルキニエ細胞への入力様式の解析をしている。具体的には、苔状線維終末、顆粒細胞、Golgi 細胞、プルキニエ細胞の軸索スパイクを、顆粒細胞層で記録、プルキニエ細胞層でプルキニエ細胞と basket cell、分子細胞層で Stellate cell を記録して、左右上丘の前・後部位からの入力パターンを解析中である。介在細胞の同定は、深部で小葉(folium)が入り組んでいるため、皮質の表面からの正確な深さが解らないため同定の難しさがあるが、正確な苔状線維と登上線維による電場電位との関係を調べながら解析を進めている。

慢性のサルの実験に関しては、訓練のためのプログラミング(Rex System を導入)を完成し、サルのサッケードパラダイムの訓練が順調に進んでいるので、近々記録用チェンバーを植え、まず上丘から記録して、刺激電極を埋め込む予定である。続いて、小脳からの記録を行う予定である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 4 件)

Mayu Takahashi. Morphological and electrophysiological characteristics of the commissural system in the superior colliculi for control of eye movements. Prog. Brain Res. 248: in press, 2019.

Yoshikazu Shinoda, Mayu Takahashi, Yuriko Sugiuchi. Brainstem Neural Circuits for Fixation and Generation of Saccadic Eye Movements. Prog. Brain Res. 248: in press, 2019.

Takahashi M, Shinoda Y. Brain stem neural circuits for horizontal and vertical saccade systems and their frame of reference. Neurosci. 392: 281-328, 2018.

Luo Y, Fujita H, Nedelescu H, Biswas MS, Sato C, Ying S, Takahashi M, Akita K, Higashi T, Aoki I, Sugihara I. Lobular homology in cerebellar hemispheres of humans, non-human primates and rodents: a structural, axonal tracing and molecular expression analysis. Brain structure & function 222 (6) 2449-2472, 2017.

[学会発表](計 16 件)

[国際学会]

Mayu Takahashi. New perspectives on the role of the superior colliculus in visually-guided motor behavior. 29th NCM Annual Meeting. 2019. 4. Toyama, Japan

Mayu Takahashi. Brainstem Neural circuits for saccadic eye movements and their frame of reference. The Kyoto Symposium on the Eye and Head Movement Control Systems. 2019. 4. Kyoto, Japan

Mayu Takahashi. Input-output organization of posterior vermal and fastigial regions in relation to saccadic eye and head movements. The 75th FUJIHARA Seminar -Cerebellum as a CNS hub-. 2018.12. Tokyo, Japan

Takahashi M. The Semicircular canal coordinate system and its relation to neural circuits for saccades. 30th Barany Society Meeting. 2018. 6. Uppsala, Sweden

Takahashi M. Brainstem Neural Circuits for Horizontal and Vertical Saccadic Eye movements and their Frame of Reference. Mathematical Modeling in Motor Neuroscience. 2018. 6. Pavia, Italy

Takahashi M. Functional roles of tectal commissural inhibition and excitation for generation of horizontal and vertical saccades. Gordon Research Conference on Eye Movements. 2017. 7. Lewiston, ME, USA

Takahashi M. Functional roles of commissural connections between the superior colliculi. Seminars on neural basis of motor control (Satellite symposium in honor of David Robinson). 2017. 5. Johns Hopkins, MD, USA

Takahashi M. Tectal commissural connections and their functional role of vertical saccades in relation to Listing's law and VOR. 29th Barany Society Meeting. 2016. 6. Seoul, South Korea

[国内学会]

高橋真有、垂直サッケードの中枢神経回路、第 77 回日本めまい平衡医学会総会 2018 年 11 月、山口

Mayu Takahashi. Input-output organization of the posterior vermis and fastigial nucleus for

control of saccadic eye movements. The 41st Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
2018年7月、神戸

高橋真有、一側上丘微小電流刺激により誘発されるサッケードの解析、第76回日本めまい
平衡医学会総会 2017年11月、軽井沢

高橋真有、サッケードの座標系と垂直性サッケードの神経機構、第55回日本神経眼科学会
総会 2017年11月

高橋真有、上丘”運動地図”の再検討と垂直性サッケードの出力経路、第54回日本神経眼
科学会総会 2016年11月

高橋真有、上丘出力系による眼・頭部協調運動の制御とListingの法則について、第75回
日本めまい平衡医学会総会 2016年10月、大阪

Mayu Takahashi. Neural circuit of the superior colliculus output system for control of coordinated
eye and head movements. The 39th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society 2016年
7月、横浜

[教育講演]

Mayu Takahashi. Brainstem neural circuits of horizontal and vertical saccadic eye movements and
their relation to quick phases of vestibular nystagmus. -Educational Lecture- XLVIth Congress of
the International Neurootological & Equilibriometric Society (NES). 2019. 5. Tokyo, Japan

[図書](計1件)

高橋真有、眼球運動系と小脳、Clinical Neuroscience 37巻8号、2019年

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。