

平成 26 年 5 月 28 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23700466

研究課題名(和文)小脳室頂核による急速眼球運動制御の神経機構

研究課題名(英文)Neural control of saccades by the fastigial nucleus

研究代表者

高橋 真有 (Takahashi, Mayu)

東京医科歯科大学・医歯(薬)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) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：眼球運動制御に関する室頂核領域(oFN)への入力、及びそこからの脳幹への出力について、電気生理学的及び解剖学的方法を用いて解析を行った。oFNから脳幹への投射は外転神経核より尾側領域に終末は多く密に存在していたが、頭側の領域には密に存在せず、対側優位であった。この部位の網様体細胞(NRG)にはoFNから強い興奮性入力があるのに対し、頭側部の網様体細胞(NRPC)には余り入力がなかった。NRG細胞は、頸部運動細胞に投射し、眼球と頭部の共同運動(視線制御)に関わると考えられた。実際、NRG細胞は、視線運動中枢の対側上丘から強い興奮性の単シナプス入力と同側上丘からの2シナプス性入力を受けていた。

研究成果の概要(英文)：To understand the functional role of the oculomotor fastigial nucleus (oFN) for control of saccades, we analyzed the inputs to and the output from the oFN using electrophysiological and anatomical methods. The projection from the oFN terminated densely in the area caudal to the abducens nucleus, but scarcely in the area rostral to it. Neurons in the NRG received strong excitation from the oFN, whereas neurons in the NRPC received almost no excitation. These data suggested that neurons in the NRG that project to the cervical MN are related to motor control of gaze (eye and head). In fact, NRG neurons received strong monosynaptic excitation from the contralateral superior colliculus and disinaptic excitation from the ipsilateral one.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：脳神経科学 神経・筋肉生理学

キーワード：姿勢・運動制御 眼球運動

1. 研究開始当初の背景

小脳に障害が起ると正確で滑らかな運動が出来なくなる。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その実体となる小脳神経回路は十分理解されていない。

視線制御は、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、上丘からのサッケードや頭部への運動司令信号が、どの経路を介して室頂核や VII 小葉に至り、その入力の小脳核と皮質間で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ジェネレータを制御するのか、その詳細は明らかでない。

2. 研究の目的

本研究は、小脳による運動制御の神経機構を明らかにするため、視線制御系をモデルとし、小脳室頂核を中心とする小脳の機能を明らかにする。具体的には、サル、ネコで *in vivo* の実験を行い、細胞内記録と単一細胞内染色を組み合わせる電気生理学的、形態学的手法を用いて、室頂核を中心とした視線制御に関与する出力神経回路を同定し、小脳による視線（眼球と頭部の運動を合わせた共同運動の支配）運動制御の神経機構を明らかにする。

3. 研究の方法

実験はクロラロース麻酔下に、小脳をおおう頭蓋骨を除去し、左右各 4 本の刺激電極を室頂核尾側部に植えた。また、両側上丘に各 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。記録は 3 MKCl を充填した

微小ガラス電極を用いて、小脳を経由して脳幹の網様体に到達した。その後、小脳室頂核尾側部及び上丘を微小電流刺激し、網様体脊髄路細胞より細胞内記録を行い、シナプス入力のパターンを解析した。なお、網様体細胞のうち、頸部脊髄に投射する細胞か否かは、上部頸随からの逆行性スパイクの有無で判定した。

それとは別に、脳幹網様体の記録部位を決める目的で、解剖学的に室頂核尾側部から脳幹への投射を調べた。室頂核尾側部にデキストランビオチン(DB)を微量注入し、順行性に室頂核細胞をラベルして、脳幹における軸索終末の分布をプロットし解析を行った。これらの解剖学的実験結果を基に、その投射部位に相当すると思われる脳幹網様体から細胞内記録を行い、細胞内記録した網様体細胞が外転神経核よりも頭側にあるか尾側にあるかで分類してそれぞれのシナプス入力の性質を解析した。さらに同じ網様体細胞に、眼球運動及び頭部運動の中枢である両側中脳上丘からどのようなシナプス入力があるかについて、細胞内記録を行って解析した。

4. 研究成果

室頂核尾側部 DB 注入による脳幹における軸索終末の分布は、外転神経核より尾側の領域に終末は多く密に存在していたが、頭側の領域には終末は密には存在せず、この投射は対側優位であった。外転神経核より頭側の部位は、Nucleus reticularis pontis caudalis (尾側橋網様体核, NRPC) に相当し、尾側の部位は、大型細胞からなる Nucleus reticularis gigantocellularis (巨大細胞性網様体核, NRG) に相当していた。これらの解剖学的実験結果を基に電気生理学的実験を行ったところ、尾側の網様体細胞 (NRG) には室頂核尾側部から非常に強い興奮性入力 (EPSP) があるのに対し、頭側部の網様体細胞 (NRPC) にはあまり入力はないことがわかった。この EPSP

はその潜時から単シナプス性であると判定された。この EPSP は、対側の室頂核尾側部の限局した弱い刺激でも十分大きな反応が生じたことから、室頂核頭側部への刺激の拡散によるものではないことが確認された。この投射は、いわゆるフック束 (uncinate bundle of Russell) を介して NRG へ投射していることが解剖学的に明らかとなった。これらの対側室頂核から入力を受ける NRG 細胞は、主に頸部運動細胞に同側性に投射し、興奮性入力を及ぼしていることを既に明らかにしている。眼球運動と共同して視線制御に関わると考えられた。実際、これらの位置に存在する網様体脊髄細胞は、対側上丘から強い興奮性の単シナプス入力があるのみならず、同側上丘から 2 シナプス性の興奮性入力があることが明らかになった。NRG 細胞には脊髄に投射して四肢筋や体幹を支配する細胞が知られるが、これらの強い上丘入力を受けることから頭部運動に関与すると考えられた。なお、NRPC の細胞も上丘から強い入力を受けるが、これらは主に外転神経核細胞に投射し、サッケードに関係することをすでに明らかにしてある。以上を論文としてまとめ、Journal of Neurophysiology に投稿し掲載された (Takahashi et al. 2014)。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 7 件)

1. Shinoda Y, Sugiuchi Y, Takahashi M and Izawa Y. Neural substrate for suppression of omnipause neurons at the onset of saccades. **Annals of New York Academy of Science** 1233:100-106, 2011. 査読有
2. Takahashi, M., Sugiuchi, Y., Shinoda, Y. Commissural Inhibition between Bilateral Superior Colliculi for Saccades and Bilateral Vestibular Nuclei for Vestibulo-Ocular Reflex (VOR). **Annals of New York Academy of**

- Science Suppl.** 1233: 152-174, 2011. 査読有
3. Sugiuchi Y, Takahashi M. Izawa Y, Shinoda Y. Input-output organization of inhibitory burst neurons in the interstitial nucleus of Cajal. **Annals of New York Academy of Science Suppl.** 1233: 133-151, 2011. 査読有
4. Sugiuchi Y, Takahashi M. Shinoda Y. Input-Output Organization of Inhibitory Neurons in the Interstitial Nucleus of Cajal Projecting to the Contralateral Trochlear and Oculomotor Nucleus. **J Neurophysiol.** 110: 640-657, 2013. 査読有
5. Takahashi M. Sugiuchi Y, Shinoda Y. Convergent synaptic inputs from the caudal fastigial nucleus and the superior colliculus onto pontine and pontomedullary reticulospinal neurons. **J Neurophysiol.** 111: 849-867, 2014. 査読有
6. 杉内友理子、高橋真有 急速眼球運動の神経機構 -前庭系との接点-, *Equilibrium Research*, Vol. 70、89-94, 2011. 査読有
7. 高橋真有 眼球運動制御系における上丘間抑制性及び興奮性交連結合の性質 について、*Equilibrium Research*, Vol. 72 (2), 68-77, 2013. 査読有

[学会発表] (計 10 件)

国際学会(4 件)

1. Takahashi M. Sugiuchi Y, and Shinoda Y Functional roles of tectal commissural inhibition and excitation for generation of horizontal and vertical saccades. **Gordon Research Conference on Eye Movements** -The Motor System that Sees the World-, July 31-August 5, 2011, **Biddeford, ME, USA.** (Poster presentation)
2. M. Takahashi, Y. Sugiuchi, Y. Shinoda Functional roles of commissural inhibition and excitation between the superior colliculi for control of saccades in relation to Listing's law

and the VOR, **Society for the Neural Control of Movement, 22nd Annual conference, Venice, Italy**, April 23-29, 2012. (Speaker)

3. Mayu Takahashi Properties and significant roles of commissural connections between the superior colliculi for vertical saccades in relation to the vestibuloocular system and

Listing's Law. As an invited speaker in the symposium in honor of Prof. Hall. **Gordon Research Conference on "Eye Movements"**, July 7-12, 2013, Stonehill College, Easton, MA, USA. (Invited Speaker)

4. M. Takahashi, Y. Sugiuchi, Y. Shinoda Neural implementation of Listing's law in the saccade system, **Society for the Neural Control of Movement, 24th Annual conference, Amsterdam, The Netherlands**, April 21-25, 2014. (Speaker)

国内学会 (6 件)

4. 高橋真有、杉内友理子、篠田義一 垂直性サッケード生成における上丘交連性結合の機能的役割と前庭眼球運動 (VOR) 系との相似、第 70 回日本めまい平衡医学会総会、千葉、2011 年 11 月 16-18 日。(口演発表)

5. M. Takahashi, Y. Sugiuchi, Y. Shinoda. Functional roles of commissural inhibition and excitation between the superior colliculi for control of vertical saccades in relation to the VOR and Listing's law. 第 35 回日本神経科学大会、名古屋、2012 年 9 月 18-21 日。(口演発表 (英語))

6. 高橋真有、杉内友理子、篠田義一 サッケード系の座標軸と Listing の法則の中枢性神経基盤、第 71 回日本めまい平衡医学会総会、東京、2012 年 11 月 28-30 日。(口演発表)

7. 高橋真有、杉内友理子、篠田義一 Listing の法則の中枢性神経基盤-左右上丘

間の興奮性交連性結合、第 72 回日本めまい平衡医学会総会、大阪、2013 年 11 月 14 日。(口演発表)

8. 高橋真有、杉内友理子、篠田義一 左右上丘間の抑制・興奮交連結合とサッケード座標系、第 51 回日本神経眼科学会、秋田、2013 年 11 月 22 日。(口演発表)

9. M. Takahashi, Y. Sugiuchi, Y. Shinoda. Tectal commissural connections and their functional roles in saccades in relation to the VOR and Listing's law. 第 91 回日本生理学会、鹿児島、2014 年 3 月 16-18 日。(口演発表 (英語))

[図書] (計 1 件)

1. 高橋真有、杉原泉 (2013) 聴覚性脳幹誘発電位 Auditory brainstem evoked potential、『新訂・生理学実習書』、日本生理学会教育委員会監修、南江堂、p176-180.

6. 研究組織

(1) 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システム神経生理学・助教

研究者番号 : 50581344