

「脳を知る」

平成7年度採択研究代表者

篠田 義一

(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 教授)

「感覚から運動への情報変換の分散階層処理神経機構」

1. 研究の概要

脳は重要な感覚情報である視覚入力を適切に取り込むため、種々の眼球運動サブシステムを使い分けている。目の前に興味のある対象物が現れる時に、急速なサッケードを、ゆっくり動く視覚対象物を目で追う時に、滑動性眼球運動や輻輳性眼球運動を、静止した視覚対象物を頭部が動く状況下で見る時に前庭動眼反射を使う。この時、脳は視覚と前庭の2種類の感覚情報を取り込み、網膜で検出された視覚速度情報を、空間内の視標速度情報及びそれを追跡する運動情報である視線情報に変換し、これらの情報を更に眼窩内の水平と垂直・回旋の眼球運動に変換させている。我々のチームは、これらの過程において前頭眼野、上丘、小脳、大脳基底核がどのような役割分担を果たすかを調べている。

2. 研究実施内容

1) サッケード発現に主要な役割を担う上丘から水平・垂直眼運動細胞への脳幹における神経回路の同定。

上丘を電気刺激し水平系眼球運動細胞からの細胞内記録法と、WGA-HRPを眼運動神経に注入し、眼運動細胞に終わる最終オーダーの介在細胞を経シナプス的に染色する方法を用いて、上丘から水平系の内直筋及び外直筋運動神経細胞に至る神経回路の同定を行った。その結果、上丘から対側外転神経運動細胞へは2シナプス性の興奮、同側運動細胞へは2シナプス性の抑制があること、内転筋運動へは、3シナプス性の興奮のみで、拮抗抑制は存在しないことが明らかとなった。さらに、WGA-HRPを用いて経シナプス的にラベルした最終オーダーの介在細胞に対してデキストラノピオチン(DBA)の同側又は対側上丘注入を同一動物で行うことにより、上記の電気生理学的結果に対する神経回路が形態的に明らかにされた。同様の解析を、上丘-垂直眼運動系について行い、滑車神経運動細胞は、同側の上丘から興奮を、対側から抑制を受け、いずれも2シナプス性であった。中継核を経シナプス的に染色し、興奮性細胞は、フォレルH野に、抑制性細胞は、カハール核にあることが明らかとなった。

2) 滑動性眼球運動に係わる前頭眼野の同定とその入出力の解析。

滑動性眼球運動の出力系は、頭頂野にあるとされてきたが、本研究チームの詳細な研究から、前頭眼野も重要であることが明らかとなった。その前頭眼野の電気刺激は、同側への滑動性眼球運動を引き起こすこと、その部位へのムシモルの注入が、同側への滑動性眼球運動を障害することが解った。又、その部位の細胞活動は、滑動性眼球運動において、視線信号（すなわち眼球運動のみでなく頭部運動制御信号）をコードしていることが訓練したサルで明らかにされた。又、この細胞は、頭部の回転信号を前庭受容器から受けていることが明らかにされた。

3) 小脳単一苔状線維、登上線維の軸索形態の全貌。

小脳皮質は局所回路的には均一な構造をしているので、小脳皮質の機能的区分に寄与するのは小脳の主な入力である苔状線維と登上線維の投射様式によると考えられている。登上線維では縦方向のゾーン状の投射の存在が明らかになったが、苔状線維の投射様式はどのような基本構造が存在するのか未だ不明である。一方、小脳からの出力である小脳核は、小脳皮質から抑制性入力を受けるので小脳外から興奮性入力を受けるか否かが、機能的に重要である。苔状線維の小脳への基本的投射様式を単一外側網様核細胞を染色し、小脳核内での投射の全貌を解析し、苔状線維系投射の基本構造を明らかにした。同様な方法を用いて、単一登上線維の小脳における軸索投射の全貌を明らかにした。

4) 多点同時記録用電極の試作完成。

新たな多点同時記録用電極の開発に取り組んでいるが、様々な問題点をクリアして試作品が完成した。現在の電極は、エルジロイ電極にマイクロマシーニング技術を用いて配線を行ったもので、4点の記録点が300ミクロン間隔で並んだ電極構造をしている。

5) 上丘スライス標本を用いた上丘局所神経回路と眼球サックード運動開始の制御機構。

視野内の特定の対象から別の対象に視線を移すときに行われる急速眼球運動 (saccade) の反応時間は被験者の注意の状態を反映する。被験者の注意が、注視している対象に集中しているときには、周辺に提示されたターゲットに対する saccade の反応時間は長い（通常 150-250 ms）、視点の消灯からターゲットの提示までに数百ミリ秒の何も提示しない期間(GAP)を導入すると、反応時間が 70-120 ms と極端に短い express saccade が頻繁に観察されるようになる。この現象はその GAP 期間中に、注視点に対する注意の集中が解除され、視野周辺に注意が移動するために(attention disengagement)起きると解釈されている。この GAP 期間中に起きると考えられる「注視点への注意の集中の解除」と「予期される場所への注意の移動」に関わる神経機構を解析した。その結果、上丘中間層ニューロンへのアセチルコリン作動性入力ニコチン型アセチルコリン受容体を活性化させて中

間層ニューロンを脱分極させ、上丘内での信号伝達の短絡路である浅層—中間層の信号伝達を活性化すること、このアセチルコリン作動性線維は、脚橋被蓋核から上丘に投射し、上丘ニューロンの活動レベルを調節することでサッケード運動の開始のタイミングを制御するという可能性がサルを用いた慢性実験で明らかにされた。

6) 行動課題の開発と方針の決定。

情動と認知に関する情報が脳基底核のなかでどのように処理されて運動が制御されるのかを明らかにするために、記憶誘導性サッカード課題を用いてサル尾状核の単一ニューロン活動の記録を行った。この課題では、サルは、あらかじめ呈示された光点（予告刺激）の位置を記憶し、それに対してサッカードをした時にのみ報酬が与えられる。この課題は、高度な認知機能、特に注意を作業記憶を必要とする課題である。

この課題を遂行中のサルの尾状核から単一ニューロン活動の記録を行い、予告刺激に応答する視覚性ニューロンについて詳しく調べた結果、尾状核の大多数のニューロンは、報酬を意味する予告刺激に対して応答が強まったことから、尾状核での情報処理において、報酬の期待、動機づけ、願望といった心的要因が強く関わっていることを示している。しかし、その背後には、特定の場所とそれに向かう眼球運動の制御という認知的情報の処理がある。この結果から、脳基底核は、脳辺縁系からの「動機づけ」の情報を使って、脳皮質からの「理性的」視覚情報に「意味」を与えるという重要な役割を果たしていることが考えられ、脳皮質—線条体結合のシナプス効率が報酬条件によって可塑的な変化をすることが示唆された。

3. 主な研究成果の発表（論文発表）

○Izawa, Y., Sugiuchi, Y., and Shinoda, Y. Neural organization from the superior colliculus to motoneurons in the horizontal oculomotor system of the cat.

J. Neurophysiology 81: 2597-2611, 1999

○H. S. Wu, I. Sugihara, and Y. Shinoda. Projection patterns of single mossy fibers originating from the lateral reticular nucleus in the rat cerebellar cortex and nuclei.

J. Comp. Neurol. 411: 97-118, 1999

その他9件