

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 佐野 暢哉
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 957 号
学位授与の日付 令和2年9月23日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 Cerebellar outputs contribute to spontaneous and movement-related activity in the motor cortex of monkeys
(小脳出力は大脳皮質一次運動の神経活動の維持に貢献する)

論文審査委員 主査 教授 長谷川 功
副査 教授 上野 将紀
副査 准教授 杉山 清佳

博士論文の要旨

【背景と目的】

小脳は、滑らかで正確な上肢運動の生成に重要であることが知られている。実際に、小脳の機能障害により上肢運動から滑らかさや正確さが損なわれることがヒトやサルで報告されている。小脳の機能障害時に現れる運動障害には、筋緊張の低下、運動開始の遅れ、運動時間の延長、手の軌道の振れ等が知られている。このように小脳性の運動障害は多様な症状を呈し、運動前、運動準備時、運動開始時、運動実行時など様々なタイミングで運動を失調する。しかしながら、小脳がいつどのように身体運動を制御しているのか、その神経メカニズムは明らかでない。そのため、多様な運動障害を説明できる小脳の機能も不明である。

小脳が運動を制御するための神経経路として、小脳出力核である歯状核 (DN) から、視床を介して、随意運動の実行を制御する大脳皮質一次運動野 (M1) へ投射する経路が知られている。しかしながら、DN が M1 に対して、運動におけるどのタイミング (運動準備前、運動準備中、運動開始時、運動実行時など) で、どのように活動に貢献 (興奮あるいは抑制) しているのかその詳細は明らかではない。

そこで申請者は、運動の準備・実行の局面をもつ上肢到達運動課題を遂行中のサルにおいて、M1 の神経活動に対する小脳出力の機能的役割を調べた。まず、DN を電気刺激し、M1 にて刺激の応答を記録することで、DN から投射を受ける M1 ニューロンと受けないニューロンを同定した。続いて、課題中のこれらのニューロンの活動の違いを調べた。この活動の違いが M1 への小脳出力によるものであることを確かめるために、DN を不活化し、M1 の神経活動変化を調べた。加えて、DN の運動制御へ貢献を調べるために、DN の不活化による行動変化も解析した。以上より小脳出力がいつどのように M1 の神経活動に貢献しているのか、そして身体運動の制御に対する小脳の役割は何かを調べた。

【方法】

①DN の電気刺激実験

2頭のサルに上肢到達運動課題を訓練した。サルの DN に脳深部電気刺激を慢性的に行うために、2本の

刺激電極を留置した。M1 のニューロン活動を記録している最中に課題の各試行間で DN の電気刺激を行った。この電気刺激により誘発された M1 の神経活動変化を記録することで、電気刺激に応答する、すなわち DN から投射を受ける M1 ニューロンと、電気刺激に応答しない、すなわち DN から投射を受けない M1 ニューロンを同定した。さらに、同定した M1 ニューロンにおける運動課題中の発火頻度の違いを解析した。

②DN の不活化実験

1 頭のサルに到達-把持運動課題を訓練した。M1 のニューロン活動に対する DN の貢献を調べるために、DN に GABA アゴニストであるムシモルを注入することで一過性に DN の活動を不活化した。M1 ニューロンの神経活動を記録し、その活動パターンを DN 不活化の前後で比較した。

【結果】

①DN の電気刺激実験

2 頭のサルから 526 個の M1 ニューロンの神経活動を記録した。記録された 526 個のニューロンのうち 33.1%が興奮性応答を示し (facilitation-type)、18.6%が抑制性応答を示した (suppression-type)。残りの 48.3%のニューロンは応答を示さなかった (no-response-type)。これら 3 種類の M1 ニューロンは運動に関連する活動パターンを示した。facilitation-type および suppression-type のニューロン群は、no-response-type のニューロン群に比べて、運動前、運動準備および運動開始前、運動中の課題中全体で発火頻度が高かった。

②DN の不活性化実験

M1 の神経活動に対して DN 出力が貢献することを調べるために、DN にムシモルを注入することで DN の活動を不活化し、不活化の前後における M1 の神経活動パターンの変化を 24 個の M1 ニューロンで調べた。各ニューロンの不活化前後の活動変化を調べると、運動前の期間では 7/24 個、運動準備の期間では 8/24 個のニューロンで有意に発火頻度が低下した。また、運動開始前では 11/24 個、運動中では 12/24 個のニューロンで発火頻度が有意に増加あるいは減少した。記録された発火頻度の平均を比較した結果、運動前および運動準備の期間では M1 ニューロンの平均発火頻度が有意に減少し、運動開始前および運動中の期間では差が認められなかった。また、発火頻度の変化と共に、運動開始の応答時間、および運動時間が増加した。

【考察】

本研究は小脳出力がいつどのように M1 の神経活動に貢献しているのか、そして身体運動の制御に対する小脳の役割は何かを明らかにすることを目的とした。これらを明らかにするために、DN から投射を受ける M1 ニューロンと投射を受けないニューロンの活動の違いを、2 頭のサルで M1 ニューロンの活動を記録しつつ DN の刺激実験を行うことで調べた。また、この活動の違いが M1 への小脳出力によるものであることを調べるために、1 頭のサルで DN を不活化し、不活化の前後における M1 のニューロン活動変化と行動の変化を記録した。

DN の電気刺激実験において、DN から投射を受ける M1 ニューロンは、DN から投射を受けないニューロンに比べて、上肢到達運動課題の到達運動の前から運動中の期間全体で高い発火頻度を示した。この結果から、DN は M1 ニューロンの運動前の自発発火および運動関連活動の維持に貢献している可能性が示された。この主張を支持するように、DN を不活化すると運動前および運動準備の期間で M1 ニューロンの発火頻度が減少し、運動開始前および運動中においても運動関連活動を減少させるニューロンが存在することが明らかになった。DN が運動前から運動中まで M1 の神経活動の維持に貢献していることから、小脳は M1 を介して、課題全体で運動に関与していることが示唆された。加えて、DN の不活化で観察された運動の開始の遅れの原因として、運動前から筋緊張が低下し最適な力が発揮できなかったことが考えられた。また運動時間の延長には、運動中に上肢筋群を協調的に制御できず手の軌道が振れてしまったことが考えられた。

以上より、小脳は筋緊張の維持と協調的な運動の実行に関与していると考えられる。これまでの議論を踏まえると、DN は、上肢到達運動の運動前から運動中にかけて M1 の活動を維持することを通して筋緊張を維持し、また運動中に M1 の運動関連活動に貢献することを通して協調的な上肢運動の実行を実現しているのではないかと考えられた。

審査結果の要旨

小脳の出力核である歯状核 (DN) から、視床を介して大脳一次運動野 (M1) へ投射する経路が知られている。しかし、小脳出力がいつどのように M1 の神経活動に影響して運動を制御するのかは明らかでない。申請者は、上肢到達運動を遂行中のサルにおいて、まず電気刺激にて DN から投射を受ける M1 の神経細胞を同定した。記録された 526 個の細胞の 33.1% は興奮性の、18.6% は抑制性の応答を示し、ともに応答を示さなかった細胞と比べ課題中持続的に発火頻度が高かった。次に M1 の神経活動に対する DN 出力の影響を調べるため DN に GABA 作動薬のムシモルを注入して不活化した。M1 の 24 個の細胞のうち運動前では 7 個、運動準備期間では 8 個の細胞の発火頻度が低下し、運動開始前では 11 個、運動中では 12 個の細胞の発火頻度が増加あるいは減少した。M1 細胞の平均発火頻度は運動前および運動準備の期間では有意に減少し、運動開始前期間と運動中では有意な変化が認められなかった。また、発火頻度の変化と共に、運動開始の応答時間と運動時間が増加した。

本研究は小脳の出力が大脳を介して筋緊張の維持と協調的な運動の実行に関与することを示した点において、学位論文としての価値を認める。