九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

ラット小脳の時間空間的協調運動制御機構の解析

山本 智矢
九州大学大学院医学研究院臓器機能医学部門外科学講座耳鼻咽喉科分野

小宮山 荘太郎
九州大学大学院医学研究院臓器機能医学部門外科学講座耳鼻咽喉科分野

Llinas R.
九州大学大学院医学研究院臓器機能医学部門外科学講座耳鼻咽喉科分野

https://hdl.handle.net/2324/1354582

出版情報：情報基盤センター年報. 2 (0), pp.123-126, 2002-03. 九州大学
バージョン：
権利関係：

情報基盤センター年報第２号（2002年）
九州大学情報基盤センター

ラット小脳の時間空間的協調運動制御機構の解析

Analysis of the regulatory mechanism of the rat cerebellum on the motor coordination in the time and space domain.

山本智矢　　小宮山荘太郎　　R. Llinas
Tomoya Yamamoto , Sotaro Komiyama

九州大学大学院医学研究院臓器機能医学部門外科学講座耳鼻咽喉科分野

要旨　小脳の時間空間的な協調運動制御の機構を調べるために、９６本のガラス電極を用いて登上細胞活動によって誘発されるラット小脳皮質プルキンエ細胞の複雑スパイク活動を記録した。この結果、左右の皮質は時間的に同期して活動し、内側の細胞が先に活動し、外側の細胞が遅れて活動することが解った。このことから、プルキンエ細胞には登上細胞を経て左右同期し時間差を持った活動が伝えられることがわかった。この機構によってプルキンエ細胞は協調運動の時間的なサンプリング行うことによって協調運動の制御を行っている可能性が示唆された。

ABSTRACT To elucidate the mechanism of the cerebellum on the regulation of complicated movement in the time and space domain, ninety-six Purkinje cell complex spike was recorded utilizing ninety-six glass micro pipette electrodes. The complex activity of the bilateral cerebellum was symmetrical synchronized. Furthermore, the inner cells fired first, then the the outer cells fired succeedingly. These results suggest that the time domain of the complicated motor coordination was regulated by the symmetrical firing of the bilateral cerebellum Purkinje cell activity.

1　はじめに

古くから小脳は時間空間的な協調運動の制御に関与していることが解っている。小脳が傷害されるとオーバーメトリーなどの推尺異常が発生し、空間の決まった位置に四肢を正確に動かすことができなくなる。また運動中に震顫が発生する。このため、図１に示すように指を左右往復させる運動を指示すると指は予定の点を行き過ぎてしまう。さらには、運動のプログラムが解体し、決まった手順で四肢を動かして目的の行動ができなくなる。書字やキーボード操作などの修練に時間を要する高度な協調運動も不可能となる。

今まで小脳の時間空間的な制御機構の解析には多くの試みがなされてきた。しかし小脳は大脳に継ぐ表面積を持ち、神経細胞も複雑な活動様式を示すため、どのような機構で制運動の御が行われるかを明かにす

ることができなかった。すなわち、小脳の機能を解明するためには有意な数の神経細胞の活動を記録解析する必要がある。今回の研究ではラットの小脳皮質の９６個のプルキンエ細胞から同時に活動を記録し、その特徴的な活動様式を明かにすることを目的とした。

2　小脳皮質の構造

小脳皮質には２つの入力系がある。まず苔状線維は大脳から皮質橋路、橋小脳路を経て入力を受け、顆粒細胞層でシナプスを交換した後、小脳皮質を左右に走る平行線維を介してプルキンエ細胞に興奮性の入力を伝えている。これらは主に知覚情報を小脳皮質の左右の幅広い領域に伝えていると考えられている。
一方、登上線維は脊髄から投射を受ける下オリーブ核を起源とし、プルキンエ細胞の樹状突起の前後方向の広い領域に強力な興奮性の入力を送っている。登上線維によってプルキンエ細胞には強力で持続の長い複雑スパイクが発生する。プルキンエ細胞はこれらの入力を得て活動し、歯状核を経て大脳皮質に強力な抑制性の出力を送っている。

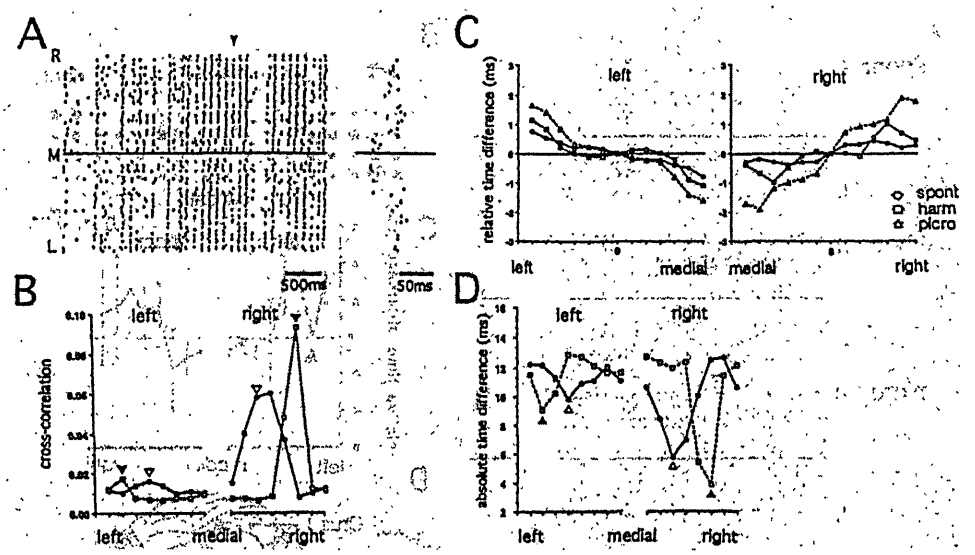
3　小脳機能の仮説

小脳皮質の構造は小脳全体を通じてほぼ同一であり、活動に参画する細胞群とそれに対する入力系と出力系が明確であることから、小脳は協調運動の時間的空間的な制御を行うための大規模な計算機であると考えられているが、その具体的な機構は知られていない。数学者であるデビッド・マーは、苔状線維を介して平行線維からプルキンエ細胞に入力する運動に関する情報を登上線維からの入力が修飾することにより、平行線維とプルキンエ細胞の結合度が変化するとした。運動訓練の過程で、登上線維からのフィードバックにより正しい協調運動に伴う結合度が保存され、これが運動プログラムのエングラムとして定着するという仮説である。

しかし理論家であるマーの仮説は具体的に協調運動の時間空間的な制御をどのように行うかについてはまったく触れられていない。またこの仮説を証明する実験も行われていない。これは複雑な協調運動に関係する膨大な数のプルキンエ細胞の活動を記録する手法が今まで無かったためである。

4　マルチ電極による小脳活動の記録

このため、両側のラット小脳皮質から９６本のガラス微小電極で 96 個の



ルキンエ細胞の複雑スパイク活動を同時に記録した。記録領域はラット小脳皮質のCrusIIa 領域であり、この部位は顔面のヒゲの運動を支配している。ラットは小脳の最も広い領域がヒゲの運動制御に使われていて、これにより夜行性のラットは暗闇の中を障害物に衝突せずに高速で移動できる。

電極は先端3 μのガラスピペットを用い、深さ約200ミクロンの樹状突起層に3軸のピエゾアクチュエーターを持つロボットを使って一本ずつ刺入した。電極は皮質表面に置いたチタン製の網目と厚さ 1mm のシリコンゴム膜によって保持された。電極の間隔は 125 ミクロンであり、記録領域の41%のプルキンエ細胞からの記録が可能となった。電極からの信号は９６チャンネルプリアンプに伝えられ、独立したウインドーコンパレーターによって2値化信号に変換された。信号は 0.25ms のサンプリングレートでビデオテープ上に PCM 信号として記録された。その後コンピューターによって、９６チャンネルの信号の時空間的な活動様式を解析した。

5　両側小脳皮質の時間相関

図２Ａは９６個の記録チャンネルを右から左に並べ、その活動の時間経過を示したもので、両側の皮質が時間的に同期して活動していることを示している。また左右同期した活動を時間的に拡大すると、内側のプルキンエ細胞が最初に活動し、外側のプルキンエ細胞が遅れて活動することがわかる。

図２Ｂは活動の相関係数と細胞の位置の関係を示したものである。右側の内側のプルキンエ細胞（▽）をマスターとすると、左側の内側の細胞の相関係数が高いことがわかる。また右側の外側の細胞（▼）をマスターとすると、左側の外側の細胞の相関係数が高いことがわかる。つまり、左右の皮質は左右対称的に相関した活動を行っていることがわかる。

図２Ｃは相対的な活動の時間差を示したものである。左右とも内側の細胞が先に活動し、外側の細胞が遅れてて活動することがわかる。図２Ｄは左右の細胞の活動の絶対的な時間差を示している。右側の内側の細胞（△）をマスターとすると、左側の内側の細胞の時間差が小さいことがわかる。同様に右側の概則の細胞（▲）をマスターとすると、左側の概則の細胞の時間差が小

さいことがわかる。

これらのことから、小脳は広い範囲で左右皮質のプルキンエ細胞が同期して活動し、また内側の細胞が最初に活動し、外側の細胞が時間差をもって遅れて活動することが明らかとなった。

6　時間空間的な制御機構

小脳に投射している登上線維の起源は下オリーブ核である。下オリーブ核ではそれぞれ自動的な活動リズムをもった細胞同志が電気シナプスを形成している。この特徴的な構造によって、脊髄から伝えられる運動のフィードバックは下オリーブ核の活動によって時間的にサンプリングされることになる。また内側の下オリーブ核細胞が最初に活動すると、それは電気シナプスを経て外側の細胞に時間差をもって伝えられる。

下オリーブ核の活動は小脳皮質の前後方向に同時に到達し、その活動は小脳皮質を内側から外側に向かって時間差を持って掃引されている。このことにより、小脳皮質に四肢からの情報が内側から外側の広い範囲に時間情報を伴って伝えられることになる。一方、苔状繊維から伝えられる特定の空間の位置を示す知覚情報は平行神経を経て小脳皮質の左右方向に同時に到達する。

このように時間情報を伝える登上線維と、位置情報を伝える苔状線維からなる２次元の情報投射構造により、小脳皮質のプルキンエ細胞には運動の経過中に時空間の運動情報に関与する特定のプルキンエ細胞が時間空間的な興奮性入力を受けることになる。この機構により、小脳皮質に運動プログラムのエングラムが形成される可能性が示された。

文献

1. Yamamoto T, Fukuda M, Llinas R:Bilaterally synchronous complex spike Purkinje cell activity in the mammalian cerebellum. Eur. J. Neurosci. 13:327-339, 2001.
2. Fukuda M, Yamamoto T, Llinas R:The isochronic band hypothesis and climbing fibre regulation of motircity:an experimental study. Eur. J. Neurosci., 13:315-326, 2001.

図説

1.ラット両側皮質に各側４８本（６行８列）埋め込まれたガラスピペット電極。電極間の距離は 125 ミクロンであり、記録領域 0.55ｍ2 に含まれるプルキンエ細胞の 41% から複雑スパイク活動を記録した。

図２ラット小脳皮質 CrusIIa から記録された９６チャンネルの複雑スパイク活動。A：９６チャンネルの活動を縦軸に、時間を矛軸に表示。B：左右の相関係数。内側の活動は対側の内側と相関が高い。C:左右の活動の相対的な時間差を表示。左右の活動は同期しており、内側が先に外側が遅れて活動。D：左右の活動の絶対的な時間差を表示。