

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

<https://doi.org/10.15017/7183620>

出版情報：福岡醫學雑誌. 93 (6), pp.91-95, 2002-06-25. Fukuoka Medical Association
バージョン：
権利関係：



解 説

ラット小脳の時間空間的協調運動制御機構の解析

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

山 本 智 矢・小宮山 荘太郎

Analysis of the Regulatory Mechanism of the Rat Cerebellum on the Motor Coordination in the Time and Space Domain.

Tomoya YAMAMOTO and Sohtaro KOMIYAMA

*Department of Otorhinolaryngology, Graduate School of Medical Sciences,
Kyushu University, Fukuoka 812-8582, Japan*

Abstract To elucidate the mechanism of the cerebellum on the regulation of coordinated movement in time and space domain, ninety-six Purkinje cell complex spike was simultaneously recorded utilizing ninety-six glass micro pipette electrodes. The complex activity of the bilateral cerebellum was symmetrically synchronized. Furthermore, the medial cells fired first, then the lateral cells fired succeedingly. These results suggest that the time domain of the motor coordination was regulated by the symmetrical firing pattern 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知られている。小脳が傷害されるとオーバーメトリート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。また震顫が発生するため円滑な運動ができなくなる。このため指を左右往復させる運動を指示すると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、書字やキーボード操作などの修練を要するような高度な協調運動が不可能となる。

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、どのような機構で運動の制御が行われるかを明らかにすることができなかった。このため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し、そのメカニズムを解明する必要がある。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解析した。

2 小脳皮質の構造

小脳皮質には2つの入力系がある。まず苔状線維は脳から皮質橋路、橋小脳路を経て入力を受け、顆粒細胞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方向の幅広い領域に伝えている(図1)⁵⁾。

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。一つの登上線維は分岐して前後方向に分布し、プルキンエ細胞に強力な持続の長い複雑スパイクを発生させる。すなわち、平行線維は小脳半球の左右方向に、また登上線維は小脳半球の前後方向に線維連絡を持っている。プルキンエ細胞はこれらか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¹⁾。

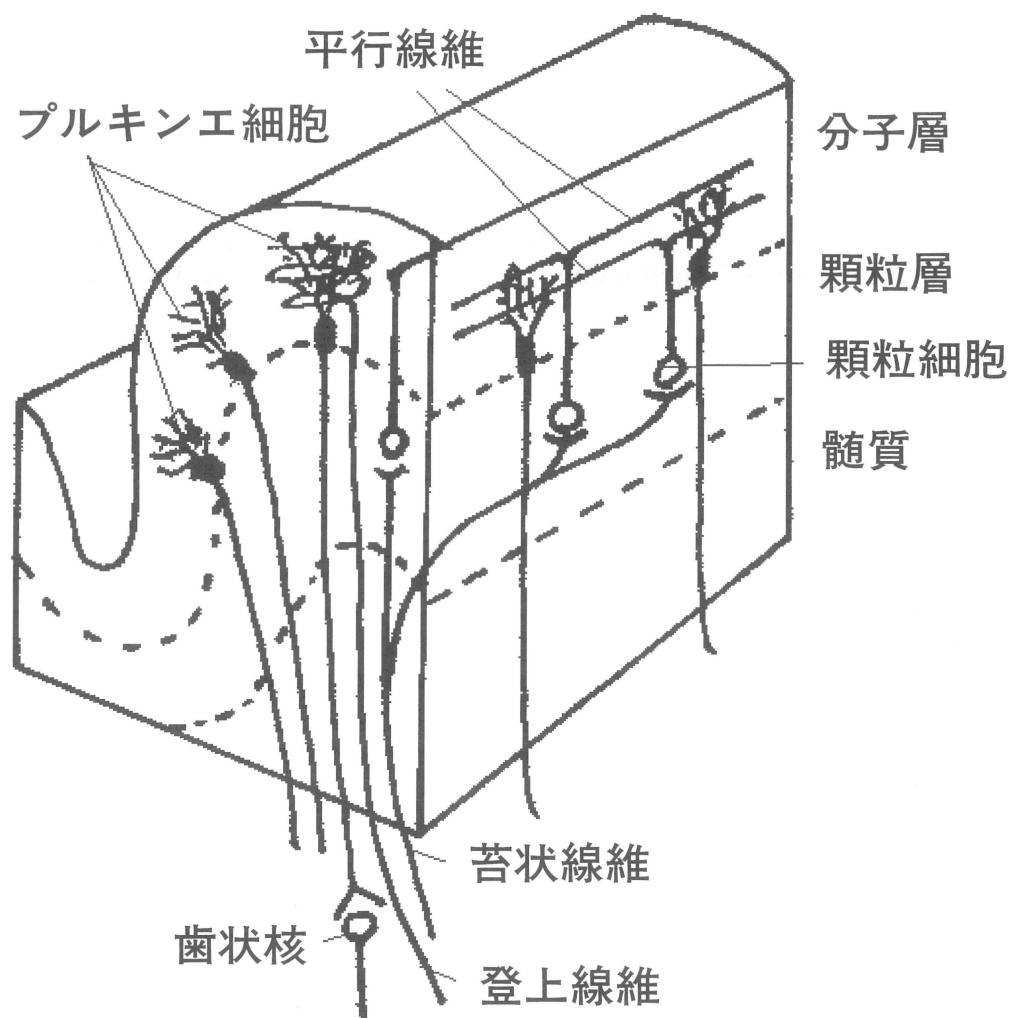


図1 小脳皮質の構造

プルキンエ細胞には左右方向に平行線維，前後方向に登上線維が入力している。プルキンエ細胞の出力は歯状核を経て運動に抑制性に働く。

3 小脳機能の仮説

小脳皮質の構造は小脳半球全体を通じて同一であり，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。しかし，今までどのように協調運動が制御されるかについて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プルキンエ細胞上に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⁴⁾。

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し，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。小脳による協調運動の制御メカニズムの解明には，単一のプルキンエ細胞の活動様式を解析するだけでは不十分である。

4 マルチ電極による小脳活動の記録

両側のラット小脳皮質から 96 本のガラス微小電極で 96 個のプ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感覚と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感覚および運動の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 $3\ \mu$ 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 1 mm 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、記録領域の実に 41% のプルキンエ細胞からの記録が可能となった (図 2)。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 0.25 ms 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 2 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 0.55 mm^2 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 3 A 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 3 B 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、左側の内側の細胞と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、左側の外側の細胞と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の高い活動を行っていることがわかる。

さらに図 3 C はプルキンエ細胞の活動の相対的な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活動することがわかる。図 3 D は左右のプルキンエ細胞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、左側の内側の細胞と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時間的に同期して活動しており、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²⁾⁶⁾。

6 時間空間的な制御機構

さて、このような特徴的なプルキンエ細胞の活動パターンはどのようなメカニズムで発生するのだろうか。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³⁾。このため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。この構造によって、下オリーブ核から登上線維を介して投射を受けるプルキンエ細胞には内側から外側に向かって時間差をもった

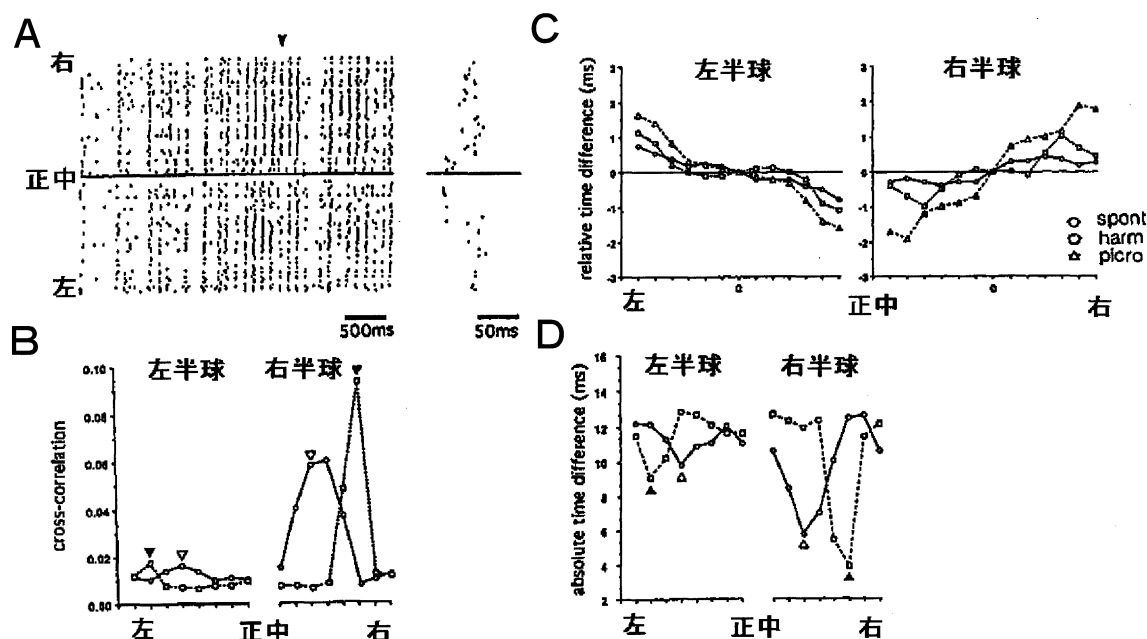


図3 ラット小脳皮質 CrusIIa から記録された 96 チャンネルの複雑スパイク活動
 A: 96 チャンネルの活動を縦軸に、時間を横軸に表示。左右同期した活動
 B: 左右の相関係数。内側の活動は対側の内側と相関が高い
 C: 左右の活動の相対的な時間差を表示。左右の活動は同期しており、内側が先に外側が遅れて活動
 D: 左右の活動の絶対的な時間差を表示。内側は対側の内側と時間差が少ない。

活動が伝えられる³⁾。

つまり、下オリ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協調運動の経過中に運動情報に関与する特定のプルキンエ細胞のみ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蓄積されることが考えられる。このエングラムにより、協調運動で不要な運動情報が抑圧され、円滑な運動が遂行される可能性が示唆される。

まとめ

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。一方、プルキンエ細胞には平行線維を介して空間的な情報が入力している。これら機構によってプルキンエ細胞は協調運動の時間的および空間的に特定のプルキンエ細胞が興奮することになり、これによって運動プログラムのエングラムがプルキンエ細胞に蓄積されることが考えられる。

あとがき

この研究は米国ニューヨーク大学医学センター生理神経科学 R. Llinás 教授、上村卓也九州大学名誉教

授の指導のもとに行ったものです。ご指導に深謝いたします。

文 献

- 1) Eccles JC, Llinás R and Sasaki K : The excitatory synaptic action of climbing fibers on the Purkinje cells of the cerebellum. *J Physiol. (Lond.)*, 182 : 268-296, 1966.
- 2) Fukuda M, Yamamoto T and Llinás R : The isochronic band hypothesis and climbing fibre regulation of motircity : an experimental study. *Eur. J. Neurosci.* 13 : 315-326, 2001.
- 3) Llinás R and Yharom Y : Oscillatory properties of Guinea-pig inferior olivary neurones and their pharmacological modulation : An in vitro study. *J. Physiol. (Lond.)* 376 : 163-182, 1986.
- 4) Marr D : A Theory of Cerebellar Cortex, *J.Physiol.*, 202, 437-470, 1969.
- 5) Voogd J and Bigare F : Topographical distribution of olivary and corticonuclear fibers in the cerebellum. In Courville, J, De Montigny, C & Lamarre, Y (eds), *The Inferior Olivary Nucleus*. Raven, New York, 207-234, 1980.
- 6) Yamamoto T, Fukuda M and Llinas R : Bilaterally synchronous complex spike Purkinje cell activity in the mammalian cerebellum. *Eur. J. Neurosci.* 13 : 327-339, 2001.