

論文の内容の要旨

論文題目 サルの淡蒼球における大脳皮質運動領野からの視床下核を介した投射様式

指導教員 齊藤 延人 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 17 年 4 月入学

医学博士過程

脳神経医学専攻

岩室 宏一

背景・目的

パーキンソン病に代表される大脳基底核疾患を理解し、その治療を考える上では、大脳基底核の神経回路とその働きを正確に把握することが重要である。

大脳基底核をめぐる神経回路に関して、最も広範に受け入れられているモデルによれば、まず線条体が主な情報を大脳皮質から受け、2つの機能的に相反する経路によって大脳基底核出力核である淡蒼球内節 (internal segment of the globus pallidus, GPi) と黒質網様部へ伝えられる。その後、大部分は視床を介して、再び大脳皮質に戻るループ回路を形成していると考えられている。大脳基底核内の経路のひとつは、線条体ニューロンを介して出力核を抑制する単シナプス性投射 (直接路、direct pathway) で、もうひとつは、線条体、淡蒼球外節 (external segment of the globus pallidus, GPe)、視床下核 (subthalamic nucleus, STN) を経由して出力核を興奮させる多シナプス性投射 (間接路、indirect pathway) である。この2つの経路に加えて、近年、Nambu らを中心に、大脳皮質から STN に至る経路 (ハイパー直接路、hyperdirect pathway) が機能的に非常に重要であることが示され、主にこれら3つの経路を介して、大脳基底核が運動制御に関わっていると考えられている。

このような大脳基底核の運動系ループ回路の研究において、解明すべき課題のひとつに、大脳皮質運動領野の異なった領野に由来する運動情報が大脳基底核の中でどのような処理を受けるのか、ということがある。そこで、本研究では、一次運動野 (primary motor cortex, MI) と補足運動野 (supplementary motor area, SMA) を取り上げ、マカクサルのこれら2つの領野に由来する運動情報が STN、GPe および GPi に至る際に、どのような処理を受けるのかを電気生理学的に解明することを目的とした。

さらに、これまでの解剖学的研究から、大脳皮質-被殻投射、被殻-GPe/GPi 投射、大脳

皮質-STN 投射においては、MI、SMA に関する機能局在が保たれていて、それらの一部では体部位再現があることが知られているが、GPe、GPi の SMA 領域における体部位再現はまだ明らかになっていない。また、この解剖学的手法では、投射元ニューロンからの神経終末が投射先の神経核内でどのように分布しているかをみているに過ぎず、各神経核のニューロンレベルでの体部位再現は解明されていない。そこで、STN、GPe および GPi のニューロンレベルでの機能局在、体部位局在を電気生理学的に解明することをもうひとつの目的とした。

方法

実験には、マカクサル 2 頭を用いた。

まず、全身麻酔下にて、脳定位固定装置にサルの頭部を固定するための手術を施行した。その数日後に、頭部 MRI を撮像した。

さらに数日後に、一側の前頭頭頂部の頭蓋骨を除去し、硬膜外から大脳皮質運動領野にガラス被覆エルジロイ微小電極 (0.7-1.5 M Ω at 1 kHz) を刺入し、皮質内微小電気刺激 (intracortical microstimulation, ICMS; 200 μ s duration, a train of 12 or 22 cathodal pulses, at 333 Hz) および受動的関節運動に対する電気生理学的反応性から、MI および SMA の後肢領域 (MIh, SMAh)、前肢領域 (Mif, SMAf)、口腔顔面領域 (MIo, SMAo) を同定した。そして、各部位にエナメル被覆ステンレス線 (径 200 μ m) で作成した双極刺激電極を慢性的に留置した。同時に、記録電極を刺入するためのチェンバーを設置した。

以上の手術操作から回復の後に、STN または GPe/GPi の単一ニューロン活動を細胞外記録法により電気生理学的に調べた。覚醒下にて、ガラス被覆エルジロイ微小電極 (0.7-1.5 M Ω at 1 kHz) を、油圧式マニピュレーターを用いて、硬膜外から刺入した。神経活動は細胞外記録用の増幅器で増幅して (8,000 倍)、オシロスコープおよびサウンドモニターで観察した。電極の刺入に沿って記録される神経活動をもとに、記録電極を STN または GPe/GPi に進め、Window Discriminator を用いて単一ニューロン活動を分離した。これをパルス化したものをオンラインにてコンピューターに取り込み、自発発射パターンを記録した。次に、MI および SMA に留置した刺激電極を用いて、それぞれの電気刺激 (300 μ s duration single pulse, strength of less than 0.7 mA, at 0.7 Hz) に対する刺激前後時間ヒストグラム (peri-stimulus time histograms, PSTHs; bin width, 1 ms; sum of 100 times) を作成して、このニューロンの大脳皮質刺激に対する応答性を調べた。得られた PSTH において、刺激前 100 ms 間の平均自発発射頻度を算出し、刺激後の少なくとも連続する 2 bins (2 ms) において発射頻度が 95%信頼区間を超えた場合に、このニューロンは大脳皮質刺激に応答したと判断した。

記録電極の刺入は、STN では水平方向 0.5 mm 間隔で、GPe/GPi では 1.0 mm 間隔でそれ

どれ行ない、各核からくまなく記録を行った。

すべての記録終了後に、1頭のサルでは、経心臓的に灌流後、取り出した脳を固定して、凍結切片を作成し、Cresyl Violet 染色にて記録部位の同定、再構成を行った。もう1頭のサルでは、MRI 画像から記録部位の推定、再構成を行った。

結果

大脳皮質刺激に応答した STN ニューロンは 398 個で、それらの自発発射頻度は 22.2 ± 11.1 (mean \pm SD) Hz であった。個々のニューロンは、大脳皮質運動領野の複数の刺激部位の電気刺激に応答する場合もあり、得られた応答は全部で 772 であった。一方、大脳皮質刺激に応答した GPe および GPi ニューロンは、それぞれ 343 個および 247 個であり、自発発射頻度は GPe ニューロンが 59.1 ± 26.0 Hz、GPi ニューロンが 66.2 ± 22.6 Hz であった。これらのニューロンから、GPe で 740、GPi で 485 の大脳皮質刺激に対する応答をそれぞれ記録した。

STN ニューロンの MI 刺激または SMA 刺激に対する応答は、典型的には (59%)、刺激部位によらず、早い興奮と遅い興奮からなる 2 相性応答であったが、2 つの応答成分のいずれか 1 つからなる応答パターンもみられた。一方、同刺激に対する GPe および GPi ニューロンの典型的な応答パターンは (GPe 39%、GPi 38%)、興奮-抑制-興奮という 3 相性応答であったが、応答の 3 成分のうち、いずれか 2 つまたは 1 つの成分からなる応答パターンも少なからずみられた。

次に、異なる運動領野である MI と SMA からの情報の伝達に着目した場合、STN、GPe、GPi ニューロンの大脳皮質刺激に対するどの応答成分においても、少なくともおよそ半数のニューロンは MI 刺激または SMA 刺激どちらか一方にのみ応答したが、残りは MI と SMA 両方の刺激に応答を呈した。また、MI と SMA からの情報の関連身体部位に着目した場合には、STN、GPe、GPi いずれの神経核においても、MI 刺激にのみ応答したニューロンではほとんどが単一身体部位の情報を受けていたが、SMA 刺激にのみ応答したニューロンおよび MI、SMA 両方の刺激に応答したニューロンでは、隣接身体部位の情報を受けるものも少なからず存在した。

最後に、MI と SMA からの情報の入力、STN、GPe、GPi における局在を調べた。まず、STN に関して、大脳皮質刺激に対する 2 相性応答のどちらの成分に着目しても、STN の背尾側の領域において、MI 刺激に応答したニューロンは背外側を中心に (MI domain)、SMA 刺激に応答したニューロンは内側を中心に (SMA domain)、それぞれ存在する傾向を示した。そして、MI domain においては、MIo、MIf、MIh から入力を受けるニューロンが、外側から内側にこの順で並んで位置しており、SMA domain の中では、SMAo、SMAf、SMAh から入力を受けるニューロンが、内側から外側に並んで位置していた。こうした STN における

機能局在、体部位局在は、これまでの解剖学的研究の結果を強く支持するものであった。

続いて、GPe、GPi に関しては、大脳皮質刺激に対する応答のどの成分に着目しても、GPe および GPi の腹尾側において、MI からの入力を主に受けるニューロンはより尾側に (MI domain)、SMA からの入力を主に受けるニューロンはより吻側に (SMA domain)、それぞれ位置していた。この機能局在は、これまでの報告を支持するものであった。そして、MI domain においては、MIh、MIf、MIo から入力を受けるニューロンが、背側から腹側にこの順で並んで位置しており、SMA domain では、MI domain ほど局在が明確ではなかったが、SMAh、SMAf、SMAo から入力を受けるニューロンが、背尾側から腹吻側に概ね並んで位置していた。つまり、GPe、GPi において、MI domain だけでなく、SMA domain にも体部位局在がニューロンレベルで保たれていることが明らかになった。

結論

マカクサルにおいて、大脳皮質運動領野の MI および SMA から大脳基底核への情報伝達は、一部は統合処理されているものの、主には、それぞれの体部位局在を保ちながら並列的な情報処理がなされていると考えられた。