

学位論文題名

Involvement of the thalamocortical pathways in the generation of volitional eye movements

(眼球運動の随意性制御における視床大脳経路の関与)

学位論文内容の要旨

【緒言】状況に合わせて行動を選択する能力は、日常生活を行うために不可欠である。種々の基底核疾患では、そのような運動の随意的なコントロールが困難になることが知られている。これまで、多くの研究によって基底核から視床を経て大脳にいたる経路が随意運動の制御に重要であることが示唆されてきたが、その具体的な神経メカニズムは未だ解明されていない。本研究ではこれを明らかにすることを試みた。具体的には、眼球運動を行動の指標として用い、衝動的な運動の抑制を伴った行動選択や、運動のタイミングを制御する神経機構について以下の2つの実験を行った。

実験1. 「運動性視床によるアンチサッカードの制御」

【実験1の背景】視床は情報の中継点であり、VA/VL核群は基底核からの信号を運動に関連した大脳皮質領野に送っており運動性視床と呼ばれている。この部位の神経活動を調べることで、基底核-視床大脳経路での情報処理を明らかにできると考えられる。本研究では衝動行動の抑制や状況に合わせて行動選択の神経機構を調べるために、従来から多くの研究で利用されてきた「アンチサッカード課題」を用いた。この課題中の視床の役割を検証し、随意運動が制御されるメカニズムの一端を解明することを試みた。

【実験1の方法】実験には3頭のニホンザルを用いた。アンチサッカード課題では突然あらわれる視標への反射的な眼球運動(プロサッカード)を抑制し、意図的に反対方向に眼を動かすこと(アンチサッカード)が要求される。具体的には、サルの眼前におかれたスクリーン中央に灰色の固視点を提示し、ランダムな時間の後に固視点の色を800ミリ秒間変化させ(ルール提示期間)、それが消えるとともに周辺視野にターゲットを提示した。固視点が赤色の場合にはターゲットにむかうプロサッカードを、緑色の場合には反対方向へのアンチサッカードを行うようにサルを訓練した。これらの課題の遂行中に運動性視床から単一ニューロン記録を行った。また、GABA_A受容体の作動薬であるムシモールを注入して記録部位の不活化を行い、行動に及ぼす影響を調べた。

【実験1の結果】運動性視床から課題に関連した活動を示すニューロンを99個記録した。そのうちサッカード期間中に発射頻度を変化させたものは95個(96%)、ルール提示期間中に発射頻度を変化させたものは45個(47%)であった。サッカード関連ニューロンのうち35個(37%)は同じ方向、振幅のサッカードであっても課題によって発射頻度が異なっていた。そのうち30個(81%)ではアンチサッカードで活動が有意に大きく、ニューロン集団全体としてみた場合にもアンチサッカード課題で活動の増大がみられた。また、サッカード直前の一過性の活動変化に加え、運動性視床のニューロンの多くは、課題の種類に応じてルール提示期間中の活動を変化させており、記録したニューロン全体ではアンチサッカード課題で有意に活動が大きかった。

次に、これらの信号が実際に行動の発現に必要などうかを調べる目的で、ムシモールを微量注入し、記録部位を局所的に不活化した。その結果、9回の実験すべてでアンチサッ

カード課題でのエラーの割合が増加した。このうち4回が両側性、5回が対側への運動で影響がみられ、エラー率は平均で約62%増加した。

このように、運動性視床のニューロンはアンチサッカードの準備およびその実行中にその活動を増大させており、これがアンチサッカードの発現に不可欠であることがはじめて明らかとなった。視床を介した上行性の経路がアンチサッカードの発現に関与していることが示唆される。

実験2. 「前頭葉背内側部による自発的な運動のタイミング制御」

【実験2の背景】最近、運動性視床において眼球運動の準備期間に徐々に増強する神経活動が見いだされ、こうした活動が自発運動のタイミング制御に関与することが示唆されている。解剖学的な結合から、これら視床の信号は前頭葉背内側部に送られるものと考えられる。前頭葉背内側部はこれまでも自発運動の発現に関与しているとの報告が多くされてきたが、具体的にどのような信号によってそのタイミングが調節されているかは明らかでない。本実験では自発性眼球運動の準備期間に、前頭葉背内側部に電気刺激を行うことにより運動のタイミングを制御するメカニズムを検証した。

【実験2の方法】視覚刺激に応じて即座に眼球運動を開始させる課題（Triggered saccade 課題）と、視覚刺激の提示後、一定時間が経過した後に眼球運動を開始させる課題（Self-timed saccade 課題）を2頭のサルに訓練した。これらの課題の運動準備期間に前頭葉背内側部の微小電気刺激（ $\leq 100 \mu\text{A}$ ）を行った。

【実験2の結果】124ヶ所を電気刺激したところ、73ヶ所（59%）で運動開始時間に有意な変化がみられた。それぞれの刺激部位で中央値の変化を比較すると、ほとんどの部位では Self-timed 課題のみで運動の遅延が見られた。また全体で比較しても、刺激効果は Triggered 課題よりも Self-timed 課題で有意に大きかった。一方、それぞれの刺激部位で運動開始時間の分布を調べると、18ヶ所（25%）では中央値が延長しているにもかかわらず、一部の試行では刺激による明らかな促進効果が確認された。この効果は、要求される運動の方向を変化させてもみられたことから、前頭葉背内側部の準備期間活動は運動のゴールではなく、そのタイミングに関与していることが示唆された。

【結論】眼球運動課題を工夫することによって、衝動的な運動の抑制を伴った行動選択と運動のタイミング調節という、随意運動に関する2つの側面について検討を行った。局所への薬物投与や電気刺激を組み合わせることで、運動中の神経活動だけではなく、視床大脳経路の信号と随意運動との因果関係について詳細に検討することができた。上記2つの実験から、視床を経由する上行性経路の活動は衝動的な運動の抑制に不可欠であり、視床や前頭葉背内側部で記録される自発的な運動に先行した活動は運動のタイミング制御に関与していることが明らかになった。基底核-視床大脳経路は、運動だけでなく情動や統合機能にも関わっていることが知られており、本研究で得られた成果は、運動の異常とともに、衝動性や保続などの症状を示す様々な精神神経疾患や発達異常などの病態メカニズムの解明につながる可能性が考えられる。これらの更なる解明のためには、基底核-視床大脳経路といった大きな回路だけではなく、大脳皮質から受け取った情報が基底核内部の回路でどのように処理されて行動が制御されているのかを詳細に検討する必要があると考えられる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 神 谷 温 之
副 査 教 授 田 中 真 樹
副 査 教 授 石 田 晋
副 査 教 授 渡 邊 雅 彦

学位論文題名

Involvement of the thalamocortical pathways in the generation of volitional eye movements

(眼球運動の随意性制御における視床大脳経路の関与)

種々の基底核疾患で、運動の随意的なコントロールが困難になることが知られている。これまで、多くの先行研究から基底核から視床を経て大脳にいたる経路が随意運動の制御に重要であることが示唆されてきたが、その具体的な神経メカニズムは未だ解明されていない。本研究ではこれを明らかにすることを試みた。具体的には、眼球運動を行動の指標として用い、衝動的な運動の抑制を伴った行動選択や、運動のタイミングを制御する神経機構について以下の2つの実験を行った。研究1では、衝動的な運動の抑制を伴った行動選択が求められる「Anti-saccade課題」をニホンザルに行わせ、その課題遂行中に運動性視床の神経活動の記録と同部位の不活化を行った。その結果、運動性視床のニューロンがanti-saccadeの発現に関与していることが明らかとなった。研究2では、一定の遅延時間の後に自発的に運動を開始することが求められる「自発性サッカー課題」をサルにおこなわせ、そのときの補足視野の集合電位の記録と、微小電気刺激を行った。その結果、補足視野の運動に先行した活動が運動のタイミング制御に関与していることが示された。

学位審査の口頭試問において、副査の石田教授から、研究2で単一細胞記録ではなく集合電位の記録を行った理由について説明が求められた。これに対し、申請者は記録方法による空間解像度と時間解像度の違いを示すことで集合電位を使う利点を適切に説明した。また、ムシモールの注入によって不活化される範囲について質問が為された。これに対し、申請者は先行研究を引用して、それが直径 2-3mm の範囲であることを説明した。さらに、視床の神経核の位置の個体差について質問が為され、申請者はこれまでの組織学的検討の結果をふまえて適切に説明を行った。

続いて、副査の渡邊教授から、記録部位の同定方法および別の核のニューロンが解析に含まれている可能性について質問がなされた。これに対し、申請者は、記録部位の同定は組織学的検討によってしか行えないことを説明し、少数のニューロンは正しく区別できていない可能性を認められた。次に、視床の核によって性質が異なる原因について説明を求められ、申請者は解剖学および神経生理学の先行研究の知見を引用し、入力元と考えられる脳部位の神経活動と今回の結果が一致していることを説明することで適切に回答した。

続いて、主査の神谷教授から、電気刺激の強度を変化させた場合の影響について質問が為された。これに対し、申請者は、実際に指摘された実験を過去に行ったが、一定した結果が得られず解釈が困難であったことを説明した。また、これに関連して、電気刺激の強度の設定方法について質問がなされた。申請者は先行研究での知見と、実験の手順の説明を組み合わせ適切に回答を行った。次に、タイミング制御における前頭眼野と補足眼野の役割の違いについて質問が為された。これについて、申請者は研究2での結果と先行研究での知見をふまえて、前頭眼野はより運動に直結した制御を担う可能性を説明した。

続いて副査の田中教授から、眼球運動以外の運動も同様の神経活動によって制御されている可能性について質問が為された。申請者は、解剖学的に他の運動に関する領域が近接していることを引用し、本研究によって明らかになった結果が眼球運動だけに限定されたものではないという見解を示した。また、今後の方針について見解を求められ、申請者は、基底核の内部経路などに着目してさらに研究を発展させていく考えを示した。

この論文は運動中の神経活動だけではなく、局所への薬物投与や電気刺激を組み合わせることで視床大脳経路の信号と随意運動との因果関係について詳細に検討した点で重要な研究である。この結果より、衝動的な運動の抑制を伴った行動選択や、運動のタイミング制御にはこの経路による情報処理が必須であると考えられる。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院博士課程における研鑽や単位取得なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。