

京都大学	博士（医学）	氏名	柴田 憲一
論文題目	Projection patterns of corticofugal neurons associated with vibrissa movement (ラットのヒゲ運動に関連する大脳皮質運動野ニューロンの軸索投射様式)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>げっ歯類は、ヒゲを動かして対象物に触れることで、物体の形や位置、表面のテクスチャ等の情報を得ている。ヒゲ運動は比較的シンプルな前後の往復運動で構成されているが、状況に応じて振幅や速度等のパラメータは調整されている。大脳皮質運動野の神経細胞は、こうしたヒゲ運動の制御に貢献していると考えられている。運動野第5層の錐体細胞は、両側大脳皮質と線条体に軸索投射するIT (Intratelencephalic) 型投射ニューロンと、同側の大脳皮質と間脳や中脳などの皮質下領域へ分枝を出しつつ脳幹や脊髄に軸索を送るPT (Pyramidal tract) 型投射ニューロンの2群に分けられる。本研究では、ラットを用いてヒゲ運動におけるPTニューロンとITニューロンの役割を明らかにするため、それぞれのニューロン群の軸索投射様式とヒゲ運動に関連した発火パターンとの関係を、単一ニューロンレベルで調べた。まず一次運動野(M1)を同定するため、麻酔したラットの大脳皮質5層を微小電気刺激したところ、Bregmaの前方領域の刺激でヒゲ運動がみられ、この領域をM1とした。次に、頭部を固定した覚醒ラットの1本のヒゲ運動をハイスピードカメラで記録しつつ反対側M1の5層ニューロンの細胞外電気活動を記録し、そしてヒルベルト変換を用いてヒゲ運動の振幅成分を抽出し、両者の関係を調べた。そして全記録時間におけるヒゲ運動の振幅(A)の分布から、中央値(A')を求め、記録したM1ニューロンが発火した瞬間におけるヒゲ運動の振幅(As)の分布を解析した。ここで、A'より大振幅にAsが偏るときには、そのニューロンはヒゲ運動が大振幅で発火頻度が高いということであり、A'より大振幅で発火する割合をLA indexとして定義した。すると、Aの分布と比べて、大振幅で発火するニューロンのLA indexは0.5より大きく、小振幅で発火するニューロンでは0.5よりも小さいということになる。そこで203個のM1ニューロンの活動を解析したところ、LA indexは、発火の間隔をランダムに並び替えて生成したshuffled dataと比べて、有意に広い分布をしており、さらにM1の5層にはヒゲ運動が大振幅で発火するニューロンと小振幅で発火するニューロンがあることを明らかにした。電気活動記録の後、記録していた単一細胞に電気穿孔法を用いて、蛍光蛋白を発現するプラスミドDNAをニューロンに導入した。信頼できる形態解析に堪える標識がされたPTニューロンとITニューロンを各5個の形態の全貌を再構成することができ、詳細な形態学的解析を行った。その結果、PTニューロンは同側の大脳皮質、線条体及び脳幹に多くの軸索を投射していた。一方、ITニューロンは両側の皮質と線条体に軸索を送っていた。興味深いことに、PTニューロンはITニューロンより有意に大きなLA indexを示した。すなわち、皮質下へ軸索投射するPTニューロンはヒゲ運動の振幅が大きいときに発火頻度が上昇し、両側の皮質と線条体に軸索がとどまるITニューロンは小さい振幅のときに発火しやすいことを意味している。なお、樹状突起は、PTニューロンはITニューロンより豊富な枝分かれがあった。PTニューロン</p>			

が軸索投射する延髄領域は、ヒゲ運動の pattern generator と考えられており、PTニューロンは大きな振幅のヒゲの運動に関する直接的な運動命令を送っている可能性がある。一方、ITニューロンは、例えば両側のヒゲ運動を協調させるような、PTニューロンとは異なる運動情報処理機構を持っていると推測された。

(論文審査の結果の要旨)

ラットはヒゲを動かして周囲に触れ、空間情報を得る行動様式をもつ。そのヒゲ運動は反復する前後運動であり、大脳皮質運動野は動きの振幅や速度等の制御に関わっている。運動野5層の錐体細胞には、両側の大脳皮質と線条体に投射する終脳内在(IT)型と、同側の大脳皮質および脳幹や脊髄に軸索を送る錐体路(PT)型がある。本研究では、ヒゲ運動におけるこれらのニューロンの役割を明らかにするため、軸索投射様式とヒゲ運動に関連した発火パターンとの関係を調べた。覚醒ラットにおいて、ヒゲ運動と一次運動野(M1)5層ニューロンの発火活動を同時に記録した。ヒゲ運動の振幅について、細胞ごとの全記録の分布から中央値(A')を求め、その細胞がA'より大振幅で発火する割合をLA indexと定義した。203個のM1ニューロンのLA indexは、発火の間隔をランダムに並び替えたデータよりも有意に広い分布であった。M1の5層には大きいヒゲ運動時に発火するものと小振幅で発火するものがあることを意味する。さらに、単一細胞に対する電気穿孔法を用いて、発火活動を記録した細胞の形態を可視化し、軸索投射と発火特性の関係性を調べた。PT型はIT型より有意に大きなLA indexを示した。よって、運動野から同側の脳幹や脊髄に到達する回路と、反対側に情報を送る回路とは異なる様式で運動情報をコードしていることが示唆された。

以上の研究は、行動における大脳皮質の機能の解明に貢献し、脳科学の進歩に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成30年12月6日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降