

京都大学	博士（人間健康科学）	氏名	兼重 美希
論文題目	A descending circuit derived from the superior colliculus modulates vibrissal movements (ラットのヒゲ運動における上丘からの下行性神経調節機構)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>齧歯類において、上丘はヒゲの感覚運動情報を処理する神経回路の一部である。齧歯類のヒゲの運動は、霊長類が眼を動かすことによって周囲の環境を知覚するように、周囲の環境を知覚するための極めて重要な行動の一つである。これまでの研究により、延髄の中間網様体 (IRt) とプレボッツィンガー複合体 (preBötC) によって構成されるヒゲ運動の中枢パターン発生器 (central pattern generator, CPG) 領域とその領域からの直接線維連絡を受けている顔面神経核がヒゲ運動の発現に関与していることが報告されている。さらに、一次運動野と上丘をそれぞれ電気刺激した際に誘発されるヒゲの運動が異なることから、一次運動野と上丘はヒゲ運動制御において異なる役割を担っていることが示唆されている。本研究では、運動解析と線維連絡解析実験を行うことによって、どのように上丘がヒゲの運動制御に寄与するかを検討した。</p> <p>まず、運動解析として、一側の上丘を直流電流の通電により破壊したラット (上丘損傷ラット) を作製した。そして、上丘損傷ラットの頭部を固定した後、覚醒下で両側のヒゲ運動を記録し、そのヒゲ運動軌跡を健常ラットのヒゲ運動軌跡と比較した。その結果、上丘損傷ラットでは、損傷と反対側のヒゲの運動静止時の位置が後退することが観察された。また、損傷と反対側のヒゲ運動の振幅は大きくなった。さらに、上丘損傷ラットでは左右のヒゲ運動のコヒーレンスが低下した。</p> <p>次に、線維連絡解析として、健常ラットの一側の上丘に順行性にその投射先を可視化する組換えウイルスベクターを注入し、免疫染色により上丘ニューロンの軸索を可視化した。そして、上丘から IRt、preBötC、顔面神経核へ投射した軸索の密度を求めた。上丘ニューロンの軸索線維は、主に反対側の下部脳幹へ下降し、同側よりも反対側の IRt、preBötC、顔面神経核に多く投射していることが確認された。また、上丘ニューロンの軸索密度は、IRt や preBötC よりも顔面神経核において高かった。さらに、IRt、preBötC、顔面神経核に投射する上丘ニューロンは、上丘の外側部に分布することがわかった。</p> <p>多くの上丘ニューロンが反対側のヒゲ運動の CPG を構成する IRt や preBötC および顔面神経核へ投射しており、一側の上丘損傷は主に損傷と反対側のヒゲ運動に影響を及ぼすことが示された。この上丘損傷によるヒゲ運動への特徴的な影響である静止時のヒゲの位置の後退は、ヒゲの筋を支配する運動ニューロンのベースラインの活動が減少したことを示している。上丘の軸索はヒゲの運動ニューロンが存在する顔面神経核で優位に観察されたことから、上丘損傷によって生じた静止時のヒゲの位置の後退は、上丘から顔面神経核へ直接連絡する経路の損傷が原因であると考えられた。また、上丘損傷ラットで観察されたヒゲ運動の振幅増大は、静止時のヒゲの位置の後退によって引き起こされる代償性反応によると考えられた。ヒゲ運動の振幅やミッドポイント (振幅の中央位置) を調節する</p>			

ことが報告されている一次運動野は、主に CPG 領域へ出力を送り、顔面神経核への直接投射は少ない。一方で、上丘は、顔面神経核へ豊富に直接投射した。以上のことから、上丘から顔面神経核への直接経路は、ヒゲ運動の振幅や周期のような動的なパラメータよりもむしろ、静止時のヒゲの位置という静的なパラメータの調節に関わる可能性が考えられた。

(論文審査の結果の要旨)

古くから眼球運動の制御に働くことが知られている中脳蓋の上丘は、近年、体性感覚や聴覚などの外来感覚情報と視覚情報を統合し、その他の運動の発現においても重要な役割を担っている可能性が示唆されているが、その運動制御に関しては未明な点が多い。本研究は、運動制御機構における上丘の役割を明らかにするために、齧歯類のヒゲ運動をモデルとしてその運動制御における上丘の働きについて解析した。

申請者は、一側の上丘を破壊した上丘損傷ラットのヒゲ運動軌跡を動作解析した結果、上丘損傷ラットでは、健常ラットと比べ、損傷と反対側のヒゲの運動静止時の位置が後退することを示した。さらに、組換えウイルスベクターを用いて健常ラットの上丘から下行性に投射する神経軸索を可視化し、上丘ニューロンの軸索は、主として反対側の下部脳幹へ下行し、反対側の延髄中間網様体、プレボッツィンガー複合体、顔面神経核に多く投射していることを明らかにした。また、その軸索密度は、延髄中間網様体やプレボッツィンガー複合体よりも顔面神経核において高いことを示した。これらの結果から、ヒゲ運動において、上丘は主に反対側顔面神経核を介して、周期的な前後方向の運動よりも、定常状態のヒゲの位置の制御に働くことを示唆した。

以上の研究は、運動制御機構における上丘の機能解明に貢献し、運動障害リハビリテーションの発展に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (人間健康科学) 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31年2月1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。