

脳幹部にみられる筋緊張の抑制機構

旭川医科大学第二生理学教室

森 茂 美 太 田 善 博 坂 本 尚 志

実験動物として用いるネコの脳幹内には、主として歩行運動の発動機能を司る視床下核歩行誘発野 subthalamic locomotor region, SLR と、歩行運動中の四肢間協調を司る中脳歩行誘発野 mesencephalic locomotor region, MLR の2歩行中枢が同定されている。神経解剖学的にみて前者の歩行中枢は視床下核 nucleus subthalamicus に、後者の歩行中枢は楔状核 nucleus cuneiformis に相当する。それぞれの神経核に微小電極を刺入しその部に矩形波微小刺激を加えると、ネコは流れベルト moving treadmill 上や床上を刺激が加えられている間歩き続ける。除脳ネコの中脳歩行中枢刺激で誘発される四足歩行運動歩容は、刺激の強さや流れベルトの速度に依存して様々な形に変化するから“制御歩行 controlled locomotion”と、また除脳ネコは歩行標本 locomotor preparation とも呼ばれる。^{1, 0)}

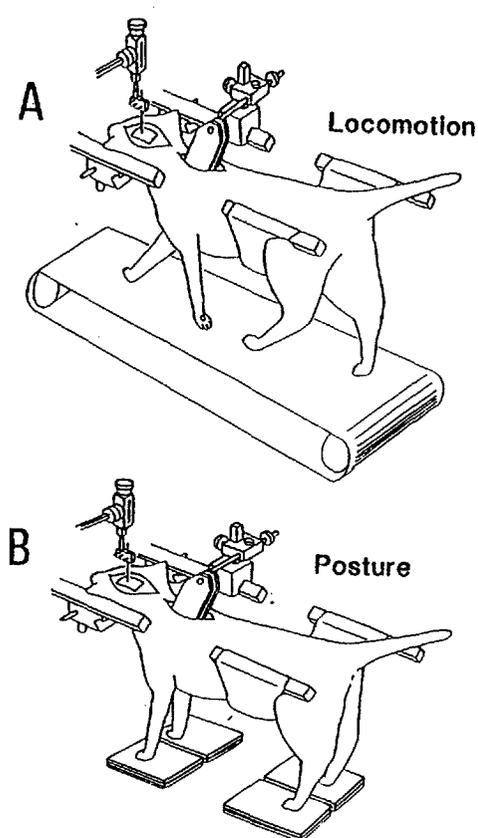
歩行標本は除脳後に発現する除脳固縮 decerebrate rigidity によって反射直立姿勢 reflex standing posture をとる。したがってこの標本は歩行制御に関する神経機構や姿勢制御に関する神経機構を解明する実験モデルにもなる。私共はこの反射直立標本において脳幹の橋中心被蓋野の背側部 (dorsal part of pontine tegmental field, DTF) を微小刺激すると、左右後肢の抗重力筋活動が刺激の強さに依存してほぼ等しく抑制されること、またその抑制効果が刺激中止後にも数分以上持続することを見出した。一方橋中心被蓋野の腹側部 (ventral part of pontine tegmental field, VTF) を同様に刺激すると、左右後肢の抗重力筋活動は刺激の強さに依存してほぼ等しく増強すること、また刺激効果も DTF 部位刺激の場合と同様に持続する現象を見出した。⁶⁾ 換言すると DTF 部位や VTF 部位の刺激は歩行標本に“plastic”な姿勢変化を誘発する。

除脳ネコではこのように制御し得る形で歩行運動や“plastic”な姿勢変化を誘発できるから、歩行と

姿勢の機能連関を実験的に解析できるようになってきた。神経生理学の創始者と呼ばれる Sherrington は、1910年に“posture follows movement like a shadow”と姿勢と運動の機能連関を述べている。⁹⁾ 私共の研究は第一にこれら同定された歩行制御中枢や姿勢制御中枢のもつ機能を脳幹神経機構との対応においてそれぞれ独立して解析すること、第二に解析できた神経機構間における機能統合の実態を behavior の面からマクロにとらえ、またそれをニューロンレベルでミクロにとらえることによって、運動と姿勢の機能連関を解明することを目的としている。とくにこの研究では青斑核 nucleus locus coeruleus に焦点を合わせ、歩行制御・姿勢制御の際にこの神経核が果たす機能的役割を解明しようとするものである。

方法

実験には脳幹が上位脳から離断された除脳ネコ (上丘の前縁と乳頭体の後縁を結ぶ面に沿って脳幹が切断された歩行標本 precollicular-postmamillary decerebrate locomotor preparation と、中枢無傷ネコ intact preparation の両者を用いる。前者の標本は主として脳幹・脊髄神経機構の解析に、後者の標本は大脳皮質を含む上位中枢の高次機能を解析するのに適切と考えられる。除脳ネコは頭部と胸椎の一部を脳固定装置に固定し腹部はゴムベルトで軽く支持する。四足歩行を誘発する場合には四肢を流れベルト moving treadmill 上におき (図 1 A)、直立姿勢を誘発する場合にはそれらを力トランスジューサー force transducer 上に置く (図 1 B)。四足歩行 quadrupedal locomotion の歩容 locomotor pattern は、前肢・後肢の伸・屈筋から導出記録される筋電図 EMG s をモニターすることによって反射直立姿勢の“plastic”な変化は前肢・後肢の床反力 reactive forces や EMG s から客観的に解析する。



図一 実験方法の模式図

- A: 中脳ネコの流れベルト上での四足歩行
 B: 中脳ネコの反射直立姿勢

脳幹の神経機構を選択的に刺激するためには、Woodの合金を封入したガラス管微小電極を用いる。その先端直径は $5\sim 10\mu$ であり、先端抵抗は $300k\Omega$ 程度である。そしてその先端から矩形波パルス(持続 0.2ms 、強さ $10\sim 50\mu\text{A}$ 、頻度 50Hz)を $5\sim 10$ 秒間連続して通電し刺激として用いる。同一標本において、中脳歩行中枢(楔状核 cuneiform nucleus)と橋中心被蓋野背側部(DTF)のそれぞれに微小電極を刺入した場合には、一方を刺激電極とし、また他方を導出電極として用いることにより両者間の神経接続を電気生理学的に解析する。実験終了後にはその先端から直流通電して刺激部位を局所破壊 microlesion し、組織学的にこの部位を確認して同定する。

中枢無傷ネコにおいては脳定位固定装置を用いて

とくに橋中心被蓋野の背側部(DTF)に微小刺激電極を慢性的に埋め込み、DTF部位刺激の自発運動(歩行運動、摂食行動)におよぼす効果をビデオ記録装置を用いて解析する。また一部のネコにおいては慢性脳波記録電極を埋め込み、行動変化と同時に脳波を記録する。また別のグループの中枢無傷ネコにおいて、一管にはWoodの合金を封入した刺激電極と一管にはHorseradish Peroxidase(HRP)を封入した二重管微小電極 double barrel microelectrode を、DTF部位に刺入し刺激効果の確認した後にその部を局所破壊し、その部位にHRPを iontophoretic に注入する。そして必要な生存日数後に、DTF部位に軸索投射をすると考えられる起始細胞の脳幹内部位を同定する。

成績

1. DTF部位と脳幹神経機構

DTF部位は橋中心被蓋野の背側部で第四脳室底の背側面より $1.5\sim 2.5\text{mm}$ 腹側にあり、脳定位固定装置上ではHorsley-Clarke軸P3.0~P6.5、LRO、H-5.0~H-6.0のレベルに位置している。そしてこの部位は脳幹の長軸上に配列している縫線核群 raphe nuclei の1つ、上中心核 nucleus centralis superior のやや尾側に相当する(図2)。この長軸上に広がるDTF部位の吻側部を微小破壊しても、その尾側部に加えた刺激は吻側部刺激の場合と同様な効果を発現する。この成績はDTF部位が機能的に一様 homogeneous な神経構造であることを推定させる。さらに特異な刺激効果はその midline 部にのみ限局して発現したことは、DTF刺激がその部にある細胞体ばかりでなく、左右の脳幹神経構造をつなぐ交連線維 crossing fiber や通過線維 passing fiber を興奮させている可能性を考えさせ、この部には豊富な線維連絡があるという神経解剖学的成績と一致する。

この推定を検証するため二重微小電極を用いてDTF部位を破壊後に、その部にHRPを注入しBDHC法(benzidine dihydrochloride 法)により標識細胞を追跡してみた。この研究の基礎にあるのは、DTF部位を脳幹の長軸上に沿って走る線維や脳幹の左右にある神経核を結ぶ交連線維が、この部の微小破壊によって中断され、その末端からHRPを取

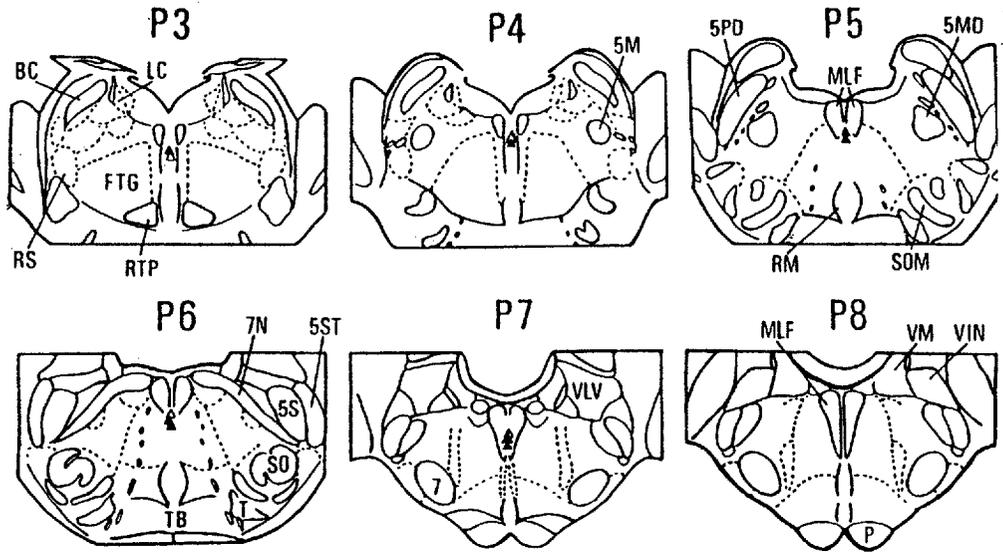


図-2 筋緊張レベルの減弱部位

それぞれの前額断面は Horsley-Clarke 軸上での DTF 部位を示す。

黒三角印は 8 頭のネコにおいて同定された DTF 部位を示す。

白三角印は 1 頭のネコにおいて同定された四ヶ所の DTF 部位を示す。

5 M: 三叉神経核, 5 MD: 三叉神経運動核, 5 PD: 三叉神経主知覚核, 5 S: 三叉神経脊髄路核, 5 ST: 三叉神経脊髄路, 7・7 N: 顔面神経核と顔面神経, BC: 結合腕, FTG: 大細胞性中心被蓋野, LC: 青斑核, MLF: 内側縦束, P: 錐体, RM: 大縫線核, RS: 赤核脊髄路, RTP: 橋網様被蓋核, SO・SOM: 上オリブ核, T・TB: 台形体核と台形体, VM・VLV・VIN: 前庭核。

り込むという考えである。DTF 部位に局所破壊像を作らず HRP を注入した対照群では、注入部より物側および尾側の脳幹およびその左右側の脳幹において HRP 取り込み細胞が極めて少ないことから、私共の仮説は成立するものと考えられる。予備実験から得られた成績を表 1 にまとめた。この表から脳幹網様体の細胞の他に青斑核 nucleus locus coeruleus や青斑下核 nucleus subcoeruleus 部位にある細胞の標識されていることがわかる³⁾。この成績はこれら標識細胞軸索の一部は DTF 部位に投射していることを考えさせ、刺激効果の少なくとも一部は青斑核・青斑下核細胞群を賦活 activate したことを推定させる。

2. DTF 部位の刺激にตอบสนองするニューロン

DTF 部位を同定後にこの部に単一刺激を加え、逆行性 antidromic および順行性 orthodromic にตอบสนองするニューロンの局在およびその特性を検索中である。現在までに DTF 部位より外側 2.0~4.5mm の範

囲において、逆行性および順行性にตอบสนองするニューロンが見出されている。この成績はこれらのニューロンの軸索が DTF 部位に投射していることを示すものである。

3. DTF 部位の刺激と筋トーン減弱効果

歩行標本を反射直立位に置き、ヒラメ筋 M. soleus、腓腹筋 M. gastrocnemius 内に埋め込んだ EMG 導出用電極を、刺激電極として用いると、各筋肉の神経終末が刺激できる。そして各筋支配のアルファ運動細胞を逆行性に発射させ同定できる。ヒラメ筋支配のアルファ運動細胞を例にとると、同定された約 80% の細胞は頻度 5~20 spikes/s の持続性発射を示した²⁾。細胞内記録を試みると、DTF 部位の刺激により発射頻度は次第に減弱し、それとともに膜電位は過分極側に 5~15 mV 傾くことが観察された。そしてこの過分極電位は刺激休止後にも持続することから、DTF 部位の刺激は単一アルファ運動細胞レベルにおいても、“plastic” な興奮性変化を

表-1

	A	B
LC	-	++
LC α	-	++
LSC	-	++
peri- α	-	+
PbM	-	+
PbL	-	+
K-F	-	+
Ldt	-	+
GCP	-	++
RPO	+++	+++
RPC	+++	+++

組織標本の検索は、DTF部位に微小破壊像を作った後にHRPを注入したA群(n=3)と、微小破壊像なしにHRPを注入したB群(n=2)について行なった。

A群におけるHRP取り込み細胞は主として橋脚側背外側被蓋領域および橋網様核にみられた。

B群におけるHRP取り込み細胞は主として橋網様核にみられた。

その取り込み細胞の相対数は+で示した。

LC:青斑核、LC α :青斑核 α 、LSC:青斑下核、Peri- α :橋網様核の背外側部でLC α の内側の領域、PbM:内側上小脚傍核、PbL:外側上小脚傍核、K-F:Kölliker-Fuse核、Ldt:背外側被蓋核、GCP:橋中心灰白質、RPO:上橋網様核、RPC:下橋網様核。

誘発できることが確認できた。そして“plastic”な変化をひきおこす神経機構として、脳幹から脊髄に下行する能動的抑制 active inhibition と、group Ia 線維を介する脊髄髄節レベルの興奮性入力⁸⁾の減少、すなわち脱促進 disfacilitation 機構の関与も明らかにされつつある⁹⁾。さらに最近の研究成績はDTF部位が、後肢伸筋および屈筋支配のアルファ運動細胞⁴⁾に対して、その興奮性全体 background excitability を低下させる方向に機能していることを推定させている。このような効果を伝達する下行路については、

いまだ確実な同定がなされていない。現在DTF部位の神経構築を考慮に入れながらその同定を試みている。

4. 中枢無傷ネコにおける自発的行動とDTF部位の刺激効果

中枢無傷ネコのDTF部位に微小刺激電極を正確に埋め込むには、いくつかの技術的制約があり、いまだ刺激部位と行動変化の間に十分な検索はなされていない。しかし、これまでの予備実験で観察されたのは次の現象である。中枢無傷ネコが自発的歩行運動をしている時にDTF部位を刺激すると歩行運動は中断する。摂食行動も同様に中断する。このような行動の中断時にネコは刺激の強さに依存して“お坐り”の姿勢をとったり“腹ばい”の姿勢をとったりする。さらにそれらの姿勢変化は刺激休止後も数分以上にわたって持続する。中枢無傷ネコで観察された姿勢変化は、除脳ネコにおいて観察されたそれといくつかの点で共通している。そのような行動の中断および持続は、すでに述べたように脳幹・脊髄の background excitability の低下に起因している可能性が考えられる。中枢無傷ネコにおいては、高次脳機能の指標となる脳波を導出記録できるので、行動変化との対応において現在脳波を解析中である。繰り返し推定してきたように、DTF部位の刺激が青斑核細胞を賦活化しているとするならば、青斑核細胞の軸索投射が最も強くとされる前頭前野 prefrontal cortex で脳波変化の誘発されることが期待される。

考 察

私共は1980年に除脳ネコ歩行標本で観察された事象に基づいて“stage setter”“stage setting”³⁾という概念を提唱した。DTF部位はstage setterの一部を構成するものであり、DTF部位の刺激で形成された脳幹・脊髄の興奮状態がstage settingされた状態である。したがってstage settingは様々な形をとり得る。一方歩行標本の中脳歩行中枢 mesencephalic locomotor region, MLR に加えた同一強度の微小電気刺激は、stage settingの状態に依存して様々な歩容 locomotor pattern を誘発する⁴⁾。換言するとstage setterは中枢神経機構の中で機能的修飾系 functional modifier として働いている可能性があ

る。このような修飾系として脳幹から下行するノルアドレナリン作動性 noradrenergic な青斑核脊髄路 coeruleospinal pathway と、セロトニン作動性 serotonergic な縫線核脊髄路 raphe-spinal pathway が注目されている。これらの下行路線維は軸索末端からノルアドレナリン、セロトニンを化学伝達体として遊離する。また伝導速度の遅い網様体脊髄路線維もその末端からノルアドレナリンを遊離する。

一方多くの実験系においてネコは重要な実験動物として用いられ貴重な基礎的資料を提供してきた。しかし青斑核のもつ機能についてみると、ラットの場合とは異なり細胞体が核内では散在性 diffuse に存在することから、この神経核を直接刺激するような実験手法を用いることはできなかった。一方青斑核細胞は軸索側枝 axon collateral を介して相互に強い反回性促進効果 recurrent facilitatory effect を及ぼすことも明らかにされている。したがって順行性 orthodromic あるいは逆行性 antidromic に、青斑核細胞の一部でも選択的 selective に賦活することが可能であれば、それは結果的にかなりの細胞数を活動させるものと考えられる。現在のところまだ推論の域を脱しないが、D T F 部位に青斑核細胞の軸索投射や網様体細胞の軸索投射が同定されていることは、この部位の微小電気刺激が青斑核細胞を順行性にまた逆行性に賦活化していることにもなる。神経解剖学的手法や電気生理学的手法を用いることによってこの可能性を検証できれば、ネコにおいて青斑核細胞群を選択的に賦活するための新しい実験手法を開発することにもなる。そしてそれは様々な行動時に青斑核が果す機能解明の手がかりを与えるであろう。

しかしながら私共の研究はそのほとんど全てが、除脳ネコを実験対象として行ってきたものである。したがって得られた成績を中枢無傷ネコにそのままあてはめることには限界がある。D T F 部位の刺激効果を後肢筋の筋トームスのみに注目してみると、それは除脳ネコにおいても無傷ネコにおいても、ほぼ等しい抑制効果をひきおこす。この成績は筋トームスの設定が脳幹・脊髄を中心とする神経機構によってなされることを示す。歩行制御や姿勢制御において筋トームスの制御は必要条件の一つであるが十分条件ではない。脳幹より上位にある中枢は目的に応じてこの必要条件を整えていることになる。この

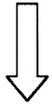
点に関して中枢無傷ネコを対象としてなされる今後の研究は、大脳皮質の関与も含めて歩行制御や姿勢制御の際に、青斑核がどのような機能を果すのかの疑問を解明するための基礎資料を提供することが期待されよう。またこのような研究は、運動の発動機構を解明するための手がかりを与えるかもしれない。

文 献

1. Amaral, D.G. and Sinnamon, H.M.: The locus coeruleus: Neurobiology of a central noradrenergic nucleus. *Progress in Neurobiol.* 9: 147-196, 1977.
2. Atsuta, Y., Sakamoto, T. and Mori, S.: Identification and discharge properties of neuronal elements constituting stretch reflex loop in the decerebrate, standing cat. (Submitted to *J. Neurophysiol.*)
3. 前田敏博、清水信夫: 青斑核 脳と神経 30(3): 235~257, 1978.
4. Mori, S., Nishimura, H., Kurakami, C., Yamamura, T. and Aoki, M.: Controlled locomotion in the mesencephalic cat: Distribution of facilitatory and inhibitory regions within pontine tegmentum. *J. Neurophysiol.* 41(6): 1580-1591, 1978.
5. Mori, S., Nishimura, H. and Aoki, M.: Brain stem activation of the spinal stepping generator. In: *The Reticular Formation Revisited*, edited by J.A. Hobson and M.A.B. Brazier. pp. 241-259, Raven Press, New York, 1980.
6. Mori, S., Kawahara, K., Sakamoto, T., Aoki, M. and Tomiyama, T.: Setting and resetting of level of postural muscle tone in decerebrate cat by stimulation of brain stem. *J. Neurophysiol.* 48(3): 737-748, 1982.
7. 太田善博、坂本尚志、森 茂美: 橋中心被蓋野背側部に投射する神経細胞のHRPによる同定 *日本生理学雑誌* 45 (12) : 716, 1983.
8. Sakamoto, T., Atsuta, Y. and Mori, S.: Long-lasting excitability changes of soleus alpha-motoneuron induced by the midpontine stimulation in the decerebrate, standing cat. (Sub-

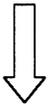
mitted to J. Neurophysiol.)

9. Sherrington, C.S.: Flexion-reflex of the limb, crossed extension-reflex, and reflex stepping and standing. J. Physiol. London 40: 28-121, 1910.
10. Shik, M.L. and Orlovsky, G.N.: Neurophysiology of locomotor mechanism. Physiol. Rev. 56(3): 465-501, 1976.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



実験動物として用いるネコの脳幹内には、主として歩行運動の発動機能を司る視床下核歩行誘発野 subthalamic locomotor region, SLR と、歩行運動中の四肢間協調を司る中脳歩行誘発野 mesencephalic locomotor region, MLR の2歩行中枢が同定されている。神経解剖学的にみて前者の歩行中枢は視床下核 nucleus subthalamicus に、後者の歩行中枢は楔状核 nucleus cuneiformis に相当する。それぞれの神経核に微小電極を刺入しその部に矩形波微小刺激を加えると、ネコは流れベルト moving treadmill 上や床上を刺激が加えられている間歩き続ける。除脳ネコの中脳歩行中枢刺激で誘発される四足歩行運動歩容は、刺激の強さや流れベルトの速度に依存して様々な形に変化するから“制御歩行 controlled locomotion と、また除脳ネコは歩行標本 locomotor preparation とも呼ばれる。