

報道関係各位

2021年 3月 1日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「小脳の二重身体表現を解明」 — 正確な身体運動を実現する二重の神経回路の形成 —

【ポイント】

- 大脳と小脳^{*1}が協調して身体の正確な運動を制御するなかで、小脳^{*1}が、大脳とは異なり、重複した2つの身体表現領野^{*2}を共に用いていることは、これまで現象としては知られていましたが、その機構と意義は不明でした。
- マウス小脳のプルキンエ細胞^{*3}を誕生日ごとに染め分けて追跡したところ、胎生期小脳のプルキンエ細胞の初期の9集団のうち1集団が前後方向に分裂して移動し、成体の小脳では前後2か所に分かれた身体表現領野を形成することが判明しました。
- 成体の小脳で前後2か所に重複した身体表現領野^{*2}は、その由来が性質を同じくするプルキンエ細胞^{*3}の1集団であるがゆえに、共有の神経回路が形成され、協調して身体の感覚運動制御に関わると考えられます。
- 今後の研究では、小脳の領野構成と神経回路形成の知見に基づいて小脳の働きが解き明かされることが期待されます。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科システム神経生理学分野のトランアン・コア大学院生、張静雲大学院生、杉原泉教授らの研究グループは、米国ジョンズホプキンス大学藤田啓史助教、国立遺伝学研究所平田たつみ教授との共同研究で、神経細胞をその誕生日ごとに標識し分ける手法を用いて、小脳の発達過程において単一の神経細胞集団が分裂し個別に移動していくことで、前後に離れて重複した身体表現領野が形成されることを明らかにしました。この研究は学術振興会の科学研究費補助金の支援のもとで行われたもので、その研究成果は、オープンアクセス国際科学誌 eNeuro 2020年11・12月号に発表されました。

【研究の背景】

箸を使うなど(図1左)意図的に体を動かすときには、私達が通常特に意識せずとも目的に適合した正確な運動が行われます。このスムーズで正確な運動の背景では、小脳と大脳とが協調して働いていることが知られています。すなわち、大脳で感覚情報を参照して形成された運動計画が小脳にも送られ、小脳ではこの運動計画と身体の感覚情報とを独自に照らし合わせて最適な調整信号が瞬時に計算され、それが内部フィードバック

信号として小脳から大脳に帰り、大脳で最終的な運動信号が作られ、脊髄を経て身体の筋肉を動かします。このような機能を果たす領域として、大脳には多段階の運動野と体性感覚野があり、小脳には身体感覚運動領野^{※2}が存在しますが、これらの脳内領域の特徴として、そこに体の姿が1体再現されるような身体に対応した地図状の身体表現^{※4}が存在します。例えば、大脳皮質の運動野や体性感覚野には、中央側に下肢、外側に頭の順で体の姿が1体再現されています。ところが小脳においては、身体感覚運動領野は、前側と後側に離れて2カ所存在し、それぞれに身体の再現があります(図1右)。運動時あるいは感覚刺激を与える前側と後側に離れて2カ所活動が上昇することからヒトでもこのことが確認されています(図1中央)。しかし、大脳には体1体分の運動野しかないのに、なぜ小脳には2カ所に重複して身体表現領野があるのか、そして、どのように働き分けているのか不明でした。そこで、小脳の形成過程に注目して、小脳の2カ所の身体表現領野がどのように形成されるのかを検討しました。

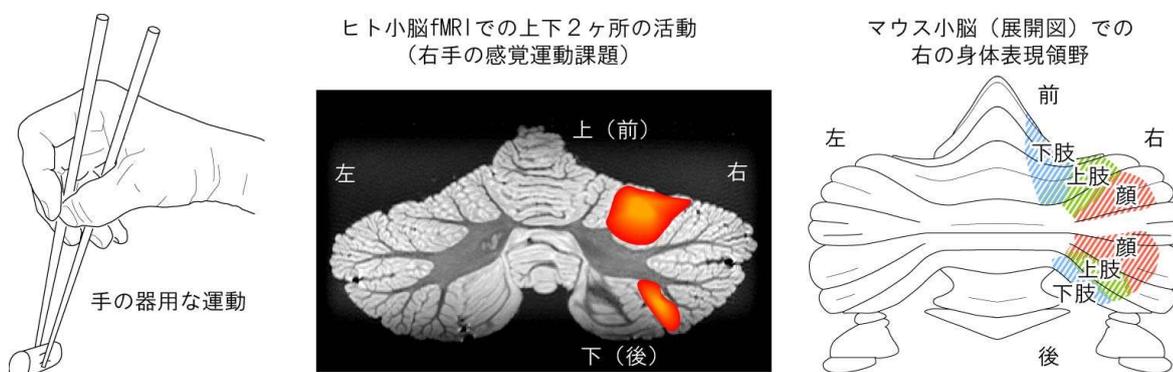


図1. 小脳では、1体の身体が再現された身体感覚運動領野が前後2カ所に重複して存在します。例えば、箸を使う場合のように(左)、感覚情報に合わせて細かく運動を制御する場合に小脳の運動調節機能が大きく関与します。体の運動時や感覚刺激時に特に活動する小脳の身体表現領野は前後(ヒトでは上下)に2カ所重複して存在することが、動物実験やヒトでのfMRIを用いた画像解析実験から知られています(中)。それぞれの領域に、身体の各部位に対応した地図状の身体表現が存在すること(右)も知られています。

【研究成果の概要】

研究グループは、小脳発生において、小脳の主要な細胞であるプルキンエ細胞が複数の集団を作り様々に移動することで成体小脳を形作っていく過程に注目しました。プルキンエ細胞が誕生し終わってから2日後とされるマウスの胎生期14.5日齢とそれ以降において、小脳のプルキンエ細胞を分子発現パタンの違いから異なる集団に区別する手法を確立し、立体的位置関係を調べました。異なる集団はそれぞれ集合して集団(クラスター)を作り、発達途中の小脳全体を立体的な区画に分けていることが明らかになりました。集団(区画)数は胎生期14.5日齢では9個ですが、日齢が増えるごとに増えて17.5日齢では37個になりました。これは、個々の集団が、分裂・分離・移動・分子発現パタンの変化を起こしながら分化していくためと考えられました。そこで、

その過程でのプルキンエ細胞集団を正確に追跡するため、プルキンエ細胞を誕生日ごとに標識し分ける方法を導入しました。その結果、小脳の個々の区画を形成するプルキンエ細胞集団は、特定の誕生日から生まれる細胞で作られていることが判明しました。そこで、プルキンエ細胞を誕生日ごとに標識した上で、小脳の区画構築を観察し、胎仔期 14.5 日齢での 9 個の集団(区画)が、それぞれどのように、分裂・分離・移動して 17.5 日齢で 37 個の集団(区画)になるか、さらに、成体において、小脳のどの領域になるかを解析しました。9 個の集団すべての分化の様子が判明する中で、そのうち1つの集団は、前後に分裂して離れて移動していくことが判明しました(図2)。さらに、研究グループでかねてから解明していたマウス成体の小脳の各部位を細かく同定することのできる分子発現のパタンの地図と照らし合わせた結果、マウス成体では、このプルキンエ細胞集団は、小脳前後の身体表現領野に該当する領域に分布することが判明しました。

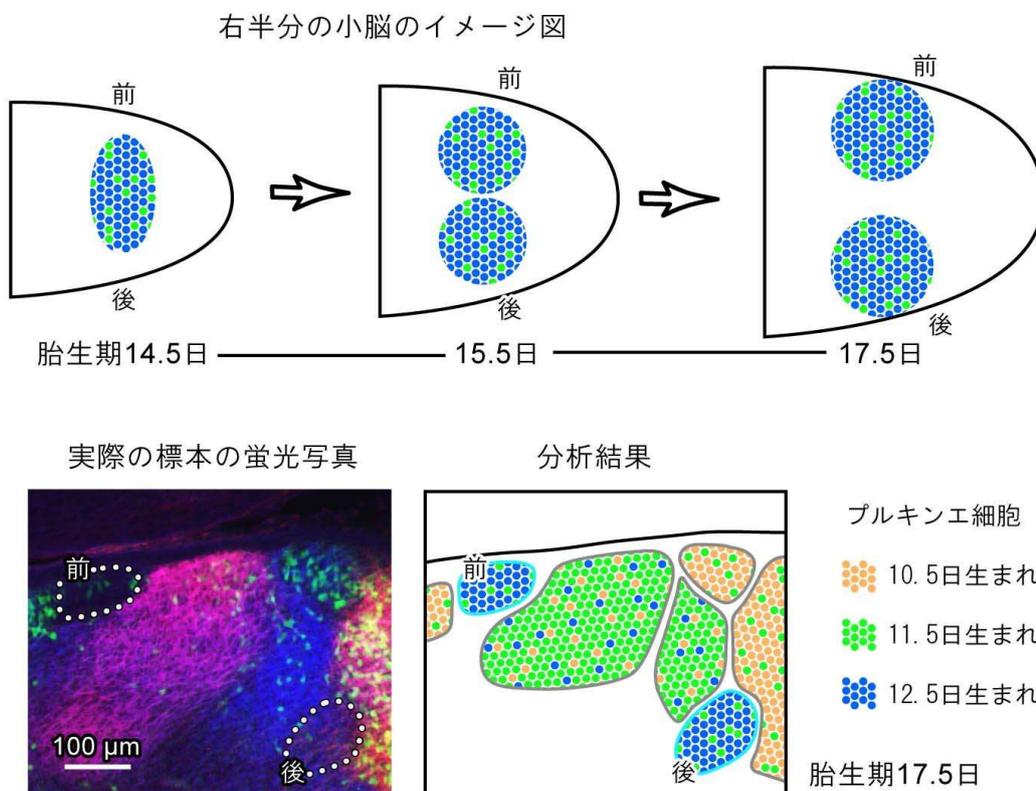


図2. 身体表現領野を形成するプルキンエ細胞集団の分裂と移動

この研究においては、マウス胎仔において、胎生 14.5 日以降、プルキンエ細胞集団の構築の形態的变化を追跡しました。ほとんど 12.5 日生まれのプルキンエ細胞からなる集団は前後方向に分裂して移動していくことが判明しました(上のイメージ図)。この集団は、成体において前後に二重に存在する身体表現領野を形成することが判明しました。下段では、実際のマウス小脳切片での蛍光写真(左)とその撮影部分におけるプルキンエ細胞集団判別の分析結果(右)の1例を示しています。ほとんど 12.5 日生まれのプルキンエ細胞からなる前と後の 2 集団(下左の蛍光写真では点線内の暗く見える部分)が上のイメージで示しているものに相当します。

【研究成果の意義】

本研究の結果、小脳の特異な機能構築が明確に示されました。従来は信号の観察や神経の投射の観察から推定されていたに過ぎない小脳の2カ所の身体表現領野が、特定のプルキンエ細胞集団の存在領域として前後に離れた2カ所がマウス小脳で同定されました。しかも、その両者が同様の機能を持つ身体表現領野となる原因は、その由来が共通する1つのプルキンエ細胞集団であることであるということが突き止められました。そのためにその集団に属していたプルキンエ細胞は似たような遺伝子発現の性質を持つために同じ神経投射パターンを受け入れ、また、同じ標的に投射するというので、同様の機能を持っていると考えられます。これらの性質は、研究グループの過去の研究で実際に示されており^{※5}、霊長類にも共通することがわかっています。また、本研究の結果、脳のダイナミックな形成過程がより詳しく示されました。個々の神経細胞が多彩な移動を行うことはこれまで知られていましたが、神経細胞の集団が分裂したり、集団で移動したりすることは今回新たに確認されました。これらの成果は、「脳を知る」ことに大きく貢献します。今後の研究では、今回明らかになったような小脳の領野構成と神経回路形成の知見に基づいて小脳の二重の身体表現領野による運動制御の働き、あるいはそれ以外の小脳の働きが解き明かされることが期待されます。また、自閉スペクトラム症^{※6}を初めとして、小脳の何らかの発達過程での異常が関係することが示唆されている神経発達障害の病態の理解や治療開発に貢献する可能性があります。また、脳の特定部位からの電気信号の観察や電気刺激によって傷害された神経機能を助けるヒト-機械インターフェースの開発に貢献する可能性があります。

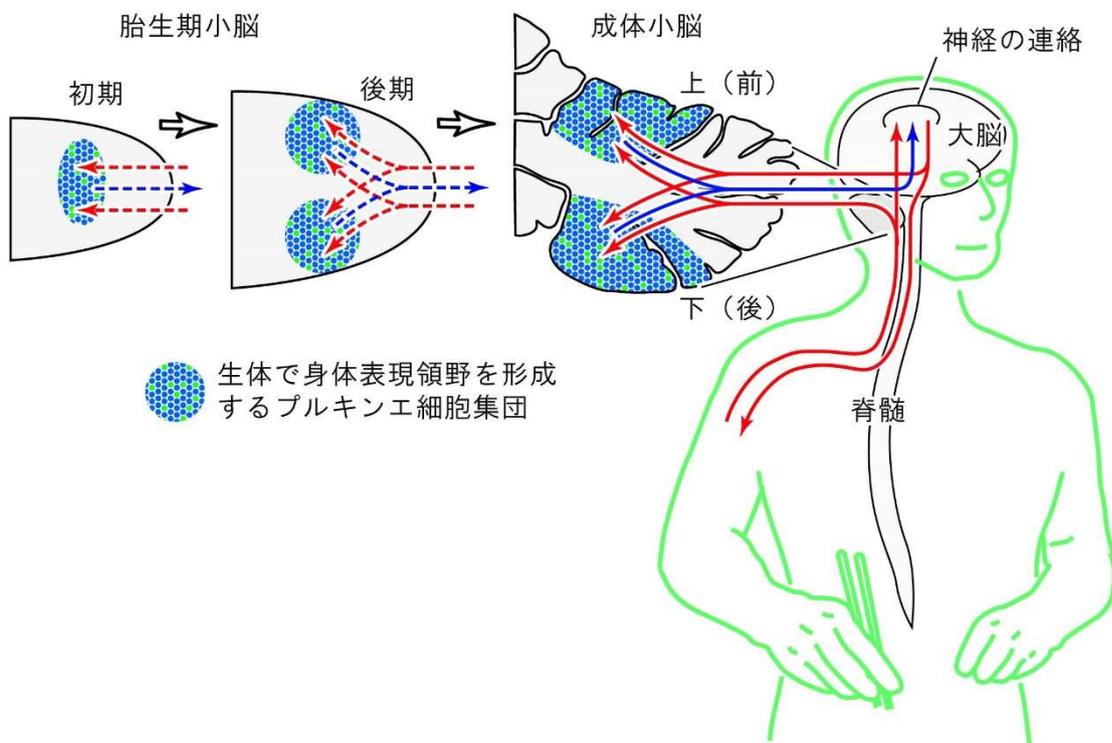


図3. 小脳(右側の小脳を示しています。)で前と後に二重に存在する身体表現領野の動作メカニズムの模式。成体の小脳では、大腦からの運動命令信号と身体からの感覚信号を伝える神経は、それぞれ、枝分か

れする神経を通して、前と後ろの身体表現領野に連絡していることが、研究グループのこれまでの研究で明らかになっていました(右)。今回の研究により、2つの領域は1つのプルキンエ細胞集団に由来することが明らかになりました。この1つの集団に対して神経の連絡が形成されます(左)。集団の分裂に際して、神経の連絡が保たれたまま分裂することにより(中央)、成体に見られる枝分かれした神経の連絡が形成されると考えられます。このような神経の連絡パタンのため、小脳の前と後ろの二重の身体表現領野は、常に協調的に働き、箸を使うような器用な運動を制御していると考えられます。

【用語解説】

※¹ 小脳

脳は、外観から大脳、小脳、脳幹の3部分に大まかに区別される。小脳は後方に位置する部分で、大きさは大脳の約1/10と小さい。大脳や脳幹のさまざまな働きに対してそれが目的にあつてうまくいくように調節をする働きがある。特に、脳幹が中枢となる自律神経機能や反射運動、大脳が中枢となる意図的な運動に関して制御・調節機能がある。最近は大脳の認知機能に対する調節も注目されている。小脳の内部は、その大部分を占め、プルキンエ細胞を含む多数の神経細胞の存在する小脳皮質、深部にある小脳核、そして神経線維の通る小脳白質に区別される。

※² (小脳の)身体表現領野または身体感覚運動領野

成体の小脳は、多くの領域に区分され、それぞれ運動制御を始めとして異なる心身の制御・適応機能に関わる。ただし、正確な領域の区分はほとんど未確定である。多くの領域の中で、身体表現領野または身体感覚運動領野は図1右で示しているように、中央と外側の中間的な部分の前と後に二重に存在する。この領域は、脊髄から感覚情報が入力し、大脳からは運動情報が入力し、出力は大脳運動野に帰って行くという神経の連絡が作られている。

※³ プルキンエ細胞

19世紀のチェコの解剖学者プルキンエによって、脳内の神経細胞としては初めて発見されて名付けられた神経細胞。小脳皮質内で表面から0.3 mmほどの深さのところ、一層に小石を敷き詰めたように規則的に並んで存在する大型の神経細胞で、小脳皮質の出力を担っている。入力を受ける突起を棕櫚の葉の様に薄く広く広げ、ここに無数の直行する神経線維から、大脳や感覚の信号を伝える入力を受けて、どのような出力を出すべきかの計算を行っている。

※⁴ 地図状の身体表現

「体部位局在」とも呼ばれる。大脳皮質の運動野、及びそれと隣接する体性感覚野において、カナダの脳外科医ペンフィールドによる手術中の刺激実験で証明された。内側(中央寄り)に下肢、外側(側面側)に顔と頭、その間に上肢というほぼ一列に並んだ地図上の機能局在が存在する。小脳では、前側の身体感覚運動領野

では前から後に向かって下肢、上肢、頭、後側の身体感覚運動領野では後から前に向かって、下肢、上肢、頭、という地図上の身体表現が形成されている。

※⁵ Luo Y, Patel RP, Sarpong GA, Sasamura K, Sugihara I. Single axonal morphology and termination to cerebellar aldolase C stripes characterize distinct spinocerebellar projection systems originating from the thoracic spinal cord in the mouse. *J Comp Neurol* 526(4), 681–706, 2018. doi: 10.1002/cne.24360.

※⁶ 自閉スペクトラム症(自閉症スペクトラム障害)

対人関係が苦手など、幾つかの行動上の特徴のある神経発達障害の 1 つで、1%ほどの頻度があるといわれている。様々な遺伝的・環境的な要因が発症に関係していると考えられる。小脳の異常は強いリスクファクターとして知られている。また、マウスの実験では、小脳の活動を操作することで自閉スペクトラム症の症状を生じさせたり寛解させたりできることが近年報告されている。

【論文情報】

掲載誌: eNeuro 7(6), 2020

論文タイトル: Common origin of the cerebellar dual somatotopic areas revealed by tracing embryonic Purkinje cell clusters with birthdate tagging.

【研究者プロフィール】

杉原 泉(スギハラ イズミ) Izumi Sugihara

東京医科歯科大学 医歯学総合研究科

システム神経生理学分野 教授

・研究領域

神経科学、小脳



Tran-Anh Khoa (トランアン・コア)

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

システム神経生理学分野 大学院生

・研究領域

神経科学



張 静雲 (チョウ セイウン) Zhang Jingyun
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
システム神経生理学分野 大学院生

・研究領域
神経科学



Nguyen-Minh Viet Tuan (グエンミン ヴィエト トウアン)
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
システム神経生理学分野 大学院生

・研究領域
神経科学



藤田 啓史 (フジタ ヒロフミ) Hirofumi Fujita
ジョンズホプキンス大学医学部
耳鼻咽喉科学分野 助教

・研究領域
神経科学、小脳

平田 たつみ (ヒラタ タツミ) Tatsumi Hirata
国立遺伝学研究所 脳機能研究部門 教授

・研究領域
神経発生学



【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科
システム神経生理学分野 氏名 杉原 泉 (スギハラ イズミ)
TEL: 03-5803-5152 FAX: 03-5803-5155
E-mail: isugihara.phy1@tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45
TEL: 03-5803-5011 FAX: 03-5803-0272
E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp