



Title	咬筋紡錘の固有感覚が入力する顆粒性島皮質からの下行路の神経回路構築
Author(s)	池之上, 悦子
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/72260
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

学位論文

咬筋筋紡錘の固有感覚が入力する顆粒性島皮質からの下行路の神経回路構築

大阪大学大学院歯学研究科

口腔科学専攻

高次脳口腔機能学

池之上 悦子

[要旨]

我々が行っている運動は、固有感覚情報の影響を受けている。しかし、この固有感覚情報の運動への関与に、脳内のどのような神経回路が関わっているのかは十分には分かっていない。私が所属する研究室ではこれまでに、閉口筋筋紡錘に生ずる固有感覚が、三叉神経中脳路核 (Me5) ニューロンによって三叉神経上核 (Su5) へ伝達された後、視床後内側腹側核の尾腹内側部 (VPMcvm) へと伝達され、最終的に、二次体性感覚野の最吻側部に接してその吻腹側に位置する顆粒性島皮質の背側部 (dGIRvs2) へと伝達されることを解明している。そこで本研究では、dGIRvs2 に至った閉口筋筋紡錘固有感覚が、顎運動のために、dGIRvs2 からさらに脳内のどの部位に伝達されるのかを解明することを目的とした。順行性神経トレーサーである biotinylated dextranamine (BDA) を dGIRvs2 に注入し、BDA 標識された軸索終末の脳内分布様態を調べた。その結果、標識軸索終末は、下位脳幹では、三叉神経運動核 (Mo5) に直接投射する運動前ニューロンを含んでいる Su5、三叉神経吻側亜核背内側部、その内側に接した外側網様核に分布していた。Me5 内や Mo5 内には認められなかった。また視床では、VPMcvm 内およびその周囲に認められた。本研究結果は、(1) 閉口筋筋紡錘の固有感覚が入力する dGIRvs2 からの下行路によって、閉口筋筋紡錘の固有感覚によって惹起される顎反射が直接的に影響を受けること、(2) dGIRvs2 から Su5 や VPMcvm に至る下行路が dGIRvs2 に至る感覚の上行路のフィードバック回路となり、dGIRvs2 に至る閉口筋筋紡錘の固有感覚が調節されていること、(3) (2) の機構によって (1) の下行路による顎反射への直接的な影響が更に調整されていること、が高い可能性で起きうることを示唆している。

[略語一覧]

3 : oculomotor nucleus、動眼神経核

5C : trigeminal caudal subnucleus、三叉神経尾側亜核

5Idm : dorsomedial part of trigeminal interpolar subnucleus、三叉神経中間亜核背内側部

5Ivl : ventrolateral part of trigeminal interpolar subnucleus、三叉神経中間亜核腹外側部

5Odm : dorsomedial part of trigeminal oral subnucleus、三叉神経吻側亜核背内側部

5Ovl : ventrolateral part of trigeminal oral subnucleus、三叉神経吻側亜核腹外側部

7 : facial nucleus、顔面神経核

12 : hypoglossal nucleus、舌下神経核

AI : agranular insular cortex、無顆粒性島皮質

BDA : biotinylated dextranamine、ビオチン化デキストランアミン

Cl : claustrum、前障

CL : central lateral thalamic nucleus、視床外側中心核

cp : cerebral peduncle、大脳脚

Cu : cuneate nucleus、楔状束核

dGlrvs2 : dorsal part of GI rostroventrally adjacent to the rostralmost part of S2、二次体性感覚

野最吻側部に接してその吻腹側に位置する顆粒性島皮質背側部

DI : dysgranular insular cortex、不全顆粒性島皮質

ECu : external cuneate nucleus、外側楔状束核

fr : fasciculus retroflexus、反屈束

GI : granular insular cortex、顆粒性島皮質

GiA : alpha part of gigantocellular reticular nucleus、大細胞性網様核 α 部

Gr : gracile nucleus、薄束核

Ins : insular cortex、島皮質

IO : inferior olive、下オリーブ核

IP : interpeduncular nucleus、脚間核

JCMS : jaw-closing muscle spindle、閉口筋紡錘

KF : Kölliker-Fuse nucleus、ケリカー布施核

lfp : longitudinal fasciculus of the pons、橋縦束

LHb : lateral habenula、外側手綱核

MD : mediodorsal thalamic nucleus、視床背内側核

Me5 : trigeminal mesencephalic nucleus、三叉神経中脳路核

MG : medial geniculate nucleus、内側膝状核

ml : medial lemniscus、内側毛帯

Mo5 : trigeminal motor nucleus、三叉神経運動核

OPC : oval paracentral thalamic nucleus、

PAG : periaqueductal gray、中脳水道周囲灰白質

PB : parabrachial nucleus、結合腕傍核

PhB : phosphate buffer、リン酸緩衝液

PhBS : phosphate-buffered saline、リン酸緩衝食塩水

PC : paracentral thalamic nucleus、視床中心傍核

PF : parafascicular thalamic nucleus、視床束傍核

Pn : pontine nuclei、橋核

Po : posterior thalamic nucleus、視床後核群

Pr5 : trigeminal principal nucleus、三叉神経主感覚核

Py : pyramidal tract、錐体

R : red nucleus、赤核

RF : rhinal fissure、嗅腦溝

RMg : raphe magnus nucleus、大縫線核

ROb : raphe obscurus nucleus、不確縫線核

RPa : raphe pallidus nucleus、淡蒼縫線核

Rt : reticular thalamic nucleus、視床網樣核

S1 : primary somatosensory cortex、一次体性感覚野

S2 : secondary somatosensory cortex、二次体性感覚野

SC : superior colliculus、上丘

scp : superior cerebellar peduncle、上小脳脚

SN : substantia nigra、黒質

Sol : nucleus of the solitary tract、孤束核

sp5 : spinal trigeminal tract、三叉神経脊髓路

Su5 : supratrigeminal nucleus、三叉神経上核

Ve : vestibular nucleus、前庭神経核

VM : ventromedial thalamic nucleus、視床内側腹側核

VPL : ventral posterolateral thalamic nucleus、視床後外側腹側核

VPM : ventral posteromedial thalamic nucleus、視床後内側腹側核

VPMcvm : caudo-ventromedial edge of the VPM、視床後内側腹側核尾腹内側部

VPPC : parvicellular part of the ventral posterior thalamic nucleus、視床後腹側核小細胞部

[緒言]

筋に生ずる固有感覚情報は、下位脳幹や脊髄レベルに反射弓が存在する運動反射に関わっている。頭部の筋の中では閉口筋に最も多くの筋紡錘が含まれており (Dubner et al., 1978)、閉口筋筋紡錘に生ずる固有感覚は、一次求心性ニューロンであるがその細胞体が脳内の三叉神経中脳路に存在する三叉神経中脳路核 (Me5) ニューロンによって、同側の三叉神経運動核 (Mo5) に伝達され、単シナプス性の閉口反射 (下顎張反射) を惹起させる (Fujio et al., 2016; 総説は Dubner et al., 1978; Taylor, 1990)。一方、Mo5 に投射する運動前ニューロンが、三叉神経上核 (Su5) や三叉神経吻側亜核背内側部 (5Odm)、その内側に接した外側網様体に存在している (Li et al., 1995)。閉口筋筋紡錘の固有感覚を伝達する Me5 ニューロンは、これらの運動前ニューロンの存在部位にも投射し、顎反射を間接的に惹起または調節している (Goldberg and Nakamura, 1968; Kidokoro et al., 1968; Ohta and Moriyama, 1986; Shigenaga et al., 1988, 1990; Luo et al., 1995, 2001)。

この筋紡錘に生ずる固有感覚情報は、上記の反射のみではなく、上位脳に伝達されて顎運動制御を含む高次脳機能に関与すると考えられているが、脳内のどの部位にどのような回路で伝達されて、どのような高次脳機能に関与するのかは全く不明であった。そこで私が所属する研究室では最近、閉口筋筋紡錘に生ずる固有感覚が、Me5 ニューロンによって Su5 へ伝達された後、視床後内側腹側核の尾腹内側部 (VPMcvm) へと伝達され、更に、二次体性感覚野の最吻側部に接してその吻腹側に位置する顆粒性島皮質の背側部 (dGIRvs2) に伝達されることを解明した (Fujio et al., 2016; Sato et al., 2017; Yoshida et al., 2017)。

ラットの島皮質に電気刺激 (頻度刺激) を与えるとリズムカルな顎運動が誘発されること (Zhang and Sasamoto, 1990; Satoh et al., 2007; Maeda et al., 2014) は、dGIRvs2 から Mo5 内の運動ニューロンまたは運動前ニューロンに至る経路が存在する可能性を示唆している。また、大脳皮質の聴覚野、視覚野、体性感覚野は、これらの皮質領野に感覚情報を伝達している上行

路の中継部位に向かう下行性の投射を持ち、フィードバック回路を形成している (Diamond et al., 1969; Cole and Gordon, 1992; Malmierca and Nuñez, 1998, 2004; Haque et al., 2012; Tomita et al., 2012; 総説は Deschênes et al., 1998; Nuñez and Malmierca, 2007) 。 よって、dGlr2 も VPMcvm と Su5 に至るフィードバック回路を形成している可能性が考えられる。このようなフィードバック回路が存在するならば、閉口筋紡錘感覚によって惹起される顎運動は、dGlr2 から VPMcvm と Su5 に至るフィードバック回路によって修飾を受け得ることになる。

以上より、本研究では、dGlr2 に至った固有感覚情報が下位脳幹や視床を含む上位脳のどの部位に伝達されるかを調べることを目的とした。その成就のため、ラットを用い、dGlr2 に順行性の神経回路トレーサーを注入し、標識される軸索終末の脳内分布様態を検索した。

[方法]

動物とトレーサー注入

体重 250～310g の Wistar 系雄性ラットを 11 匹用いた。実験は、大阪大学大学院歯学研究科実験動物取り扱い指針とアメリカ合衆国の NIH のガイドラインに則り行った。使用する動物は最小限になるように努めた。全動物の麻酔は sodium pentobarbital (55 mg/kg) を腹腔内に投与し、実験中は、眼球の自発運動や角膜反射が起きない麻酔深度を維持するため、必要に応じて sodium pentobarbital (10 mg/kg) を追加投与した。右側の咬筋を被っている皮膚に局所麻酔薬である lidocaine を投与した後、切開し、咬筋内で咬筋神経を剖出した。その咬筋神経に電気刺激用双極性フック電極を装着した後、動物を脳定位固定装置に固定した。加熱パッドを用い、ラットの直腸温を 36°C～38°C に維持した。心電図を連続的にモニターした。神経トレーサーの注入はすべて左側の脳に行った。神経トレーサーの定位注入と脳部位の細胞構築学的同定では、Paxinos and Watson の脳アトラス (1998, 2014) を参照した。

Sato et al. の論文 (2017) に記載されているように、左側 dGIRvs2 の背側に位置する頭頂部の皮膚に lidocaine を投与した後、切開し、頭頂骨の一部を露出した。歯科用ドリルで頭頂骨を開窓し、その深部の脳硬膜を露出した。硬膜に小さな切開を入れ、順行性トレーサーである biotinylated dextranamine (BDA, 10,000 MW, Molecular Probes, Eugene, OR) 4% を溶解した生理食塩水を封入したガラス管微小電極を、dGIRvs2 の背側の一次体性感覚野 (S1) から垂直に、dGIRvs2 に達するように刺入した。以前の研究 (Sato et al., 2017) では、dGIRvs2 の中心部の IV 層の位置は、ブレグマから吻側に 0.88 mm、腹側に 5.40 mm、外側に 5.90 mm であった。以前の研究 (Sato et al., 2017) で用いた電気生理学的な判断基準に従い、咬筋神経の電気刺激に対する応答および開口運動 (閉口筋の伸張) 時の応答を調べることで注入目標部 (dGIRvs2) の位置を決定した。開口運動は、プラスチック棒を手にとって口腔内に挿入し、これを使って、数秒間下顎を下制した。ガラス管微小電極から記録した電位波形は、増幅してから 300 Hz–3

kHz のフィルターを通した後、領域電位は 20 kHz 、ユニット電位は 10 kHz の標本抽出率でコンピュータに保存した。その後、電気生理学的に決定された注入目標部位 (dGIrvs2) に、 $2\mu A$ の+電流を 5 分間から 7 分間通電して、電気泳動にて BDA を微量注入した。BDA の注入後、刺激電極を咬筋神経から外し、皮膚の全ての切開部を縫合した。鎮痛薬 (flurbiprofen axetil, 3.3 mg/kg) と抗生物質 (cefotiam hydrochloride, 66 mg/kg) を腹腔内投与し、麻酔から回復させ、動物ケージに戻した。注入後の生存期間中、ラットの一般的な行動、体重、および出血や炎症などの術後合併症の有無をチェックした。

切片の作成と観察

トレーサー注入の 6 日～7 日後に sodium pentobarbital (100 mg/kg) を腹腔内投与して深麻酔し、開胸後、上行大動脈から 0.02 M リン酸緩衝食塩水 (PBS, pH 7.4) 100 ml、4% パラホルムアルデヒドを含む 0.1 M リン酸緩衝液 (PB, pH 7.4) 300 ml、10% シュクロースを含む 0.02% PB (pH 7.4) 100 ml を順次灌流した。灌流固定後に全脳を摘出し、25% シュクロースを含む 0.02 M PB (pH 7.4, 4° C) に 2 日間から 3 日間浸漬した。脳を凍結させ、ミクロトームを用いて厚さ 60 μm の連続冠状断切片を作成した。切片は連続性を保って 3 セットに分けた。注入した BDA を可視化するため、Sato et al.の論文 (2017) で記述されている様に、全ての切片を 0.02 M PBS (pH 7.4) で洗浄後、0.01% 過酸化水素と 0.75% トライトン X-100 を含んだ 0.02 M PBS (pH 7.4) に浸漬した。切片を 100 倍希釈の ABC を含む 0.02 M PBS (pH 7.4) に浸漬した後、0.04% diaminobenzodine、0.006% 過酸化水素と 0.08% 硫酸ニッケルアンモニウムを含む 0.1 M PB (pH 7.4) で反応した。反応が終了した切片をゼラチンで被覆したスライドガラスに貼り付け乾燥させた。このうちの 1 セットは、チオニンまたはニュートラルレッドを用いて対比染色した。その後、全ての切片は濃度が異なる複数のアルコールにて脱水後、キシレンにて透徹し、カバーガラスをかけた。

データ分析

dGlrvs2 の中およびその周囲から記録された領域電位をコンピューターに保存し、PowerLab 8/30 (ADInstruments, Sydney, Australia) を用いてオフライン解析を行った。咬筋神経に与えた連続した 6 回から 9 回の電気刺激に対する応答を、各記録部位毎に平均した。光学顕微鏡に接続した camera lucida (描画装置) を使用して、脳構造、BDA 注入部位、BDA 標識軸索および軸索終末を描いた。切片の顕微鏡写真は、光学顕微鏡に接続されたデジタルカメラ (Pixera Pro 150ES, CA, USA) を用いて撮影した。全ての顕微鏡写真は、画像のコントラストを調整しながら Photoshop CS2 (Adobe Systems, CA, USA) を用いて処理した。

[結果]

BDA の注入部位

順行性トレーサーである BDA の dGIrvs2 への注入に際しては、Sato et al. の論文 (2017) と同様に、注入と反対側の咬筋神経の電気刺激で最も大きな誘発電位が記録でき (図 1A)、持続的な受動的開口中に大きなユニット電位が記録される (図 1B) 部位を dGIrvs2 とした。case R407 では、図 1A において矢頭で示されているのは筋電図からの応答であり、dGIrvs2 からの応答による潜時は 6 msec であった。11 匹のラットで、このようにして得られた記録部位へ BDA を微量注入した。注入部位の正確な位置は、対比染色した切片上で組織学的に確認した。その結果、11 匹のラット全てで、注入部位は dGIrvs2 の少なくとも一部を含んでいたが、3 例 (case R407、R608、R622) は dGIrvs2 にほぼ限局していた (図 1C-F, H-J)。case R407 の注入部位が、3 例中、dGIrvs2 に最も限局していたが、わずかに顆粒性島皮質 (GI) 腹側部に広がっていた (図 1C-F)。GI の主に IV 層、V 層および VI 層外側部をおおっていた。しかし、腹側の不全顆粒性島皮質や尾背側の S2、背側の S1 には広がっていなかった (図 1C-F, H)。

下位脳幹に認められた順行性標識軸索

case R407 と R608、R622 では、順行性に BDA で標識された軸索および終末の下位脳幹内で分布様態は非常に類似していた。代表例 case R407 では、下位脳幹の吻側に位置する中脳では (図 2A)、BDA 注入部位と同側性に、多数の標識軸索が大腦脚に、中程度の数の標識軸索が上丘の腹外側にある外側被蓋野に認められた。さらに、少数の標識軸索終末が、注入部位と同側の黒質および中脳水道周囲灰白質に見られた。しかし、Me5 の吻側レベルや中間レベル内には軸索は標識されなかった。

橋では (図 2B-E)、標識軸索線維は、注入部位と同側性に、橋縦束から錐体路の中を下行した。橋の吻側レベルでは、注入部位と同側性に、多数の標識軸索終末が橋核に、中程度の数の

標識軸索終末が結合腕傍核背側部に認められた (図 2B)。かなり多い標識軸索終末が注入部位と反対側の Su5 内の、特にその外側部に認められた (図 2C, D, 3)。注入部位に対しほぼ反対側性に、三叉神経主感覚核 (Pr5) 吻背内側部にも見られた (図 2C, D)。しかし、Mo5 と Me5 尾側レベルには標識軸索は認められなかった (図 2B-D)。橋の尾側レベルでは、かなり多い標識軸索終末が、注入部位とほぼ反対側性に、三叉神経吻側亜核背内側部 (5Odm) (図 2E) と 5Odm に隣接した外側網様体背外側部に見られた。多数の標識軸索終末が、両側性だが対側優位に、孤束核 (Sol) 最吻側部の特にその外側部に密に認められた (図 2E)。興味深いことには、多数の標識軸索線維が、注入部位と同側の錐体路から出て、大縫線核を含む吻側延髄の腹内側部の中を通り、さらに外側に出て、反対側の Su5、Pr5 または 5Odm に向かって進んだ (図 2D, E)。しかし、延髄の吻側レベルの腹内側部には、標識軸索終末は認められなかった。

延髄では (図 2F-I)、標識された多くの軸索線維が注入部位と同側の錐体路をさらに下行した。中程度の数の標識軸索終末が、注入部位に対してほぼ反対側性に Sol の特にその吻外側部に見られた (図 2F) が、中央レベルから尾側レベルにかけての Sol には標識軸索終末は見られなかった (図 2G-I)。少数の軸索終末は、注入部位と反対側の三叉神経中間亜核背内側部 (5Idm) の内側部と 5Idm に隣接する外側網様体背外側部にも認められた (図 2F)。三叉神経尾側亜核 (5C) では、注入部位と反対側性に、多くの標識軸索終末が主に 5C の吻側レベルの表層の背内側部に見られたが (図 2G, H)、5C の尾側レベルではわずかしは見られなかった (図 2I)。5C の最尾側レベルでは、多数の標識軸索線維が注入部位と同側の錐体路から伸び出て、錐体交叉内に認められた (図 2I)。これらの一部は、注入部位と反対側の 5C 背内側部に向かってわずかに走行し、その多くは上部頸部レベルで、主に尾背側方向に進んで中心管の背側に位置する反対側の錐体路に進入した (図 2 には非表示)。標識軸索は、外側楔状束核、楔状束核、薄束核には認められなかった (図 2F-I)。

視床に認められた順行性標識軸索

上記した 3 例 (case R407, R608, R622) において、BDA で順行性に標識された軸索線維および終末の視床内での分布パターンは類似していた。代表例 case R407 では、視床には、BDA 注入部位と同側のみに軸索線維および終末が標識された (図 4)。最も多くの標識軸索終末が見られたのは VPMcvm であった (図 4B、D)。VPMcvm に隣接している後内側腹側核の主部 (core VPM) の内側部 (図 4A)、後核群 (Po) 腹内側部 (図 4A-C) および後腹側核小細胞部 (VPPC) (図 4B) に中程度の数の標識軸索終末が見られた。また、oval paracentral thalamic nucleus (図 4A)、網様核 (Rt) 腹内側部 (図 4 には非表示)、Po 三角部 (図 4 には非表示) にも中程度の数の標識軸索終末が見られた。少数の標識軸索終末が中心傍核 (PC)、内側腹側核 (VM) や束傍核 (PF) に認められた (図 4A-C)。

以上のうち、主要な結果を図 5 の模式図に記した。

[考察]

橋延髄には、閉口筋筋紡錘感覚を伝達する Me5 ニューロンの直接投射を受け、かつ、Mo5 に投射する運動前ニューロンを含む複数の領域 (Su5 を含む) が存在する (Li et al., 1995; Luo et al., 1995, 2001)。本研究によって、閉口筋筋紡錘に生ずる固有感覚が入力する大脳皮質の dGlr2 が、これらの領域に下行投射することが明らかになった。この結果は、dGlr2 に到達した閉口筋筋紡錘の固有感覚が、末梢性の閉口筋筋紡錘の固有感覚によって誘発される反射性顎運動に対して、中枢性の影響を直接与え得ることを示唆している (図 5 の模式図参照)。また本研究によって、dGlr2 からの下行投射は、閉口筋筋紡錘の固有感覚が上行して dGlr2 に至るまでの中継部位である VPMcvm と Su5 (Fujio et al., 2016; Sato et al., 2017; Yoshida et al., 2017) に終止することが明らかになった。この結果は、大脳皮質に伝達される筋の深部感覚 (固有感覚) が、上行路の中継部位 (視床にある三次ニューロンだけでなく、橋、延髄、脊髄にある二次ニューロンをも含む) に対してフィードバック回路を形成している可能性を示す初めての証拠となった。以上より本研究は、閉口筋筋紡錘の固有感覚で惹起される顎反射を含む顎運動が、dGlr2 から三叉神経運動前ニューロンへの直接投射や、dGlr2 に至る閉口筋筋紡錘固有感覚の上行路に対する dGlr2 から VPMcvm および Su5 へのフィードバック回路の影響を受け得ることを示唆している。

Me5 と Mo5 には達せず、Mo5 に投射する運動前ニューロンに達する下行投射

dGlr2 は、Su5 だけでなく、Pr5 背内側部と、5Odm、5Odm の内側に位置する外側網様体および 5Idm の内側に位置する外側網様体に投射した。これらの部位は全て、筋紡錘感覚を伝達する Me5 ニューロンの直接投射を受け (Luo et al., 1995, 2001)、さらに、Mo5 に投射する運動前ニューロンを含むことが知られている (Li et al., 1995; Kolta, 1997; Kolta et al., 2000; Nakamura et al., 2008; Chang et al., 2009; Yoshida et al., 2009; Nonaka et al., 2012)。dGlr2 が

直接には Me5 に投射しなかったことも重要である。これは、不全顆粒性島皮質や無顆粒性島皮質（すなわち GI ではない島皮質）のニューロンが、Me5 ニューロンの細胞体に投射することを示した以前の研究結果（Iida et al., 2010）とは対照的だからである。さらに dGIrvs2 は、三叉神経運動ニューロン（開口筋および閉口筋運動ニューロン）を含む Mo5 に直接投射しなかった。この結果は、大脳皮質から下位脳幹に存在する脳神経運動核（Mo5 を含む）への直接投射は、ヒトとサル（Rossi and Brodal, 1956; Walberg, 1957; Kuypers, 1958; Mizuno et al., 1968; Wold and Brodal, 1973; Takada et al., 1999; Hatanaka et al., 2005）ばかりでなくラット（Valverde, 1962; Zhang and Sasamoto, 1990）でも認められていないので納得できる。ラットでは、大脳皮質の運動領野と体性感覚領野は、Mo5 に直接投射している運動前ニューロンが位置する橋延髄の領域（Su5 を含む）に直接に投射することが知られている（Chang et al., 2009; Yoshida et al., 2009）。これらのデータは、閉口筋筋紡錘の固有感覚を伝達している神経回路によって、部分的な閉鎖回路ではあるものの、大脳皮質からのフィードバック回路が形成されていることを初めて示唆している（図 5 参照）。

加えて、Su5 の多くのニューロンが、大脳皮質咀嚼野刺激によって誘発される咀嚼のリズムと同じリズムで律動的に活動しているので（Inoue et al., 1992）、dGIrvs2 から Su5 へのフィードバック回路は、皮質の活動で誘発された顎運動も調節している可能性がある。実際に、ラットの島皮質の電気刺激（頻度刺激）によってリズムカルな顎運動を誘発させることは可能である（Zhang and Sasamoto, 1990; Satoh et al., 2007; Maeda et al., 2014）。この顎運動の誘発に最も効果がある刺激部位（Zhang and Sasamoto (1990) の P-area）は dGIrvs2 よりも吻尾側に位置するが、より強い刺激でならば顎運動を誘発させうる部位は dGIrvs2 を含んでいるように見える（Maeda et al., 2014）ので、本研究で明らかになった dGIrvs2 からの下行路が顎運動の調節に関与する可能性は高いと考えられる。dGIrvs2 から運動前ニューロン（Su5 ニューロンを含む）への経路や不全顆粒性/無顆粒性島皮質から Me5 ニューロンへの経路、運動皮質/体性感覚皮質から運動前ニューロンへの経路などの異なる複数の皮質下行路が、顎運動をどのように

別々に制御しているのかを明らかにするためには、今後更なる生理学的研究が必要と考えられる。

島皮質は情動の形成に関与する部位であるので、上記の dGlrvs2 からの下行路による運動調節機構も情動の影響を受ける可能性が考えられる。しかしその詳細は何もわかっていない。この解明のためには、dGlrvs2 に至る閉口筋筋紡錘固有感覚の上行性入力が情動にどのような影響与えているのかが先に解明される必要があると考える。また、島皮質の広域に痛みが入力があることがわかってきており (Hanamori et al., 1998)、dGlrvs2 にも何らかの痛みが入力する可能性があるが、その詳細は不明である。よって、上記の dGlrvs2 からの下行路による運動調節機構がどのような痛み入力の影響を受けるのかも全く不明である。

閉口筋筋紡錘に生ずる固有感覚の上行性伝達路の中継核への下行投射

大脳皮質の聴覚野、視覚野および体性感覚野は、それぞれの皮質部位にまで上行してくる感覚情報の中継部位である視床または下位脳幹に存在する二次ニューロン群へ、フィードバック回路を出すことが知られている (Diamond et al., 1969; Cole and Gordon, 1992; Malmierca and Nuñez, 1998, 2004; Haque et al., 2012; Tomita et al., 2012; 総説は Deschênes et al., 1998; Nuñez and Malmierca, 2007)。したがって、本研究で明らかになった dGlrvs2 から VPMcvm と Su5 への下行投射は、閉口筋筋紡錘からの固有感覚の上行路に対するフィードバック回路になっていると考えられる。

dGlrvs2 と視床との間の神経連絡に関しては、本研究は dGlrvs2 が VPMcvm ばかりでなく視床後腹側核 (VPM と後外側腹側核) の小細胞部 (VPPC) にも投射されることを示した。逆に、dGlrvs2 は、VPMcvm だけでなく VPPC からの投射を受けることがわかっている (Sato et al., 2017)。したがってこれらの結果は、dGlrvs2 と VPMcvm との間だけではなく、dGlrvs2 と VPPC との間でも双方向性の神経連絡があることを示している。また VPPC は味覚や内臓感覚に関与している (Saper, 1982; Cechetto and Saper, 1987; Yasui et al., 1989; Allen et al., 1991)。本研究

で明らかにされた dGIrvs2 から視床への投射経路は、閉口筋筋紡錘からの固有感覚だけではなく、味覚や内臓感覚のフィードバックコントロールに関与しているかもしれない。

Su5 は dGIrvs2 を含む大脳皮質のどの領域へも直接に投射することはない(例えば Fujio et al., 2016) にもかかわらず、Su5 は dGIrvs2 からの直接投射を受けていた。Su5 は閉口筋筋紡錘の固有感覚を VPMcvm に伝達する二次ニューロンを含んでいるので (Fujio et al., 2016; Yoshida et al., 2017)、dGIrvs2 から Su5 への回路も閉口筋筋紡錘の固有感覚の上行路に対するフィードバック制御に関わっていると考えられる。私が知る限り、本研究結果は、大脳皮質に伝達された筋の固有感覚が、筋の固有感覚を視床に伝達する二次ニューロンに対して直接フィードバックをかけていることを示す初めての証拠である。興味深いことに、S1 の後肢領域は後索核の後肢領域にある二次ニューロンに直接投射しており、また、S1 と S2 の口腔顔面領域は三叉神経感覚核群に直接投射することが報告されている (Cole and Gordon, 1992; Malmierca and Nuñez, 1998, 2004; Haque et al., 2012; Tomita et al., 2012)。

島皮質は情動の形成に関与する部位であるので、dGIrvs2 からの VPMcvm や Su5 への下行路による閉口筋筋紡錘固有感覚の dGIrvs2 に至る上行性伝達のフィードバック制御も情動の影響を受ける可能性が考えられる。しかしその詳細は何もわかっていない。この解明のためにも、上記のように、dGIrvs2 に至る閉口筋筋紡錘固有感覚の上行性入力が情動にどのような影響を与えているのかが先に解明される必要がある。また上記のように、dGIrvs2 に入力し得る痛みの詳細が不明であるので (Hanamori et al., 1998)、閉口筋筋紡錘固有感覚の dGIrvs2 に至る上行性入力に対する dGIrvs2 からの下行路によるフィードバック制御に、dGIrvs2 に入力する痛みがどのように影響するのかは全く不明である。

外側楔状束核に投射しないこと

本研究で、閉口筋筋紡錘からの固有感覚が入力する dGlr2 が外側楔状束核に直接には投射していないことは非常に重要である。外側楔状束核は、頸部と前肢の筋紡錘に生ずる固有感覚の上行路の中継核、二次ニューロンプールである (Ammann et al., 1983; Pfister and Zenker, 1984; Bolton and Tracey, 1992)。これらの結果は、dGlr2 は体部の筋に生ずる固有感覚との関与は低いことを示唆している。深部感覚に分類される筋紡錘感覚の、大脳皮質に至る上行路ばかりでなく、この上行路をフィードバック制御し得る大脳皮質からの下行路も、体部位局在性を持って配列している可能性が、全動物で初めて示された。外側楔状束核は島皮質の dGlr2 以外の部位からの直接投射を受けるのかもしれない。

[参考文献]

- Akhter, F., Haque, T., Sato, F., Kato, T., Ohara, H., Fujio, T., Tsutsumi, K., Uchino, K., Sessle, B.J., Yoshida, A., 2014. Projections from the dorsal peduncular cortex to the trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn) and other lower brainstem areas in rats. *Neuroscience* 266, 23–37.
- Allen, G.V., Saper, C.B., Hurley, K.M., Cechetto, D.F., 1991. Organization of visceral and limbic connections in the insular cortex of the rat. *J. Comp. Neurol.* 311, 1–16.
- Ammann, B., Gottschall, J., Zenker, W., 1983. Afferent projections from the rat longus capitis muscle studied by transganglionic transport of HRP. *Anat. Embryol. (Berl.)* 166, 275–289.
- Bolton, P.S., Tracey, D.J., 1992. The medullary relay from neck receptors to somatosensory thalamus in the rat: a neuroanatomical study. *Exp. Brain Res.* 88, 473–484.
- Cechetto, D.F., Saper, C.B., 1987. Evidence for a viscerotopic sensory representation in the cortex and thalamus in the rat. *J. Comp. Neurol.* 262, 27–45.
- Chang, Z., Haque, T., Iida, C., Seki, S., Sato, F., Kato, T., Uchino, K., Ono, T., Nakamura, M., Bae, Y.C., Yoshida, A., 2009. Distribution of premotoneurons for jaw-closing and jaw-opening motor nucleus receiving contacts from axon terminals of primary somatosensory cortical neurons in rats. *Brain Res.* 1275, 43–53.
- Cole, J.D., Gordon, G., 1992. Corticofugal actions on lemniscal neurons of the cuneate, gracile and lateral cervical nuclei of the cat. *Exp. Brain Res.* 90, 384–392.
- Deschênes, M., Veinante, P., Zhang, Z.W., 1998. The organization of corticothalamic projections: reciprocity versus parity. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 28, 286–308.

- Diamond, I.T., Jones, E.G., Powell, T.P., 1969. The projection of the auditory cortex upon the diencephalon and brain stem in the cat. *Brain Res.* 15, 305–340.
- Dubner, R., Sessle, B.J., Storey, A.T., 1978. *The Neural Basis of Oral and Facial Function.* Plenum Press, New York.
- Fujio, T., Sato, F., Tachibana, Y., Kato, T., Tomita, A., Higashiyama, K., Ono, T., Maeda, Y., Yoshida, A., 2016. Revisiting the supratrigeminal nucleus in the rat. *Neuroscience* 324, 307–320.
- Goldberg, L.J., Nakamura, Y., 1968. Lingually induced inhibition of masseteric motoneurons. *Experientia* 24, 371–373.
- Hanamori T, Kunitake T, Kato K, Kannan H. 1998. Responses of neurons in the insular cortex to gustatory, visceral, and nociceptive stimuli in rats. *J Neurophysiol.* 79, 2535–2545.
- Haque, T., Akhter, F., Kato, T., Sato, F., Takeda, R., Higashiyama, K., Moritani, M., Bae, Y.C., Sessle, B.J., Yoshida, A., 2012. Somatotopic direct projections from orofacial areas of secondary somatosensory cortex to trigeminal sensory nuclear complex in rats. *Neuroscience* 219, 214–233.
- Hatanaka, N., Tokuno, H., Nambum, A., Inoue, T., Takada, M., 2005. Input-output organization of jaw movement-related areas in monkey frontal cortex. *J. Comp. Neurol.* 492, 401–425.
- Iida, C., Oka, A., Moritani, M., Kato, T., Haque, T., Sato, F., Nakamura, M., Uchino, K., Seki, S., Bae, Y.C., Takada, K., Yoshida, A., 2010. Corticofugal direct projections to primary afferent neurons in the trigeminal mesencephalic nucleus of rats. *Neuroscience* 169, 1739–1757.

- Inoue, T., Masuda, Y., Nagashima, T., Yoshikawa, K., Morimoto, T., 1992. Properties of rhythmically active reticular neurons around the trigeminal motor nucleus during fictive mastication in the rat. *Neurosci. Res.* 14, 275–294.
- Kidokoro, Y., Kubota, K., Shuto, S., Sumino, R., 1968. Possible interneurons responsible for reflex inhibition of motoneurons of jaw-closing muscles from the inferior dental nerve. *J. Neurophysiol.* 31, 709–716.
- Kolta, A., 1997. In vitro investigation of synaptic relations between interneurons surrounding the trigeminal motor nucleus and masseteric motoneurons. *J. Neurophysiol.* 78, 1720–1725.
- Kolta, A., Westberg, K.G., Lund, J.P., 2000. Identification of brainstem interneurons projecting to the trigeminal motor nucleus and adjacent structures in the rabbit. *J. Chem. Neuroanat.* 19, 175–195.
- Kuypers, H.G.J.M., 1958. Some projections from the peri-central cortex to the pons and lower brain stem in monkey and chimpanzee. *J. Comp. Neurol.* 110, 221–255.
- Li, Y.Q., Takada, M., Kaneko, T., Mizuno, N., 1995. Premotor neurons for trigeminal motor nucleus neurons innervating the jaw-closing and jaw-opening muscles: differential distribution in the lower brainstem of the rat. *J. Comp. Neurol.* 356, 563–579.
- Luo, P., Wong, R., Dessem, D., 1995. Projection of jaw-muscle spindle afferents to the caudal brainstem in rats demonstrated using intracellular biotinamide. *J. Comp. Neurol.* 358, 63–78.
- Luo, P., Moritani, M., Dessem, D., 2001. Jaw-muscle spindle afferent pathways to the trigeminal motor nucleus in the rat. *J. Comp. Neurol.* 435, 341–353.

- Maeda, N., Kobashi, M., Mitoh, Y., Fujita, M., Minagi, S., Matsuo, R., 2014. Differential involvement of two cortical masticatory areas in submandibular salivary secretion in rats. *Brain Res.* 1543, 200–208.
- Malmierca, E., Nuñez, A., 1998. Corticofugal action on somatosensory response properties of rat nucleus gracilis cells. *Brain Res.* 810, 172–180.
- Malmierca, E., Nuñez, A., 2004. Primary somatosensory cortex modulation of tactile responses in nucleus gracilis cells of rats. *Eur. J. Neurosci.* 19, 1572–1580.
- Mizuno, N., Sauerland, E.K., Clemente, C.D., 1968. Projections from the orbital gyrus in the cat. I. To brain stem structures. *J. Comp. Neurol.* 133, 463–475.
- Nakamura, S., Inoue, T., Nakajima, K., Moritani, M., Nakayama, K., Tokita, K., Yoshida, A., Maki, K., 2008. Synaptic transmission from the supratrigeminal region to jaw-closing and jaw-opening motoneurons in developing rats. *J. Neurophysiol.* 100, 1885–1896.
- Nonaka, M., Nishimura, A., Nakamura, S., Nakayama, K., Mochizuki, A., Iijima, T., Inoue, T., 2012. Convergent premotoneuronal inputs to single trigeminal motoneurons. *J. Dent. Res.* 91, 888–893.
- Nuñez, A., Malmierca, E., 2007. Corticofugal modulation of sensory information. *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.* 187, 1–74.
- Ohta, M., Moriyama, Y., 1986. Supratrigeminal neurons mediate the shortest, disynaptic pathway from the central amygdaloid nucleus to the contralateral trigeminal motoneurons in the rat. *Comp. Biochem. Physiol. A Comp. Physiol.* 83, 633–641.
- Paxinos, G., Watson, C., 1998. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. 4th ed. Academic Press. Sydney.
- Paxinos, G., Watson, C., 2014. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. 7th ed. Academic Press. Sydney.

- Pfister, J., Zenker, W., 1984. The splenius capitis muscle of the rat, architecture and histochemistry, afferent and efferent innervation as compared with that of the quadriceps muscle. *Anat Embryol (Berl)*. 169, 79–89.
- Rossi, G.F., Brodal, A., 1956. Corticofugal fibres to the brain-stem reticular formation: an experimental study in the cat. *J. Anat.* 90, 42–62.
- Saper, C.B., 1982. Convergence of autonomic and limbic connections in the insular cortex of the rat. *J. Comp. Neurol.* 210, 163–173.
- Sato, F., Akhter, F., Haque, T., Kato, T., Takeda, R., Nagase, Y., Sessle, B.J., Yoshida, A., 2013. Projections from the insular cortex to pain-receptive trigeminal caudal subnucleus (medullary dorsal horn) and other lower brainstem areas in rats. *Neuroscience* 233, 9–27.
- Sato, F., Uemura, Y., Kanno, C., Tsutsumi, Y., Tomita, A., Oka, A., Kato, T., Uchino, K., Murakami, J., Haque, T., Tachibana, Y., Yoshida, A., 2017. Thalamo-insular pathway conveying orofacial muscle proprioception in the rat. *Neuroscience* 365, 158–178.
- Satoh, Y., Ishizuka, K., Murakami, T., 2007. Changes in cortically induced rhythmic jaw movements after lesioning of the red nucleus in rats. *Brain Res.* 1165, 60–70.
- Shigenaga, Y., Mitsuhiro, Y., Yoshida, A., Cao, C.Q., Tsuru, H., 1988. Morphology of single mesencephalic trigeminal neurons innervating masseter muscle of the cat. *Brain Res.* 445, 392–399.
- Shigenaga, Y., Mitsuhiro, Y., Shirana, Y., Tsuru, H., 1990. Two types of jaw-muscle spindle afferents in the cat as demonstrated by intra-axonal staining with HRP. *Brain Res.* 514, 219–237.
- Takada, M., Hatanaka, N., Tokuno, H., 1999. Anatomical basis for information processing for masticatory behavior. In: Nakamura, Y., Sessle, B.J. (Eds.), *Neurobiology of Mastication-from Molecular to Systems Approach*. Elsevier, Amsterdam, pp. 441–459.

- Taylor, A., 1990. Neurophysiology of the Jaws and Teeth. Macmillan Press, London.
- Tomita, A., Kato, T., Sato, F., Haque, T., Oka, A., Yamamoto, M., Ono, T., Bae, Y.C., Maeda, Y., Sessle, B.J., Yoshida, A., 2012. Somatotopic direct projections from orofacial areas of primary somatosensory cortex to pons and medulla, especially to trigeminal sensory nuclear complex, in rats. *Neuroscience* 200, 166–185.
- Valverde, F., 1962. Reticular formation of the albino rat's brain stem cytoarchitecture and corticofugal connections. *J. Comp. Neurol.* 119, 25–53.
- Walberg, F., 1957. Corticofugal fibers to the nuclei of the dorsal columns. An experimental study in the cat. *Brain* 80, 273–287.
- Wold, J.E., Brodal, A., 1973. The projection of cortical sensorimotor regions onto the trigeminal nucleus in the cat. An experimental anatomical study. *Neurobiology* 3, 353–375.
- Yasui, Y., Saper, C.B., Cechetto, D.F., 1989. Calcitonin gene-related peptide immunoreactivity in the visceral sensory cortex, thalamus, and related pathways in the rat. *J. Comp. Neurol.* 290, 487–501.
- Yoshida, A., Fujio, T., Sato, F., Ali, M.S., Haque, T., Ohara, H., Moritani, M., Kato, T., Dostrovsky, J.O., Tachibana, Y., 2017. Orofacial proprioceptive thalamus of the rat. *Brain Struct. Funct.* 222, 2655–2669.
- Yoshida, A., Taki, I., Chang, Z., Iida, C., Haque, T., Tomita, A., Seki, S., Yamamoto, S., Masuda, Y., Moritani, M., Shigenaga, Y., 2009. Corticofugal projections to trigeminal motoneurons innervating antagonistic jaw muscles in rats as demonstrated by anterograde and retrograde tract tracing. *J. Comp. Neurol.* 514, 368–386.
- Zhang, G., Sasamoto, K., 1990. Projections of two separate cortical areas for rhythmical jaw movements in the rat. *Brain Res. Bull.* 24, 221–230.

【図の説明】

図 1

大脳皮質二次体性感覚野 (S2) の最吻側部に接してその吻腹側に位置する顆粒性島皮質 (GI) の背側部 (dGIrvs2) から記録した領域電位 (A, B) と順行性神経回路トレーサーである biotinylated dextranamine (BDA) の注入部位の描画 (C-E, H-J) と顕微鏡写真 (F)。A, B : case R407 で得られた、反対側の咬筋神経の電気刺激で誘発された領域電位 (A) と下線で示した約 4.2 秒間の持続的開口中に細胞外記録された多ユニット性電位 (B)。矢頭は、筋電図からの応答を示す。C-E, F, H : case R407 で得られた、BDA 注入部位の吻側部 (C)、中央部 (B)、尾側部 (C) の広がり (黒く塗られた領域) と注入中央部の顕微鏡写真 (F) と注入部位 (黒く塗られた領域) の外側面観 (H)。D の青四角で囲まれた領域は F で示された領域を示している。切片 F はニュートラルレッドで対比染色している。G : 左脳の外側面観で、大脳皮質の島皮質 (Ins) と一次体性感覚野 (S1)、S2 の位置を示す。H : 3 本の赤色の垂直のライン C-E はそれぞれ、冠状断切片 C-E の吻尾的レベルを示す。I, J : それぞれ、case R608 と case R622 の注入部位 (黒く塗られた領域) の外側面観。H-J : 横軸の座標はブレグマからの距離であり、尾側は - で表している。縦軸の座標はブレグマから腹側方向の距離を示している。他の略語は略語一覧表を参照せよ。

図 2

case R407 において、BDA 注入後に下位脳幹内に認められた順行性に BDA で標識された軸索終末 (小さな点) の分布。この例の注入部位は図 1C-F, H に示されている。A-I は冠状断切片を吻尾的に並べたもの。それぞれの描画の左側が BDA の注入部位と同側を示す。各パネルの左上の数字はラットの左右の外耳道の中心を結ぶ線からの距離 (mm) で、後方を - とした。D で赤枠で囲まれた部位は図 3A, B に示してある。他の略語は略語一覧表を参照せよ。

図 3

case R407 において、BDA 注入部位の反対側にある三叉神経上核（Su5）内に認められた BDA 標識軸索と軸索終末の描画（A）とその顕微鏡写真（B）。A と B で示されている領域は、図 2D の赤枠で囲まれた部位と一致する。切片 B はニュートラルレッドで薄めに対比染色している。他の略語は略語一覧表を参照せよ。

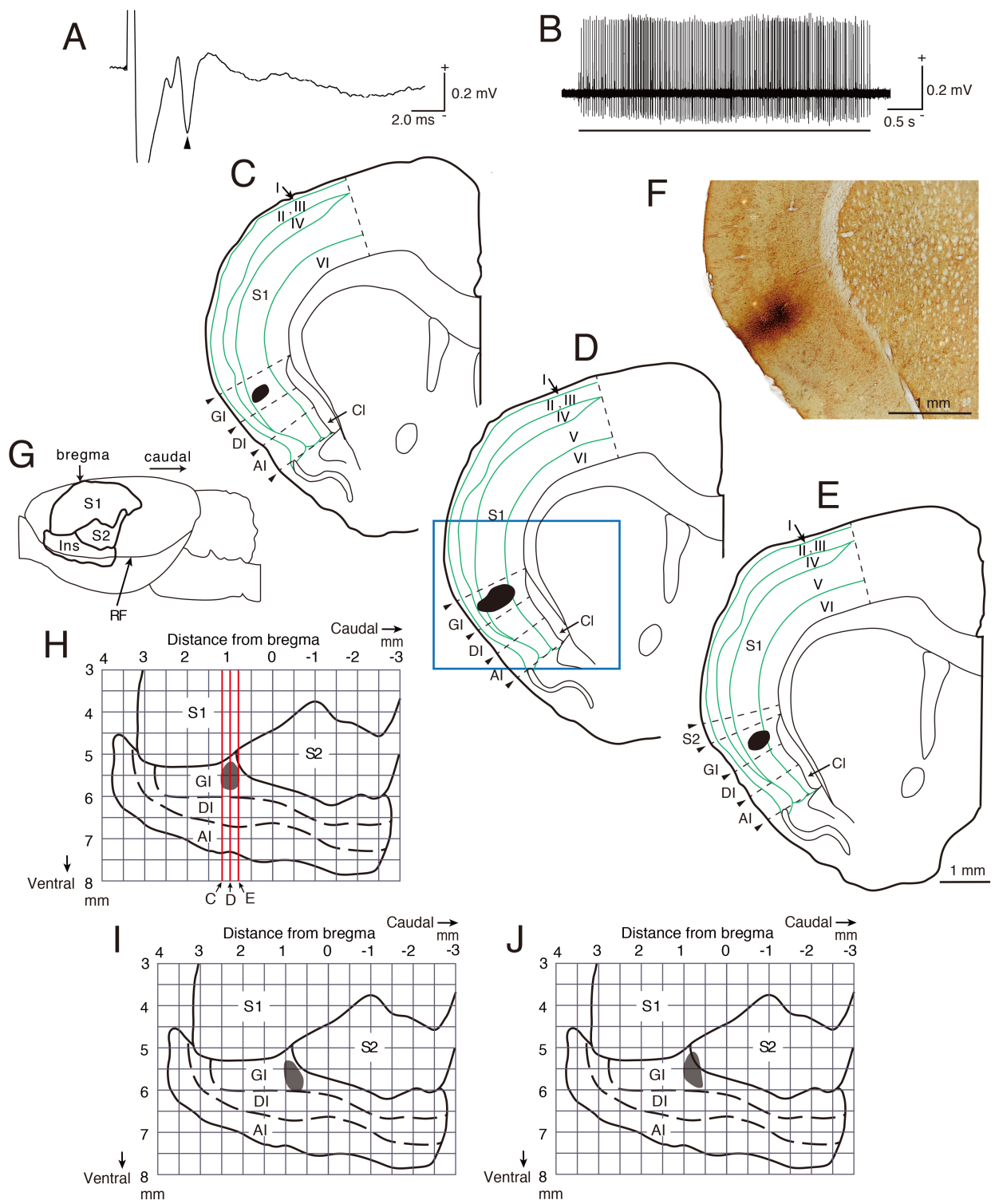
図 4

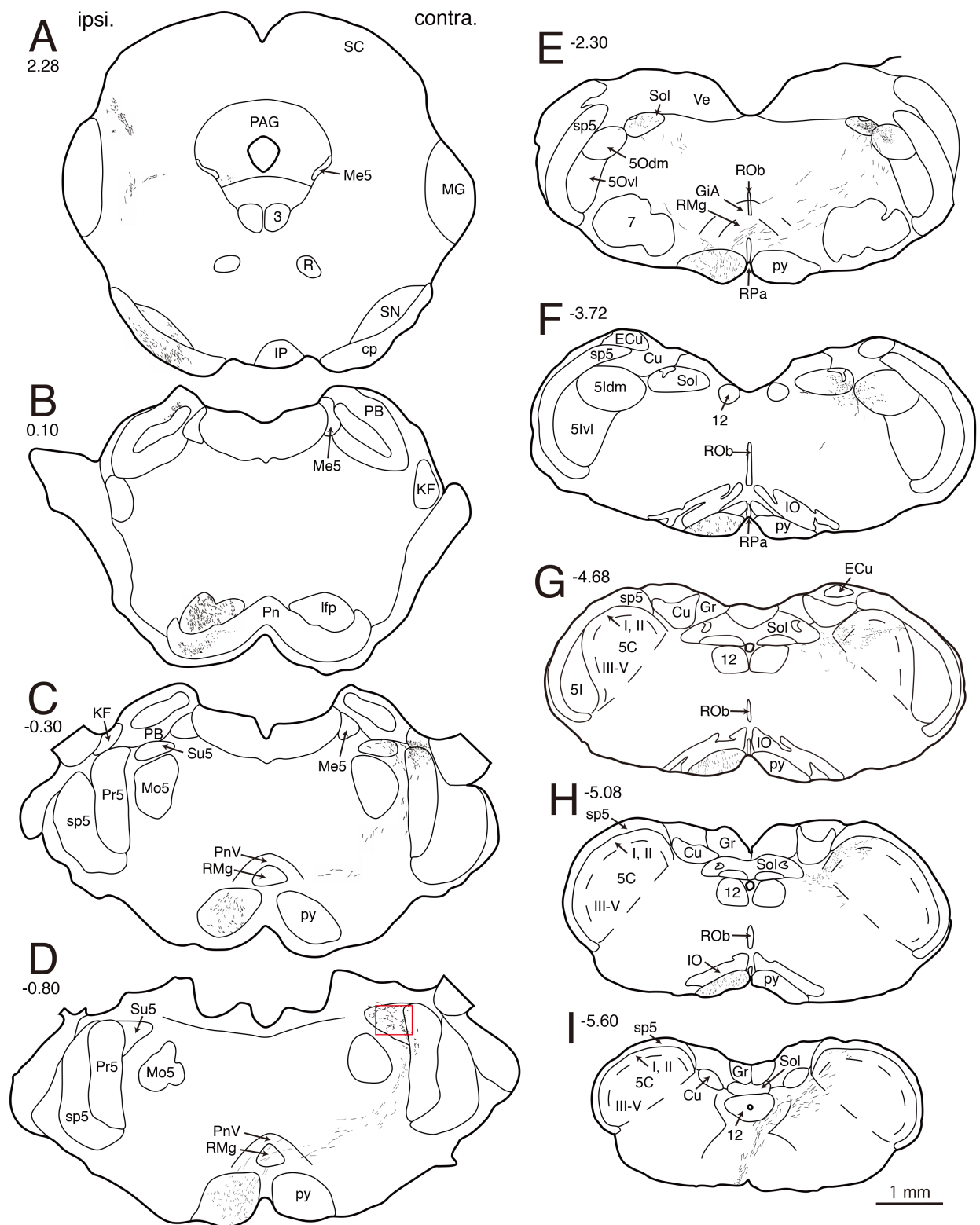
case R407 において、dGlr2 に BDA を注入した時の、順行性に標識された軸索終末の視床内の分布。この例の注入部位は図 1C-F,H に示されている。標識終末は注入部位と同側の視床にのみ認められたので、同側の視床の冠状断切片を吻尾的に A-C の順に並べた。各パネルの左上に示している数字はブレグマからの距離（mm）で、後方を－としている。B の赤枠で囲まれた部位は、顕微鏡写真 D の部位に相当する。D：注入部位と同側の視床後内側腹側核尾腹内側部（VPMcvm）に認められた BDA 標識された軸索と軸索終末の顕微鏡写真。切片はニュートラルレッドで対比染色している。他の略語は略語一覧表を参照せよ。

図 5

閉口筋筋紡錘に生ずる固有感覚の上行性の投射（緑色はその経路）を受ける dGlr2 から、視床と下位脳幹への下行性の投射（オレンジ色がその経路）を示した模式図。dGlr2 からは、三叉神経中脳路核（Me5）ニューロンの細胞体や三叉神経運動核（Mo5）への投射がないことに注意せよ。閉口筋筋紡錘から Su5 への上行路（緑色）、および Su5 から VPMcvm への上行路（緑色）、VPMcvm から dGlr2 への上行路（緑色）は、それぞれ Fujio et al.(2016)、Yoshida et al.(2017)、Sato et al.(2017)で明らかにされている。一番下の図の中で、三叉神経吻側亜核背内側部（5Odm）は、筋紡錘感覚を伝達する Me5 ニューロンからの入力（緑色）を受け、Mo5 に直接投射する（青色）運動前ニューロンを含む領域（Su5 を除く）の代表として示されている。

る（閉口筋紡錘の固有感覚以外の感覚を伝達するニューロンについては、本文の記載を参照せよ）。他の略語は略語一覧表を参照せよ。





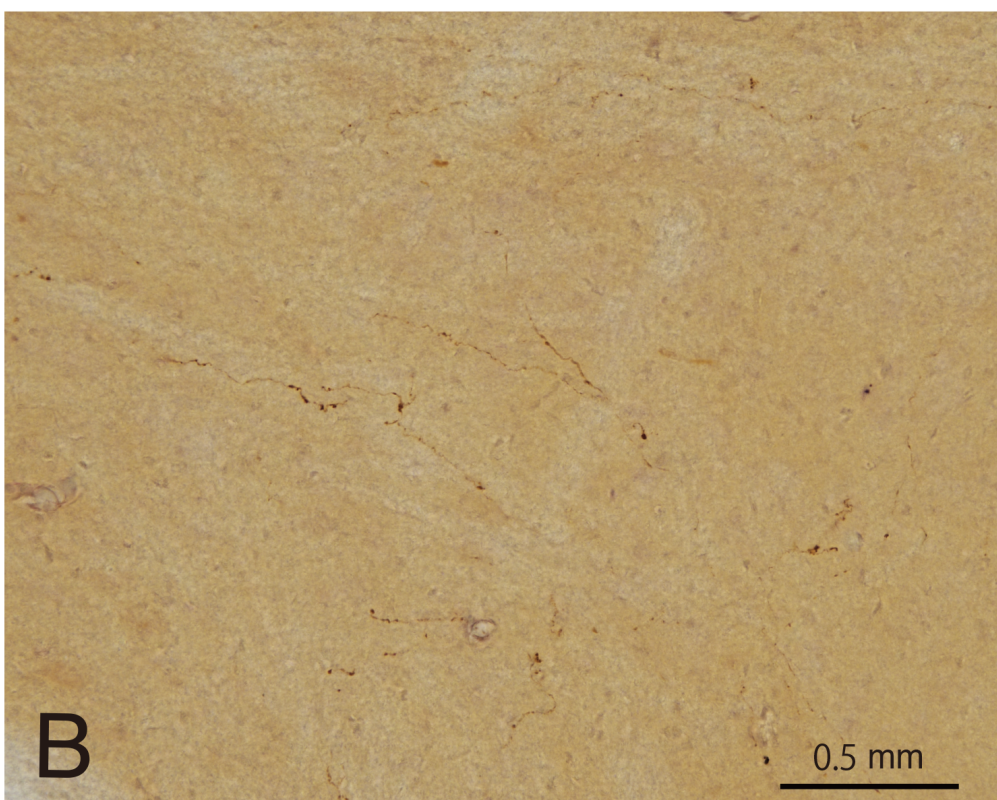
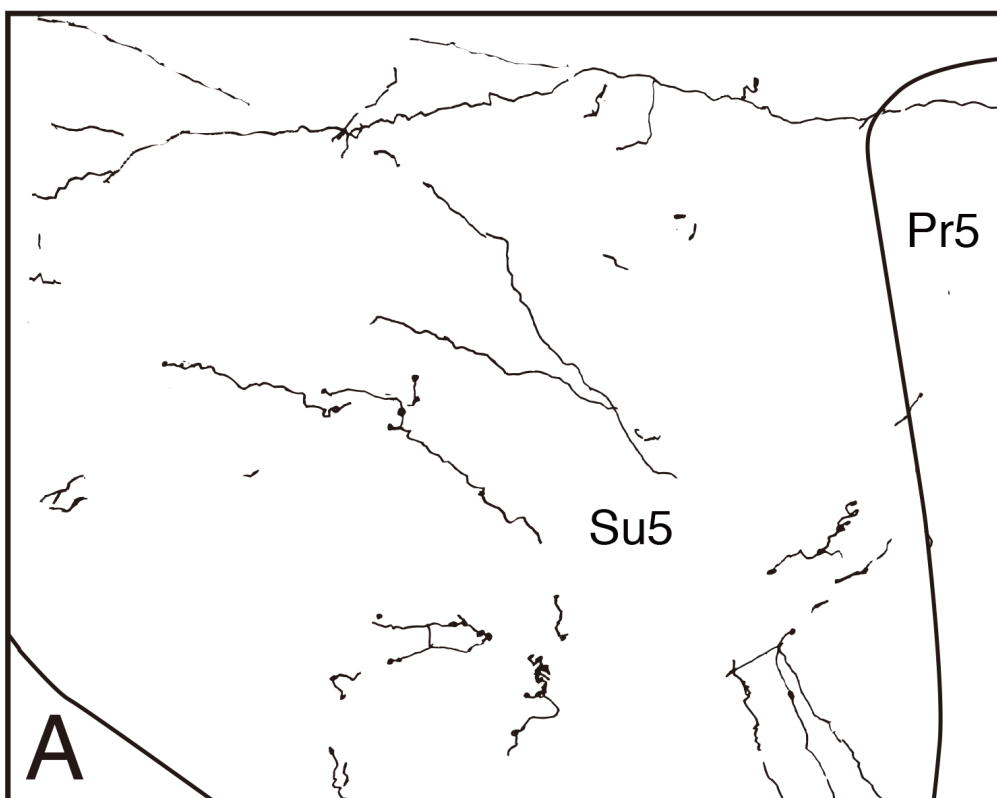


图 3

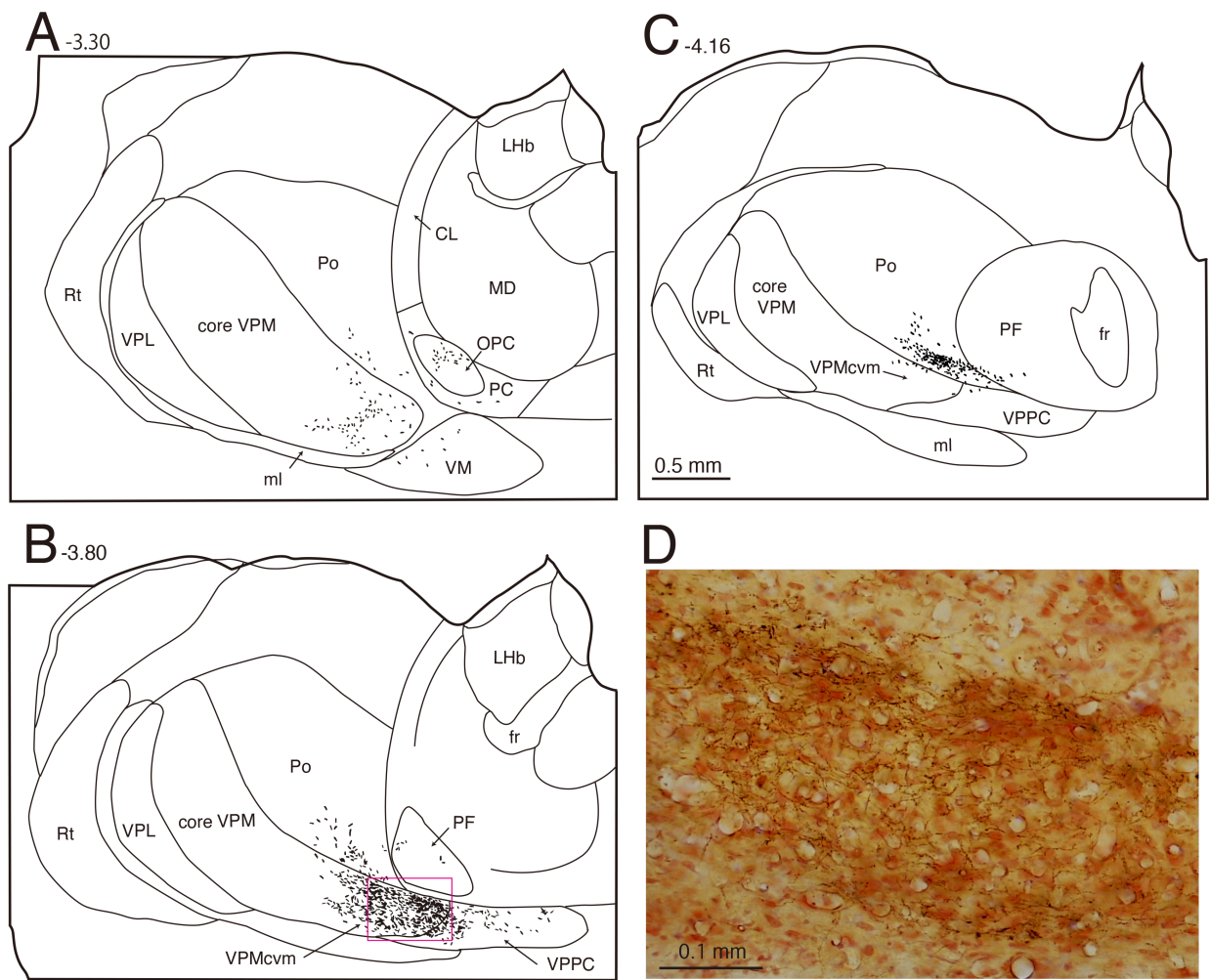


图 4

31

【謝辞】

稿を終えるにあたり大阪大学大学院歯学研究科、口腔科学専攻、高次脳口腔機能学（口腔解剖学第二教室）において同専攻教授吉田篤先生には、指導教官として本研究の実施の機会を与えていただき、その遂行にあたって終始変わらぬご指導をいただきました。ここに深謝の意を表します。最後に、本研究に対して多大なるご協力とご支援をいただきました口腔解剖学第二教室の皆様に深くお礼を申し上げます。