視床へ軸索を送る前庭核ニューロンの脊髄への投射†

佐久間 惇¹⁾・井須 尚紀²⁾・北原 正男³⁾
市川 利信⁴⁾・内野 善生³⁾・竹山 勇¹⁾

はじめに

前庭神経核ニューロンが両側視床に投射している事実は逆行性標識^{1)~7)}、順行性標識⁸⁾⁶⁾⁹⁾による形態学的手法、あるいは変性¹⁰⁾を用いた方法で明らかにされている。生理学的手法を用いた細胞外電場電位の研究によれば、前庭神経を電気刺激すると対側視床で発生する電場電位の潜時は、短潜時(2~3 ms)^{11)~16)}および長潜時(4~5 ms)¹²⁾¹⁴⁾¹⁷⁾¹⁸⁾に分かれる。視床を刺激し、逆行性に応答するユニット活動を前庭神経核内で記録したところ外側核に多く、その約半数が前庭神経から多シナプス性に入力を受けるが、残りは前庭入力を直接受ける前庭-視床ニューロンはないとの報告がある¹⁹⁾。そこで今回我々は前庭-視床ニューロンに対する前庭1次求心性線維の入力様式を前庭4亜核について検討すると同時に、前庭-視床ニューロンの脊髄への投射様式を検討した。

実験方法

ケタミン(50 mg/kg 筋注)とネンブタール(5 mg/kg 腹腔内注入)で1時間毎に麻酔した成ネコ15匹を使用した。臭化バンクロウムで非動化したのち人工呼吸を施した。右鼓室腔を開放し一対の銀ボール電極を正門窓と卵円窓におき、前庭神経刺激とした。刺激強度は前庭神経核内で記録される N₁ 電位の閾値の倍数で表した²⁰⁾。視床刺激と前庭神経核ニューロンの記録のため、左側頭葉・左後頭葉と小脳正中部を吸引除去した。先端 200 μ m 以外被覆したタングステン電極を1~3本左視床核群、すなわち外側後腹側核(nucleus ventralis posterolateralis: VPL)、内側後腹側核(nucleus ventralis posteromedialis: VPM)、外側腹側核(nucleus ventralis lateralis: VL)、内側腹側核(nucleus ventralis medialis: VM)、内側膝状体(magnocellular part

of the medial geniculate body: MGmc)、膝上核(nucleus suprageniculatus: SG)、後核(nucleus posteriores: PO)に刺入し、前庭視床ニューロンの軸索を刺激した。前庭視床ニューロンの脊髄への下行を調べるため一対のタングステン電極を第1頸髄前索に刺入した。いくつかの例ではガラス電極を使用し視床と脊髄内で微小電流刺激を行った。細胞外ユニット活動の記録は右前庭神経核内で行い、Fast Green FCF で飽和した2モルの NaCl 溶液を満たしたガラス電極(1.0~1.5 M Ω)を使用した。視床刺激で逆行性に応答する前庭神経核ニューロン活動を記録した後、前庭神経を刺激し順行性入力様式を調べ、同時に脊髄への下行枝の有無を第1頸髄を刺激することで調べた。記録及び刺激部位を電流破壊あるいは Fast Green を注入することで標識し、ニッスル染色による連続切片で組織学的に同定した。

結 果

300 μ A 以下の視床刺激で逆行性に応答し、かつ前庭神経刺激に順行性に応答する40個の前庭神経核ニューロンを前庭-視床ニューロンとした(図1A)。前庭神経刺激後、順行性スパイクが発生するまでの潜時から見て、前庭視床神経は2つのグループに分けられた²⁰⁾。ひとつは潜時が0.9から 1.4 ms (mean $\pm$ SD: 1.16 $\pm$ 0.16 ms) で前庭1次求心性線維が直接シナプス結合する群で、27個(68%)のニューロンがこの群に属した。この群の前庭神経刺激による閾値は 1.4 $\pm$ 0.3 N₁T であった。5個は潜時が 1.4 ms であったが、最短潜時は N₂ 電場電位に一致していたので多シナプス性に反応している可能性を否定できない。22個の前庭2次ニューロンのうち14個はダブルスパイクを発生した。2番目のスパイクの閾値は 3.1 $\pm$ 2.3 N₁T で、潜時は 1.9 から 2.8 ms (mean $\pm$ SD: 2.31 $\pm$ 0.27 ms) であった。もう一群は前庭神経刺激後 2.0 から 2.6 ms (mean $\pm$ SD: 2.24 $\pm$ 0.20 ms) の長潜時で発火した。13個(32%)のニューロンがこの群に属し、多シナプス性に前庭入力を受けていた。刺激閾値は 2.3 $\pm$ 1.7 N₁T であった。

前庭-視床ニューロンは視床の1ないし2ヶ所(VPL, VPM, VL, VM, SG, PO)の刺激部位しか逆行性

†Properties of Vestibulo-Thalamic Neurons Projecting to the Spinal Cord in the Cat
Atsushi Sakuma¹⁾, Naoki Isu²⁾, Masao Kitahara³⁾, Toshinobu Ichikawa⁴⁾, Yoshio Uchino³⁾ and Isamu Takeyama¹⁾

¹⁾聖マリアンナ医科大学耳鼻咽喉科学教室 ²⁾福井大学工学部 ³⁾東京医科大学第二生理学教室 ⁴⁾杏林大学医学部第一生理学教室

に反応せず、比較的限局した部位に軸索投射していると考えられた。内側膝状体刺激に反応する前庭—視床ニュー

図1 A: 前庭—視床ニューロンの順行性および逆行性反応。前庭神経を1.5 N1Tで刺激すると順行性スパイクが発生し、視床を140 μ A、対側第1頸髄灰白質を75 μ Aで刺激すると逆行性スパイクが発生した(A1)。それぞれの逆行性スパイクは先行するスパイクによってブロックされた(A2, A3)。B: 前庭—視床ニューロンを刺激したとき、視床内で逆行性応答の見られた領域。1から4の視床横断面は吻尾方向に1 mm間隔である。下段の囲みは上段の図の一部拡大である。丸は閾値(μ A)を、肩の数字は逆行性反応の潜時(ms)を示している。

A: nucleus anteriores, CL: nucleus centralis lateralis, CM: nucleus centralis medialis, LD: nucleus lateris dorsalis, LG: lateral geniculate body, LP: nucleus lateralis posteriores, MD: nucleus medialis dorsalis, PAC: nucleus paracentralis, VA: nucleus ventralis anteriores, PUL: pulvinar. C: Bと同様の微小電流刺激実験を第1頸髄で行った結果。灰色の部分は、第1頸髄灰白質の運動核を示している。

ロンは見つからなかった。前庭1次求心性線維から単シナプス性に応答する前庭—視床ニューロンと多シナプス性に応答する前庭—視床ニューロンの視床への投射部位に違いはなかった。視床刺激による逆行性刺激の潜時は0.8から2.6 ms (mean $\pm$ SD: 1.31 ± 0.36 ms)であった。前庭—視床ニューロンの視床内軸索分枝様式は3つのニューロンについて微小電流刺激法で調べた。逆行性反応の閾値と潜時を視床内の刺激電極を50~250 μ mステップで上下に移動させ、各部位で測定した。図1Bに一例を示す。低閾値の部位は外側腹側核とその周囲に限局し、潜時が部位により急に遅くなることから、この前庭—視床ニューロンの軸索がここで分枝し終末していることを示している。このニューロンの50 μ A以下の刺激で逆行性に応答する部位は、背腹方向に1.5 mm、内外側方向には1 mmであったが、吻尾方向には3 mm以上拡がっていた。このような前庭—視床ニューロンの視床内軸索投射様式は、他の2つのニューロンでもほぼ同様であった。

前庭—視床ニューロンの脊髄へ下行枝は、第1頸髄前索の逆行性刺激を行った22/40個のニューロンで確認できた。22個のうち17個の前庭—視床ニューロンは潜時が0.5~1.2 ms (mean $\pm$ SD: 0.82 ± 0.19 ms)であった(図1A)。第1頸髄での軸索分枝を3つのニューロンで視床で調べたのと同様の方法で検索し、その一例を図1Cに示す。主軸索の刺激効果によると考えられる最短潜時を有し、低閾値の部位は対側前索の背側に観察された。軸索側枝の刺激によると考えられる、やや潜時の長い部位は、灰白質に拡がっていた。このような軸索分枝様式は調べた他の2つのニューロンでも観察された。

前庭—視床ニューロンの存在部位を図2に示す。2次前庭—視床ニューロン、多シナプス性に応答する前庭—視床ニューロンも混在しており、おもに下核の吻側に存在した。いくつかの前庭—視床ニューロンは内側核と外側核腹側に存在していた。下行枝を持つ前庭—視床ニューロン(黒丸)と持たない前庭—視床ニューロン(白丸)も分布する部位に大きな差はなかった。

考 察

今回の実験で前庭—視床ニューロンの半数以上が直接前庭1次求心性線維の入力を受け、前庭神経核2次ニューロンと同定された。前庭神経刺激により平均1.16 msで前庭—視床ニューロンが順行性に発火し、視床の刺激で平均1.31 msでこのニューロンが発火する今回の実験結果は、前庭神経刺激後短潜時(2~3 ms)で視床に早い電場電位が発生することを良く説明している^{(11)~(16)}。

HRPを用いた形態学的実験から、前庭—視床ニューロンは前庭神経核の各亜核に分布している^{(1)~(7)(10)}。今回の実験では前庭—視床ニューロンはおもに下核吻側に位

図2 前庭視床ニューロンの存在部位。前庭2次ニューロンを丸で、多シナプス性ニューロンを三角で、また下行枝を持つ前庭—視床ニューロンは黒、持たない神経は白で示してある。M：前庭神経内側核、L：前庭神経外側核、D：前庭神経下核、N. VIII：前庭神経、p. h.：舌下神経前位核、R. b.：菱形体、N. tr. sp. V：三叉神経脊髄路核

置していた。記録は前庭神経4亜核で行っていたが、結果的に前庭—視床ニューロンが多く見られた下核を中心に電極を挿入した可能性は否定できない。

一方、Blum¹⁷⁾とLiedgren²¹⁾は内側膝状体が前庭核ニューロンの投射を受けていると報告している。ネコでは前庭神経刺激後短潜時で内側膝状体に電場電位が発生した¹¹⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。また、対側内側膝状体にHRPを注入すると、前庭神経下核に標識細胞が認められた²⁾⁶⁾。しかし今回の実験で、内側膝状体に前庭—視床ニューロンは見つからなかった。この点については今後も実験が必要とされる。

前庭—視床ニューロンの約3/4が、脊髄第1頸髄まで少なくとも軸索投射していた。対側の灰白質に軸索分枝が観察されたが、前庭—視床ニューロンがシナプス結合をしている標的ニューロンについては今回の実験で明らかにすることはできなかった。前庭—視床ニューロンの下行路の終末レベルについても今後の実験の必要がある。

まとめ

麻酔ネコを用い視床へ軸索を伸ばす前庭神経核ニューロン（前庭—視床ニューロン）を40個細胞外記録した。68%（27/40）の前庭—視床ニューロンは前庭神経刺激に単シナプス性に応答し、残り32%（13/40）は多シナプス性に応答した。前庭—視床ニューロンは対側視床の外側後腹側核（VPL）、内側後腹側核（VPM）、外側腹側核（VL）、内側腹側核（VM）、膝上核（SG）、後核（PO）のうち、1つもしくは2ヶ所の電気刺激で逆行性に応答した。微小電流刺激法を用いて軸索分枝様式を検討した結果、視床内での軸索分枝は比較的狭い領域に局限していた。前庭—視床ニューロンの約3/4は対側第1頸髄前索の刺激に逆行性に応答し、軸索分枝は第1頸髄灰白質にも投射していた。下行枝を持つ前庭—視床ニューロンも持たないニューロンも混在し、主に前庭神経下核に存在した。

文献

1) Conde F, Conde H: Thalamic projections of

- the vestibular nuclei in the cat as revealed by retrograde transport of horseradish peroxidase. *Neurosci Lett* 9 : 141-146, 1978
- 2) Kotchabhakdi N, Rinvik E, Walberg F, Yingchareon K : Vestibulothalamic projections in the cat studied by retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. *Exp Brain Res* 40 : 405-418, 1980
 - 3) Maciewicz R, Phipps BS, Bry J, Highstein SM : The vestibulothalamic pathway : contribution of the ascending tract of Deiters. *Brain Res* 252 : 1-11, 1982
 - 4) McGuinness CM, Krauthamer GM : The afferent projections to the centrum medianum of the cat as demonstrated by retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. *Brain Res* 184 : 255-269, 1980
 - 5) Mergner T, Deecke L, Wargner HJ : Vestibulothalamic projection to the anterior suprasylvian cortex of the cat. *Exp Brain Res* 44 : 455-458, 1981
 - 6) Nagata S : The vestibulothalamic connections in the rat : a morphological analysis using wheat germ agglutinin-horseradish peroxidase. *Brain Res* 376 : 57-70, 1986
 - 7) Wild JM : Vestibular projections to the thalamus of the pigeon : an anatomical study. *J Comp Neurol* 271 : 451-460, 1988
 - 8) Lang W, Buttner-Ennever JA, Buttner U : Vestibular projections to the monkey thalamus : an autoradiographic study. *Brain Res* 177 : 3-17, 1980
 - 9) Raymond J, Demes D, Marty R : Voies et projections vestibulaires ascendantes emanant des noyaux primaires : etude radioautographique. *Brain Res* 111 : 1-12, 1976
 - 10) Raymond J, Sans A, Marty R : Projection thalamiques des noyaux vestibulaires : etude histologique chez le Chat. *Exp Brain Res* 20 : 273-283, 1974
 - 11) Abraham L, Copack PB, Gilman S : Brain stem pathways for vestibular projection to cerebral cortex in the cat. *Exp Neurol* 55 : 436-448, 1977
 - 12) Deecke L, Schwarz DWF, Fredrickson JM : The vestibular thalamus in the rhesus monkey. In ed H. O. Barber and J. M. Fredrickson. *Adv Otorhinolaryngol* 19, Current Studies in Otolaryngology, New York, pp 210-219, 1973
 - 13) Deecke L, Schwarz DWF, Fredrickson JM : Nucleus ventroposterior inferior (VPI) as the vestibular thalamus relay in the rhesus monkey. I. Field potential investigation. *Exp Brain Res* 20 : 88-100, 1974
 - 14) Liedgren SRC, Schwarz DWF : Vestibular evoked potentials in thalamus and basal ganglia of the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *Acta Otolaryngol* 81 : 73-82, 1976
 - 15) Roucoux-Hanus M, Boisacq-Schepens N : Ascending vestibular projections : further results at cortical and thalamic levels in the cat. *Exp Brain Res* 29 : 283-292, 1977
 - 16) Sans A, Raymond J, Marty R : Responses thalamiques et corticales a la stimulation électrique du nerf vestibulaire chez le Chat. *Exp Brain Res* 10 : 265-275, 1970
 - 17) Blum PS, Abraham LD, Gilman S : Vestibular, auditory, and somatic input to the posterior thalamus of the cat. *Exp Brain Res* 34 : 1-9, 1979
 - 18) Mickle WA, Ades HW : Rostral projection pathway of the vestibular system, *Am J Physiol* 176 : 243-246, 1954
 - 19) Liedgren SRC, Rubin AM : Vestibulo-thalamic projections studied with antidromic technique in the cat. *Acta Otolaryngol* 82 : 379-387, 1976
 - 20) Shimazu H, Precht W : Tonic and kinetic responses of cat's vestibular neurons to horizontal angular acceleration. *J Neurophysiol* 28 : 991-1013, 1965
 - 21) Liedgren SRC, Milne AC, Rubin AM, Schwarz DWF, Tomlinson RD : Representation of vestibular afferents in somatosensory thalamic nuclei of the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *J Neurophysiol* 39 : 601-612, 1976

Abstract

The properties of vestibulo-thalamic (VT) neurons projecting to the spinal cord were investigated in anesthetized cats. Forty VT neurons were recorded extracellularly ; 68% (27/40) of them responded monosynaptically from the posterior part of the contralateral thalamus, including VPL (nucleus ventralis posterolateralis), VPM (nucleus ventralis posteromed-

ialis), VL (nucleus ventralis lateralis), SG (nucleus suprageniculatus) and PO (nucleus posteriores). A microstimulation technique showed that their axons arborized in narrow areas in the thalamus. About three quarters (17/22) of the VT neurons were also activated antidromically from the ventral funiculus in the C₁ segment of the spinal cord. Axonal branchings were investigated with the microstimulation technique and found in the contralateral C₁

gray matter. The VT neurons both with and without descending axons were localized mainly in the descending vestibular nucleus.

Key words : vestibular neurons, thalamus, axonal branching, spinal cord, cat

(原稿到着 : 平成 3 年 5 月 13 日
別刷請求先 : 佐久間 惇
〒213 川崎市宮前区菅生 2 丁目 16 番 1 号
聖マリアンナ医科大学耳鼻咽喉科学教室)