

氏名	たけいともひこ 武井智彦
学位(専攻分野)	博士(人間・環境学)
学位記番号	人博第392号
学位授与の日付	平成20年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	人間・環境学研究科共生人間学専攻
学位論文題目	霊長類の上肢運動制御機構に関する生理学的解析

論文調査委員	(主査)	教授 松村道一	教授 石原昭彦	教授 森谷敏夫
		教授 伊佐正		

### 論文内容の要旨

我々人間は日常生活においてさまざまな手や腕の運動を行っており、多くの社会的、文化的な営みがこの上肢の運動によって行われているといっても過言ではない。本論文は、これらの上肢運動が霊長類の中枢神経機構によってどのように制御されているのかについて、ヒトおよびサルを対象とした生理学的解析に基づいた検討を行ったものである。

霊長類は、上肢を自在に扱う能力およびその基盤となる神経機構を、進化の過程で獲得してきたと考えられている。系統発生的な研究から、大脳皮質から脊髄へといたる神経経路(皮質脊髄路)の発達と上肢の運動機能の発達との間に高い相関関係が見られることが知られており、また脊髄損傷によって皮質脊髄路が損傷されると上肢運動、特に、手先の器用な運動が傷害されることが知られている。そのため、上肢の運動制御において大脳皮質から脊髄神経回路を介して末梢効果器を制御する神経経路が非常に重要な役割を果たしていると考えられる。本論文では、上肢の随意運動が霊長類の中枢神経機構によってどのように制御されているのかを明らかにするため、まず第1部において大脳皮質から脊髄神経回路への皮質脊髄路の活動が運動制御にどのように貢献しているのかについてヒトを対象とした研究を行い、次に第2部では、皮質脊髄路からの運動司令を受け取り、最終的な筋活動制御を行っている脊髄神経機構においてどのような情報処理が行われているのかについて研究を行った。

従来、サルの皮質脊髄路ニューロンの単一神経活動を記録した結果から、大脳皮質からの出力経路である皮質脊髄路は、運動を実行している最中だけではなく、運動を開始する前の「運動準備」の段階から活動を変化させていることが報告されている。そのため、この運動準備における皮質脊髄路の活動が、その後の円滑な運動の開始に貢献していると考えられてきた。一方、この運動準備に関わる皮質脊髄路の活動変化がヒトの皮質脊髄路でも同様に生じているのかを検討するため、経頭蓋磁気刺激(transcranial magnetic stimulation, 以下TMS)法を用いた研究が盛んに行われてきた。しかし、これらのTMSを用いた先行研究では、被験者がどのような種類の運動を準備しているのかに関わらず、皮質脊髄路の興奮性が同様に低下するという結果が一貫して報告されてきた。そのため、この皮質脊髄路の興奮性の低下が、一体どのように運動の準備に関わっているのか、そもそも運動の準備に本当に関係しているのか、という疑問が長らく解決されないままであった。そこで本論文第1部では、運動準備中の皮質脊髄路の興奮性の低下が本当に運動準備の過程を反映しているのかどうかを明らかにすることを目的として、先行研究と同様の実験を「被験者が全く運動準備を行わない状態」で行い、その際に皮質脊髄路の興奮性がどのように変化するのかを調べた。この実験の結果、被験者が全く運動の準備を行わずに安静状態を保った場合においても、皮質脊髄路の興奮性が先行研究同様に低下することが確認された。さらにこの興奮性の低下を引き起こす原因を検証した結果、被験者によってTMSのタイミングが予測可能になることにより、皮質脊髄路の興奮性が低下することが明らかとなった。この結果は、先行研究で報告されてきた皮質脊髄路の興奮性の低下が運動準備以外の要因によって生じていることを明らかにしたものであり、TMSによって皮質脊髄路の興奮性を評価する上で、従来の研究手法および研究

結果の見直しを迫るものであった。

次に第2部において、この皮質脊髄路からの運動司令を筋肉へと中継（リレー）している脊髄神経回路が、随意運動の制御にどのように関わっているのかについて検討を行った。上肢の随意運動制御において、脊髄は皮質脊髄路によって伝達された運動司令を受け取り、最終的な筋活動の制御を行う座であると考えられてきた。しかし、この脊髄の運動制御機構に関して、随意運動中の霊長類の脊髄神経活動を直接記録する方法が近年まで確立されていなかったため、上肢の随意運動制御において脊髄の神経回路がどのような機能を果たしているのか長らく不明であった。1998年になり米国ワシントン大学の研究グループによって、覚醒したサル（*Macaca mulatta*）の脊髄神経活動を記録する技術が確立され、現在では随意運動中のサルの脊髄神経細胞がどのように活動しているのかを調べることが可能となった。そこで本論文では、この新しい実験技術を用い、サルが物を握る運動（把握運動）をしている際に脊髄神経細胞がどのように活動し、さらにこれらのニューロン群がどのように筋活動の制御に関わっているのかを検討した。把握運動を行っている際のサルから脊髄神経活動と手腕の筋活動を同時に記録し、信号間の相関（コヒーレンス）を解析した結果、脊髄の神経活動と筋活動の間には高い相関が見られ、脊髄の神経活動が把握運動制御に強く貢献していることが明らかとなった。特に脊髄腹側部に位置する運動ニューロン群は、支配筋活動との間に広い周波数帯域のコヒーレンスを示し、運動ニューロン群の活動によって筋活動が引き起こされていることが明らかとなった。一方、脊髄背腹側部に位置する脊髄介在ニューロン群の活動は、筋活動と20Hz付近の狭い帯域でのコヒーレンスを示し、さらに信号間の時間関係を調べた結果、筋活動が脊髄神経活動に先行していることが明らかとなった。このことは運動中の筋活動によって引き起こされた末梢感覚情報が脊髄神経回路へとフィードバックされていることを示唆していた。この結果から、脊髄神経回路は、随意運動の制御において大脳皮質からの運動司令を単純にリレーしているのではなく、運動によって生じる感覚フィードバックと上位中枢からの運動司令を統合し、最終的な筋活動制御を行っていることを強く示唆するものであった。

以上の通り、本論文では従来の研究手法への検討に加えて、さらに新奇性の高い研究手法を用いることで、霊長類の中枢神経系による上肢随意運動制御について新しい知見を提示した。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、霊長類の上肢随意運動が中枢神経系においてどのように制御されているのかを生理学的解析に基づいて検討したものである。

ヒトをはじめとする霊長類にとって、手や腕を意図通りに動かすことは日常生活において非常に重要な地位を占めている。この上肢の随意運動の制御においては、大脳皮質からの運動司令が脊髄神経回路を経由して筋活動を制御する神経経路が特に重要な機能を担っていることが、系統発生的な研究およびヒトやサルにおける脊髄損傷研究から明らかとなっている。しかし、これらの経路が運動の実行においてどのような機能を果たしているのかについては未だに不明な点が多い。本論文では特に、大脳皮質から脊髄へと投射する神経経路（皮質脊髄路）および脊髄神経回路における随意運動制御の機能について、生理学的な検証を行うことを目的としている。まず第1部においては、ヒトを対象とした実験から運動の準備中の皮質脊髄路の興奮性を評価する手法について検討を行っている。また第2部においては、サルを対象として直接神経活動を記録することで、脊髄神経回路における上肢の運動制御機構について検討を行っている。

従来、ヒトを対象に皮質脊髄路の興奮性を評価する手法として、経頭蓋磁気刺激（transcranial magnetic stimulation, 以下TMS）法が用いられてきた。このTMSを、運動準備している最中の被験者の一次運動野に与えると、誘発される筋活動（運動誘発電位）の振幅が経時的に減少することから、運動の準備中に皮質脊髄路の興奮性は経時的に低下していることが示唆されてきた。本研究では、この皮質脊髄路の興奮性の低下が、本当に運動準備による皮質脊髄路の興奮性の変化を反映しているのかを検証するために、被験者が全く運動を準備していない状態で先行研究と同様の実験を行った。その結果、被験者が運動の準備をしていない状態でも、皮質脊髄路の興奮性が低下していることが明らかとなった。さらに、この皮質脊髄路の興奮性の低下は、被験者がTMSのタイミングを予測することによって生じる実験的な副要因によるものであることが明らかとなった。この結果は、TMSによって皮質脊髄路の興奮性を評価する上で、従来の研究手法および研究結果の見直しを迫るものであった。実際に、この研究成果が2005年のJapanese Journal of Physiology誌で発表された後、本研究

で指摘した副要因を統制した研究が行われ、その結果、従来の報告とは逆に運動の準備中に皮質脊髄路の興奮性が促進しているという知見が報告されている。このことは、本論文の成果が当該研究分野において大きなインパクトを与える重要な知見であることを端的に物語っている。

次に第2部では、上肢随意運動制御の中樞神経機構をさらに詳細に検討するために、サル（サルの）の脊髄神経活動を直接記録してその機能の検討を行っている。従来、随意運動の中樞神経制御機構を調べるため、大脳皮質から神経活動を記録する研究が1960年代から40年以上にわたって行われてきた。しかし、この大脳皮質がどのように末梢の筋活動を統制しているのかについては、未だにはっきりとした答えを得ることが出来ていない。その最大の原因として、大脳皮質の神経活動が脊髄へと到達した後、どのように筋肉の活動を引き起こしているのかを調べる手法が確立していなかったことが挙げられる。近年になり米国ワシントン大学の研究グループにより、覚醒行動中のサルの脊髄神経活動を直接記録する技術が確立され、随意運動の制御に関わる脊髄神経回路の機能について調べることが出来るようになった。ただ、この手法は非常に高度な外科手術が必要であり、日本においては唯一生理学研究所がこの手法を保有するものであった。そこで本論文の学位申請者は、生理学研究所の関和彦博士および伊佐正教授と共同研究によってこの技術を習得し、上肢の随意運動、特にサルが物をつかむ運動（把握運動）の最中に脊髄神経細胞がどのように活動しているのか、またそれが筋活動の制御にどのように関わっているのかを検討した。その結果、脊髄腹側部に位置する運動ニューロン群は運動中に筋活動を引き起こす機能を果たしているのに対して、脊髄背腹側部に存在する脊髄介在ニューロン群では、運動によって生じる感覚情報のフィードバックの処理に関わっていることが明らかとなった。この結果は、今まで大脳皮質からの運動司令を単純にリレーしている機構だと考えられていた脊髄において、感覚情報と運動司令の統合が行われていることを示唆する新しい知見であった。この研究成果は、随意運動制御における新しい図式を提示するものであると評価され、すでにJournal of Neurophysiology誌への掲載が決定している。

以上の通り、本論文では従来の研究手法への詳細な検討に加え、さらに新奇性の高い手法を用いることで独創的な研究成果を挙げることに成功している。

よって、本論文は博士（人間・環境学）の学位論文として価値のあるものと認める。また、平成20年1月21日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。