during aging. Brain Res., 749: 283-289.
[8] Mori, T., Yamashita, D., Homma, K.J., Shimizu, K., and Hayashi, M.（2002）Changes in NT-3 and TrkC in the primary visual cortex of developing macaques. Neuroreport, 13: 1689-1694.
[9] Mori, T., Shimizu, K., and Hayashi, M.（2004）Differential expression pattern of TrkB ligands in the macaque monkey brain. Neuroreport, 15: 2507-2511.
[10] Mori, T., Takumi, K., Shimizu, K., Oishi, T., and Hayashi, M.（2006）Heterogeneity of the developmental patterns of neurotrophin protein levels among neocortical areas of macaque monkeys. Exp. Brain Res., 171: 129-138.
[11] Higo, N., Oishi, T., Yamashita, A., Murata, Y., Matsuda, K., and Hayashi, M.（2006）Northern blot and in situ hybridization analyses for the neurogranin mRNA in the developing monkey cerebral cortex. Brain Res., 1078: 35-48.
[12] Ohira, K., Kumanogoh, H., Sahara, Y., Homma, K. J., Hirai, H., Nakamura, S., and Hayashi, M.（2005）A truncated tropo-myosine-related kinase B receptor, T1, regulates glial cell morphology via Rho GDP dissociation inhibitor 1. J. Neurosci., 25: 1343-1353.
[13] Nimchinsky, E.A., Gilissen, E., Allman, J.M., Perl, D.P., Erwin, J.M., Hof, P.R.（1999）A neuronal morphologic type unique to humans and great apes. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96: 5268-5273.
[14] Hayashi, M.（2006）Spindle neurons in the anterior cingulate cortex of humans and great apes. In Matsuzawa T. el al.（Eds）, Cognitive Development in Chimpanzees. Springer-Verlag Tokyo, pp. 64-74.
[15] Hayashi, M., Ito, M., and Shimizu, K.（2001）The spindle neurons are present in the cingulate cortex of chimpanzee fetus. Neurosci. Lett., 309: 97-100.

2　中枢損傷によって失われた精緻運動機能の回復

世界で一番器用な生き物は何か？この問いには小学生でも「人間」と答えるだろうし，異論のある人もいないだろう。両手の指を上手に使い，さまざまな道具や機械を操り，ものを作ったりする能力は確かにずば抜けたものである。ヒトの器用さを可能にしているものは見事な手の構造と，手のコントロールを行う神経系の能力である。このいずれもが霊長類の進化の中でヒトが獲得してきたものであり，ヒト以外の霊長類でもある程度共有されているものである。

本稿では霊長類の器用な手の進化を，手そのものとそれをコントロールする脳の進化の観点から紹介する。さらに，脳の損傷によってコントロールが一旦できなくなっても，脳の持つ可塑性（柔軟性）によって再びコントロールが可能になる過程を紹介する。

■手の進化

哺乳類の前肢後肢はどの種でも同じ基本構造を持つが，それぞれの生態に適応した形態をとっている。それぞれの動物は，走る，重い体重を支える，掘る，泳ぐ，飛ぶ，獲物を捕らえるなどさまざまな移動様式や捕食行動に適した前肢後肢を備えている。その中で，霊長類は樹上生活への適応をベースとして，さまざまなバリエーションを内包しながらも「つかむ」ことのできる前肢後肢を獲得してきた。その延長として，我々ヒトは指を自由に動かせ，さまざまな道具を操ることのできる器用な手を持っている（足は二足歩行に適応したため，ほとんど把握能力を失っている）。

ヒトを含めた霊長類の手足（本稿では霊長類の前肢後肢をこう称する）の特徴は以下のようなものである。少なくとも一つ以上の平爪を有する。拇指のあるもの（クモザルのように移動様式に応じて退化してしまった種もある）では，拇指対向性がある。指紋，掌紋がある。これらは全て，木の枝や幹をつかんで移動したり，果実や葉，昆虫などをつかんで捕食したりする生活パターンに適応したものである。しっかりとつかむためには，指先がある程度の広さを持ち，そこに滑り止めの役割を果たす指紋があり，支えになる平爪があることが有利である。さらに重要なのが拇指を他の指と向かい合うように動かせる拇指対向性である。

整形外科医でもあり，霊長類形態学者でもあった J.R. ネイピアは，霊長類の最も重要な特殊化として，視覚認知の発達と拇指対向性を挙げている。ヒトを初めとして，真の拇指対向性を獲得した霊長類（マカク，ヒヒなどの旧世界ザルと類人猿）では，拇指の中手骨と手根骨との間の関節が可動性に富み，拇指を長軸周りに回転させることが可能である。それに対して，新世界ザルや原猿類では拇指を掌に平行に動かせるだけで，長軸周りの回転はなく，これは偽の対向性と呼ばれている。偽の対向性しかない新世界ザルや原猿類では，拇指と他の指の指先の膨らみ同士をうまく接触させることができない。

■把　握

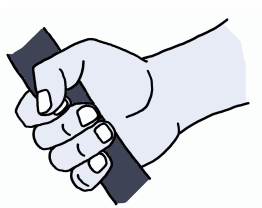
ネイピアはものをつかむ動作（把握）に注目し，それを主要な 2 タイプと補助的な 2 タイプに分けた [1]。主要な 2 タイプは握力把握（power grip）と精密把握

(precision grip) と呼ばれる（図 1)。補助的な 2 タイプは引っかけ把握（hook grip）とはさみつけつまみと呼ばれる。引っかけ把握は拇指を使わずに，まっすぐ伸ばした 4 本の指の先だけを曲げる把握（カバンの把手を持ってぶら下げるのを思い出してほしい）で，枝をわたるクモザルや類人猿でも見られる。

主要な握力把握と精密把握は，われわれの日常生活の中でもさまざまな場面で必要となる。たとえば鋸や金槌などの大工道具を使うときには，道具をしっかりと固定できる握力把握を用いている。握力把握では，拇指の内側の付け根部分と掌が把握の主役となる。手の中の筋よりも，前腕の筋の収縮が把握力の元になっている。もちろん，拇指の先や他の指の先が曲がり，握るものの固定に関わっていることは言うまでもない。握力把握ではしっかりと握れるかわりに，握ったものを精密に動かすことは難しい。

持ったものを精密に動かす（コントロールする）ためには，精密把握がふさわしい。握力把握を日本語の動詞で表現すると「握る」が対応するのに対し，精密把握には「つまむ」や「つかむ」が対応する。鉛筆を持つ持ち方，小さなものをつまみ上げるときの持ち方，針に糸を通すときの針や糸の持ち方，そして野球のボールを投げるときのグリップ，これらは全て精密把握の例である。精密把握では拇指の先の内側（指頭球）と他の指の指頭球がものに接する。鉛筆や針を精密把握するときには親指と人差し指が対向しているが，野球のボールをグリップするときには，拇指，人差し指，中指の三本の指の先が対向している。精密把握の際には，主として手の中の筋の収縮が指先のコントロールに役立っている。

握力把握も精密把握も現代人が道具を使うときにだけ役立っているわけではない。石器のハンマーやナイフを使うときには，それぞれ握力把握と精密把握が使われていた。ヒト以外の霊長類も枝の上を移動するときは握力把握で体重を支える。原猿や新世界ザルは虫を捕まえたり木の実を取るときにも握力把握を使う。



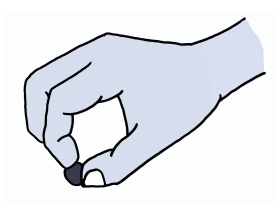


図 1　握力把握と精密把握。　握力把握 (power grip)　精密把握 (precision grip)

ボッソウのチンパンジーがナッツ割りをするときには，ハンマーを握力把握している。ヒヒやマカクが小さい食物をつかむときには精密把握を使う。ニホンザルのグルーミングも精密把握の利用例である。ゴンベのチンパンジーがシロアリ釣りをするときも草本の茎を精密把握している。

ただ，手の構造からもわかるように，必ずしも類人猿は精密把握が得意ではない。ぶらさがりに適応した彼らの手は，われわれヒトと比べるまでもなく，ヒヒやマカクに比べても拇指が短い。そのため，拇指と人差し指の対向が必ずしも指の先端の内側同士ではない。また，ヒトとチンパンジーの指の構造を詳細に比較してみると，拇指の中手骨と手根骨の間の関節の形状に差があったり，筋の付き方に差があったり，指頭球の発達に差があったりし，明らかにヒトの方がより精密把握に適した手を持っていることが再確認できる。ヒヒやマカクはかなり地上性が強く，草本性の食物を採取するのに適応したためか，ヒトに次いで拇指が長く，かなり上手に精密把握をする。

■精密把握を可能にする脳の特徴

では，手の構造さえ精密把握に適したものであれば，それで精密把握が可能になるのだろうか。答は否である。精密把握を行うのに必要な感覚情報処理と運動制御を担う神経系が必要である。対象物の大きさや堅さに応じて指先の力を制御するためには圧覚の処理を把握力の制御に用いるための感覚系が必要であるが，ここではそれに深入りしない。ただ，感覚入力が正常に処理されない条件では精密把握が成立しないという事実だけを述べておく。運動制御を担う神経系に関しては，精密把握が可能な手を持つ霊長類には存在し，それ以外の霊長類やその他の哺乳類には存在しない神経路が知られている。それが皮質脊髄路の一部をなす，大脳皮質の錐体路ニューロンから脊髄前角の運動ニューロンへの直接結合（CM結合：corticomotoneuronal connection）である（図2）。

元々霊長類は皮質脊髄路（錐体路とも呼ばれ，大脳皮質のニューロンの軸索が脊髄のニューロンに直接結合する下行神経路）の発達した動物として知られている。皮質脊髄路は他の哺乳類にも存在するが，運動をつかさどる下行路の中に占める皮質脊髄路の割合は霊長類が最も高い。皮質脊髄路が最も発達している動物はヒトである。脊髄に至る下行路には皮質脊髄路以外にも赤核脊髄路，前庭脊髄路，網

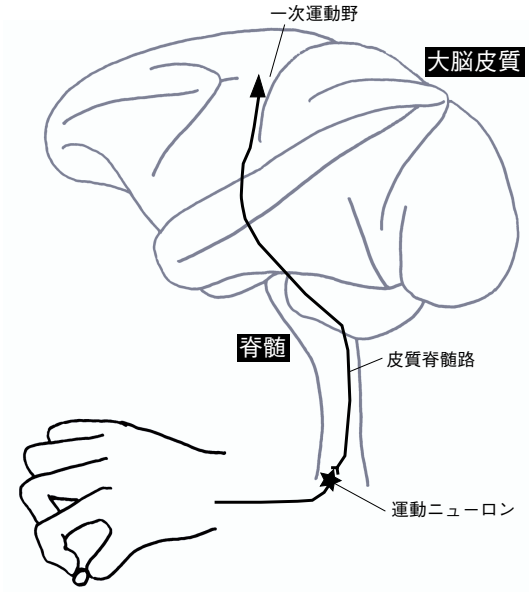


図 2　皮質脊髄路の CM 結合。

様体脊髄路などさまざまなものがある。それぞれ，赤核，前庭，網様体のニューロンの軸索が脊髄のニューロンに結合している。赤核や前庭，網様体には大脳皮質や小脳のニューロンが入力している（皮質赤核路，小脳前庭路，皮質網様体路）。そのため，たとえば大脳皮質から赤核へ，さらに赤核から脊髄へというように大脳皮質からの運動制御情報が途中で中継されて脊髄に到達している。進化的な観点からこれらの下行路を見ると，皮質脊髄路の方が，より間接的な下行路の方よりも新しく出現したものであることがわかっている。

さらに，皮質脊髄路は個体発生の過程でも後から成熟する。マカクの例で見ると，皮質赤核路や皮質網様体路は出生前に完成しているのに対し，皮質脊髄路は生後三年経っても完成していない。順行性トレーサーを用いたアーマンドらの研究 [2] によると，皮質脊髄路ニューロンの軸索終末は出生直後にはまだほとんど脊髄の白質にとどまり，生後 2.5 ヶ月から徐々に前角に達し始め，その後徐々に運動ニューロンに結合するものが増えていく。ただ，生後 3 年ではまだ成体と同じレベルには達していない。われわれが代表的な成長関連タンパクである GAP-43 を指標に観察した結果 [3] もそれを支持している。

GAP-43 はニューロンの軸索が伸びるときに mRNA が細胞体で，タンパクが軸索終末で増えることが知られている。大脳皮質の各領野の GAP-43 mRNA 量

が発達期にどのように変化するかをノザンブロッティング法で検討したところ，一次感覚野や連合野では出生前にGAP-43 mRNA量のピークがあり，指数関数的に減少して生後70日齢に最低になり，その後微増して徐々に成体でのレベルに達するのに対し，一次運動野の手を支配する領域では生後30日を底にGAP-43 mRNA量が成体まで増加し続けた（図3）。一次感覚野や連合野ではニューロンの大規模な軸索伸長が出生前にほぼ終わるのに対し，一次運動野には出生後も軸索を伸ばし続けるニューロンが存在することを意味している。さらに，発達期の脊髄でGAP-43の免疫組織化学を行うと，側索の皮質脊髄路は生後1年経っても持続的に強い陽性シグナルを持っていた。ただし，出生直後はより遠位のシグナルが強かったのに対し，生後半年以降は灰白質に近い部分のシグナルが強くなった。（図3）。また，前角の陽性シグナルは出生直後には弱く，生後70日以降1年経っても強いままであった。皮質脊髄路や前角の陽性シグナルは成体（7歳）ではほとんどなくなっていた。GAP-43タンパクは伸びつつある軸索に多く存在すると考えられるので，大脳皮質でのmRNA定量と合わせると，生後少なくとも1年以上皮質脊髄路が発達し続けていることを意味している。

ヒトでもマカクでも生まれてすぐに手が器用に使えるわけではなく，手の運動の巧緻性は発達にともなって向上する。マカクの場合，指を独立して動かすことができるようになるのは生後2～3ヶ月からで，一応の完成に至るのは7～8ヶ月である。皮質脊髄路の発達にともなっていると言えるだろう。

先に述べたように，ヒトやマカクでは，皮質脊髄路の中でも特に大脳皮質のニューロンの軸索が直接，脊髄前角の運動ニューロンに結合するCM結合が発達している。実は新世界ザルの中でもたとえばリスザルにはほとんどCM結合はなく，現在調べられている中ではフサオマキザルだけがCM結合を有している[4]。そして，ヒト，類人猿，マカクやヒヒなどの旧世界ザルとフサオマキザル[5]だけが精密把握を行うことができるのである。リスザルとフサオマキザルはどちらも偽の対向性しかない拇指を持っている。にもかかわらず，リスザルは精密把握ができず，フサオマキザルは精密把握ができる。このことは，精密把握を行うにはもちろん手の構造も重要であるが，それ以上にCM結合が重要であることを雄弁に物語っている。

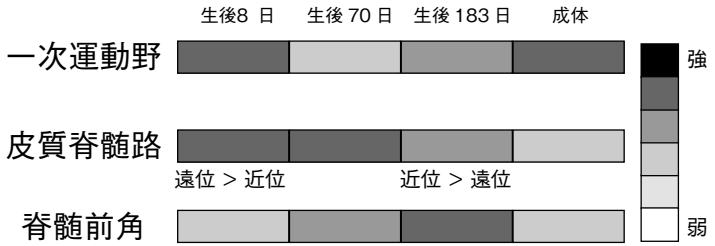


図 3　大脳皮質一次運動野の GAP-43 mRNA と脊髄の GAP-43 タンパクの発現量の変化。

■ CM 結合が損傷を受けると

CM 結合を含む皮質脊髄路が損傷を受けると精密把握ができなくなり，それが一生回復しないという結果は，精密把握の遂行における皮質脊髄路の重要性を決定づけた実験事実である[6]。しかし，この重要な発見に，最近伊佐らの研究グループによって一つの修正が加えられた[7]。延髄の錐体で切断すると，実は皮質脊髄路以外の神経回路も切れてしまうという問題があった。延髄錐体に損傷があると精密把握が回復しなくなるのはそのためだった。延髄よりも下の頚髄上部での損傷は，下行路としては純粋に皮質脊髄路だけの損傷となる。その場合には，一旦精密把握はできなくなるが，訓練によって精密把握が回復してくるのである。つまり，正常な場合には皮質脊髄路が精密把握の機能を担っているが，皮質脊髄路が損傷した後に訓練した場合にはそれ以外の何らかの神経回路が精密把握を可能にしているのである。精密把握がどのようにして回復するかのメカニズムに関しては，現在精力的に解析がすすめられている。本稿では述べないが，われわれも組織学的手法を用いた残存神経回路の再構成の解析を担当している。

CM 結合の起始細胞の大部分は大脳皮質の一次運動野の第 V 層の錐体細胞と呼ばれるニューロンである（似た言葉が出てきてまぎらわしいが，錐体細胞（pyramidal neuron）というのは，細胞体自体が円錐形に近く，上に伸びる頂上樹状突起と円錐の底面部辺りから横に拡がる基底樹状突起を持つニューロンを指す用語である。錐体路ニューロン（pyramidal tract neuron）というのは，延髄の錐体交叉（pyramidal decussation）を通る軸索を持つ大脳皮質のニューロンを指す用語である。錐体細胞は大脳皮質のあらゆる領野や海馬に存在するが，錐体路ニューロンは一次運動野や一次体性感覚野，補足運動野など限られた領野にのみ存在する）。では，一次運動野が損傷

を受けて，CM 結合が失われてしまうと，精密把握はできなくなってしまうのだろうか。

■脳損傷後の運動機能回復

一次運動野の損傷実験はさまざまな研究者によって行われてきた。従来の結果は，一次運動野（を含む領域）を破壊すると，精密把握ができなくなり，回復しないというものである[8]。一次運動野からはCM 結合を含む皮質脊髄路にも，それ以外のより間接的な下行路にも神経活動が伝えられており，それが失われると精密把握ができないというのである。この発見に対しては，われわれのグループがより精密な実験によって修正を求めている。従来の研究では一次運動野以外の部分も幾分かは損傷していたために精密把握が回復しなかったが，損傷部位を一次運動野に限局させると，訓練によって精密把握が回復するのである[9]。

一次運動野を損傷した場合でも，皮質脊髄路を切断した場合でも，従来は精密把握が永久にできなくなると考えられてきた。しかし，損傷の範囲を厳密にコントロールすると，損傷後の訓練によって精密把握が回復することが明らかになってきた（実は，訓練をしないと十分に回復しないこともわかってきた）。われわれは，一次運動野の損傷，皮質脊髄路の切断という二つの実験系を用いて，訓練が運動機能回復につながるメカニズムは何なのかを明らかにしようとしている。行動解析，*in situ* ハイブリダイゼーションや免疫組織化学，トレーサー法などの組織学的手法などのさまざまな研究手法を用いて，多角的な解析を進め，「元々存在していたが，正常時にはあまり機能していない神経回路が働く」という作業仮説を徐々に確かめつつある。本稿では，最も基本的な「回復がある」ということを示し，さらに回復時の行動解析のデータからわかった「回復は一本調子に進むのではなく，一旦成績が下がるという犠牲を払っても，損傷前の運動パターンの回復を目指す性質がある」ことを紹介する。

実験には，3～5歳のニホンザルを使い，改良型クリューバーボードの小さな穴から細かい粒状の食べ物（生のタピオカ）をつまみ出す訓練を行った（図4）。実際には大きさの違う五つの穴を用意し，大きい穴から訓練し，上手に取れるようになると小さい穴から取るように日々課題を難しくしていった。どのサルも，大きい穴からは最初からある程度上手にタピオカを取ることができたが，一番小

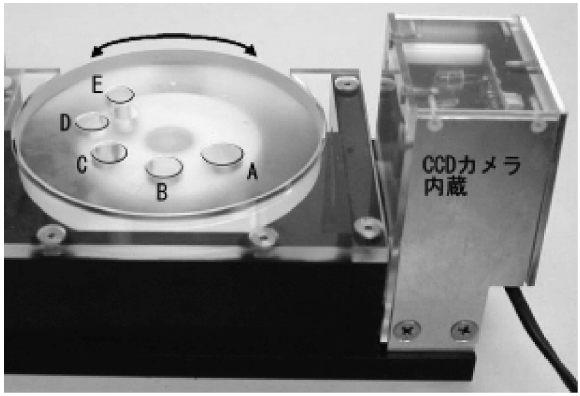


図4　精密把握の訓練とテストのために用いた改良型クリューバーボード。穴の直径は大きい方（A）から13，12，11，10.5，10mm，深さは7.5mm。

さな穴からは最初は全く取ることができず，10日程度の訓練を経て，ほぼ完璧に取れるようになった。

その後，大脳皮質を2mm間隔に微弱パルス電流で刺激し（ICMS法），誘発運動の観察と電流閾値からどこが一次運動野であるか，その中でも指の運動をつかさどるところはどこかを決定した。指の運動をつかさどる領域だけを限局的に損傷するために，微量（15μg/μl溶液を3.0～9.9μl）のイボテン酸（興奮性神経毒の一種）を局所注入し，注入部位周辺のニューロンのみを死滅させた。ニッスル染色によってニューロンの消滅とグリア増殖を基準に損傷領域を確認したところ，どのサルでも損傷は一次運動野の指の領域内に限局しており，かつ指の領域の80%を越えていた。

指の領域の損傷後は一時的に強い麻痺が生じたが，数日以内に「握る」機能は回復してきた。ただ，しばらくの間は穴から粒をつまみ上げることはできないため，板の上に比較的大きな食べ物（衛生ボーロ）を置いて，できるだけ「自分で取らせる」ようにした。この間はサルが自分で配合飼料を取るのも下手なため，飼育室での基本的な食事は研究者が与えた。

損傷後10日くらいから，精密把握の訓練を再開した。当初は大きい穴からも取れないが，日を経るとともに成功率が上昇していった。しかし，どのサルの場合も，成功率が80%を越え，やがてそのまま100%近くまで上昇するという過程はたどらなかった。実際にはどのサルも一旦成功率が70～80%になったところで，かなり急激に成功率が10～30%に下降した。そしてまた再び，徐々に成

績は上がっていった。この上昇・下降は一度きりのサルも，繰り返したサルもあった。精密把握の回復は一次運動野の損傷の大きいサルほど遅い傾向があったが，最終的には，どのサルも少なくとも 80% 以上の成功率まで回復した（図 5）。

成功率の上昇と下降がなぜ生じているのかを調べるために，サルの指の動きをビデオ解析した。まず明らかになったのは，拇指に比べ，人差し指の方が回復が早かったということである。これはどのサルでも共通していた。さらに検討していくと，サルは最終的には人差し指の先端の節と拇指の先端の節を使って，タピオカをつまんでいるのに対し，回復途上の過程では別のつまみ方（代償的把握）をしている例が多いことがわかった（図 5）。人差し指は常に先端部を使うのだが，動きが鈍い拇指に関しては，最初のうちは付け根に近い部分の毛の生えている方（甲側）を使っていた。そのような変則的なつまみ方でも，ある程度はタピオカが取れるようになる。しかし，何故か，より拇指の先の方でつまむ（真の精密把握をする）ように「戦略」が変化し，当初はそれがうまくいかないために成功率が下がってしまうのである。この戦略の変化は，調べた全てのサルで共通して見られた。

現在までのところ，なぜこのような現象が見られるかに関して確かな理由はわからない。最もありそうな説明は，脳内の損傷を受けていない部位に精密把握という運動の原型とでも言うべきパターンが保存されており，そのパターンを再現するように回復が進むというものである。精密把握の原型が保たれている部位は運動前野である可能性が高いが，それを証明するためには，今後のさらなる研究が必要である。少なくともどの脳領域が関わっているかに関しては，PET を用いた実験や GABA アゴニストであるムシモールを使った一時的な脳領域の不活性化での検証を計画している。原型の正体は神経活動の時空間パターンであろうが，こちらの証明はさらに困難であろう。

現在，脳損傷後に訓練をしなかったサルでは，回復がどうなるかを調べている。まだ解析途上だが，訓練をしたサルと比べて，回復が遅く，不十分であることがわかってきた。訓練によって回復する動物と，訓練をせず，回復が不十分な動物を比較し，訓練の有無が神経系の内部でどういう違いを生み出し，それが運動機能回復の違いにつながっているかが，今後のメカニズム解明の重要な手がかりになるだろう。

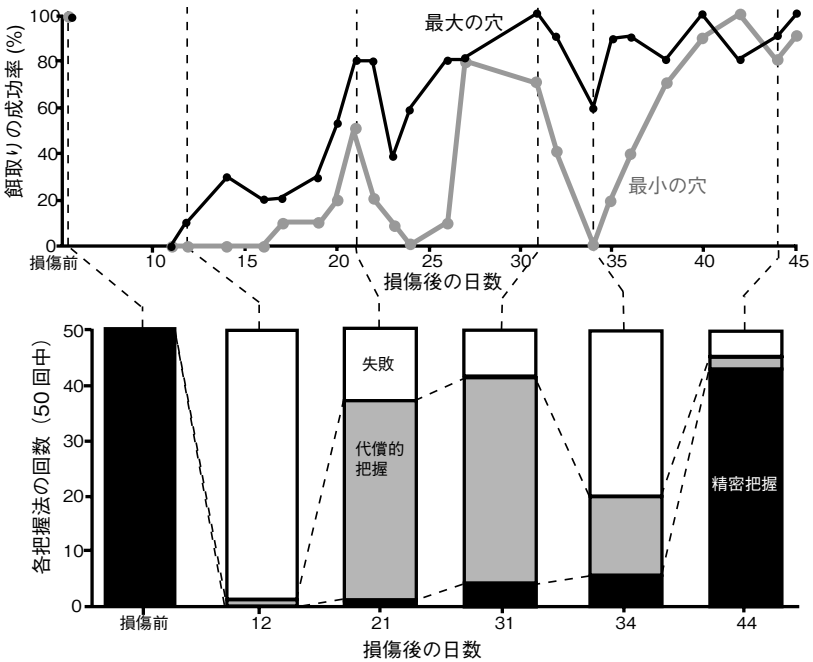


図 5　一次運動野損傷後の餌取りテストの成功率と把握法の変化から見た把握の改善。

*

サルの実験的脳損傷の場合には，訓練によって障害が軽減し，本来の機能が回復した。回復メカニズムの解明は，さらに効率のよい訓練プログラム（リハビリテーション法）の開発や，薬物等による回復促進に貢献できるだろう。

[1] Napier JR. The prehensile movements of the human hand. J. Bone Joint Surg. 38B: 902?913, 1956.

[2] Armand J, Olivier E, Edgley SA, Lemon RN. Postnatal development of corticospinal projections from motor cortex to the cervical enlargement in the macaque monkey. J Neurosci. 17:251-266, 1997.

[3] Oishi, T., Higo, N., Yamashita, A., Matsuda, K., Kawano, K. and Hayashi, M. Changes in the Distribution of GAP-43 during Development of the Cervical Enlargement of Monkey Spinal Cord. Soc. Neurosci. Abstr. 24: 1998.

[4] Bortoff GA, Strick PL. Corticospinal terminations in two new-world primates: further evidence that corticomotoneuronal connections provide part of the neural substrate for manual dexterity. J Neurosci. 13:5105-5118, 1993.

[5] Spinozzi G, Truppa V, Lagana T. Grasping behavior in tufted capuchin monkeys（*Cebus apella*）: grip types and manual laterality for picking up a small food item. Am J Phys

Anthropol. 125:30-41, 2004.
[6] Lawrence DG, Kuypers HG. The functional organization of the motor system in the monkey. I. The effects of bilateral pyramidal lesions. Brain. 91:1-14, 1968.
[7] Sasaki S, Isa T, Pettersson LG, Alstermark B, Naito K, Yoshimura K, Seki K, Ohki Y. Dexterous finger movements in primate without monosynaptic corticomotoneuronal excitation. J Neurophysiol. 92:3142-3147, 2004.
[8] Passingham RE, Perry VH, Wilkinson F. The long-term effects of removal of sensorimotor cortex in infant and adult rhesus monkeys. Brain. 106（Pt 3）：675-705, 1983.
[9] Murata, Y., Higo, N., Oishi, T., Yamashita, A., Matsuda, K., Hayashi, M. The recovery of precision grip following the primary motor cortex damage in monkey. 35th annual meeting Abstract for Society for Neuroscience : 334.15, 2005.

［1：林　基治，2：大石高生］