

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K10984

研究課題名(和文) 赤核を中心とした複数の運動モジュールの適応的制御機構

研究課題名(英文) Rubral contribution behind Adaptive control of motor modules

研究代表者

大屋 知徹 (Oya, Tomomichi)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 モデル動物開発研究部・室長

研究者番号：30552468

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：覚醒行動下にて上肢の到達把握運動課題を遂行中のマカクサルから、中脳赤核の大細胞性、小細胞性両方の細胞の電気生理学的活動を記録することに成功した。これらの複数の細胞活動の同期-非同期を到達把握運動の異なるフェーズで評価すると、運動中には同期を示すが、運動を終えた数十ms後に顕著な非同期発火を示すことを発見した。これは上流の小脳皮質プルキンエ細胞の教師信号が小脳核経由で非同期に発火し、出力先の赤核細胞に影響を与えていることと考えられ、小脳モジュール間の相互作用を明らかにする重要な手がかりとなる。今後この非同期発火の前後の筋活動の変化を観察することで運動の適応過程の解明に取り組む。

研究成果の学術的意義や社会的意義

身体の協調運動の神経機構を明らかにすることは、健常時の運動学習の仕組みの理解を促進するだけでなく、身体損傷後の再適応機構に関する包括的な原理の解明に不可欠である。協調運動の理解のキは出力としての筋のまとまりがどの程度、どのように適切なタイミングで動員されるかを明らかにすることにある。赤核細胞から小脳細胞での教師信号の動態がつかめると、小脳での情報処理の仕組みの一端がはっきりとなり、身体運動の協調性を支える神経基盤の理解だけでなく、小脳の情報処理の原理理解への手がかりとしても重要な意味をもつ。

研究成果の概要(英文)：We have successfully recorded electrophysiological activities of both magnocellular and parvocellular cells in the red nucleus of the midbrain from macaque monkeys performing an upper limb reaching-and-grasp task. We found that the cells were synchronized during the execution, whereas they showed significant asynchronous firing several tens of milliseconds after the end of the execution. This could be an indication that the teaching signal from the upstream cerebellar cortical Purkinje cells fires asynchronously, in turn, resulting in asynchronized firing of the cerebellar nuclei cells. This is an important clue to clarifying the interaction between cerebellar modules. We will try to elucidate the process of motor adaptation by observing the changes in muscle activity before and after this asynchronous firing.

研究分野：神経生理

キーワード：赤核 協調運動

## 1. 研究開始当初の背景

身体運動の巧みさ、滑らかさは多数の筋が空間的、時間的に協調することで達成される。この協調の神経機構の解明のため、これまでに覚醒行動下で把握運動遂行中のマカクサル的大脑皮質一次運動野、脊髄から神経細胞の活動を記録し、複数の筋を機能的なまとまりとして制御する「筋シナジー」の背後にある神経機構の解明がなされてきた。申請者らは脊髄をはじめ大脳皮質、上肢筋群の複数の筋に投射する細胞群の同定に成功し、筋シナジーの表現をする神経投射パターンは明らかになりつつある。一方、これらの空間的な出力のまとまりがどの程度、どのように適切なタイミングで動員されているのかについてほとんど理解が及んでいない。これらの機能的単位”モジュール”の間の協調については小脳とそれに関わる回路に内在すると考えられる。この回路の主な特徴は経験を通して可塑的に出力を調整し、予測的に運動の出力を生成する点にある (Wolpert et al. 1998)。

複数の制御モジュールの中から最も適したものを適応的に選択・調節するためには、小脳皮質の可塑的変化のトリガーとなる延髄下オリーブ核からの信号出力を促す必要がある。中脳脳幹腹側部に位置する赤核は、小脳皮質から深部の出力核を経由して強い入力を受け、一部(小細胞性ニューロン群)は下オリーブ核へ投射する解剖学的構造をもつことから、このモジュール間の協調、適応に重要な役割を担っていることが想定される。

しかし、実際の行動下で制御するモジュールの変化が求められたときの再適応過程において、モジュール間協調の機序について赤核との関連から解明に取り組んだ研究はなされていない。このような身体協調運動と神経機構の動的変容に関する理解の欠如は、運動の学習のみならず身体損傷後の再適応機構への包括的な原理の解明を妨げている大きな要因であった。

## 2. 研究の目的

したがって本研究の目的は身体運動において複数の制御モジュールの割合が動的に変化する環境において、モジュール間の責任の度合いに関わる適応制御の神経機構を、中脳赤核に着目して明らかにすることを目的とする。

このような複数モジュールの適応機構に関して、赤核が解剖学的位置から重要だと考えられるのにも関わらず、動物実験によって直接的に検証されてこなかった。その理由はいくつか考えられる。

1) 動物実験に適用できる、モジュール間協調を再適応させるような実験系が考案されてこなかった。

2) これまで赤核は、皮質脊髄路より系統発生的に古い、主要な下行路である赤核脊髄路の起始核として研究の対象となってきたが、この赤核脊髄路をなす大細胞性赤核は霊長類、特にヒトにおいては退化し痕跡器官になっている。むしろヒトを含む霊長類で発達しているのは新小脳(小脳半球部)と並行して発達してきた小細胞性赤核であるが、それが十分に発達していないげっ歯類やネコなどの動物種において実験が不可能だった、または看過されてきた。

3) マカクサルにおいては脳幹という生命維持機能に関わる神経系に電極・カニューレを刺入して神経細胞記録・薬理介入する手法のリスクの高さから、研究対象として扱う研究者が限られていた。

このように本研究により複数モジュール間の適応度計算に関わる神経機構が明らかになれば、身体運動の協調性を支える神経基盤の理解が一段と進むことが期待される。またこのモジュールの情報処理に関わる小脳歯状核は大脳皮質との連関に関わり、複雑な認知処理にも関わる重要な部位であるため、小脳の情報処理の共通原理への手がかりを得られることも期待される。

## 3. 研究の方法

上記の目的を達成するために、マカクザルを用いて、モジュールの同定のために電気生理学的手法にて細胞外記録、筋電図との同時記録を行い、spike-triggered averaging によって大細胞性、小細胞性赤核と上肢の筋群の機能的結合を検討した。到達把握運動には上肢の複数の関節が複雑な相互結果生まれ、一試行ごとにばらつく運動であるため、多くの下オリーブ核からの教師信号が促される行動であると考えられる。また、下オリーブ核から発する登上線維の入力による小脳皮質の複雑スパイクは、小脳の深部核に強力な抑制をもたらすため、その影響下にある赤核細胞にも抑制が起こり、他のモジュールとの間に顕著な非同期発火が起こることが予想される。これを捉えるため、行動中にそのモジュールを形成する細胞間の同期発火、非同期発火イベントを評価した。

神経細胞と筋との機能的結合については、マカクザルが覚醒下で随意的に上肢運動(到達把握運動、小さい粒の精密把握、口元へ粒を運ぶ、離す)を行っている最中に各領域から単一神経細胞

胞活動を電気生理的手法によって単離、記録し、同時に上肢全体の26筋の活動を記録した後、スパイク加算平均法によって神経と筋との機能的結合を判定した。そして各領域の投射パターンを筋、神経細胞の次元で別々に階層的クラスタ解析を用いて筋投射構造を可視化した。上肢運動に関わる筋シナジーの抽出においては筋活動を Non-negative matrix factorization (NMF) アルゴリズムを用いた。

その後の神経細胞間の同期、非同期については Joint Peri Event Time Histogram (JPETH) を用いて、運動の前後での同期性の動的変化を評価した。

#### 4. 研究成果

赤核の上肢筋群との機能的結合は、複数の筋への投射をもつ細胞が多くみられ、さらにその投射パターンは上肢の筋シナジーと類似した相関構造を持つことが明らかになった (図1)。

これらの複数の細胞活動の同期-非同期を到達把握運動の異なるフェーズで評価すると、運動中には同期を示すが、運動を終えた数十ms後に顕著な非同期発火を示すことを発見した(図2)。これは上流の小脳皮質プルキンエ細胞の教師信号が小脳核経由で非同期に発火し、出力先の赤核細胞に影響を与えていることと考えられ、小脳モジュール間の相互作用を明らかにする重要な手がかりとなる。今後この非同期発火の前後の筋活動の変化を観察することで運動の適応過程の解明に取り組む。

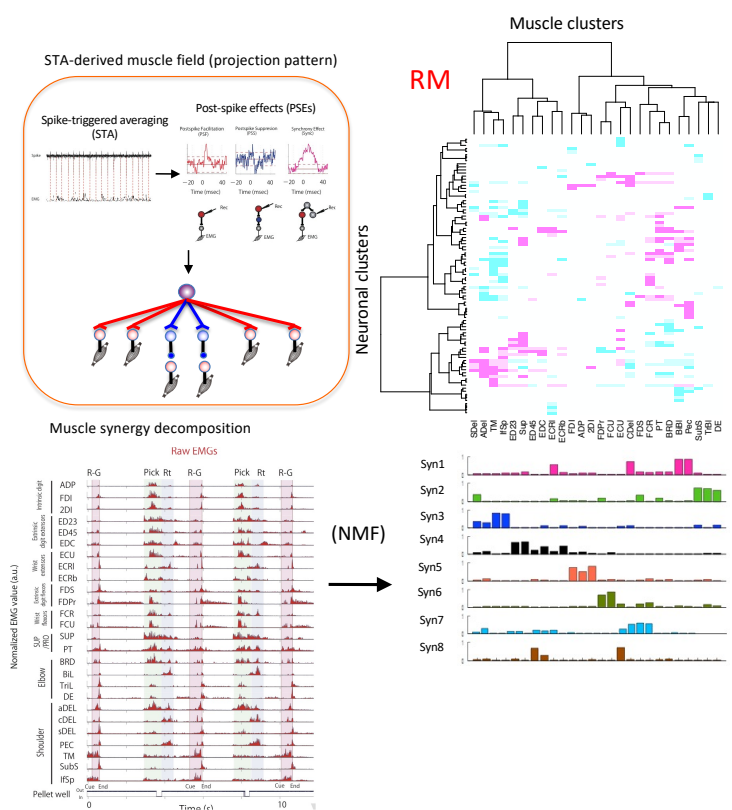


図1. Spike-triggered average 法によるモジュールの同定と筋シナジーとの関係

# Dynamic synchronization across modules

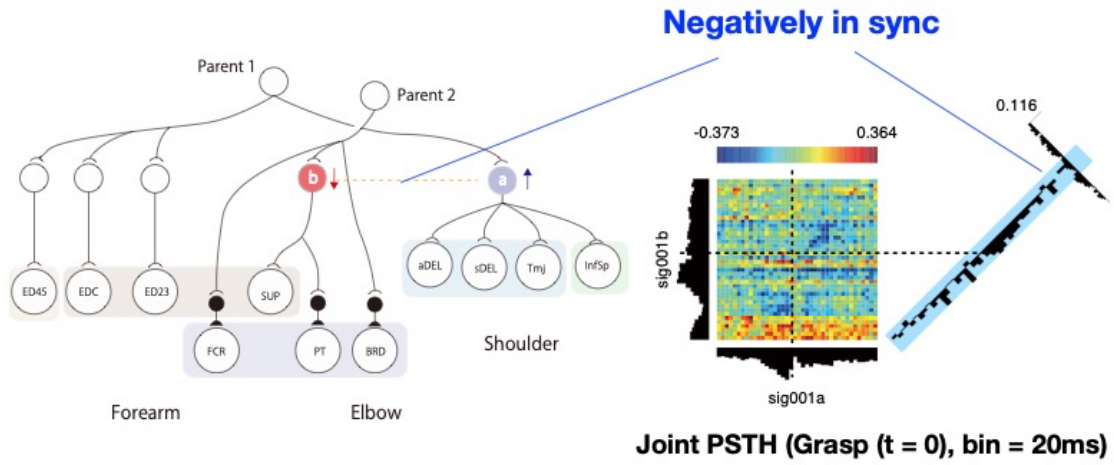


図 2. モジュール間の同期—非同期発火

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

|  |                   |
|--|-------------------|
| 1. 著者名<br>Tomomichi Oya, Tomohiko Takei, and Kazuhiko Seki   | 4. 巻<br>3         |
| 2. 論文標題<br>Distinct sensorimotor feedback loops for dynamic and static control of primate precision grip | 5. 発行年<br>2020年   |
| 3. 雑誌名<br>Communications Biology   | 6. 最初と最後の頁<br>156 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1038/s42003-020-0861-0   | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）  | 国際共著<br>-         |

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>大屋知徹                                     |
| 2. 発表標題<br>Motor coordination through rubral output |
| 3. 学会等名<br>日本神経科学学会（国際学会）                           |
| 4. 発表年<br>2019年                                     |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Tomomichi Oya, Tomohiko Takei, and Kazuhiko Seki  |
| 2. 発表標題<br>Emergence of spinomuscular and corticomuscular loops in dynamic vs. static phases of precision grip |
| 3. 学会等名<br>Society for the Neural Control of Movement（国際学会）  |
| 4. 発表年<br>2019年  |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| 氏名<br>（ローマ字氏名）<br>（研究者番号） | 所属研究機関・部局・職<br>（機関番号） | 備考 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|