

令和 5 年 4 月 30 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K07796

研究課題名(和文) 両手の協調運動の基盤となるサル運動関連皮質領野の半球間神経連絡の解析

研究課題名(英文) Interhemispheric connections of monkey motor-related areas

研究代表者

宮地 重弘 (Miyachi, Shigehiro)

京都大学・ヒト行動進化研究センター・准教授

研究者番号：60392354

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：両手の協調運動の基盤となると考えられる前頭葉運動関連皮質領野の半球間神経連絡の様式を明らかにするため、ニホンザルを対象に、神経トレーシング実験を行った。一次運動野のうち肘や肩を支配する領域は、同側に加えて反対側の前頭葉皮質からの神経入力をかなりの程度受けていたが、手指を支配する領域は、反対側からの入力の割合が非常に小さかった。この結果より、運動関連皮質において、両手の協調の基盤となる半球間の神経連絡パターンが、腕を支配する皮質領域と手指を支配する領域で異なることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

前頭葉には、複数の運動関連領域があり、相互に密接に連絡して運動のさまざまな側面を制御している。どの領域も基本的には反対側の体の運動を支配しているが、解剖学的には反対側の皮質とも神経連絡があることはよく知られており、これが左右の身体の運動協調に重要であると考えられる。本研究の結果はニホンザルの前頭葉運動関連諸領域において、手指を支配する領域と肘肩を支配する領域で半球間神経連絡のパターンが異なることを示し、身体部位によって、左右の運動協調のメカニズムが異なることを示唆する。

研究成果の概要(英文)：To elucidate the pattern of inter-hemispheric corticocortical connections among the frontal motor related areas, which is a possible anatomical basis of the bimanual coordination, we conducted retrograde neurotracing experiments in Japanese macaques. The tracer injections in the arm (elbow/shoulder) representation of the primary motor cortex (M1) labeled many neurons in the contralateral frontal cortex as well the ipsilateral cortex. In contrast, only small number of neurons were labeled in the contralateral hemisphere in the cases of the injections in the hand (wrist/digit) representation.

研究分野：神経科学

キーワード：交連性連絡 運動皮質 サル

1. 研究開始当初の背景

身体の運動に関わる各脳部位には、身体部位再現地図が存在し、脳の部位と反対側の特定の身体部位の間に対応関係がある（小脳は同側支配）。たとえば前頭葉皮質一次運動野（M1）の場合、最も背側の領域を微小電気刺激すると反対側の下肢（足）の運動が誘発され、最も腹側の領域を刺激すると顔面の運動が起こる。では、左右の身体部位の協調した運動は、どのようなメカニズムで起こるのだろうか。この問題、特に左右の手の協調運動のメカニズムは以前より多くの研究者の注目を集めた。fMRIなどの脳機能画像法により、左右の手の協調運動を行うと、補足運動野（SMA）、背側運動前野（PMd）などの血流が増加することが報告された。また、パーキンソン病患者で両手の協調運動の障害も報告されており、大脳基底核の関与も考えられる。これらの脳領域が両手の協調運動に関わるとして、どのような神経回路によって左右の手に関わる感覚情報を統合し、両手の運動を協調させるのであろうか。その神経基盤は分かっていない。たとえば、SMAやPMdには両側の一次運動野（M1）（あるいは脊髄）に同時に投射するニューロンがあり、これらが両手の協調に関わっているのだろうか。同側のM1への投射と同時に対側の相同領域（SMAなど）に投射するニューロンがあるのだろうか。同側に投射するニューロンと対側に投射するニューロンが混在していて、これらが他のニューロンから共通の入力を受けているのだろうか。このような問いに答えるために、応募者は本研究を計画した。

2. 研究の目的

本研究では、左右の手（左右の身体）の協調運動の制御に重要と考えられる、前頭葉運動関連皮質の両半球にまたがる神経連絡を明らかにすることである。前頭葉皮質にヒトと同様の運動関連領域が同定され、かつグルーミング等で器用に両手を使うマカクサルをモデル動物とすることで、両手の協調運動の神経基盤を明らかにすることが期待できる。本研究では、マカクサル的一种であるニホンザルを対象に、皮質内微小電気刺激法（ICMS）によって左右のM1の上肢遠位部（手指）を支配する領域、上肢近位部（肘肩）を支配する領域を同定した上で左右の皮質に異なる神経トレーサーを微量注入し、各々の投射元のニューロンの分布を同一個体内で解析する。これにより、同側及び反対側のM1に投射するニューロンの分布を直接比較し、さらに両側のM1に同時に投射するニューロンの存在の有無を確認し、両手の協調運動の基盤となる神経連絡を明らかにする。

3. 研究の方法

1) 運動関連皮質の電気生理学的マッピング及び神経トレーサー注入

実験には4頭のニホンザルを用いた。fMRIを用いた先行研究で両手の協調運動との関係が示唆されている、前頭葉皮質のSMA、PMd、およびM1に注目し、反対側の前頭葉皮質との神経連絡を、逆行性神経トレーシング法によって解析した。左右両側の皮質に異なる神経トレーサーを注入することにより、同一個体内で、同側性に投射する細胞の分布と対側性に投射する細胞の分布を比較した。さらに、二重標識法を用いて両側性に投射するニューロンの有無を調べた。サルの両側のM1（1頭ではSMAも）を皮質内微小電気刺激（ICMS）でマッピングし、両側の手指の領域および腕（肘肩）の領域を同定した。両側のM1腕または肩の領域に2～3種類の神経トレーサーを注入した（fast blue, FB; diamidino yellow, DY; fluoro ruby, FR; fluoro emerald, FE; cascade blue dextran, CBD; cholera toxin B subunit, CTb）。

各個体の注入部位と注入したトレーサー（Sg以外の個体での注入部位は全てM1）

Monkey	Rt hemisphere	Left hemisphere
Da	FB in hand; FR in arm	DY in hand
Ni	FR in arm	CBD in hand; FE in arm
Ic		CBD in arm; FR in hand; CTb in hand (gyrus)
Sg	FE in M1 hand/arm	FR in SMA hand/arm

2) 脳切片標本の作成及び観察

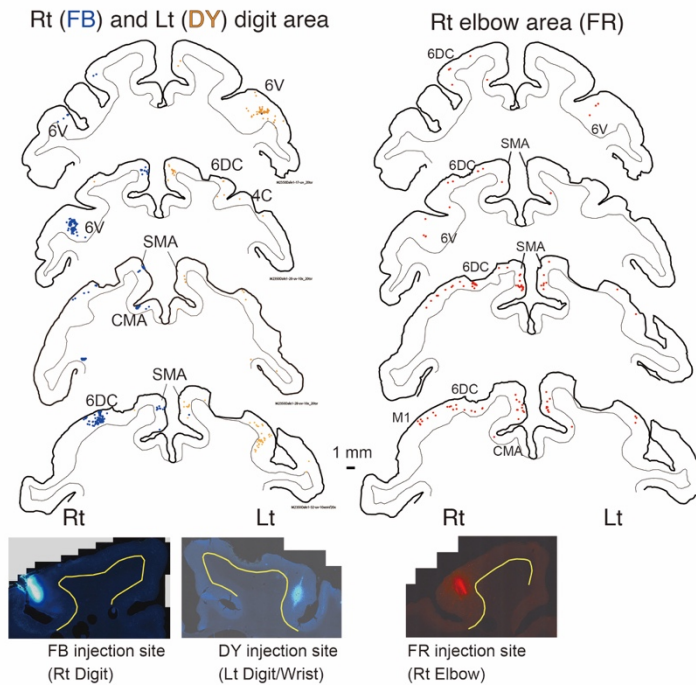
ミクロトームを用いて厚さ50ミクロンの脳薄切切片を作成した。FBおよびDYについては切片を染色せずに封入後、蛍光顕微鏡で観察し、両側の前頭葉運動関連皮質の逆行性蛍光ラベルの位置をプロットした。FR、FE、CBD、CTbの逆行性ラベルについては、それぞれの特異的抗体で免疫染色したのちに明視野顕微鏡で観察、プロットした。サルNi、SgのFEおよびFRラベルについては、一部の切片で蛍光免疫二重染色を行い、二つのトレーサーによるラベルの分布を同一切片上で確認した。

4. 研究成果

1) 反対側前頭葉皮質からの入力は、M1 肘肩領域で多く、手指領域では少なかった。

サル Da の前頭葉皮質における、3種の神経トレーサーによってラベルされたニューロンの分布のプロットを図1に示す(青、FB、右半球手指領域; 黄、DY、左半球手指領域; 赤、FR、右半球肘肩領域)。左の列がFBとDYのラベル、右の列がFRのラベルである。図の右側が左半球、左側が右半球となっている。プロット図の下に、それぞれのトレーサーの注入部位の顕微鏡写真を示した。

図1



図の右側が左半球、左側が右半球となっている。プロット図の下に、それぞれのトレーサーの注入部位の顕微鏡写真を示した。

右半球および左半球のM1手指領域に注入したFBとDYでラベルされたニューロンはほとんどが注入と同側に見られたのに対し、M1肘領域に注入したFRによるラベルは、注入と反対側(左半球)にもかなり見られた。サル Ni および Ic の実験でも、おおむね同様の結果が得られた。すなわち、M1の肘肩の領域は反対側の前頭葉からの神経入力をかかなりの程度受けるのに対し、手指領域はほとんど同側からの入力しか受け

ないことが示された。以上の結果は、手指と肘肩で両側協調運動制御の方式が異なることを示唆するものである。

2) 同側及び反対側に同時に軸索投射するニューロンはほとんど見つからなかった。

サル Ni において、左右のM1の肘肩領域に、FE および FR をそれぞれ注入した。蛍光免疫二重染色を行った結果を図2に示した。同側及び反対側からラベルされたニューロン(青色及びマジエンダ)は同じ領域に分布していた。9枚の切片を観察したところ、FE でラベルされたニューロンが667個、FR でラベルされたニューロンが134個が見つかったが、二重染色された細胞、すなわち左右のM1に同時に投射する細胞は1個のみであった。

サル Sg においては、右のM1と左のSMAにそれぞれFEとFRを注入したが、両方のトレーサーで二重染色された細胞は発見できなかった。

以上の結果は、サル前頭葉皮質において、同側の一次運動野に投射すると同時に軸索側枝を反対側に送る細胞がほとんどないことを示す。ただし、いずれも1個体のみの結果であり、確かな結論を得るためには追加の実験が必要である。

図2

Monkey NI, Double labeling
(Lt hemisphere, **ipsi** & **Contra** elbow injections)



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 宮地重弘、勝山成美、鴻池菜保、岩沖晴彦
2. 発表標題 マカク一次運動野上肢領域への同側および反対側前頭葉皮質からの神経入力
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (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
---------	---------