

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 2 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23300217

研究課題名(和文) 随意運動に先行する脳活動の同定ーセントラルコマンド発生機構の探索

研究課題名(英文) Cerebral activity preceding voluntary exercise - generation of central command

研究代表者

松川 寛二 (Matsukawa, Kanji)

広島大学・医歯薬保健学研究院(保)・教授

研究者番号：90165788

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,000,000円、(間接経費) 4,500,000円

研究成果の概要(和文)：セントラルコマンド発生機構を探索するために、全頭型近赤外分光計イメージングを用いて随意運動中の大脳皮質活動を解析した。その結果、大脳皮質前頭前野において随意運動に約10秒先行する脳活動が起ることを発見したが、運動皮質領域ではそのような運動前活動は観察されなかった。並行して実施した動物実験から、中脳腹側被蓋野(VTA)がセントラルコマンドの発現と関係する証拠を得た。考え合わせると、大脳皮質前頭前野から脳活動が起り、それは脳幹 特にVTA に在るセントラルコマンド発生回路を駆動すると予想できる。

研究成果の概要(英文)：We conducted human and animal studies to explore neural mechanisms of generating central command responsible for feedforward control of circulation during exercise. When measuring cerebral cortical activity with near infrared spectroscopy at various sites of the frontal lobe in humans, prefrontal activity increased preceding the exercise onset while motor areas never showed such activity. Animal study was performed to examine whether neural circuits in the brainstem, particularly the midbrain ventral tegmental area (VTA), may play a role in generating central command. Injection of a GABA antagonist into VTA increased renal sympathetic outflow and blood pressure and caused rhythmic motor nerve discharges, whereas injection of a GABA agonist stopped spontaneous motor activity. Blood flow and c-fos expression in VTA increased during spontaneous motor activity. Thus it is likely that an increase in prefrontal activity triggers neural circuits in VTA to generate central command.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学

身体教育学

キーワード：セントラルコマンド 脳活動の計測 循環調節 随意運動 スポーツ科学 リハビリテーション

1. 研究開始当初の背景

心臓血管系は随意運動の開始と同時に応答する。自律神経系や効果器での時間遅れを考慮すると、高位中枢は少なくとも運動開始の 6-10 秒前には活動を開始し自律神経系へ feedforward 制御信号(セントラルコマンドと呼ぶ)を送らねばならない。たとえば心拍数は運動開始と同時に増加するが、高位中枢は運動に先行して活動を始め自律神経信号を心臓ペースメーカー細胞へ送る必要がある。セントラルコマンドの存在を示す証拠として、筋弛緩状態下において高次中枢からセントラルコマンドは発生し、その大きさに比例した心循環応答が出現した(図1)。また、我々は意識動物から心臓交感神経活動を初めて記録し、心臓交感神経活動が歩行運動の開始に先行して増加することを発見した。さらに、視床下部尾側部で除脳した動物は自発歩行を行うことができ、その場合に意識動物の歩行運動と同様な交感神経活動や心循環応答が起ることを報告した。この所見から、セントラルコマンドは脳幹部で発生し大脳皮質がその神経回路をトリガーするという仮説を着想した。

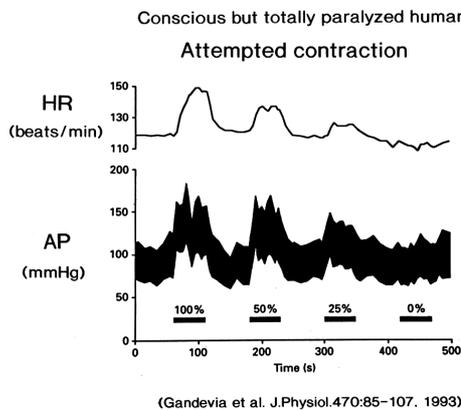


図1 筋弛緩下でみられた運動努力と循環応答。HR, 心拍数; AP, 動脈血圧。

2. 研究の目的

セントラルコマンドの発生機構や遠心性経路は探索するために、ヒトならびに実験動物を用いた研究を推進した。まず、ヒト随意運動様式を精密に解析するシステムの開発を試みた。次に、運動開始に先行する大脳皮質活動を近赤外分光法イメージング(near infrared spectroscopy, NIRS)で調べた。並行して、実験動物を用いて電気生理学的研究を行い、セントラルコマンドの発生源および下降性経路を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(3-1) 運動解析および脳活動計測システム

随意運動を精密に評価するために、運動解析システムの製作を新たに行った。そして随意運動中の大脳皮質前頭前野の脳活動を調

べるために、高い時間分解能を持つ2チャンネル型NIRSを用いて大脳皮質前頭前野の局所酸素化ヘモグロビン動態(Oxy-Hb)を計測した。Oxy-Hbは局所の脳組織血流量を反映し間接的に脳活動量と対応する。さらに全頭型NIRS(52チャンネル)を用いて随意運動と関連する大脳皮質領域をマッピングした。

(3-2) 動物実験の研究方法

視床下部尾側部で除脳した動物(ラットやネコ)でみられる自発運動を目印として、セントラルコマンドの発生源および下降性経路を探索した。具体的には、中脳腹側被蓋野(VTA)がセントラルコマンドの発生に関係するという作業仮説を検証するために、(1) VTAへの抑制性伝達物質 GABA の拮抗薬であるピキュキュリンの微量投与はセントラルコマンドを発現させるか?(2) VTAへの局所麻酔薬や抑制性伝達物質 GABA の作動薬であるムシモルの微量投与がセントラルコマンドの発現を抑制するか?(3) セントラルコマンドの発現と同期した VTA 神経活動が存在するか?という3つの疑問を解析した。VTA 神経活動の指標として、局所脳血流量の変化ならびに *c-fos* 核タンパク質の発現を調べた。

4. 研究成果

(4-1) 計測システムの開発

随意運動を精密に評価するために、自転車エルゴメーター(Strength Ergo 240)の回転角度変化や発揮された筋力・筋電図を連続的に記録できる解析システムを作成した。最大運動能力の20-60%強度で自転車エルゴメーター運動を実施した。同時に、この解析システムは、心電図や指尖血圧計を用いた循環動態(血圧・心拍出量・末梢血管抵抗など)の記録のみならず、2チャンネル型および全頭型NIRSを用いて運動開始時にみられる大脳皮質酸素化ヘモグロビン動態を計測した(図2)。



図2 運動解析および脳活動計測システム

(4-2) ヒトを用いた研究

大脳皮質前頭前野の脳活動が随意運動の開始時に約10秒先行して増加することを明かに

した(図3)。一方、運動制御と関連する一次運動野・補足運動・運動前野などの運動中枢は、随意運動に大きく先行した活動を示さなかった。この所見は、随意運動の開始前後における大脳皮質活動領域の変容と推移を示唆した。また、大脳皮質前頭前野の脳活動は脳幹に在るセントラルコマンド発生回路を駆動する役割を持つことも示唆された。

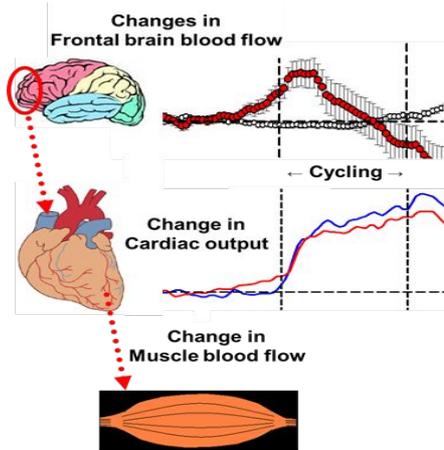


図3 随意運動の開始に先行する大脳皮質前頭前野の脳活動

セントラルコマンドはどのような下降経路を介して心臓血管運動を調節するかという疑問に答えるために、片脚エルゴメーター運動を実施しその際にみられる両側の大腿部外側広筋のOxy-Hbを計測した。両側の筋Oxy-Hbは運動開始直後から増加し、それは組織血流量の増加を反映した。またその増加はアセチルコリン・ムスカリニック受容体の遮断薬であるアトロピンで抑制された。この結果から、片脚運動であっても、セントラルコマンドは両側性に骨格筋の交感神経コリン作動性血管拡張を引き起こすことが考えられた。

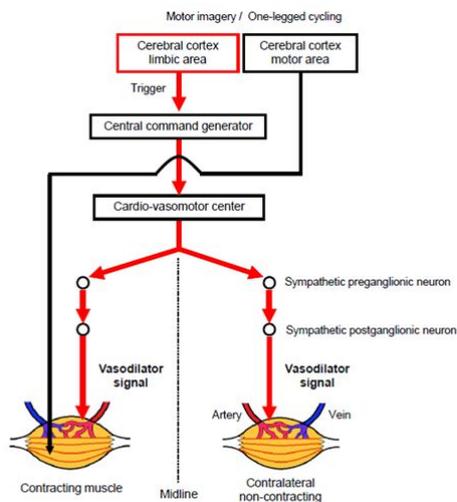


図4 セントラルコマンドの下降性経路に関する模式図

(4-3) 動物を用いた研究

除脳動物のVTAに抑制性伝達物質GABAの拮抗薬であるビキュキュリンを微量投与すると、動脈血圧・腎交感神経活動の増加とリズム的な傾骨神経放電が誘発された(図5)。反対に、物質GABAの作動であるムシモルを投与すると自発運動リズムは抑制された。以上の結果は、VTAが自発運動そしてセントラルコマンドの発生に関係することを示唆した。

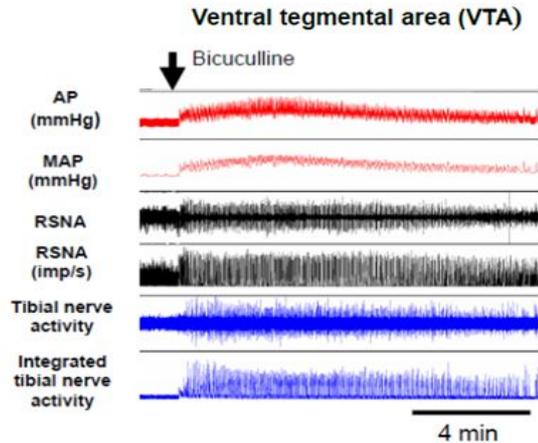


図5 VTAビキュキュリン投与で誘発された血圧(AP・MAP)、腎交感神経活動(RSNA)および脛骨神経活動(Tibial nerve activity)の応答

次に、自発運動と対応する中脳VTA活動が存在するか否かを明らかにするために、VTAにレーザー血流計プローブを埋め込み局所脳血流量を計測した。その結果、VTA脳血流量は自発運動開始と同期して増加することが判明した。また、動物が自発運動を行った後に屠殺し*c-fos*核タンパク質陽性細胞を調べたところ、VTA神経核の中に*c-fos*陽性細胞を確認した。以上の研究成果は、自発活動と対応して、VTA神経ニューロンが興奮することを示唆した。

(4-4) 全体の総括

セントラルコマンド発生機構の探索という当初の研究計画を進めるため、2チャンネル型および全頭型NIRSを用いて随意運動中の大脳皮質活動を解析し、大脳皮質前頭前野において随意運動に約10秒先行する脳活動が起ることを発見した。他方、運動皮質領域ではそのような運動前活動は観察されなかった。動物実験から、中脳VTA神経核がセントラルコマンドの発現と関係する証拠を得ることができた。考え合わせると、前頭前野の脳活動が起りそれは脳幹特にVTAに在るセントラルコマンド発生回路を駆動すると予想できる(図6)。今後、この作業仮説を検証するために大脳皮質前頭前野とVTA、そしてVTAと自律神経系間の線維連絡を明らかにしたい。

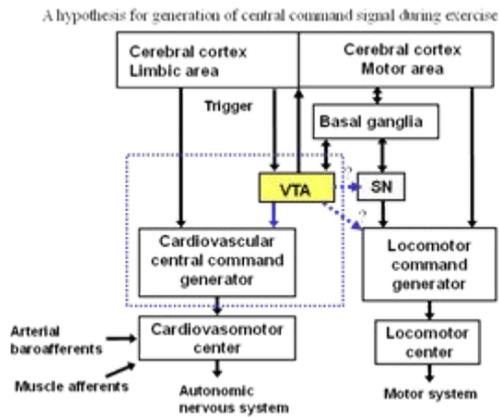


図6 セントラルコマンド発生に関する神経回路の模式図

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 35 件)

1. Matsukawa K, Ishii K, Kadowaki A, Ishida T, Idesako M, Liang N. Discharges of aortic and carotid sinus baroreceptors during spontaneous motor activity- and pharmacologically-evoked pressor interventions. *J Physiol Sci*, 査読有, 2014, in press.
2. Matsukawa K, Ishii K, Kadowaki A, Ishida T, Idesako M, Liang N. Signal transduction of aortic and carotid sinus baroreceptors is not modified by central command during spontaneous motor activity in decerebrate cats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 査読有, 2014, 306: R735-R746. doi: 10.1152/ajpregu.00538.2013.
3. Liang N, Funase K, Takahashi M, Matsukawa K, Kasai T. Unilateral imagined movement increases interhemispheric inhibition from the contralateral to ipsilateral motor cortex. *Exp Brain Res*, 査読有, 2014, 232: 1823-1832. doi: 10.1007/s00221-014-3874-4.
4. Sato K, Iemitsu M, Matsutani K, Kurihara T, Hamaoka T, Fujita S. Resistance training restores muscle sex steroid hormone steroidogenesis in older men. *FASEB J*, 査読有, 2014, 28: 1891-1897. doi: 10.1096/fj.13-245480.
5. Ishii K, Matsukawa K, Liang N, Endo K, Idesako M, Hamada H, Ueno K, Kataoka T. Evidence for centrally-induced cholinergic vasodilatation in skeletal muscle during voluntary one-legged cycling and motor imagery in humans. *Physiol Rep*, 査読有, 2013, 1: e00092. doi: 10.1002/phy2.92.
6. Matsukawa K, Ishii K, Idesako M, Ishida T, Endo K, Liang N. Central command differentially affects the aortic and carotid sinus baroreceptor-heart rate reflexes at the onset of spontaneous, fictive motor activity. *Auton Neurosci*, 査読有, 179: 75-83, 2013. doi: 10.1016/j.autneu.2013.07.008.
7. Endo K, Matsukawa K, Liang N, Nakatsuka C, Tsuchimochi H, Okamura H, Hamaoka T. Dynamic exercise improves cognitive function in association with increased prefrontal oxygenation. *J Physiol Sci*, 査読有, 63: 287-298, 2013. doi: 10.1007/s12576-013-0267-6.
8. Matsukawa K, Ishii K, Liang N, Endo K. Have we missed that neural vasodilator mechanisms may contribute to exercise hyperemia at onset of voluntary exercise? *Front Physiol*, 査読有, 4: 23, 2013. doi: 10.3389/fphys.2013.00023.
9. Ooue A, Sadamoto T. Central command and muscle metaboreflex effect on superficial venoconstriction in the resting limb. *J Phys Fitness Sports Med*, 査読有, 2013, 2: 337-339.
10. Matsukawa K, Liang N, Ishii K. Central command: feedforward control of the sympathoadrenal system during exercise. *J Phys Fitness Sports Med*, 査読有, 1: 573-577, 2012.
11. Matsukawa K, Ishii K, Kadowaki A, Liang N, Ishida T. Differential effect of central command on aortic and carotid sinus baroreceptor-heart rate reflexes at the onset of spontaneous, fictive motor activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 査読有, 303: H464-474, 2012. doi: 10.1152/ajpheart.01133.2011.
12. Ishii K, Liang N, Oue A, Hirasawa A, Sato K, Sadamoto T, Matsukawa K. Central command contributes to increased blood flow in the non-contracting muscle at the start of one-legged dynamic exercise in humans. *J Appl Physiol*, 査読有, 112: 1961-1974, 2012. doi: 10.1152/jappphysiol.00075.2012.
13. Matsukawa K. Central command: control of cardiac sympathetic and vagal efferent nerve activity and the arterial baroreflex during spontaneous motor behaviour in animals. *Exp Physiol*, 査読有, 97: 20-28, 2012. doi: 10.1113/expphysiol.2011.057661.
14. Sato K, Hirasawa A, Ooue A, Yoneya M, Sadamoto T. Central command and vertebral artery blood flow during static arm exercise in women. *J Exerc Sci*, 査読有, 2012, 21: 6-13, 2012.

15. Ooue A, Sato K, Hirasawa A, Sadamoto T. Tendon vibration attenuates superficial venous vessel response of resting limb during static arm exercise. *J Physiol Anthropol*, 査読有, 2012, 31: 29-36. doi: 10.1186/1180-6805-31-29.

16. Osada T, Iwane H, Katsumura T, Murase N, Higuchi H, Sakamoto A, Hamaoka T, Shimomitsu T. Relationship between reduced lower abdominal blood flows and heart rate in recovery following cycling exercise. *Acta Physiol*, 査読有, 2012, 204: 344-53. doi: 10.1111/j.1748-1716.2011.02349.x.

17. Matsukawa K, Nakamoto T, Liang N. Electrical stimulation of the mesencephalic ventral tegmental area evokes skeletal muscle vasodilation in the cat and rat. *J Physiol Sci*, 査読有, 61: 293-301, 2011. doi: 10.1007/s12576-011-0149-8.

18. Nakamoto T, Matsukawa K, Liang N, Wakasugi R, Wilson LB, Horiuchi J. Coactivation of renal sympathetic neurons and somatic motor neurons by chemical stimulation of the midbrain ventral tegmental area. *J Appl Physiol*, 査読有, 110: 1342-1353, 2011. doi: 10.1152/jappphysiol.01233.2010.

19. Kadowaki A, Matsukawa K, Wakasugi R, Nakamoto T, Liang N. Central command does not decrease cardiac parasympathetic efferent nerve activity during spontaneous fictive motor activity in decerebrate cats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 査読有, 300: H1373-1385, 2011. doi: 10.1152/ajpheart.01296.2010.

20. Osawa T, Kime R, Hamaoka T, Katsumura T, Yamamoto M. Attenuation of muscle deoxygenation precedes EMG threshold in normoxia and hypoxia. *Med Sci Sports Exerc*, 査読有, 2011, 43: 1406-13. doi: 10.1249/MSS.0b013e3182100261.

〔学会発表〕(計 58 件)

1. 松川寛二, 石井圭, 梁楠, 遠藤加菜, 井手迫光弘, 濱田泰伸, 片岡健, 渡邊多恵. 運動時にみられるヒト骨格筋のコリン作動性血管拡張. 第 91 回日本生理学会大会, 2014 年 3 月 16-18 日, 鹿児島市.

2. 石井圭, 松川寛二. 運動時骨格筋血流量の中樞性制御. 第 91 回日本生理学会大会 シンポジウム 29: 心循環生理学と理学療法学の接点, 2014 年 3 月 16-18 日, 鹿児島市.

3. 梁楠, 松川寛二, 遠藤加菜, 石井圭, 井手迫光弘. 中脳腹側被蓋野の電気刺激による動脈圧受容器反射感受性の変化. 第 91 回日本生理

学会大会, 2014 年 3 月 16-18 日, 鹿児島市.

4. 松川寛二. 脳と運動時循環調節のしくみ. 第 12 回脳神経内科ジョイントミーティング, 特別講演, 2014 年 3 月 4 日, 広島市. (招待講演)

5. 松川寛二, 石井圭, 道岡健祐, 佐々木優, 遠藤加菜, 井手迫光弘, 梁楠. 運動時にみられる筋血流量の増加応答: セントラルコマンドの関与. 第 68 回日本体力医学会大会, 2013 年 9 月 21-23 日, 東京都.

6. Ishii K, Matsukawa K, Liang N, Endo K, Idesako M, Hamada H, Ueno K, Kataoka T. Evidence for centrally-induced cholinergic vasodilatation in skeletal muscle at the start of voluntary one-legged cycling and during motor imagery in humans. *The 37th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS)*, 2013 年 7 月 21-26 日, Birmingham, UK.

7. Liang N, Matsukawa K, Ishii K, Endo K. Regional blood flow of the mesencephalic ventral tegmental area increases during spontaneous fictive motor activity in decerebrate cats and rats. *Experimental Biology 2013*, 2013 年 4 月 20-24 日, Boston, MA, USA.

8. Liang N, Mizuno M, Downey R, Iwamoto GA, Mitchell JH, Smith SA. The pressor response to activation of the central command pathway is attenuated by stimulation of peripheral sensory afferents in normotensive but not hypertensive rats. *Experimental Biology 2013*, 2013 年 4 月 20-24 日, Boston, MA, USA.

9. Ishii K, Matsukawa K, Liang N, Endo K, Idesako M, Kataoka T, Ueno K, Hamada H. Evidence of centrally-induced cholinergic vasodilatation in skeletal muscle during voluntary one-legged cycling and motor imagery. *Experimental Biology 2013*, 2013 年 4 月 20-24 日, Boston, MA, USA.

10. 梁楠. 運動イメージに伴うヒト一次運動野の興奮性の変化およびその臨床的意義について. 第 90 回日本生理学会大会 シンポジウム 21: リハビリテーションと運動機能回復, 2013 年 3 月 27-29 日, 東京.

11. 松川寛二, 梁楠, 石井圭, 遠藤加菜. Spontaneous fictive motor activity 時の中脳腹側被蓋野の局所血流変化について. 第 90 回日本生理学会大会, 2013 年 3 月 27-29 日, 東京都.

12. Ishii K, Matsukawa K, Liang N, Oue A, Hirasawa A, Sato K, Sadamoto T. Central command contributes to increasing blood flow to non-contracting muscle during motor imagery and voluntary one-legged exercise. *2012 APS*

Intersociety Meeting: The Integrative Biology of Exercise VI, 2012 年 10 月 10-13 日, Westminster, Colorado, USA.

13. Liang N, Mizuno M, Downey R, Mitchell JH, Smith SA. A role for central command in the generation of the exaggerated cardiovascular response to exercise in hypertension. *Experimental Biology*, 2012 年 4 月 21-25 日, San Diego, CA, USA.

14. 松川寛二, 石井圭, 門脇章人, 梁楠, 石田知子. Spontaneous fictive motor activity 時にみられる動脈血圧受容器反射の変化とセントラルコマンド. 第 89 回日本生理学会大会, 2012 年 3 月 29-31 日, 松本市.

15. Matsukawa K. Central command: feedforward control of sympathetic and parasympathetic outflows and the arterial baroreflex during spontaneous motor activity in animals. *Physiology 2011, symposium: Neural control of the circulation: Exercise (Human & Exercise Physiology)*, 2011 年 7 月 11-14 日, Oxford, UK. (招待講演)

〔図書〕(計 8 件)

1. 松川寛二: 真興交易医書出版部, ニュー運動生理学: セントラルコマンド, 2014, 印刷中.

2. 松川寛二: 文光堂, スタンダード生理学(第 3 版): 第 12 章運動機能, 2013, 253-298.

3. 小峰秀彦, 松川寛二: 真興交易医書出版部, 身体運動と呼吸・循環機能: II 部循環機能, 第 3 章, 運動時の心臓自律神経活動, 2013, 211-217.

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

<http://home.hiroshima-u.ac.jp/hsc/matsulab>
(広島大学大学院医歯薬保健学研究院・基礎生命科学部門・生理機能情報科学研究室ホームページ)

6. 研究組織

(1)研究代表者

松川 寛二 (MATSUKAWA, Kanji)

広島大学・医歯薬保健学研究院(保)・教授
研究者番号: 90165788

(2)研究分担者

丹 信介 (TAN, Nobusuke)

山口大学・教育学部・教授
研究者番号: 00179920

小峰 秀彦 (KOMINE, Hidehiko)

独立行政法人産業技術総合研究所・ヒューマンライフテクノロジー研究部門・研究員
研究者番号: 10392614

定本 朋子 (SADAMOTO, Tomoko)

日本女子体育大学・体育学部・教授
研究者番号: 30201528

浜岡 隆文 (HAMAOKA, Takafumi)

立命館大学・スポーツ健康科学部・教授
研究者番号: 70266518

梁 楠 (LIANG, Nan)

広島大学・医歯薬保健学研究院(保)・助教
研究者番号: 70512525

(3)研究協力者

遠藤 加菜 (ENDO, Kana)

広島大学・医歯薬保健学研究院(保)・助教

石井 圭 (ISHII, Kei)

広島大学・医歯薬保健学研究科(保)・大学院生