

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：82611

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23700482

研究課題名(和文)多チャンネル神経活動同時記録による大脳皮質 脊髄連関機構の解明

研究課題名(英文)Comparison of cortical and spinal contributions to the control of primate hand movements

研究代表者

武井 智彦 (Takei, Tomohiko)

独立行政法人国立精神・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・客員研究員

研究者番号：50527950

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)：霊長類が行う把握運動は多数の筋活動が関わる複雑な運動であり、その円滑な把握運動遂行のためにはこれら多数の筋活動を協調させることが重要である。本研究課題では把握運動課題中に脊髄介在ニューロンおよび大脳皮質運動野ニューロンが手筋活動の協調にどのように貢献しているのかを検討した。本研究結果により、脊髄介在ニューロンは手筋群の協調(筋シナジー)生成に関わり、大脳皮質運動野から脊髄運動ニューロンを直接支配する経路は筋肉の独立制御に関わっていることが示唆された。これらの結果は、把握運動が進化的に異なる神経経路により並列的に制御されている可能性を示す重要な知見であった。

研究成果の概要(英文)：Grasping is a highly complex movement, which involves a large number of hand and arm muscles. Here we explored how the spinal premotor interneurons (PreM-INs) in primate cervical cord and corticomotoneuronal cells (CM cells) in primary motor cortex are involved in coordination of the hand muscles. Our results suggested that the PreM-INs had divergent output effects on hand muscles to form the muscle synergies, which are coordinated patterns muscle activities. On the other hand, the CM cells had a fewer output effects on hand muscles to control each muscle in a more independent manner. These results suggested that primate hand movements are controlled by the two parallel pathways, which are dedicated to synergistic and relatively independent controls. This parallel control might be important to achieve the effective and flexible controls of complex hand movement.

研究分野：神経科学

キーワード：把握運動 脊髄 大脳皮質一次運動野 筋シナジー 巧緻性

## 1. 研究開始当初の背景

### (1)手の運動制御にまつわる問題点

人間を含めた霊長類は自由自在に手指を操ることができる。このような多種多様な手の動きは、霊長類の手が持つ特殊な解剖構造によって実現されている。ヒトの手には 39 種類におよぶ骨格筋と 27 種の骨が存在し、他の身体部位では見られないほど高い自由度を持っている。このような非常に高度な自由度によって、柔軟で多彩な手の運動が実現しているのである。しかし、一方でこのような高い自由度は、制御する側にとって非常に複雑な力学的計算負荷を要求することになる。例えば、目の前のコーヒークップを手で握ろうとすると、中枢神経系は 39 種類の筋肉の活動を逐一決定しなければならない。この際、同じ手の姿勢を実現する筋活動の解は一義的に決定せず、正解となる 39 種類の筋活動のパターンは無数に存在してしまう(不良設定性)。しかし我々は、いかなる心理的な負荷なく、しかも非常に一貫した所作で何度でもカップを掴むことが出来る。これはすなわち、多自由度の計算する上で、中枢神経系には正解となる筋活動を決定するための拘束条件が存在することを意味している。それでは、中枢神経系は一体どのようにして、筋骨格系の自由度を克服し、円滑な運動制御を実現しているのだろうか。

### (2)筋シナジーの提案とその神経基盤

その仕組みの一つとして提唱されてきたのが「シナジー」である。これは、多自由度をもつ制御対象に対して、各変数(筋活動など)を独立に制御するのではなく、アプライオリに一定の協働パターンを決め、これらを「機能的単位」すなわちシナジーとして制御の対象とすることである。これにより膨大な自由度を制御可能なレベルにまで軽減していると考えられている(Bernstein (1947/ 1997))。近年になり、筋活動およびキネマティクスの信号処理・多変量解析の手法が進展するに伴い、このシナジーがヒトおよびサルの手運動に存在していることが示唆されてきた。しかし、現在までのところどのような神経機構によってこれらの機能的単位が形成されているのかは具体的に明らかにされていない。

大脳皮質からの運動司令は主に一次運動野から皮質脊髄路(cortico-spinal tract: CST)を介して、直接および間接的に脊髄運動ニューロンへと伝播する。このうち、直接的に運動ニューロンへ投射するニューロン(cortico-motoneuronal cell: CM cell)は、系統発生的に比較的新しい経路であり、個々の指の独立運動に重要であると考えられている(Buys et al. 1986)。一方、CSTの主要な中継核である脊髄前運動性介在ニューロン(premotor interneuron: PreM-IN)を介した経路は進化的に古くから存在する経路であり、把握運動を始めとした手の運動制御に

どのように関わっているのか不明であった。これに対して研究代表者の先行研究によって、PreM-INが手の筋肉を支配する運動ニューロンへどのようなシナプス投射を行っているのかを電気生理学的に同定したところ、個々のPreM-INは複数の手の筋肉に対して発散した興奮性投射を持っていることが明らかになった。このことからPreM-INは手指の筋肉の協働的な活動(筋シナジー)の生成に関与していることが示唆された。これらの先行研究から、霊長類の手運動は大脳皮質と脊髄の神経細胞が協働することによって実現されていることが分かる。しかし、この両者の神経機構がどのような協働を行うことで手指の運動が制御されているのは不明であった。

## 2. 研究の目的

そこで本研究では、把握運動の制御において大脳皮質一次運動野および脊髄介在ニューロンがどのように協働しているのかを明らかにするため、以下の項目を検討することとした。

- (1) 大脳皮質一次運動野および脊髄神経活動の多チャンネル同時記録技術を適用し、両神経機構がどのような相関関係を持つのかを検討する(直列機構)
- (2) 両神経機構から手先の筋肉を司る脊髄運動ニューロンへのシナプス投射のパターン、および両神経の発火パターンを比較することで両神経機構がどのように把握運動制御に関わっているのかを検討する(並列機構)

## 3. 研究の方法

マカクザルに対して把握運動課題のトレーニングを行い、単一チャンネルおよび多チャンネルの神経活動記録のために以下の手段を行った。

- (1) 多チャンネル神経活動記録のためサルの下位頸髄(C6-7)にFloating micro-electrode array (FMA, microprobe社)を慢性的に埋め込み、サルが把握運動課題(Reach & Grasp課題)を行っている際の脊髄神経活動の多チャンネル記録を行った。
- (2) また両神経活動の単一チャンネル記録を行うため記録チャンバーを大脳皮質一次運動野および下位頸髄上に設置し、サルが把握運動課題(精密把握課題)を行っている際の両神経機構の活動記録および多チャンネル筋活動の同時記録を行った。

## 4. 研究成果

(1) 覚醒行動中のサルの脊髄神経活動の多チャンネル同時記録を実現した

1頭のサル(マカクザル、オス)に対して下位頸髄(C6-C7)へからの多極FMA電極(12ch)の埋込み手技を行い、サルが覚醒行動中(Reach & Grasp課題中)の多チャンネル神

経活動の記録を行った。その結果、12チャンネルの電極のうち6チャンネルから合計8個の単一ユニットを同定することに成功した(図1)。またこれらのユニットの一部はGraspingに関連した活動の変化を示した。しかし、これらのユニットは記録開始後4日目には全て単離が出来なくなった。このことは慢性埋め込み電極による脊髄単一ユニットの継続記録が困難であることを示している。しかし、これらの電極でもLocal field potentialは記録可能であることが考えられる。これらの結果は今後の複数領野での多チャンネル神経活動同時記録を計画する上で大変重要な技術的な知見を示していた。

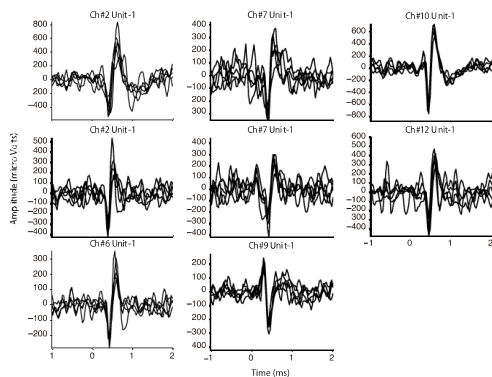


図1 脊髄多チャンネル単一ユニット同時記録(各5波形ずつをオーバーレイ)

## (2) 一対多チャンネル同時記録による両神経機構の機能比較

続いて(1)で述べた単一ユニットの安定性の問題から、次のステップとして両領域における把握運動制御への貢献の検討方法を、直列機構から並列機構へと焦点を移し、単一チャンネル神経活動と多チャンネルの筋活動の同時記録による解析を行った。

### CMおよびPreM-INのシナプス投射パタンの同定

CMおよびPreM-INから脊髄運動ニューロンへの投射パターンを同定するため、神経発火のタイミングをトリガーとして筋活動の加算平均(Spike-triggered averaging, STA)を行った。これにより、これらの細胞から脊髄運動ニューロンへ興奮性のシナプス効果がある場合、神経発火直後に運動ニューロンでEPSPが発生し、これが筋活動の促進効果(スパイク後効果)としてSTA波形に現れることになる。この方法により、CM/PreM-INのスパイク後効果を評価したところ、それぞれ平均して $1.8 \pm 1.0$ および $3.0 \pm 2.1$ (平均 $\pm$ 分散)の筋肉へとシナプス後効果を持つことが判明した。

### 筋シナジーによるモデル化

続いて上記の方法で同定したCMおよびPreM-INの投射パターンが筋シナジーどのように関連しているかを調べるため、手の運動に

関わる筋群(12個)の活動パターンを因子分解し、より少ない共通因子の線形和によって再現した(非負値行列因子分解法)。その結果、動物によって3-4個の筋シナジーによって元の筋活動の90%の分散を説明できることが確認された。従来の先行研究では残り10%の分散はエラーとして排除されることが通例であったが、本研究ではこの残差成分を「筋シナジーでは近似されない各筋肉の独立成分」としてモデルに組み込むという新しい方法を試みた(図2)。

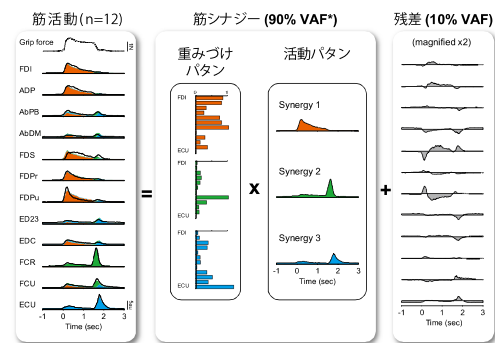


図2 「筋シナジーモデル」による把握運動中の筋活動の表現

### PreM-IN/CM-cell と筋シナジーモデルの比較

続いて、このモデルの各成分(筋シナジー成分、残差成分)に対して、PreM-IN細胞およびCM細胞の活動がどのように関連するのかを比較した。その結果、PreM-IN細胞は筋シナジーとより高い相関を示すのに対して、CM細胞は筋シナジー成分と残差成分に均等な相関を示した(図3)。この結果から、把握運動時の筋活動制御において、PreM-IN細胞は主に筋シナジーに基づく制御を行い、CM細胞は筋シナジー、筋の独立制御の両方を担っていることが示唆された。この結果は、把握運動時の筋活動制御において、両神経群が異なる機能を果たすことを示す新しい知見であった。

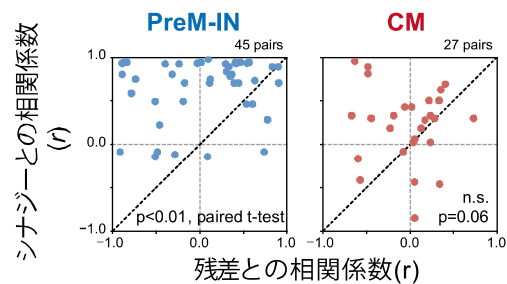


図3 神経活動と筋シナジーモデル(筋シナジー項・残差項)との相関

PreM-INを介した運動経路は進化的に古く

から存在する経路であり、この経路による筋シナジーの制御は、握力把握といった多くの霊長類に見られる把握運動の制御に関わっていると考えられる。一方、CM 経路はマカクザルを始めとした一部の旧世界ザルと類人猿にのみ発達した経路であり、これらの動物に特有の指の独立運動に貢献していると考えられる。今回の知見からマカクザルの把握運動中には、これらの両経路が並列的に異なる運動成分を制御することが明らかとなった。このような並列制御を行うことにより、複雑な手の「効率的な制御」と「繊細な制御」の両立を可能にしていると考えられる。

## 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2件)

Takei T, Seki K (2013) Spinal premotor interneurons mediate dynamic and static motor commands for precision grip in monkeys. *Journal of Neuroscience* 33(20):8850-60, DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4032-12.2013 (査読あり)

Takei T, Seki K (2013) Synaptic and functional linkages between spinal premotor interneurons and hand-muscle activity during precision grip. *Frontiers in Computational Neuroscience* 7:40. DOI: 10.3389/fncom.2013.00040 (査読あり)

[学会発表](計10件)

Takei T, Oya T, Seki K (2014) Contrasting roles of spinal and cortical premotor neurons for control of grasping. *The 44<sup>th</sup> annual meeting of the Society for the Neuroscience* (20-Nov., Washington D.C., USA)

Takei T, Oya T, Seki K (2013) Contrasting roles of spinal and cortical neural structures for the control of grasping. *The 7<sup>th</sup> annual meeting of Japanese Society of Motor Control* (Sep., Tokyo, Japan)

Takei T, Seki K (2013) Contrasting roles of spinal and cortical premotor neurons for a control of grasping. *The 36<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society* (Jun., Kyoto, Japan)

Takei T., Seki K. (2012) A neural basis for hand muscle synergy in primate spinal cord. *22<sup>nd</sup> Annual meeting of the Neural control of Movement* (23-Apr, Venice, Italy)

Takei T, Seki K (2012) Grasping is

controlled with multiple feedback loops. *The 6<sup>th</sup> meeting of Japanese Society for Motor Control* (21-Jun. Okazaki, Japan)

Takei T, Seki K (2012) Spinomuscular and corticomuscular coherence in monkeys performing a precision grip task. *Neural Oscillation Conference 2012* (12-Jul. Okazaki, Japan)

Takei T., Seki K. (2012) Contribution of spinal interneurons to the control of hand grasping. *The 35<sup>rd</sup> Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society* (20-Sep., Aichi, Japan)

Takei T, Seki K (2011) Neural basis for hand muscle synergy in primate spinal cord. *The 41<sup>st</sup> annual meeting of the Society for the Neuroscience* (13-Nov., Walter E. Washington Convention Center, Washington D.C., USA)

Takei T, Seki K (2011) Contribution of spinal interneurons to generation of the hand muscle synergies. *The 34<sup>rd</sup> Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society* (17-Sep., Yokohama, Japan)

Takei T, Seki K (2011) Spatial and temporal correlation between muscle field of spinal premotor interneuron and hand muscle synergy. *The 5<sup>th</sup> meeting of Japanese Society for Motor Control* (29-May. Okazaki, Japan)

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

武井 智彦 (TAKEI TOMOHIKO)

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター・モデル動物開発研究部・客員研究員

研究者番号：50527950