

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：82626

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2020

課題番号：19K24333

研究課題名（和文）運動時の循環調節を司る脳内ネットワークの解明

研究課題名（英文）Investigation of brain regions associated with central command during exercise

研究代表者

浅原 亮太（Asahara, Ryota）

国立研究開発法人産業技術総合研究所・情報・人間工学領域・研究員

研究者番号：90847584

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：運動時における循環機能の調節メカニズムとして、運動指令と関連して脳高位中枢から下降する見込み的循環指令（セントラルコマンドと呼ぶ）がある。セントラルコマンドは心循環系をフィードフォワード的に調節する信号であると定義されているが、その脳内ネットワークや制御機構など詳細は明らかでなかった。本研究は、大脳皮質の一部領域（背外側前頭前野、腹外側前頭前野、前頭極）が歩行運動開始に十分先行して活動し、この活動がセントラルコマンドに関連した活動であることを発見した。さらに、このセントラルコマンドの役割として、手指巧緻運動時において、運動に関連する前腕筋に選択的な血流量増加を引き起こすことを発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、ヒトの手指運動時の骨格筋血流量増加に見込み的循環指令に関わっている可能性を、この循環指令の生成に大脳皮質前頭前野の一部領域が関わっている可能性を示唆する。大脳皮質前頭前野は、ヒトならびに動物実験で積極的に研究が進められている脳領域で、この領域の有する多種多様な高次脳機能が明らかにされている。本研究は、前頭前野の新しい役割についての示唆を与える。この知見から、将来的に運動時における中枢性循環調節機構が解明されれば、教育生理学に限らず、運動科学、リハビリテーション医学など幅広い学問の進展に貢献できるだろう。

研究成果の概要（英文）：A feedforward signal descending from higher brain centers (termed central command) plays an important role in autonomic control of the cardiovascular system during exercise. However, little is known about the neural circuits responsible for generating central command. In the current study, concentration of the oxygenated hemoglobin (Oxy-Hb, as an index of tissue blood flow) in the ventrolateral and dorsolateral prefrontal cortices increased prior to the onset of arbitrary walking, suggesting that the activation in the prefrontal regions may be in association with central command. Furthermore, we demonstrated that contralateral skillful hand movement evoked a selective increase in Oxy-Hb of the noncontracting forearm muscle. It is suggested that the increased muscle Oxy-Hb may be mediated, at least partly, by central command.

研究分野：運動生理学

キーワード：随意運動 循環調節 セントラルコマンド 運動イメージ 床歩行 巧緻運動

## 1. 研究開始当初の背景

運動時における循環機能の調節メカニズムとして、運動指令と関連して脳高位中枢から下降する見込みの循環指令(セントラルコマンドと呼ぶ)がある。セントラルコマンドは心循環系をフィードフォワード的に調節する信号であると定義されているが、その脳内ネットワークや制御機構など詳細は明らかでない。

我々は、これまでの研究で、ヒトが自発的に運動を開始する際、運動開始に十分先行して大脳皮質前頭前野の脳活動が増加することを報告した。大脳皮質前頭前野は、循環応答の中枢である脳幹領域に幅広く神経投射しており、運動開始に先行した前頭前野の脳活動増加は、セントラルコマンドに関連した脳活動であることを示唆した。他方で、動物実験では、大脳皮質と間脳・上部脳幹領域とを離断した除脳動物でも、自発運動に同期した循環応答が認められることが報告されており、セントラルコマンドの発生に必要な不可欠な神経回路は、間脳や上部脳幹領域に存在すると推察される。これらの知見を背景に、運動時において、大脳皮質前頭前野は、間脳や上部脳幹領域に存在すると思われるセントラルコマンド発生源の活動をトリガーする役割を担っており、このトリガーにより、自律神経系の効果器に向けてセントラルコマンドが発せられる、という運動時の循環調節を司る新たな脳内ネットワーク仮説を着想した。

## 2. 研究の目的

本研究では、運動時の循環調節を担うセントラルコマンドの脳内ネットワークを探索すること(研究1)、手指巧緻運動時における前腕骨格筋血流量の増加に対するセントラルコマンドの役割を解明すること(研究2)を目的とした。

## 3. 研究の方法

### **研究1: セントラルコマンドの脳内ネットワークの探索に関する研究**

本研究では、ヒト床歩行時における前頭前野領域の脳酸素化ヘモグロビン濃度(局所血流量の指標)を近赤外線分光法(NIRS)で計測し、セントラルコマンドと前頭前野領域の関連について調べた。

#### <介入方法>

・被験者は、1分間の床歩行を2種類のスタート様式(自発、声かけ)で行った。自発スタートでは、被験者は自分のタイミングで歩行を開始した。一方の声かけスタートでは、被験者は、実験従事者の声かけで歩行を開始した。自発スタートでは、運動開始に先行してセントラルコマンドが活性化し、従ってセントラルコマンド関連領域で脳活動が生じると想定された。一方で、声かけスタートでは、運動開始に先行してセントラルコマンドが活性化しない、従ってセントラルコマンドに関連した脳活動も生じないと想定された。

・セントラルコマンドは、運動の努力度に応じて循環応答を生じると報告されている(例、運動努力度が大きいほど、運動に伴う心拍数上昇の程度が大きい)。もし、前頭前野がセントラルコマンドの発生源であるならば、運動開始時に生じる前頭前野の脳活動も努力度に応じて変化する可能性がある。この可能性を考えて、被験者は1分間の床歩行を通常の歩行速度で実施し、それに加えて遅い歩行速度(低い努力度)と速い歩行速度(高い努力度)で床歩行を行った。努力度を変化させる別の手段として、被験者は閉眼状態で歩行(高い努力度)も行った。

・セントラルコマンドに由来する循環応答や関連する脳活動を調べる方法として、実際の運動を伴わない、運動のイメージが有用であることが報告されている。被験者は、1分間の歩行運動のイメージを行った。

#### <計測方法>

・ヒトの脳活動を計測するには、出来るだけストレスなく、自然な状態で計測することが望ましい。機能的磁気共鳴画像診断装置は、空間分解能に長け、脳活動計測のゴールドスタンダードである。しかし、計測時には被験者の動きが著しく制約されるため、歩行など運動時の計測は現状不可能である。そのため本研究では、脳血流量の指標である酸素化ヘモグロビン動態をストレスなく計測可能なワイヤレスタイプのNIRSを用いて、上記の歩行介入時における応答を前頭前野の広範囲から計測した。

### **研究2: 手指巧緻運動時におけるセントラルコマンドの役割に関する研究**

手指の巧緻運動時には、運動に必要な酸素を供給するため、(運動する)前腕筋で血流量増加

が生じる。本研究では、この血流量増加にセントラルコマンドが関与するかどうかの検証を目的に、手指巧緻運動時における、前腕筋の酸素化ヘモグロビン濃度（骨格筋血流量の指標）を計測した。

#### <介入方法>

・被験者は、1分間の手指巧緻運動（二球回転運動）を行った。前述の通り、セントラルコマンドは、運動指令と関連して脳高位中枢から下降する循環指令である。先行研究で、前腕筋への運動指令は、上肢全体を使った単純な運動と比べて、巧緻運動でより大きいことが報告されていることから、セントラルコマンドの影響も単純な運動よりも巧緻運動で高い可能性がある。この可能性を考えて、被験者は、上肢全体を使った単純運動である上肢回転運動を行い、巧緻運動時の応答と比較した。

・我々の研究で運動時や運動イメージで骨格筋血流量が増加し、この増加は Ach 受容体遮断薬（アトロピン）の投与により消失することが証明された。これまで、ヒトでは、交感神経性コリン作動性神経線維の存在は確認されていないが、我々の示した結果は、ヒト筋血管に交感神経性コリン作動性神経線維が存在し、この神経線維がセントラルコマンドにより賦活され血流量増加を引き起こすことを示唆した。これを背景に、本研究では、手指巧緻運動時の骨格筋酸素化ヘモグロビン動態へのアトロピン投与の影響を検討した。

・被験者は、1分間の手指巧緻運動のイメージを行い、実際の運動時と同様に応答が生じるかを検討した。

#### <計測方法>

・セントラルコマンドは、片側性の脚運動時に両側下肢筋で血流量増加応答を引き起こした。これは、セントラルコマンド指令が両側性に伝達されていることを示唆している。これを背景に、右側で手指巧緻運動、もしくは上肢回転運動を行なっている際に、左側の前腕筋から酸素化ヘモグロビン動態を計測した。手指巧緻運動時に前腕筋で特に血流量増加が生じているかを検証するため、巧緻運動に関与しない上腕筋からも酸素化ヘモグロビン動態を計測し、筋間で比較した。本研究では、これらの計測に加えて、心拍数や動脈血圧など全身の循環応答も計測した。

## 4. 研究成果

### 研究1: セントラルコマンドの脳内ネットワークの探索に関する研究

自発的に歩行を開始する際、前頭前野の中でも、背外側前頭前野、腹外側前頭前野、外側前頭極で酸素化ヘモグロビン濃度の増加が認められた。興味深いことに内側前頭極ではこのような増加が認められず、運動開始前の応答には局所性があることが示唆された。一方で、声かけで歩行を開始する際には、何れの領域においても酸素化ヘモグロビン濃度の増加は認められなかった（図1）。

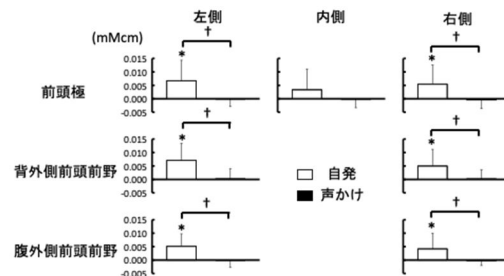


図1 歩行開始時の酸素化ヘモグロビン濃度変化

歩行開始時における、背外側前頭前野、腹外側前頭前野、外側前頭極の酸素化ヘモグロビン濃度の増加の程度は、歩行速度を速くすることにより努力度を高めても、また閉眼歩行により努力度を高めても、変化に依存することなく一定の値をとった。

歩行運動のイメージでは、実際の床歩行開始時と同様に、背外側前頭前野、腹外側前頭前野、外側前頭極で酸素化ヘモグロビン濃度の増加が認められた。

以上の観察より、前頭前野の中でも、背外側前頭前野、腹外側前頭前野、外側前頭極が、運動開始時に循環応答を引き起こすセントラルコマンドに関連する領域と考えられた。他方で、これらの領域の脳活動は、努力度と比例しないことから、これらの領域は、自律神経系の効果器に向けてセントラルコマンドを出力する発生源の役割は担っていないことが示唆された。セントラルコマンドの発生源は、間脳および上部脳幹領域に存在すると想定されるが、前頭前野領域からどのような経路を介して、セントラルコマンド発生源に信号が下降するかは、未解決の課題である。

## 研究 2: 手指巧緻運動時におけるセントラルコマンドの役割に関する研究

二球回転運動は、前腕筋および上腕筋の酸素化ヘモグロビン濃度を増加した、この運動では、動脈血圧や心拍数はほとんど変化しなかった。二球回転運動時に生じた酸素化ヘモグロビン濃度の増加は、上腕筋と比べて前腕筋で顕著に生じた。さらに、前腕筋の応答は、上肢全体を使った回転運動時の応答よりも顕著に生じた（図 2）。

Ach 受容体遮断薬である、アトロピンを投与すると、二球回転運動時に生じた前腕筋および上腕筋の酸素化ヘモグロビン濃度増加は消失した。

二球回転運動の運動イメージは、実際の運動時と同様に、前腕筋の酸素化ヘモグロビン濃度を増加した。

以上の観察より、手の巧緻運動時においては、上腕筋と比べて前腕筋で血流量増加応答が生じることが明らかとなり、血流量の増加は、交感神経性コリン作動性神経の賦活による血管拡張により生じること、これらの一連の応答は、セントラルコマンドにより引き起こされることが示唆された。

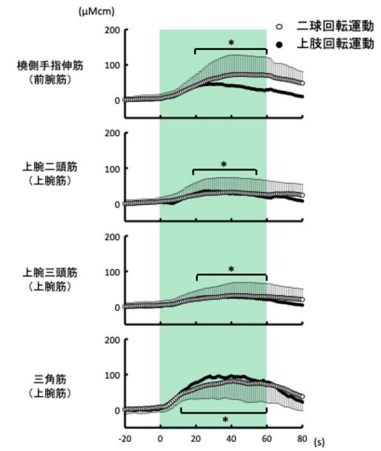


図2 二球回転運動時の骨格筋酸素化ヘモグロビン濃度変化

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Asahara Ryota, Ishii Kei, Okamoto Izumi, Sunami Yuki, Hamada Hironobu, Kataoka Tsuyoshi, Ohshita Wakana, Watanabe Tae, Matsukawa Kanji.	4. 巻 105
2. 論文標題 Increased oxygenation in the non contracting forearm muscle during contralateral skilful hand movement	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Experimental Physiology	6. 最初と最後の頁 950 ~ 965
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/EP088194	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishii Kei, Asahara Ryota, Komine Hidehiko, Liang Nan, Matsukawa Kanji.	4. 巻 1729
2. 論文標題 Pivotal role of the ventral tegmental area in spontaneous motor activity and concomitant cardiovascular responses in decerebrate rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 146616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2019.146616.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Matsukawa Kanji, Asahara Ryota, Ishii Kei, Kunishi Mayo, Yamashita Yurino, Hashiguchi Yoshiki, Liang Nan, Smith Scott A	4. 巻 129
2. 論文標題 Increased prefrontal oxygenation prior to and at the onset of over-ground locomotion in humans	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Applied Physiology	6. 最初と最後の頁 1161 ~ 1172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/jappphysiol.00392.2020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 1件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Asahara Ryota, Ishii Kei, Liang Nan, Matsukawa Kanji
2. 発表標題 The increased prefrontal oxygenation prior to and at the onset of overground walking using wireless near-infrared spectroscopy
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Asahara Ryota, Ishii Kei, Liang Nan, Komine Hidehiko, Matsukawa Kanji
2. 発表標題 Central cardiovascular control during physical exercise
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Izaki Tsubasa, Ishii Kei, Asahara Ryota, Komine Hidehiko
2. 発表標題 The arterial baroreflex suppresses psychological distress evoked by social exclusion
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Asahara Ryota, Ishii Kei, Izaki Tsubasa, Iwaki Sunao, Komine Hidehiko
2. 発表標題 Internal carotid artery blood flow response to cognitive task is similar between young and older adults
3. 学会等名 Experimental Biology 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ishii Kei, Asahara Ryota, Komine Hidehiko, Liang Nan, Matsukawa Kanji
2. 発表標題 Contribution of the ventral tegmental area to spontaneous coactivation of the motor and cardiovascular systems in decerebrate rats
3. 学会等名 Experimental Biology 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Asahara Ryota, Ishii Kei, Liang Nan, Matsukawa Kanji
2. 発表標題 Cortical oxygenation in the dorsolateral prefrontal cortex during overground walking
3. 学会等名 第98回日本生理学会大会
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
---------	---------