

機関番号：82611

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21700437

研究課題名（和文） 把握運動制御に関わる中枢神経機構の解明

研究課題名（英文） Spinal and cortical contribution to control of primate grasping

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・霊長類管理室・任期付研究員

研究者番号：50527950

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に関わる複雑な運動である。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のサルにおいて手指の筋を支配する脊髄介在ニューロンおよび大脳皮質運動野ニューロン活動を記録し、これらのニューロンが手筋肉の協調をどのように実現しているのかを検討した。本研究成果により、脊髄介在ニューロンは複数の筋肉へ発散した支配を行っており、これにより把握運動時の手筋肉群の協調を生み出していることが示唆された。この成果は、従来、筋活動の協調活動はより上位の神経機構で行われているという考えを新たにするものであった。

研究成果の概要（英文）：

Grasping is a highly complex movement, which is involved by 27 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 revealed that the PreM-INs had divergent output effects on hand muscles to form the muscle synergy, which is coordinated muscle activities, and the diversity was broader than the CM-cells did. This result suggested that the spinal interneurons play an important role for a coordination of hand muscles during a primate grasping.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：神経生理学

科研費の分科・細目：神経科学・神経・筋肉生理学

キーワード：

1. 研究開始当初の背景

ブレイン・マシン・インターフェイス(BMI)による人工義手装具の制御、また機能的電気刺激(FES)による脊髄損傷からの機能再建技術の開発が注目されるにつれ、手指の運動(把握・操作運動)が、どのように神経活動として表現され

ており、またそれが最終的な筋活動をもたらしているのか、より深い生理学的な理解が求められている。そこで、本研究課題では把握運動の制御の生理学的基盤についてより詳細な検討を行うこととした。

(1) 手の運動の多義性

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、多くの社会的、文化的な営みがこの手の運動によって行われている。このような多種多様な手の動きは、霊長類の手に見られる特殊な解剖構造によって実現されている。ヒトの手の運動には 27 種類におよぶ骨格筋が関与しており、その他の身体部位では見られないほどの高い自由度を持っている。この高い自由度が手の柔軟な運動を可能にしているのである。

しかし一方でこのような自由度の高さは、制御側の中枢神経系に非常に複雑な力学的計算負荷を要求することになる。しかしわれわれはいかなる心理的な負荷なく物体を把握したり、操作したりすることが出来る。それでは一体、中枢神経系は筋骨格系の自由度をどのように克服し、円滑な運動制御を実現しているのであろうか？

(2) シナジー制御仮説

その仕組みの一つとして古くから提唱されてきたのが生体の運動制御における「協応構造 (coordination)」の存在である。これは、複数の筋活動をひとつの機能的単位(シナジー)として結合することによって自由度の大きさを軽減しているという考え方である (Bernstein (1947/1997))。多自由度をもつ制御対象に対して、各筋活動独立に制御するのではなく、いくつかの筋肉のまとまりに対して一定の共活動パターンをアプリアリに決めていれば(自由度の低減)、これらの「機能的単位」を制御対象とすることで、膨大であった自由度を制御可能なレベルにまで軽減することが可能になる。

近年になり、筋活動および手先のキネマティクスの多変量解析法の進展に伴い、このシナジーが現実のヒトおよびサルといった霊長類の手の把握運動時に存在していることが徐々に明らかにされてきた。サルが様々な対象物を把握・操作する際の筋活動を計測したところ、数百回のトライアルにわたって筋活動が非常に一貫したパターンを示す (Brochier et al. 2004)。さらに、記録された 10 数種類の手指の筋活動同士は個々に独立に変化しておらず、一定の共活動パターンを示していることが明らかとなった。この結果は、上肢の筋活動群が独立に制御されるのではなく、シナジーを形成しているという Bernstein の仮説を実証したものである。

(3) 把握運動シナジーの神経基盤

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シナジー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大脳皮質一次運動野の皮質脊髄路ニューロンの活動として、直接および間接的に脊髄運動ニューロンへと伝播する。この内直接的に脊髄運動ニューロンへ投射する皮質脊髄路ニューロン (cortico-motoneuronal cell, CM-cell) は、指を独立に動かすときに重要であ

るとされている (Buys et al. 1986)。そのため、複数の筋肉の協働パターンは、より高次運動関連野によって決定されていると考えられてきた。

一方、皮質脊髄路の大半は脊髄において直接運動ニューロンへ投射するのではなく、脊髄介在ニューロンを介して間接的に運動ニューロンへ投射している。従来、脊髄介在ニューロンは脊髄反射や歩行運動などの定型的な運動時の協働筋活動を形成することが知られている。しかし、脊髄介在ニューロンが把握運動のように柔軟で適応的な運動においてどのような機能を果たしているのかは全く明らかにされて来なかった。そこで、申請者は把握運動における協働筋活動パターン、すなわちシナジーの形成に、脊髄介在ニューロンが関わっているという仮説を立て、その検証を行うこととした。

これまで、把握運動中の脊髄介在ニューロンの活動が明らかにされなかった最大の原因として、把握運動中のサルの脊髄から神経活動を記録する技術が確立されていなかったことが挙げられる。1998 年になり、米国 Fetz らのグループにより、覚醒行動下のサルの脊髄から慢性的に神経活動を記録する技術が開発された (Perlmutter et al. 1998)。そこで、我々はこの技術を把握運動中のサルに応用することで、把握運動時の筋活動制御における脊髄介在ニューロンの機能を検証することとした。

2. 研究の目的

把握運動時の協働筋活動パターン(シナジー)の形成に脊髄介在ニューロン活動がどのように関与しているのかを調べるため、本研究では以下の点を検証することとした。

- (1) 脊髄運動ニューロンへ投射する脊髄介在ニューロン(前運動性介在ニューロン、premotor interneuron, PreM-IN)の投射パターンを同定する。特に、PreM-IN が

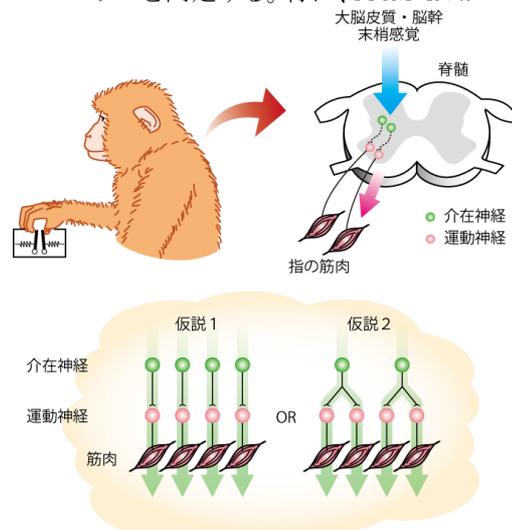


図1 脊髄介在ニューロンから運動ニューロンへの投射パターンに対する2つの仮説

個々の筋肉を支配しているのか、複数の筋肉に発散した投射パターンを持っているのかを検討する(図1)。

- (2) PreM-INの投射パターンと、筋活動の協働パターンに相関が見られるかを検証する。
- (3) PreM-INとCM-cellの投射パターンから皮質脊髄路の直接路、間接路の機能を比較する。

3. 研究の方法

把握運動中のニホンザルから脊髄介在ニューロン活動および一次運動野ニューロン活動の記録を行った。さらに神経活動と同時に、上肢20個の筋肉の活動を網羅的に記録した。

(1) PreM-INの投射パターの同定

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、PreM-IN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。

(2) PreM-INの投射パターンと筋活動の協働パターの相関

上記の方法で同定したPreM-INの投射パターンが協働筋活動パターンと相関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、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)。さらに、それぞれの共通因子から各筋活動への重み付けのパターンとPreM-INの投射パターの相関度を算出した。

(3) PreM-INとCM-cellの比較

STAを用いCM-cellの投射パターの同定を行い、さらにPreM-INとCM-cellの投射パターンを比較するために、それぞれの投射がどれほどの筋肉に広がっているのか(muscle field)を計測・比較した。

4. 研究成果

(1) PreM-INの投射パターの同定

把握運動中のサルの脊髄から神経活動の記録を行なったところ、255個の脊髄介在ニューロンの活動が記録された。これらのニューロン活動をトリガーとして筋活動を加算平均したところ、25個の脊髄介在ニューロンにおいて上肢筋活動へのスパイク後効果が認められた。一つのPreM-INがシナプス後効果をもつ筋の数を計測した結果、PreM-INは平均 2.5 ± 1.9 個の筋肉に対して発散した効果をもっていることが明らかになった(図2、発表論文①)。この結果から、把握運動時の筋活動生成において、PreM-INは個々の筋活動を支配するのではなく、複数の手指筋群の共活動を生み出す効果を持っているこ

とが明らかとなった。

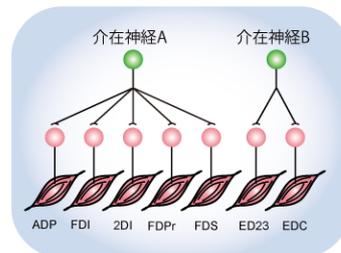
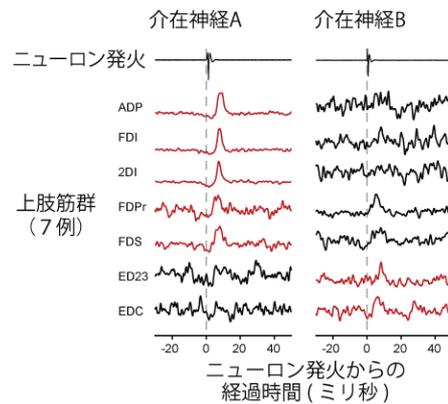


図2 STAにより同定された脊髄介在ニューロンの発散した投射パターン。図1の仮説2を支持することが明らかとなった。

(2) PreM-INの投射パターンと筋活動の協働パターの相関

PreM-INが投射する筋群が、把握運動中に実際に協働筋として活動しているのかを検討するために、上肢筋群の協働パターンを因子分解法(非負値行列因子分解法)によって求め、PreM-INの投射パターンと筋活動の協働パターンを比較した。まず、手指に関わる12筋の活動に対して因子分解を行った結果、3つの時系列信号(シナジー活動)の線形和によって12個の筋活動の分散の85%以上が説明できることが明らかになった。そこで、PreM-INの投射パターン(muscle field, MF)とシナジーの重み付けの筋肉空間での広がりを比較したところ、PreM-INのMFは3つのシナジーのうちの1つと選択的に高い相関を示すことが分かった(最適シナジー)。さらに、このPreM-INと最適シナジーの時系列活動の相関を調べたところ、その他のシナジーの時系列活動に比べて有意に高い相関を示すことが明らかとなった。この結果はPreM-INの活動が把握運動中の協働筋活動パターの形成に貢献していることを強く示唆するものであった。

(3) PreM-INとCM-cellの比較

PreM-INとCM-cellによる把握運動時の筋活動制御の様式を比較するため、上記PreM-INとともに、把握運動中の一次運動野ニューロンの

活動を記録した。これらのニューロン活動をトリガーとして筋活動を加算平均したところ、一次運動野ニューロンから上肢筋活動へのスパイク後効果が認められた。これらのニューロンがシナプス後効果をもつ筋群を比較したところ、PreM-INに比べてより少ない筋群に対して限局した効果をもっていることが明らかになった。

この結果から、把握運動時の筋活動生成において、脊髄介在ニューロンを介した神経経路は複数の手指筋群を協調的に活動させる効果を持っており、一方、大脳皮質一次運動野からより直接的に運動ニューロンに投射する経路はより少数の筋肉の活動を個別に調節していることが示唆された。

これらの成果から、把握運動時の手の筋群を活動させるにあたり、脊髄介在ニューロンを介した経路によって複数の筋群の協働的な活動が形成されており、これに加えて、大脳皮質一次運動野からの直接経路がより個別の筋活動の調節を担っていることが示唆された。大脳皮質からの直接路は、系統発生的により遅く出現した経路であり、その発生が指の独立した運動に関わることが示唆されている (Porter and Lemon, 1993)。これに対し、脊髄介在ニューロンが手の協働的な筋活動を生み出すことで、効率的な手の運動制御を実現していると考えられる。本研究の成果は、把握運動の制御において二つの機能的役割分担をもった経路が相補的に関わっているという新しい把握運動制御の図式を示すものである。

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1件)

- ① Tomohiko Takei, Kazuhiko Seki, “Spinal interneurons facilitate coactivation of hand muscles during a precision grip task in monkeys”, *The Journal of Neuroscience*, 30(50), 17041-50, 2010 査読有

[学会発表] (計5件)

- ① 武井智彦、関和彦 「脊髄介在ニューロンは把握運動におけるシナジーの形成に貢献しているか?」第4回 MotorControl 研究会、2010年5月29日、岡崎カンファレンスセンター (岡崎・愛知)
- ② Tomohiko Takei, Kazuhiko Seki, “Post-spike effects of spinal interneurons on hand muscles in monkeys performing a precision grip.” 第39回北米神経科学学会、2009年10月19日、マコーミックプレイス (シカゴ・米国)
- ③ Tomohiko Takei, Kazuhiko Seki, “Post-spike effects of spinal interneurons on

hand muscles in monkeys performing a precision grip task.” 第32回日本神経科学学会、2009年9月18日、名古屋国際会議場 (名古屋)

- ④ 武井智彦、関和彦 「把握運動の制御における脊髄・大脳皮質神経機構の役割」第3回 MotorControl 研究会、2009年5月30日、岡崎カンファレンスセンター (岡崎・愛知)
- ⑤ Tomohiko Takei, Kazuhiko Seki, “Contrasting roles of spinal and cortical neurons in the control of grasping.” 第19回 Meeting of The Society for the Neural Control of Movement, 2009年4月29日, The Waikoloa Beach Marriott Resort (ハワイ・米国)

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・神経研究所霊長類管理室・任期付研究員

研究者番号：50527950