

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：82609

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K18570

研究課題名（和文）心と身体を繋ぐ脳脊髄経路の機能的役割

研究課題名（英文）Functional role of brain-spinal cord pathways in mind-motor interaction

研究代表者

菅原 翔（SUGAWARA, Sho）

公益財団法人東京都医学総合研究所・脳・神経科学研究分野・主席研究員

研究者番号：80723428

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究課題の目的は、ドーパミン含有細胞が集まる腹側中脳から一次運動野を経由して脊髄へ至る神経経路の機能的な意義を明らかにすることである。脳脊髄を同時に計測する機能的fMRIを実現し、米国との国際共同研究を通じて、運動の準備段階に起こる脊髄活動を可視化することに成功した。運動準備時の腹側中脳および一次運動野の活動が直後に発揮される力の強さと関連するという先行知見を、脳脊髄同時計測で再現した。さらに、前腕筋を支配する脊髄髄節での運動準備活動も、直後に発揮される力の強さと関連することを発見した。これらの知見は、腹側中脳から脊髄に至る神経経路が、発揮する力の制御に関わることを示唆する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ドーパミン含有細胞が集まる腹側中脳は、報酬の処理と密接に関係し、行動の意欲を生成する重要な役割を担うと考えられている。その一方、腹側中脳は脊髄へ運動指令を送る一次運動野に対しても直接投射を持ち、腹側中脳刺激は筋活動を誘発する。本研究により、腹側中脳 - 一次運動野 - 脊髄が運動準備時に同時に活動し、発揮される力の決定に関わる事が明らかになった。この成果は腹側中脳から脊髄へ至る神経経路が、意欲が力へと変換する役割を担うことを示唆し、学術的に大きな意義を持つ。また、気持ちの昂りによって意図せず強い力が発揮される「火事場の馬鹿力」の神経機構とも関連し、社会的な関心にも応える成果であると考えている。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to reveal the functional role of the neural pathway from the ventral midbrain to the spinal cord through the primary motor cortex. First, we established brain-spinal cord simultaneous fMRI. Consequently, we illustrated pre-movement preparatory activity in the human cervical cord through a US-Japan joint study. Even in this novel method, we replicated the previous finding that preparatory activity in the VM and M1 links to the strength of subsequent force generation. Furthermore, preparatory activity in the spinal segment, in which motor neurons controlling forelimb muscles are located, was associated with the strength of subsequent force generation. These findings suggest that the VM-M1-spinal cord pathway controls the strength of force generation.

研究分野：脳機能イメージング

キーワード：脊髄 腹側中脳 機能的MRI 運動準備

1. 研究開始当初の背景

腹側中脳にあるドーパミン含有細胞は、食べ物や金銭といった報酬の処理に関与する (Schultz et al., *Journal of Neurophysiology*, 1998 など) とともに、行動を導く意欲 (Salamone & Correa, *Neuron*, 2012) にとっても重要な役割を担っている。しかし、最近の齧歯類を用いた研究から腹側中脳が運動に関連する情報も表現することがわかってきた (Engelhard et al., *Nature*, 2019 など)。実際、解剖学的には腹側中脳から運動指令を脊髄へ送る一次運動野 (M1) へ直接投射があることはわかっている (Williams & Goldman-Rakic, *Cerebral Cortex*, 1998)。腹側中脳-M1-脊髄という神経経路が存在する (Suzuki et al., *Journal of Neurophysiology*, 2022) が、その機能的な意義は一体何なのか？

研究代表者は短距離走を模した課題を用いて、「よーい」に対する腹側中脳と M1 の準備活動の大きさが、後に発揮される力を決めることを示した。さらに、腹側中脳と M1 の準備活動は賞金が多くなるほど強くなる。これらの発見から、腹側中脳と M1 を結ぶ経路が「意欲と身体運動へ変換する」機能と関連することを明らかにした (Sugawara et al., *Cerebral Cortex*, 2023)。解剖学的経路を考えれば、意欲の情報は運動準備時に脊髄まで到達し、身体運動をより直接的に左右しているのではないのか？この問いに回答を与えるため、課題遂行中に機能的 MRI による脳脊髄同時計測を行い、腹側中脳-M1-脊髄を結ぶ神経経路が、意欲を身体運動へ変換する神経基盤であること立証する。

2. 研究の目的

ヒトを対象とする機能的 MRI 実験を通じて、腹側中脳-M1-脊髄を結ぶ神経経路が、意欲を身体運動へ変換する神経基盤であること立証する。

3. 研究の方法

3テスラ MRI 装置 (SIEMENS Prisma) と 64ch head/neck coil を用いて、2.5mm 角の解像度で全脳と全頸髄をカバーする脳脊髄同時 fMRI 系を樹立した。右利きの健常成人 30 名を対象とし、研究代表者がこれまで用いてきた Ready-set-go 課題中の脳脊髄活動を、上記の脳脊髄同時 fMRI を用いて計測した。Ready-set-go 課題で参加者は、「よーい」の合図に対して動作を準備し、ランダムな時間間隔の Set 期間を挟み、「ドン」の合図に対して握力計を右手で素早く握ることが求められた (図 1)。

計測データを脳と脊髄に分割し、それぞれ独立した前処理を実行した。脳データは多くの脳 fMRI 研究で用いられている Statistical Parametric Mapping software (SPM12) を用いて実行した。脊髄 fMRI データの前処理は統一された手法が存在していないため、Massachusetts General Hospital の Robert Barry 博士との共同研究を行い、彼らが開発した脊髄 fMRI 用の解析ソフトウェア (Neptune) をベースに最適化を行った。また、頸髄節の位置を個人間で標準化するため、T2 強調画像上での神経根トレースによって各個人の頸髄節を同定した。前処理後の脳脊髄データはいずれも SPM12 を用いて統計解析を行った。

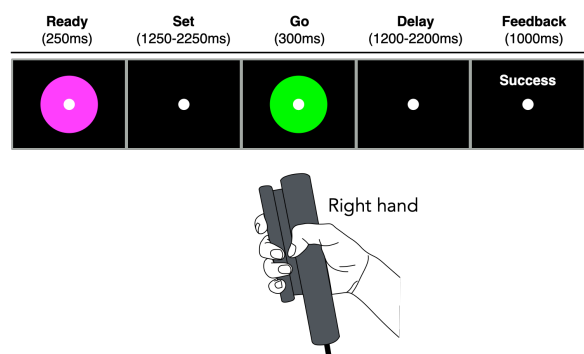


図 1. 行動課題の概要

4. 研究成果

「よーい・ドン」で握力計を素早く握る際の脳脊髄活動を可視化するため、「よーい」と「ドン」のタイミングに分けて解析を実施した。左一次運動野、両側補足運動野、両側被殻、左視床、左腹側中脳、右小脳皮質は、「よーい」のタイミングで運動準備活動を示した (図 2 左上)。さらに、頸髄でも運動準備活動を描出することに成功した。具体的には、前腕筋を支配する運動ニューロンが存在する第 8 頸髄節と、脊髄内でリレー回路を形成する脊髄固有ニューロンがある第 4 頸髄節での運動準備活動を示した (図 2 左下)。霊長類では運動ニューロンが存在する髄節内の介在ニューロンが運動準備活動を示すことが報告されている (Prut & Fetz, *Nature*, 1990)。本研究の結果は霊長類での知見をヒトへと拡張するだけでなく、髄節内介在ニューロンに加えて脊髄固有ニューロンでも運動準備活動が生じることを示唆している。

頸髄で示された運動準備活動はどのような機能的役割を持つのか？研究代表者のこれまでの研究から、腹側中脳と一次運動野の準備活動が直後に発揮される力の大きさと関連することが報告されている (Sugawara et al., *Cerebral Cortex*, 2023)。頸髄の運動準備活動が直後の運動パラ

メータと関連するかを調べるため、運動準備活動と直後の運動パラメータの関連性について Parametric modulation 解析を行った。結果として、左一次運動野は直後の反応時間と最大握力の双方と関連するが、腹側中脳は直後の最大握力のみと関連していた (図2 中上・図2 右上)。これら脳での運動準備活動と運動パラメータとの関連性は、脳脊髄同時計測でも脳単独計測の結果 (Sugawara et al., *Cerebral Cortex*, 2023) を再現できることを示している。同様の解析を脊髄での運動準備活動に対しても実行し、前腕筋の運動ニューロンがある第6頸髄節の運動準備活動が、直後の最大握力と関連することが明らかになった (図2 中下)。その一方で、直後の反応時間と関連する頸髄運動準備活動は見つからなかった (図2 右下)。以上の成果から、腹側中脳-一次運動野-脊髄へと至る神経経路は運動準備段階から既に活動し、その活動の強さが直後に発揮される力の大きさを決める役割を担うことが明らかになった。

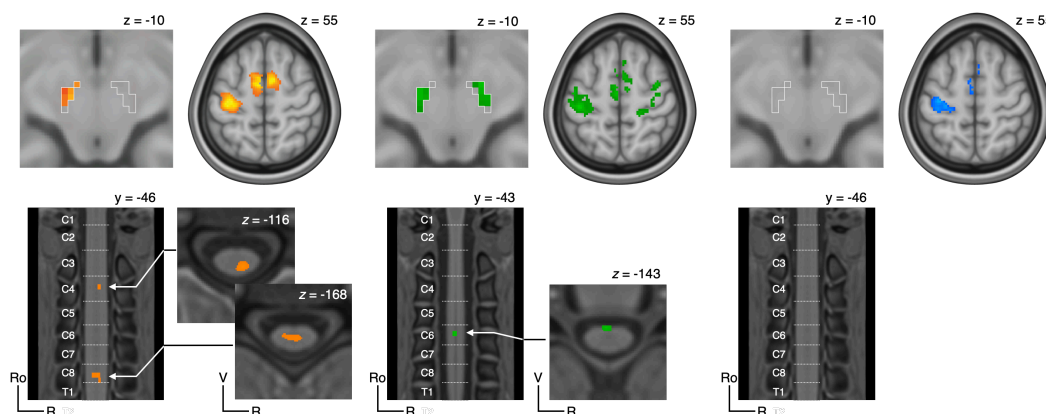


図2. 「よーい」のタイミングでの運動準備活動

ドーパミン含有細胞が集まる腹側中脳は、報酬の処理と密接に関係し、行動の意欲を生成する重要な役割を担うと考えられている (Schultz, *Journal of Neurophysiology*, 1998; Salamone & Correa, *Neuron*, 2012)。加えて、腹側中脳は脊髄へ運動指令を送る一次運動野に対しても直接投射を持ち、腹側中脳刺激は筋活動を誘発する (Williams & Goldman-Rakic, *Cerebral Cortex*, 1998; Suzuki et al., *Journal of Neurophysiology*, 2022)。「腹側中脳-一次運動野-脊髄が運動準備時に同時に活動し、発揮される力の決定に関わる」という本研究の成果は、腹側中脳から脊髄へ至る神経経路が、意欲が力へと変換する役割を担うことを示唆し、学術的に大きな意義を持つ。また、気持ちの昂りによって意図せず強い力が発揮される「火事場の馬鹿力」の神経機構を解明する一助になると考えられる。

【引用文献】

- Engelhard B, Finkelstein J, Cox J, Fleming W, Jang HJ, Ornelas S, Koay SA, Thiberge SY, Daw ND, Tank DW, Witten IB (2019) Specialized coding of sensory, motor and cognitive variables in VTA dopamine neurons. *Nature* 570:509–513.
- Prut Y, Fetz EE (1999) Primate spinal interneurons show pre-movement instructed delay activity. *Nature* 401:590–594.
- Salamone JD, Correa M (2012) The Mysterious motivational functions of mesolimbic dopamine. *Neuron* 76:470–485.
- Schultz W (1997) Dopamine neurons and their role in reward mechanisms. *Curr Opin Neurobiol* 7:191–197.
- Sugawara SK, Yamamoto T, Nakayama Y, Hamano YH, Fukunaga M, Sadato N, Nishimura Y (2023) Premovement activity in the mesocortical system links peak force but not initiation of force generation under incentive motivation. *Cereb Cortex* 33:11408–11419.
- Suzuki M, Inoue K ichi, Nakagawa H, Ishida H, Kobayashi K, Isa T, Takada M, Nishimura Y (2022) A multisynaptic pathway from the ventral midbrain toward spinal motoneurons in monkeys. *J Physiol* 7:1731–1752.
- Williams MS, Goldman-Rakic PS (1998) Widespread origin of the primate mesofrontal dopamine system. *Cereb Cortex* 8:321–345.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Noboru Usuda, Sho K. Sugawara, Hiroyuki Fukuyama, Kimitaka Nakazawa, Kiyomi Amemiya, Yukio Nishimura	4. 巻 183
2. 論文標題 Quantitative comparison of corticospinal tracts arising from different cortical areas in humans	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 30-49
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neures.2022.06.008	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 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件/うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Sho K. Sugawara
2. 発表標題 Functional and structural evidence for corticospinal circuits in humans
3. 学会等名 The 2024 annual meeting of Neural Control of Movement（国際学会）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Noboru Usuda, Sho K. Sugawara, Yukio Nishimura
2. 発表標題 Pre-movement and movement activity in rostral and caudal cervical segments represent different types of force productions: A simultaneous brain-spinal cord fMRI study
3. 学会等名 The 2024 annual meeting of Neural Control of Movement（国際学会）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Sho K. Sugawara, Noboru Usuda, Hiroyuki Fukuyama, Kiyomi Amemiya, Yukio Nishimura
2. 発表標題 Pre-movement spinal cord activity in humans: a simultaneous brain-spinal cord fMRI study
3. 学会等名 FENS2022（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 臼田升、菅原翔、福山博幸、雨宮きよみ、西村幸男
2. 発表標題 ヒト同側皮質脊髓路の定量比較
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Noboru Usuda, Sho K. Sugawara, Hiroyuki Fukuyama, Kiyomi Amemiya, Kimitaka Nakazawa, Yukio Nishimura
2. 発表標題 Quantitative comparison of corticospinal tracts in humans based on diffusion fiber taractography
3. 学会等名 51st annual meeting of the Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sho K. Sugawara, Noboru Usuda, Hiroyuki Fukuyama, Kiyomi Amemiya, Yukio Nishimura
2. 発表標題 Pre-movement activity in human spinal-cord: Preliminary brain-spinal cord simultaneous fMRI study
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Noboru Usuda, Sho K. Sugawara, Hiroyuki Fukuyama, Kiyomi Amemiya, Kimitaka Nakazawa, Yukio Nishimura
2. 発表標題 Quantitative comparison of corticospinal tracts from cerebral cortex in humans
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
研究 分担 者	福永 雅喜 (FUKUNAGA Masaki) (40330047)	生理学研究所・生体機能情報解析室・特任教授 (63905)	

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		
米国	Massachusetts General Hospital	Harvard University	