

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 13 日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23300143

研究課題名(和文) 随意運動の制御における脊髄反射回路の役割

研究課題名(英文) Function of spinal neural circuit for generating muscle activities

研究代表者

関 和彦 (Seki, Kazuhiko)

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・部長

研究者番号：00226630

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,500,000円、(間接経費) 4,650,000円

研究成果の概要(和文)：研究期間内には主に、覚醒行動下の霊長類において特に抑制性介在ニューロンを中心とした脊髄介在ニューロンを同定し、それらの上肢運動時の活動記録から、脊髄反射経路や脊髄介在ニューロンの運動制御機能を検討した。また、それらへの下降路制御がどのように行われているかも電気生理学的に検討した。その結果、脊髄介在ニューロンや下降路ニューロンはそれぞれ異なったパターンで上肢筋に投射し、またそれらの活動パターンも用いて評価すると、それぞれが筋活動生成に異なった貢献をしていた。さらに皮質と赤核では筋活動生成の際、脊髄抑制性ニューロンを異なった様式で用いている可能性が強く示唆された。

研究成果の概要(英文)：In monkeys performing precision grip task, we recorded activity from the cervical spinal cordsimultaneously with electromyographic (EMG) activity from hand and arm muscles during the task. Most PreM-INs (23/25) displayed movement-related firing rate modulations: 11 had phasic followed by tonic facilitation (p+t+); 4 were pure phasic; 4 were pure tonic; and 4 were deactivated, while their target muscles consistently had p+t+ activity (65/66 muscles). Results indicated that several neural pathway could be mediated by the spinal PreM-INs makes a significant contribution to the control of precision grip in primates. For detecting the descending signal mediated by spinal INs, we identified 251 M1 and 90 rubrospinal neurons, and extracted muscle synergies using non-negative matrix factorization from the EMG signals. Clustering analysis of the PreM connection patterns of the populations indicate each PreM population can provide a neuronal underpinning of muscle synergies in contrasting ways.

研究分野：神経・筋肉生理学

科研費の分科・細目：神経・筋肉生理学

キーワード：脊髄 下降路 抑制性

### 1. 研究開始当初の背景

申請者はこれまで、頸椎上にチェインバーを装着することによって覚醒行動下のサルの脊髄ニューロン活動を記録する実験を行ってきた。そして、研究開始時点のさらに過去3年間は、覚醒行動下のサルの脊髄反射回路に関する研究を行ってきた(文部科学省補助金基盤研究Bによる研究)。その結果、まず覚醒行動下のサルにおいて脊髄ニューロンをその入出力様式から同定方法を確立する事に成功した。つまり、サルの前腕を支配する皮膚及び筋からの求心神経にカフ電極を外科的手術によって装着し、覚醒行動下のサルにおいて末梢入力から脊髄介在ニューロンを同定できるようになった。次に、前腕筋群に電極を埋め込む事によって筋電図を記録し、脊髄介在ニューロンのスパイクとトリガーにして筋電図を加算する事により、末梢入力が同定された介在ニューロンの筋への出力特性が明らかになった。さらに、脊髄反射弓を中継すると確認されたニューロンの手首運動遂行中の発火パターンを調べる事によって、当該反射弓が随意運動時にどのように用いられているのかを明らかにすることが可能になった。このように確立された方法を用いて、過去3年間は、特に手首伸筋I群求心神経から入力を受ける介在ニューロンを中心に記録してきた。その結果、このような介在ニューロンの多くが手首伸筋運動ニューロンに興奮性の投射をしていることが明らかになった。さらにサルに手首屈曲伸展運動をさせてそれらの活動を調べてみると、ほとんどのニューロンは手首伸展時、つまり agonistic な運動時に発火頻度を上昇させる一方、手首屈曲時(拮抗運動)には変化がなかった。従って、このグループのニューロンは伸筋筋紡錘からの入力を受けて伸筋活動をさらに促進する、つまり随意筋力のポジティブフィードバック制御に関わっていると考えられた。過去においてこのような入出力パターンを持つ興奮性介在ニューロンの存在はほとんど報告されていない(最近げっ歯類の脊髄でその可能性が指摘されているが)、それは、過去に行われた研究のほとんどが麻酔や除脳標本で得られた成果であり、麻酔によってこれらのニューロンの活動はマスクされていた可能性が高い。逆に言えば、これらのニューロンは覚醒時にはより大きく運動制御に貢献する可能性がある。またこれらのニューロンの多くは複数の手首伸展筋群に投射する。従って、この反射回路は運動時に必要な筋シナジーの形成に関連している可能性が高いと考察していた。

### 2. 研究の目的

本研究では、上記研究を発展させ、特に抑制性介在ニューロン、脊髄介在ニューロン活動の下降路制御に主な焦点をあてて研究を継続する。抑制性介在ニューロンにつ

いては膨大な先行研究があるが、その殆どは麻酔ネコの後肢を対象とした実験である。従って、このような抑制性ニューロンが介在する脊髄反射の、随意運動制御における機能は実験的に証明されていない。そこで、それぞれのニューロンにおける手首屈曲伸展運動時の活動パターンを屈筋活動相及び伸筋活動相などで比較することにより、随意運動制御におけるそれぞれの反射回路の意義を明らかにする。一方、このような反射弓がどのような下降路から制御を受けるのかを知るために、皮質脊髄路・赤核脊髄路・網様体脊髄路それぞれの起始核の活動を上肢運動によって評価する事を目的とする。

### 3. 研究の方法

サルに手首運動と手指把握運動を訓練する。訓練終了後、頭部の動きを制限するための固定具、前腕筋群の活動を記録するための筋電図電極、末梢求心神経を刺激するためのカフ電極、脊髄からニューロン活動を記録するためのチェインバー、下降路刺激用電極、をそれぞれ外科的手術によって装着する。筋電図は前腕部及び手部筋に、またカフ電極は前腕の神経(正中神経、橈骨神経、尺骨神経など)に、脊髄下降路ニューロンの活動記録のために頭蓋チェインバーを装着する。サルが外科的手術から回復後、サルに上述の行動課題を繰り返し行わせ、その際の指先位置の変異量、発揮トルク、筋電図活動、脊髄介在ニューロンの活動、下降路ニューロンの活動を記録する。脊髄記録では、前年度に確立した電極刺入法を用いて電極を頸髄中間層・深層に進め、記録された単一ニューロンのスパイクを用いて筋電図の spike-triggered averaging を行い、最終介在ニューロンを検索する。抑制性介在ニューロンが見つかったら、末梢神経の刺激によって介在ニューロンの種類を特定する。下降路ニューロン記録についても上記と同様な方法で実験を行う。

### 4. 研究成果

#### 1) 精密把握運動における脊髄神経活動について

図1に研究成果の一例を示す。3頭のサルを対象に合計25個の最終介在ニューロンを同定した。それらの随意運動中の活動をみるとほとんどのニューロンは運動中の活動性変化を示した。しかしそれらの活動性変化のパターンは多様であった。11個はP+Tパターン、つまり相動性(P)と持続性(T)の混在するパターンを示し、4個は持続性のみ、また相動性のみ、4個は抑圧性活動であった。興味深いことに、これらのニューロンの標的筋の活動はすべてP+Tパターンであった。これらのニューロンの活動開始時間は標的筋の活動開始時間より早かった事から、これらがきん活動の生成に関わっている可能性がきわめて強かった。この介在ニューロンと標的筋活動パターン間の相違は、抑制性介在ニューロンを

含む脊髄介在ニューロンが皮質を含む複数の異なった経路によって制御されている事を示唆していた。一方、把握運動制御課題においては、先行研究における例えば手首運動などと比較して、抑制性介在ニューロンの参与率が少ない傾向があった。この事は、手指運動の強調パターンが主には興奮性指令によって形成されている可能性を示唆していた。

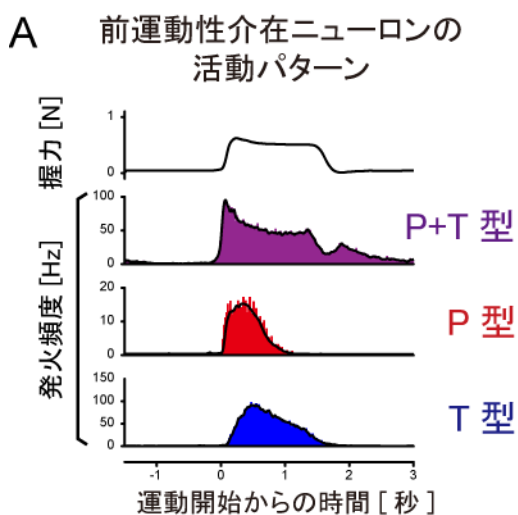


図1 把握動作中の前運動性介在ニューロンの活動パターン

2) 上肢運動における下降路神経活動について  
 本研究ではマカクザルの肩、上腕、前腕、手指筋に慢性的に電極を埋め込み、サルが到達—把握—精密把握—引き込み運動を行っている際の筋活動を記録し、筋電信号に対しNMF解析を行った。その結果、7つの筋シナジーに分解した時に原信号の80%以上の変動に対して説明ができた。さらにこの7つの筋シナジーは各々機能的に分化した特徴をもつ筋群に分かれることがわかった。この結果は神経系が筋シナジーを構成し、さらにそれらを用いて上肢運動を制御する機構が存在することを示唆する。次にこれらの筋活動特徴がどのような神経回路によってもたらされているかについて、特に皮質脊髄路及び赤核脊髄路に注目して検討を加えた。これまでに皮質脊髄路ニューロン251個、赤核脊髄路ニューロン90個を同定し、それらの筋への投射パターンを比較した。すると、両ニューロン群では脊髄抑制性介在ニューロンへの投射パターンが異なる可能性が示された。つまり、前者は同一関節に作用する共働筋への投射が多く、またニューロンあたりの筋数は少ないのに対して、後者は異なる関節に対する拮抗的投射パターンが顕著で、またニューロンあたりの筋数が多かった。この結果は、赤

核脊髄路ニューロンが近位筋を含めた多関節に作用する脊髄介在ニューロンに投射して多関節運動を制御している可能性が高い。この仮説を検証するため、筋活動と神経活動を用いたクラスター解析を行った。その結果、赤核脊髄路細胞は相反性抑制脊髄回路や屈曲反射回路を介して筋活動制御を行っている可能性が明らかになった。

#### 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5件)

Takei T, Seki K: Spinal premotor interneurons mediate dynamic and static motor commands for precision grip in monkeys. *J Neurosci*, 査読有、Vol. 33, 2013, pp.8850-60

DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4032-12.2013

Takei T, Seki K: Synaptic and functional linkages between spinal premotor interneurons and hand-muscle activity during precision grip.

*Front Comput Neurosci*, 査読有、Vol. 7, No.40, 2013

DOI: 10.3389/fncom.2013.00040

Ishibashi H, Motohashi HH, Kumon M, Yamamoto K, Okada H, Okada T, Seki K: Efficient embryo transfer in the common marmoset monkey (*Callithrix jacchus*) with a reduced transfer volume: a non-surgical approach with cryo-preserved late-stage embryos. *Biol Reprod*, 査読有、Vol. 88, No.5, 2013, pp.115

DOI: 10.1095/biolreprod.113.109165

Ishibashi H, Motohashi HH, Kumon M, Yamamoto K, Okada H, Okada T, Seki K: Effect of the size of zona pellucida opening on hatching in the common marmoset monkey (*Callithrix jacchus*) embryo. *Anim Sci J*, 査読有、Vol. 84, No.11, 2013, pp.740-743

DOI: 10.1016/j.repbio.2013.02.002

Ishibashi H, Motohashi HH, Kumon M, Yamamoto K, Okada H, Okada T, Seki K: Ultrasound-guided non- surgical embryo collection in the common marmoset. *Reprod Biol*, 査読有、Vol.13、No.2、2013、pp.139-144  
DOI: 10.1111/asj.12115

[学会発表](計11件)

関和彦: Neural mechanisms underlying sensory gating during volitional hand movement. *Neuro2013*, 国立京都国際会館、京都、6.21、2013

関和彦: 霊長類における運動制御と脊髄機能. 第19回スパインフロンティア、鎌倉パークホテル、鎌倉、10.18、2013

Oya T, Takei T, Seki K: Synaptic distribution patterns of rubromotoneuronal cells onto forelimb muscles for a whole-limb movement in the macaque monkey . 23rd Annual meeting of the Neural control of Movement, El San Juan Hotel, Puerto Rico、4.16-20、2013

Kim G, Takei T, Seki K: Excitatory interneurons that mediate non-reciprocal excitatory reflex in primate spinal cord: their input-output relations and firing pattern during voluntary wrist movement. *IUPS2013*, ICC、UK、7.21-26、2013

Tomatsu S, Kim G, Takei T, Seki K: Firing properties of first order INs in the spinal cord of monkey performing wrist flexion- extension task with an instructed delay period. *Neuroscience2013*, San Diego Convention Center, San Diego, USA、11.9-13、2013

Seki K, Nakajima T, Kim G: Monosynaptic group Ia excitation in

first dorsal interossei (FDI) muscles during various manipulation tasks in man. *Neuroscience2013*, San Diego Convention Center, San Diego, USA、11.9-13、2013

大屋知徹、武井智彦、関和彦: Functional specialization of parallel descending motor pathways for prehension, revealed by synaptic linkages of cortical versus rubral systems with forelimb muscles for the macaque monkey. *Neuro2013*, 国立京都国際会館、京都、6.20、2013

Puentes S, Kaido T, Hanakawa T, Otsuki T, Seki K: A new model of lacunar stroke in the non-human primate. *Neuro2013*, 国立京都国際会館、京都、6.21、2013

西丸広史、柿崎美代、関和彦: Rostrocaudal distribution of calbindin D28k positive cells in the ventral horn of the cervical spinal cord in monkeys. *Neuro2013*, 国立京都国際会館、京都、6.20、2013

武井智彦、関和彦: Contrasting roles of spinal and cortical premotor neurons for a control of grasping. *Neuro2013*, 国立京都国際会館、京都、6.20、2013

戸松彩花、金祉希、武井智彦、関和彦: Effect of afferent input to activity of spinal interneuron. *Neuro2013*, 国立京都国際会館、京都、6.22、2013

[図書](計1件)

関和彦、中外医学社、脊髄反射とその下降路制御 *Clinical Neuroscience*. Vol.31、No.8、2013、pp.903-906

[産業財産権]

出願状況(計0件)  
取得状況(計0件)

[その他]  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

関 和彦 (SEKI Kazuhiko)  
(独) 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・部長  
研究者番号：00226630

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：