

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26250013

研究課題名(和文) 随意運動の制御における脊髄介在ニューロン系の役割

研究課題名(英文) Function of spinal neuronal system for controlling voluntary movement

研究代表者

関 和彦 (SEKI, Kazuhiko)

国立研究開発法人国立精神・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) 30,700,000円

研究成果の概要(和文)：【研究項目1】大脳皮質一次運動野及び赤核脊髄路細胞の表現する筋シナジーを明らかにした。結果は、皮質領域や細胞の筋活動生成に対する貢献が一様でない事を発見した。【研究項目2】一次体性感覚領域のうち、3a野には有意なミラーニューロン様活動が認められた一方、3b野にはそのようなニューロン活動は記録されなかった。皮質で認められるミラー活動は自己と他者の筋骨格運動そのものを反映している可能性がある。【研究項目3】運動中のシナプス前抑制が、感覚種及び運動内容に依存して選択的に行われていることを示した。また、光遺伝学によって末梢神経活動に介入する新たな方法を開発した。

研究成果の概要(英文)：【Research item 1】 Muscle synergy expressed by cerebral cortex primary motor cortex and rubrospinal pathway cells was clarified. The results found that the contribution to cortical areas and cell muscle activity generation was not uniform. 【Research item 2】 Of the primary somatosensory area, significant mirror-neuron-like activity was observed in Area 3a, whereas neuronal activity was not recorded in Area 3b. Mirror activity seen in the cortex may reflect self and the other's musculoskeletal movement itself. 【Research item 3】 We found that presynaptic inhibition during exercise was selectively occurred depending on sensory type and exercise content. We also developed a new method to intervene in peripheral nerve activity by light genetics.

研究分野：神経生理学

キーワード：脊髄介在ニューロン ミラーニューロン 筋シナジー シナプス前抑制 光遺伝学

1. 研究開始当初の背景

脊髄神経回路は、通常の動物の行動制御、特に随意運動の制御にどのような機能を持っているのだろうか？驚くべきことに、1世紀の長い研究の歴史を経てもこの単純な問題設定に対する確実な回答は存在しない。例えば、1a抑制性介在ニューロンはその入出力パターンから、それは「拮抗筋活動を抑制することによる円滑な関節運動の遂行」に重要と教科書には記載されている。しかし、覚醒動物が随意運動を行う際にこの1a抑制性ニューロンが活動しているのかさえ分かっていない現状である。これは、過去の研究のほとんどが、麻酔非動物化動物または除脳動物を用いたものであり、覚醒動物における脊髄ニューロン活動の記録がなされなかったためである。このような背景から、我々はこれまで覚醒行動下のサルにおいて脊髄ニューロンへの体性感覚入力及び筋出力を同定・記録する方法を開発し、ニューロンへの入出力とそれらの随意運動中の活動パターンとの相関関係を検討してきた。その結果、動的随意運動中に体性感覚入力はシナプス前抑制によって制御されていること(業績6, 11、文献、興奮性脊髄介在ニューロンが複数筋の協調活動(筋シナジー)の形成に関わっていることなどを明らかにしてきた。我々は今後もこの研究を継続し、脊髄神経回路をモデルとして神経回路構成とその行動制御における意義をニューロンレベルで理解することを目指している。

2. 研究の目的

本研究では、覚醒動物の随意運動制御において必要な感覚運動統合において、上位中枢と脊髄間の神経結合が有する役割について明らかにする。第一に、脊髄介在ニューロンと運動ニューロンとの関係性において表現されている筋協調パターンを、異なる脊髄下降路がそれぞれどのように利用して随意筋活動を生成しているのかについて明らかにする。第二に、脊髄上行路への工事運動中枢からの投射の役割を知るため、初期感覚皮質におけるミラーニューロン様活動の意義を明らかにする。第三に、随意運動の制御における中枢神経系への末梢感覚フィードバックの役割の一部を、光遺伝学による一次求心神経活動の選択的遮断などによって明らかにし、通常の状態ではそれらが脊髄下降路よりシナプス前抑制を用いて調節されていることを実験的に証明する。

3. 研究の方法

実験は全て覚醒行動下のサルを対象に行う。第一に皮質-, 赤核-, 網様体脊髄路及び脊髄の premotor 細胞の持つ筋

シナジー表現を電気生理学的に同定した後、ウィルスベクター技術を用いて結果を解剖学的に検証する。第二にサルに他者の把握運動を観察させることによって活動するミラーニューロンを初期感覚系において同定し、それらへの末梢・下降路からの入出力パターンと活動パターンの相関から、ミラー活動の機能的意義を提案する。第三に手首運動の制御における末梢感覚入力の役割を光遺伝学の技術を用いて証明した後、下降路による感覚入力のシナプス前抑制を用いた制御機構及びそのモダリティ(筋または皮膚感覚)による相違を明らかにする。

4. 研究成果

【研究項目1】大脳皮質一次運動野及び赤核脊髄路細胞の表現する筋シナジーを明らかにした。皮質細胞はより遠位筋の限定された数の筋のシナジーを、一方赤核はより近位で、また複数関節をまたぐような筋シナジーを表現していた。一方、各領域で表現されている筋シナジーの時空間パターンと実際の筋活動の相関は高い場合と低い場合があった。この事は、個々の領域や細胞の筋活動生成に対する貢献が一様でない事を意味していた。

【研究項目2】

サルに運動を行わせる際には手前、ヒトの運動を観察する際には反対側のオブジェクトがそれぞれ可視化され、自己運動と他者運動の観察時の神経活動が記録可能な実験環境と動物モデルを作出した。そして、一次体性感覚領域のうち、3a野には有意なミラーニューロン様活動が認められた一方、3b野にはそのようなニューロン活動は記録されなかった。3a野は筋固有感覚を選択的に中継する領域であることから、皮質で認められるミラー活動は自己と他者の筋骨格運動そのものを反映している可能性がある。

【研究項目3】

サル手首運動中の筋神経入力へのシナプス前抑制の動態を明らかにした。2頭の動物で、運動中にシナプス前抑制が低下する事を、興奮性試験を用いて示した。従来知られていた皮膚反射入力へのシナプス前抑制とは逆のパターンであった。この結果は、運動中のシナプス前抑制が、感覚種及び運動内容に依存して選択的に行われていることを示していた。

また、末梢求心神経にウィルスベクターを用いて光活動制御遺伝子を導入し、電気刺激ではなく光刺激で末梢神経活動に介入する新たな実験技術を確立した。まず、末梢神経に適切なベクター血清型を同定した後、チャンネルロドプ

シンを DRG 細胞に導入し、光刺激と電気刺激における効果を比較した。その結果、この方法によって、電気刺激と遜色ない神経モジュレーション効果が光刺激を用いて得られることが明らかになった。

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 10 件)

- (1) Takei T, Confais J, Tomatsu S, Oya T, Seki K: Neural basis for hand muscle synergies in the primate spinal cord. *Proc Natl Acad Sci*, 114 (32): 8643-8648, 2017 査読有
doi: 10.1073/pnas.1704328114.
- (2) Tomatsu S, Kim G, Confais J, Seki K: Muscle afferent excitability testing in spinal root-intact rats: Dissociating peripheral afferent and efferent volleys generated by intraspinal microstimulation. *J Neurophysiol*, 117(2):796-8007, 2017 doi: 10.1152/jn.00874.2016 査読有
- (3) Haruta M, Kamiyama N, Nakajima S, Motoyama M, Kawahara M, Ohta Y, Yamasaki A, Takehara H, Noda T, Sasagawa K, Ishikawa Y, Tokuda T, Hashimoto H, Ohta J: Implantable optogenetic device with CMOS IC technology for simultaneous optical measurement and stimulation. *Japanese Journal of Applied Physics*, 56(5):057001, 2017
<https://doi.org/10.7567/JJAP.56.057001>
- (4) Confais J, Kim G, Tomatsu S, Takei T, Seki K: Nerve-specific input modulation to spinal neurons during a motor task in the monkey.

J Neurosci, 37(10): 2612-2626, 2017
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2561-16.2017> 査読有

- (5) Yamada H, Yaguchi H, Tomatsu S, Takei T, Oya T, Seki K: Representation of afferent signals from forearm muscle and cutaneous nerves in the primary somatosensory cortex of the macaque monkey. *PLOS ONE*, 11 (10): e0163948-, 2016 査読有
- (6) Tokuda T, Takehara H, Noda T, Sasagawa K, Ohta J: CMOS-Based Optoelectronic On-Chip Neural Interface Device. *IEICE TRANSACTIONS on Electronics*, E99-C: 165-172, doi: 10.1587/transele.E99.C.165. 2016
- (7) Takehara H, Katsuragi Y, Ohta Y, Motoyama M, Takehara H, Noda T, Sasagawa K, Tokuda T, Ohta J: Implantable micro-optical semiconductor devices for optical theranostics in deep tissue. *Applied Physics Express (APEX)*, 9(4): 047001. 2016
doi: 10.7567/APEX.9.047001
- (8) Yaguchi H, Takei T, Kowalski D, Suzuki T, Mabuchi K, Seki K: Modulation of spinal motor output by initial arm postures in anesthetized Monkeys. *J Neurosci*, 2015, 35(17): 6937-6945;
doi:10.1523/JNEUROSCI.3846-14.2015 査読有
- (9) Takehara H, Ohta Y, Motoyama M, Haruta M, Nagasaki M, Takehara H, Noda T, Sasagawa K, Tokuda T, Ohta J: Intravital fluorescence imaging of mouse brain using implantable

semiconductor devices and
epi-illumination of biological tissue.

Biomedical Optics Express, 6:

1553–1564, 2015 査読有

<http://dx.doi.org/10.1364%2FBOE.6.001553>

- (10) Haruta M, Sunaga Y, Yamaguchi T, Takehara H, Noda T, Sasagawa K, Tokuda T, Ohta J: Intrinsic signal imaging of brain function using a small implantable CMOS imaging device. *Japanese Journal of Applied Physics*, 54(4S): 04DL10-1. 2015
doi: 10.7567/JJAP.54.04DL10

[学会発表] (計 16 件)

- (1) 関和彦: Sensory gating during volitional movements: neuronal correlates at the cortical and subcortical levels. JSPS 2 国間セミナー- New Directions in Somatosensation . UCL Institute of Cognitive Neuroscience: 2017
- (2) Seki K: Sensory gating and presynaptic inhibition during voluntary movement . Neural Control of Movement 2017. 2017
- (3) Seki K: Neural control of limb movement and its disorder . 3rd CU-NIPS Symposium "Neuroscience meets cancer biology for a better life" . 2017
- (4) Ohta J, Tokuda T, Sasagawa K, Noda T, Hatura M: Implantable Microphotonic Device For Brain Imaging And Manipulation. PHOTONICS@SG 2017, 2017
- (5) Seki K: A neural basis of hand muscle synergy . IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems (IROS 2016). 2016
- (6) Seki K: Voluntary movement and spinal interneuronal circuit : non-human primate study . Australasian Neuroscience Society Annual Scientific Meeting 2016 . 2016
- (7) Oya T, Takei T, Seki K: Functional tuning of rubromotoneuronal cells in the forelimb movement in a macaque monkey . Neuroscience2016 . 2016
- (8) Seki K, Takei T, Oya T, Confais J, Philipp R: Exploring a neural correlate of muscle synergy for hand and arm movements . 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society . 2016
- (9) Seki K: Exploring a neural correlate of muscle synergy in the spinal cord . Embodied-Brain: Perspectives from Motor Control and Muscle Synergies . 2016
- (10) 関和彦: 神経回路研究とニューロリハビリテーション . 第7回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会/シンポジウム: 未来のニューロリハビリテーションにつながる基礎から臨床への橋渡し . 2016
- (11) Seki K: Restoring human hand function: Insights from neurophysiology and biomechanical study of non-human primates. 2015
- (12) Seki K: Muscle synergy as a foundation of embodied brain. IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems. 2015

- (13) Seki K: Workshop “Embodied-Brain Systems Sciences”, 37TH ANNUAL INTERNATIONAL CONFERENCE OF THE IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2015
- (14) Confais J, Kim J, Tomatsu S, Takei T, Seki K: Differential modulation of sensory input from three forearm afferent nerves to the spinal cord of monkeys during delayed wrist movements. Neuroscience2015, 2015
- (15) Seki K: Subcortical control of voluntary movement, 18th Thai Neuroscience Society Conference 2014 and 2nd CU-NIPS Symposium “Frontier in Neuroscience Research”. 2014
- (16) Haruta M, Nakajima S, Kamiyama N, Takehara H, Takehara H, Noda T, Sasagawa K, Tokuda T, Ohta J: An implantable optogenetics device based on CMOS integrated circuit technology for a freely moving animal. Neuroscience2014, 2014

(図書)(計 2件)

- (1) 関和彦: 第 編 機能編 3章 筋骨格制御系. バイオメカニズム学会編 手の百科事典, 朝倉書店, 107-111, 2017
- (2) 関和彦: 運動に関わる下行路と脊髄神経回路 神経科学の最前線とリハビリテーション-脳の可塑性と運動- 医師薬出版株式会社 pp9-15, 2015

(産業財産権)

出願状況 (計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:

出願年月日:
国内外の別:

取得状況 (計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

(その他)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

関 和彦 (SEKI, Kazuhiko)

国立研究開発法人国立・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

(2) 研究分担者

太田 淳 (OHTA, Jun)

奈良先端科学技術大学院大学・物質創生科学研究科・教授

研究者番号: 80304161

(3) 連携研究者

()

研究者番号:

(4) 研究協力者

()