

氏 名 坪井 史治

学位（専攻分野） 博士（理学）

学位記番号 総研大甲第 1259 号

学位授与の日付 平成 21 年 3 月 24 日

学位授与の要件 生命科学研究科 生理科学専攻
学位規則第 6 条第 1 項該当

学位論文題目 Neuronal mechanism of mirror movements caused by
dysfunction of the primary motor cortex in the monkeys

論文審査委員 主 査 教授 小松 英彦
教授 伊佐 正
教授 柿木 隆介
教授 泰羅 雅登（日本大学）

論文内容の要旨

鏡像運動（ミラー・ムーブメント）は、片側の肢を随意的に動かそうとすると反対側の肢も動いてしまうという現象である。鏡像運動は幼児期や、Klippel-Feil 症候群や X 染色体性 Kallmann 症候群などの先天性の遺伝的疾患による患者、パーキンソン氏病などの神経疾患を有する患者、脳卒中や脳損傷等で中枢神経系に障害を負った片麻痺患者でしばしば観察されることがある。特に、脳卒中や脳損傷後に観察される鏡像運動は運動障害の回復過程を評価するうえで有効な指標として検討されてきた。従って脳卒中や脳損傷後に出現する鏡像運動の神経メカニズムを解明することは、運動障害改善のためのより効果的なりハビリテーションを実践していくうえで重要であると考えられている。これまで、鏡像運動が出現する脳卒中患者を対象に機能的磁気共鳴画像法（fMRI）を用いた研究から、鏡像運動出現時には両側の感覚運動野の活動性が上昇するとの結果が得られている。しかし、この活動が直接鏡像運動を生成しているのか、あるいは鏡像運動にともなう末梢からの感覚入力を反映した活動の結果かどうかは不明である。このように、ヒトを対象にした臨床実験からは鏡像運動出現の神経メカニズムを直接解明するには困難で、不明な点が数多く残っている。

そこで、彼等は、ヒトの脳損傷時に出現する鏡像運動を、サル的一次運動野（M1）の一時的な機能脱失モデルによって再現し、鏡像運動生成に関与する中枢機序を解明することを目的に実験を行った。一時的な機能脱失には GABA_A 受容体のアゴニストであるムシモルの微量注入（0.5-3 μ l）を用いた。注入したムシモルの濃度と量は完全に運動が麻痺しない程度に調節しながら決定した。

課題は 3 頭のニホンザル（Monkey M : 6.2Kg、Monkey T : 4.5Kg、Monkey Y : 4.7Kg）を対象に、専用のモンキーチェアに座らせ、右手を固定した状態で左手による、サル的前方に位置するチューブ内のイモの回収運動を行わせた。運動の開始はホールド・ボタン信号で、運動のフェイズ（reaching、grasping、eating）は光電センサ信号を用いて判断した。

鏡像運動の評価には、左右の手の動きを 2 台のビデオカメラで同時撮影して行う動作解析と左右合計 22 種類（各 11 種類）の同名筋同士の筋電図(EMG)の解析を用いた。また、皮質内微小電気刺激法（ICMS）によって M1 の指領域、運動前野腹側部（PMv）を同定してから、ムシモルを注入する部位を決定した。

3 頭のサル全てにおいて、右 M1 指領域へのムシモルを注入後、運動課題中に左手の運動障害が生じ、grasping フェイズと eating フェイズにおいて右手に鏡像運動が観察された。更に、この鏡像運動はイモの回収を困難な条件にした場合により強く観察された。またそれに伴い、右手の伸筋ならびに屈筋の EMG 活動の増大も確認した。次に、左右同名筋同士の EMG 振幅の値を X-Y プロットして比較した。その結果、ムシモル注入後に、いくつかのペアの左右同名筋同士が coactivation パターンにシフトしたことが確認された。左右同名筋同士の相互相関解析の結果、いくつかの筋で鏡像運動時に時間差ゼロ周辺において相関係数のピークが増大していることを確認した。しかし、一方で、一部の筋では機能脱失の影響で左手の EMG 活動がほとんど消失しているのに対して、右手の EMG 活動が増大している例も確認された。この結果より彼らは、左

手の動きの指令がそのまま右手の動きを駆動しているのではないことを示唆している。その後更に、左M1の指領域へムシモルを注入したところ、右手に出現していた鏡像運動は消失し、右手のEMG活動も低下し、X-Yプロットによる coactivation パターンも見られなくなった。また、時間差ゼロ周辺の相互相関のピークも減少した。Monkey Y についてはM1 以外に PMv へも同様にムシモルを注入しても、鏡像運動ならびに相互相関のピークの減少は確認できなかった。

以上の結果は急性的な M1 の機能不全モデルによる解析ではあるが、脳損傷等による運動障害が生じて出現する鏡像運動は、鏡像運動が出現する手と反対側（健常側）の M1 が関与していることを示唆している。このことから、障害を受けた側の M1 の活動低下によって、半球間抑制の機能不全が生じ、健常側の M1 の活動性が上昇していた可能性が考えられる。そして、上述のように鏡像運動時の EMG 活動量は、必ずしも左右で並行しないことという結果と併せて考えると、障害側の M1 からの指令が直接健常側の M1 を活性化して鏡像運動を生成させているというよりは、むしろ高次の運動中枢から両側の M1 への共通の指令があり、それが半球間抑制の低下とあいまって健常側の M1 を強く活性化することが鏡像運動の誘因であると示唆している。

論文の審査結果の要旨

鏡像運動（ミラー・ムーブメント）は、片手を随意的に動かそうとすると反対側の手も動いてしまうという現象である。鏡像運動はさまざまな先天性の神経疾患の患者や、脳卒中等で中枢神経系に障害を負った片麻痺患者でしばしば観察される。脳卒中後に観察される鏡像運動は運動障害の回復過程を評価するうえで有効な指標として検討されてきた。しかしその神経メカニズムは十分に分っておらず、ヒトの臨床観察には制約が多い。そこで、申請者はサルの大脳一次運動野（M1）の活動を薬物注入によって可逆的に操作することによって、鏡像運動の動物モデルを作成し、鏡像運動生成に関与する中枢機序を解明することを目的に実験を行った。実験は左手の運動で一定の場所からイモの小片をつまんで口に運ぶ運動を行なっているニホンザルを用いて行なった。実験中右腕は固定され手指の運動のみ可能な状態であった。大脳一次運動野（M1）の微小電気刺激により指の再現領域を同定した後、GABA_A受容体のアゴニストであるムシモルを指領域に微量注入し、指再現領域の活動を低下させた。ビデオカメラにより左右の手の動きを撮影すると共に、左右の手の各11種類の筋からの筋電図記録を行ない、ムシモル注入の前後で左右の手指の運動がどのように変化するかを解析した。

その結果、ムシモル注入前のM1が健常な時には左手のみの動きでイモの採食運動が起こるのに対して、右半球のM1の活動を低下させると左手の運動がぎこちなくなるのに伴い、通常は動かない右手の運動が観察された。右手の運動は左手による採食運動と同期して類似のパターンで指の開閉が生じ、鏡像運動が起きたものと考えられた。左右の同名筋の筋電図の振幅の比較や、筋電図の相互相関解析の結果からも一部の筋において同期した活動が増加していることが示された。一方一部の筋では左手の筋電図活動がほとんど消失しているにもかかわらず、右手の筋電図活動が増大しており、このことは右半球M1からの左手の動きの指令がそのまま右手の動きを駆動しているのではないことを示している。次に右半球のM1へのムシモル注入後更に左半球のM1の指領域へもムシモルを注入したところ、右手に出現していた鏡像運動は消失した。

これらの結果から片側のM1の機能低下時に出現する鏡像運動は、以下のようなメカニズムで生じることが推測された。まず左半球のM1のブロックにより鏡像運動が消失したことから、左半球のM1が関与すると考えられる。一方鏡像運動時の筋電図活動量は必ずしも左右で並行しないことから、障害側のM1からの指令が直接健常側のM1を活性化するのではなく高次の運動中枢から両側のM1への共通の指令が鏡像運動の起源にあるものと推測される。右半球のブロックにより右M1から左M1への半球間抑制が低下すると考えられるが、これら二つの効果があわさって左半球（健常側）のM1が強く活性化されて鏡像運動が発現したものと考えられる。

鏡像運動のメカニズムの理解は脳卒中後のより効果的なリハビリテーションなどの臨床的な応用にもつながる大切な課題であるが、本研究は多くの困難な実験の積み重ねによって脳損傷時に発現する鏡像運動のメカニズムの一端を実験的に初めて明らかにした研究と

して評価でき、学位論文として十分にふさわしい内容であるものと判定した。