

氏 名 鈴木 迪諒

学位(専攻分野) 博士(理学)

学位記番号 総研大甲第 2017 号

学位授与の日付 平成 30 年 3 月 23 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 Functional role of the mesolimbic system in motor control

論文審査委員 主 査 教授 南部 篤
教授 磯田 昌岐
教授 定藤 規弘
教授 筒井 健一郎 東北大学 大学院
生命科学研究科
プロジェクトリーダー 西村 幸男 東京都医学
総合研究所 認知症・高次脳機能研究分野

論文の要旨

Summary (Abstract) of doctoral thesis contents

Higher motivation boosts motor performance in sports. Motivation to engage in rehabilitative training is important for functional recovery after neuronal damage. However, the neural mechanism underlying such a psychological effect on motor outputs or functional recovery is still unclear. Recent studies have demonstrated that the reward-related information which instigates incentive motivation modulates the activity of the primary motor cortex (M1) in humans and in non-human primates. These results imply that brain areas related to regulation of motivation may modulate the brain activity of motor-related areas, which would facilitate motor outputs. The mesolimbic system consisting of the ventral midbrain (VM) and the ventral striatum (VSt) is critical for regulating motivation-driven behavior. Thus, the mesolimbic system might be a critical node for motivational control of motor outputs.

From neuroanatomical point of view, the VM has direct projection to the M1. However, whether this pathway effectively modulates the motor outputs from M1 or not remains unclear. To address this question, in the Part I of this thesis, I examined the hypothesis that the VM is involved in modulation of motor outputs from M1 using macaque monkeys (*Macaca mulatta* and *Macaca fuscata*). I first investigated the multisynaptic projection from the VM to the spinal circuits controlling muscle activities using a retrograde transsynaptic tracer. Then, I found the oligosynaptic VM–spinal pathway. To further understand the functional significance of the VM–spinal pathway as a modulator of the motor outputs, I recorded cortical and forelimb muscle responses induced by electrical stimulation of the VM. The result showed that the VM modulated the activities of not only the motor-related areas including the M1 but also upper limb muscles with a few milliseconds delay after the M1 response. To clarify whether the M1 mediated the muscle responses evoked by the VM stimulation, I compared evoked muscle responses before and during M1 inactivation. Then, evoked muscle responses were diminished during the reversible inactivation of M1. This result indicated that the M1 causally mediated the muscle responses evoked by the VM stimulation. From these findings, I demonstrated the existence of the VM–M1–spinal pathway which can facilitate motor outputs in monkeys. The VM–M1–spinal pathway might be a candidate for the neural substrate underlying motivational control of motor outputs.

In Part II of this thesis, I used a monkey model of spinal cord injury (SCI) to investigate the functional significance of the mesolimbic system in functional recovery of finger dexterity. Individuals with motor impairment after neuronal damage are required to expend effort for voluntary movement. The VSt, as another part of the mesolimbic system, has been reported to be involved in effort-related behavior. Thus, I hypothesized that the VSt is more critically involved in the recovery of demanding movements such as precision grip, in which a great deal of effort would be required, than less demanding whole-finger grip. To clarify the involvement of the VSt in controlling demanding finger movements, I first compared the neural substrates underlying the control of precision grip and whole-finger grip before and after SCI, respectively, by

(別紙様式 2)
(Separate Form 2)

investigating the movement-related brain activity with positron emission tomography in macaque monkeys (*Macaca mulatta* and *Macaca fuscata*). The result revealed that the VSt showed functional connectivity with motor-related networks in precision grip during the recovery process after SCI but not in less demanding finger movement. Secondly, to clarify the causal role of the VSt in the recovery of demanding dexterous finger movement after SCI, I made the permanent lesion of bilateral VSt and investigated the recovery course of precision grip in these VSt lesioned monkeys (*Macaca mulatta*). The result showed that the VSt lesion did not affect finger dexterity before SCI, however, impeded the recovery of dexterous finger movements after SCI but not less dexterous movements. These results demonstrated that VSt was essential for functional recovery of demanding dexterous finger control after SCI, and suggest that the VSt activity might be required for neuroplastic reorganization of motor-related networks.

Up to today, the neural mechanism how the mesolimbic system regulates the motor-related areas and motor outputs have been unclear. However, in this thesis, I have demonstrated the functional role of the mesolimbic system in motor control and showed the neural substrate bridging the mesolimbic system and the motor networks. From these lines of evidence, I propose that the mesolimbic system might be a modulatory node which can regulate motivation and motor outputs simultaneously.

高い意欲がスポーツ競技やリハビリテーションにおいて、運動パフォーマンスの向上や運動機能回復の促進に役立つことは、しばしば経験することである。しかし、そのような心理的要因が運動出力や機能回復を支える神経メカニズムに関しては未だに不明な点が多い。出願者は報酬や意欲の生成に関与すると考えられている中脳辺縁系が運動関連領域の活動を制御する可能性について、以下の2つの研究を行った。

1) 中脳辺縁系から運動出力への神経基盤

中脳辺縁系に属する腹側中脳（腹側被蓋野、黒質、赤核後部）は一次運動野を含む前頭葉領域へ直接投射を持つことが知られているが、その機能については未だ明らかではない。そこで出願者は、腹側中脳が一次運動野を介して運動出力に影響を与える可能について、マカクザルを用いて以下の実験を行なった。まず、脊髄頸膨大に逆行性越シナプス神経トレーサーである狂犬病ウイルスを注入し、腹側中脳領域を観察した。その結果、腹側中脳領域から脊髄へ越シナプス的に投射する経路があることがわかった。次に、この腹側中脳－脊髄投射が運動に与える影響を調べるために、麻酔下で腹側中脳を電気刺激し、一次運動野を含む大脳皮質と上肢筋群から誘発される反応を同時記録した。その結果、腹側中脳刺激は、刺激と同側の一次運動野の活動と対側の筋活動を誘発することがわかった。さらに、一次運動野を薬理的に一時的に不活性化すると、腹側中脳刺激によって誘発される筋活動は有意に減弱した。以上の結果から、腹側中脳は、腹側中脳－一次運動野－脊髄を介して運動出力を促通することがわかった。

2) 脊髄損傷後の運動機能回復における中脳辺縁系の機能的役割

次に出願者は、運動機能回復における中脳辺縁系、とくに腹側線条体の機能的役割について調べるため、脊髄損傷モデルサルを用いて以下の実験を行なった。脊髄損傷前後にサルが指先巧緻性運動と難易度が比較的低い粗大把握運動を行なっている際の局所脳血流量を、陽電子断層撮像法を用いて計測した。指先巧緻性運動では腹側線条体の活動が脊髄損傷後には脊髄損傷前と比べ有意に上昇したが、粗大把握運動では変化しなかった。また、脊髄損傷後の指先巧緻性運動中には、腹側線条体と運動関連領域との間に大規模な機能的神経結合が生じたが、粗大把握運動ではその傾向が低かった。さらに、腹側線条体の活動と機能回復との因果関係を検証するために、神経毒であるイボテン酸を両側腹側線条体に注入し不可逆的に損傷したところ、脊髄損傷前では指先巧緻性運動への影響は見られなかったが、脊髄損傷後には指先巧緻性運動の回復が障害された。一方で、粗大把握運動の回復は障害されなかった。以上の結果から、腹側線条体は脊髄損傷後の指先巧緻性運動の機能回復に必要不可欠であること、そのメカニズムとして腹側線条体が運動関連領域の再組織化を促していることがわかった。

このように出願者は中脳辺縁系が意欲と身体運動の両方を同時に制御可能な脳領域であること、また、その際に働く神経経路を示すことに成功した。とくに、心理的要因によって身体運動が制御される神経メカニズムの一端を明らかにした意義は大きい。さらに将来的に、リハビリテーションの効率を上げるという臨床応用も考えられる。以上の結果から、本研究は学位論文として十分な内容を有しているものと、審査委員会において全員一

(別紙様式 3)
(Separate Form 3)

致で判断した。