

氏 名 中田 大貴

学位（専攻分野） 博士（理学）

学位記番号 総研大甲第 1008 号

学位授与の日付 平成 18 年 9 月 29 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 Investigation of somato-motor inhibitory processing in
humans using Go/No-go paradigm

論文審査委員	主 査 教授	南部 篤
	教授	柿木 隆介
	教授	伊佐 正
	助教授	長峯 隆（京都大学）

論文内容の要旨

ヒトが随意運動を遂行する際、外界からの種々の感覚刺激を知覚し、それらを瞬間的に正しく認知・判断し、実行の意志決定を行なうといった脳内での一連の情報処理過程を経て、最終的に運動発現がなされる。また反対に運動を発現しない、つまり運動を抑制するという決定が脳内でなされることもある。我々の日常生活やスポーツ活動は、この運動遂行と抑制を巧みにコントロールすることによって成り立っている。したがって、これらのメカニズムを知ることは、ヒトである我々自身を知るうえで重要な研究テーマだと考えられる。

しかしながら、これまでのヒトの随意運動に関する多くの研究では、運動遂行過程に着目したものがほとんどであり、運動抑制過程に着目したものは少なく、いまだ多くの問題点が残されている。その最大の理由として、遂行過程は筋電図や反応時間として実際の行動を記録することが容易に可能ではあるが、一方、抑制過程については、実際の筋電図の発火が生じず、行動として発現されないため、その脳内神経ネットワークを解明することがこれまで非常に困難であることにある。

そのため近年では、科学技術の急速な進歩によって得られた、脳波 (EEG; electroencephalography) ・脳磁図 (MEG; magnetoencephalography) による電気生理学的手法を用いることによって、ヒト脳の運動抑制過程にアプローチする研究が出てきた。脳波・脳磁図を用いることの最大の特徴として、ミリ秒単位の時間的解像力を有することである。随意運動遂行・抑制の過程は瞬時に行なわれることから、脳内神経細胞の電気活動の時間的経過を明らかにするためには、これらの計測機器を用いることは非常に有用である。このような背景を踏まえ、脳波と脳磁図を同時計測し、抑制活動に関わる神経活動について、その発生メカニズムの一端を明らかにするため、信号源推定法を用いる実験をおこなった (第1実験)。信号源推定法は、脳磁図を用いることのメリットを最大限に生かした解析方法である。脳磁図は、脳波と同じ脳の神経活動を記録しているが、両者の決定的な違いはその空間分解能である。脳と頭皮の間には、脳脊髄液、頭蓋骨、皮膚という導電率が大きく異なる3つの層がある。したがって脳で発生した電場は大きな影響を受け、頭皮上に置いた脳波電極から正確な脳の活動部位を知ることは困難である。しかし脳磁図の場合、磁場は導電率の影響を全く受けない。脳磁図は、ニューロンの活動によって流れる電流によって生じる極めて微弱な磁場を、頭蓋の外から非接触、無侵襲で検出することができる。具体的には、刺激に反応する脳神経の位置とそこに流れる電流の向きや強さを、脳の形態的情報を画像化する磁気共鳴画像装置 (MRI) の画像と重ね合わせることで、刺激に反応した脳神経の位置がわかるようになっている。

実験の結果、まず Nogo 刺激後約 160~170 ms の時間帯において、Nogo 試行時に特異的な活動が脳波、脳磁図とともに記録された。さらに、その脳活動源を知るために信号源推定を行なった結果、その特異的な活動は前頭前野における下前頭溝の後方周囲から発生していることがわかった。よって、運動抑制過程には、前頭前野の神経活動が関与していることが示された。

続いて、運動遂行と抑制過程の関係性について検討を行なった (第2実験)。正しい運動遂行には筋の収縮強度や動作の速さを正しくコントロールする必要がある。本実験では、

運動遂行における筋の収縮強度と抑制過程に着目した。運動遂行時に筋の出力が多く必要とされる状況下において、その動作を抑制する場合、動作を抑制する神経活動は増大するかどうかを検討した。その関係性を検討するために、本実験では経頭蓋磁気刺激法（TMS; transcranial magnetic stimulation）を用いた。TMSは、これまで脳の刺激認知処理過程の機能解析に用いられてきた。磁気刺激によって皮質の情報処理を一過性にブロックすることにより、刺激直下の皮質にあたかも一過性の病変を作ったのと同じ効果を作り出す方法である。しかし、本実験では、このような方法を用いず、一次運動野に与え、手の筋から運動誘発電位を記録することによって、一次運動野の興奮性を評価するために用いた。この運動誘発電位を測定する方法では、被験者が何か課題を行なっている間にこの電位を測定し、安静条件と比べ、その振幅が増大しているのであれば、一次運動野の興奮性が増大していると評価できる。

実験結果として、被験者が行なう課題において、筋の収縮力が増大すればするほど、運動遂行過程における運動誘発電位の振幅が増大した。これは一次運動野の興奮性が筋の出力強度の増加と共に増大していることを示唆した。これとは別に、運動抑制過程における運動誘発電位を測定したところ、発揮しなければならない筋出力強度の増加とは反対に、運動誘発電位の振幅が減少した。つまりこれは、運動遂行時に筋の出力が多く必要とされる状況下において、その動作を抑制する場合、動作を抑制する神経活動は増大し、一次運動野の興奮性が抑制されていることを示唆する。このことの具体的な例として、マラソンのスタートと100メートル走のスタートを比べた場合、スタート準備をしながらスタートを直前にストップすることは、100メートル走の方がかなり難しいことは容易に想定される。この結果から、運動抑制過程において、抑制に関わる脳活動は、ただ単に運動遂行に関わる錐体路系に抑制をかけているだけではなく、もっと積極的に一次運動野に関与し、フレキシブルにその脳活動が変動していることがわかった。

実験1,2を行なった本研究により、運動抑制過程には前頭前野の神経活動が関与し、最終的な運動発現に関わる一次運動野に積極的な抑制をかけていることが示唆された。

論文の審査結果の要旨

ヒトが随意運動を遂行する際には、外界からの様々な感覚刺激を知覚し、それらを正しく認知し的確に判断した上で、実際に運動を遂行することになる。あるいは場合によっては、遂行しないと判断することもある。日常生活あるいはスポーツなども、運動遂行あるいは抑制が、積み重なって行われていると考えられる。これまで運動遂行・抑制の脳内過程を調べることに多くの努力が払われてきたが、運動抑制の過程については不明のことが多い。本研究ではヒトに2種類の体性感覚刺激を与え、片方はgo刺激で運動を遂行させ、もう一方はnogo刺激で運動を抑制するようなgo/nogo弁別課題を行わせ、その際の脳活動を計測することにより運動抑制の脳内メカニズムを調べた。

第一の実験では、このようなgo/nogo弁別課題を遂行中のヒトの脳磁場（MEG）を記録した。脳磁場は脳波などと同じ高い時間分解能をもちながら、脳脊髄液や骨の影響をうけにくいので、より高い空間分解能を期待することができる。脳磁場を計測したところ、nogo刺激後約170msにnogo試行時に特異的な反応が観察できた。その信号源は、左半球の前頭前野下前頭溝の後方周囲に推定された。この実験結果から、運動抑制には前頭前野の活動が関与していることが明らかとなった。

第二の実験では、go/nogo弁別課題を遂行中のヒトの大脳皮質一次運動野の活動を、経頭蓋磁気刺激法（TMS）を用いて検討した。遂行される運動の強さを3段階にわけ、被験者にどの強さの力で筋収縮を行うか予め指示しておいた。go/nogo弁別課題を遂行させ、go/nogo 感覚刺激後150ms後に一次運動野に磁気刺激を与え、手に誘発される筋電図（運動誘発電位）の大きさを比較した。Go試行の際には発揮すべき収縮力が大きい程、運動誘発電位も大きかった。逆にnogo試行の際には予定していた収縮力が大きい程、運動誘発電位が小さかった。以上の結果は、予定していた運動が大きい場合、それをキャンセルするには一次運動野がより強く抑制されることを示している。

以上の2つの実験結果より、前頭前野から一次運動野に積極的に抑制をかけるような能動的な機構が働いて、運動が抑制されていることが明らかとなった。

このように本論文は、運動遂行の抑制過程に関して重要かつ新しい知見を与えている。実験方法も適切に考えられており、導かれている結論も妥当なものであり、それらは明快かつ平易な英語で記載されている。さらに本論文の内容はすでに国際誌に発表されており、十分な評価を受けている。これらのことから申請者の本論文は、学位論文として十分にふさわしい内容であるものと結論された。