

氏 名 Nondhalee, Pimpimon

学位(専攻分野) 博士(脳科学)

学位記番号 総研大甲第 2280 号

学位授与の日付 2021年9月 28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 Somatotopic reorganization of the sensorimotor cortex in  
Japanese macaques after accidental arm amputation

論文審査委員 主 査 磯田 昌岐  
生理科学専攻 教授  
南部 篤  
生理科学専攻 教授  
定籾 規弘  
生理科学専攻 教授  
高田 昌彦  
京都大学 霊長類研究所 教授

(Form 3)

### **Summary of Doctoral Thesis**

Name in full: Nondhalee, Pimpimon

Title: Somatotopic reorganization of the sensorimotor cortex in Japanese macaques after accidental arm amputation

The primary motor (M1) and primary somatosensory (S1) cortices show a somatotopic representation, which is a one-to-one correspondence of each body part to a small region of these cortices. The M1 is located in the pre-central gyrus including the anterior bank of the central sulcus (CS), while the S1 is located in the post-central gyrus. The hindlimb, body trunk, forelimb, and orofacial regions are represented mediolaterally in the M1 and S1 along the CS. The supplementary motor area (SMA), which is located in the mesial side of the hemisphere, is also somatotopically organized. The aim of this study is to investigate how such somatotopy is affected when the subjects lose their body parts.

There are several reports on reorganization of the M1 of monkeys after accidental amputation of their upper limbs. A previous physiological study showed a little reorganization of the somatotopic arrangement of the M1 in an adult macaque long after the accidental amputation of the upper limb below the humeral head. An acute long experiment was done under general anesthesia. The thresholds of the electrical intracortical micro-stimulation (ICMS) to evoke movements of the stump and shoulder in the affected cortical side were higher than those to evoke movements of forelimb digits in the healthy cortical side. In this acute long experiment under general anesthesia, the authors concluded that the shoulder region seemed to be expanded a little. Another experiment was done chronically under light anesthesia. ICMS thresholds to evoked movements in the M1 in the affected side were higher than those in normal monkeys. The authors of this chronically experiment under light anesthesia also mentioned that

the remained arm region in the affected side was smaller than the intact arm region in the healthy side, and that these high intensity currents could activate large cortical regions representing proximal body parts and lead to a vague somatotopic map. Therefore, I decided to perform cortical mapping using chronic set-ups under awake state without any anesthesia in order to obtain fine and more accurate somatotopic map of the M1, S1, and SMA.

I trained two female Japanese monkeys (*Macaca fuscata*), who lost their left distal forelimbs below the elbows, to sit quietly in a monkey chair. After they were accustomed, under general anesthesia, they underwent surgery to fix two PEEK tubes on the skull for head fixation. Craniotomy were done over the M1/S1 of both sides and SMA, and 3 rectangle plastic chambers were fixed on the skull with acrylic resin. ICMS mappings were started after a few days of a recovery period. Evoked body part movements by ICMS, threshold currents, and somatosensory responses to body parts were recorded in wide areas of the M1, S1, and SMA including hindlimb, forelimb, and orofacial regions under awake state.

This precise ICMS electrophysiological mapping revealed that there was shrinkage of the distal forelimb region in the M1 in the affected side that required less than 10  $\mu$ A. In the SMA, the stump region was lost or shrunk in the affected side. The mean threshold to evoke distal forelimb movements in the healthy side and that to evoke stump movements in the affected side were comparable in the M1 and SMA. On the other hand, only a little shrinkage of the S1 distal forelimb region was detected. General arrangement of somatotopy, such as hindlimb, trunk, forelimb and orofacial, was preserved in the M1, S1, and SMA.

In this study, chronic recording in the awake monkeys enabled us to obtain precise somatotopic mappings with lower thresholds than previous studies. The stump region previously representing the distal forelimb in the M1 and SMA shrank, while that in the S1 was rather preserved. The reorganization in the M1 and SMA may occur

when they lost the body part to control, while the S1 may remain because somatosensory inputs from stumps still exist.

## 博士論文審査結果

Name in Full  
氏名 Nondhalee, Pimpimon

Title  
論文題目 Somatotopic reorganization of the sensorimotor cortex in Japanese macaques after accidental arm amputation

大脳皮質の一次運動野 (M1)、一次体性感覚野 (S1)、補足運動野 (SMA) には、身体を構成する特定の体部位と、各皮質領野を構成する特定の脳部位とが 1 対 1 に対応するという、体部位再現が認められる。M1 は中心溝前壁を含む中心前回に位置し、S1 は中心後回に位置する。M1 と S1 では、中心溝に沿って内側から外側にむかい、下肢、体幹、上肢、顎顔面が再現されている。一方、SMA は大脳半球の内側壁に位置し、吻側から尾側に向かって顎顔面、上肢、下肢が再現されている。出願者は、M1、S1、SMA におけるこのような体部位再現が、特定の体部位の喪失によってどのような影響を受けるのか (これを体部位再現の再編という) を明らかにしたいと考え、ニホンザルをモデル動物とする研究を計画した。

事故により上肢を失ったサルの M1 の体部位再現の再編については、2 つの報告がある。両報告とも、前腕より遠位部を小児期の事故により失い、成体となったマカクサルの M1 の体部位再現を、電気生理学的手法を用いて探索したものである。第一の研究は、全身麻酔下の急性実験としておこなわれたもので、上肢運動を誘発する皮質内微小刺激法 (ICMS) の刺激閾値は障害側において健常側よりも高く、障害側では肩の再現部位が拡大する傾向にあった。第二の研究は、鎮静下の慢性実験としておこなわれたもので、障害側における ICMS 刺激閾値は正常サルと比べて高く、障害側の上肢の再現部位は健常側と比べて小さかった。一方、麻酔・鎮静下では、ICMS 刺激閾値が上昇したり、感覚刺激に対する神経細胞の応答性が減弱したりするなどの問題が知られていた。加えて、SMA における体部位再現の再編を調べた先行研究は、存在しなかった。こうした事実を踏まえ、出願者は慢性電気生理学の実験法により、M1、S1、SMA における体部位再現の再編を覚醒下で調べる実験をおこなった。

実験には、生後 4 ヶ月時に左側前腕の中間部から遠位部を事故で失った 2 頭のニホンザルを用いた。モンキーチェアへの馴化の後、全身麻酔下に、無痛的頭部固定のための治具を装着する頭部手術をおこなった。さらに、両側の M1/S1 および SMA 上の頭蓋骨を除去し、慢性実験のためのチャンバーを設置した。十分な回復を待ってから、覚醒下での実験を開始した。ICMS によって誘発される体部位、その刺激閾値、および体性感覚応答を、M1、S1、SMA それぞれの下肢、体幹、上肢、顎顔面の再現領域から詳細に記録した。

その結果、以下のことが明らかとなった。1) M1では、ICMS刺激閾値が $10\ \mu\text{A}$ 以下の上肢遠位再現領域が、障害側で縮小していた。2) SMAでは、喪失上肢の再現領域は顕著に縮小または消失していた。3) M1とSMAでのICMS刺激閾値は、障害側と健常側で有意差を認めなかった。4) S1では、障害側と健常側の遠位再現領域の面積の差がM1やSMAほど顕著ではなかった。5) 3領域すべてにおいて、下肢、体幹、上肢、顎顔面の基本的配置は保存されていた。これらの結果に基づき、出願者は、M1やSMAでの体部位再現の再構築は、コントロールすべき体部位の喪失によるものであり、S1での喪失上肢再現部位の保存は、切断端周囲からの継続的な感覚入力によるものであると考察した。

本研究では、慢性実験の方法を用い、覚醒下で電気生理学的マッピングをおこなうことにより、過去の研究に比べ、より精密な機能マップを得ることに成功した。本研究の結果は、大脳皮質の機能局在の可塑性の理解に大きく貢献するものであると同時に、上下肢喪失時における幻肢や幻肢痛のメカニズムに示唆を与えるものである。以上の理由により、審査委員会は、本論文が学位の授与に値すると判断した。