

**【目的】** 脊髄損傷後の運動機能障害から回復する場合、失われた神経連絡や神経機能の「復元」を目指す一方で、患者自身が「思い通りに動かない身体」を受容し、それに対して適切に行動を適応させていくことが重要である。これまでのネコにおける急性電気生理学的実験から脊髄固有ニューロン (propriospinal neuron : PN) が脳幹外側網様核 (lateral reticular nucleus : LRN) を介して小脳に投射する間接脊髄小脳経路 (PN-LRN 経路) が運動指令の遠心性コピーを表現して、運動の結果を予測しているという説が有力である (図)。そこで本研究では、霊長類を対象としてウイルスベクターを用いて PN-LRN 経路を選択的に遮断する技術を確認することで、PN-LRN 経路が健常状態での運動制御および脊髄損傷からの機能回復過程にどのように貢献しているのかを明らかにすることを目的とした。

**【方法】** 健常なマカクザル (2頭) を対象として脊髄 C3-T1 に順行性ベクター (AAVDJ-hSyn-hM4Di-mCherry または AAV2.1-hSyn-hM4Di-mCherry) を注入し、脊髄上行路に抑制性人工受容体 (hM4Di) を発現させた。さらにターゲット部位である LRN に人工受容体のリガンド (DCZ 溶液) を注入することによって PN から LRN へのシナプス伝達を選択的に阻害し、その効果を麻酔下電気生理学実験および行動学的実験により評価した。

**【結果】** まず免疫組織学的検討によって同側 LRN への神経軸索にレポータータンパク質の発現を認めた。これにより頸髄から同側 LRN へ投射する間接脊髄小脳経路の軸索に hM4Di を発現させることに成功した。一方、リガンド注入によりこの経路を抑制した効果を電気生理学および行動学的に解析したが神経応答および行動指標いずれも有意な変化は認められなかった。この要因として麻酔下電気生理学的な神経伝達抑制効果の評価方法、および人工受容体の発現量の問題などによる可能性が考えられた。これらの結果は人工受容体による経路選択的な操作法を確認する上で検討すべき要因を特定するための有用な知見を与えた。

間接脊髄小脳路の機能仮説

