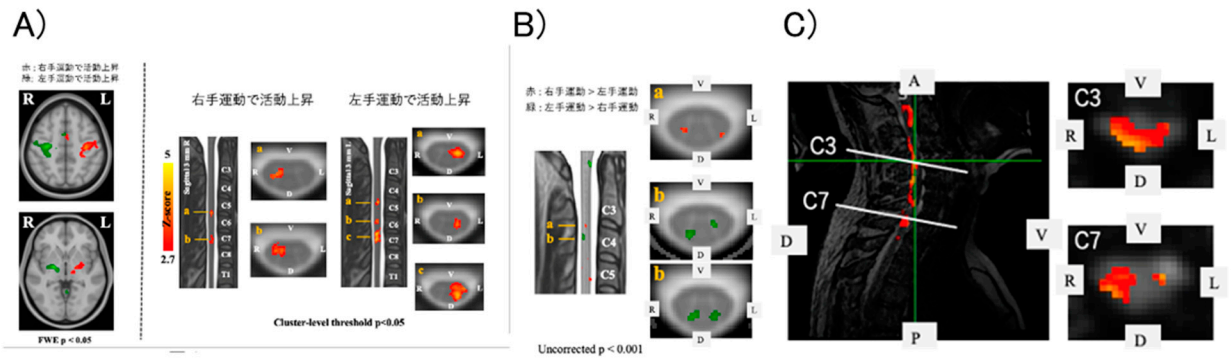
53　ヒトで未報告の脳脊髄運動伝導路の観察技術の開発	阿部　十也

【目的】高等霊長類は手指巧緻運動の獲得とともに、運動指令を大脳運動野から脊髄運動ニューロンに直に伝える脳脊髄運動伝導路を発達させた。この経路を皮質脊髄路と呼ぶ。サルの研究から皮質脊髄路とは別の運動伝導路も併せて動員されることが分かった。この経路は間接運動伝導路と呼ばれ、大脳運動野の運動指令が脳幹や脊髄上位頸髄（頸髄レベル C3-C5）の神経核を経て脊髄運動ニューロンに到達する。ヒトではこの経路が同定されていない。本研究では、ヒト間接運動伝導路を同定する MRI 画像技術の開発を行った。

【方法】2 つの実験系を用いて間接運動伝導路の同定を進めた。方法 1：運動課題で動員される神経核の観察）手指運動課題を片手で行わせると、利き手と非利き手の両方で皮質脊髄路が動員される。非利き手の運動ではそれに加えて間接運動伝導路が参加する証拠を掴んでいる。右手運動と比べて左手運動で脳幹、脊髄の神経核が活動するとの仮説に基づき、脳幹脊髄の神経活動探索技術を開発した。これによりヒト間接運動伝導路に含まれる脊髄、脳幹の神経核同定に向けた参考資料とした。方法 2：大脳運動野との電気生理学的疎通の検証）方法 1 で同定した脳幹や脊髄の神経活動を関心領域に設定した。大脳運動野のシグナルが上位頸髄に到達するのかを電気生理学的に調べた。刺激で脳幹もしくは脊髄の神経核の神経活動が誘発されるのかを観察した。方法 1 で得た情報と組み合わせ、ヒト間接運動伝導路の経路同定を進めた。

【結果】結果 1：右利き健常者を用いて利き手（右手）と比較して非利き手（左手）の運動における大脳、脳幹、脊髄の神経活動を比較した（N＝30）。手指筋肉に神経入力する下部頚髄および大脳運動野の神経活動に関心を絞って報告済みである。その結果は再現された（下図 A）。今回、新たに脳幹と上部頸髄の神経活動を関心に据えた。右手、左手ともに上部頸髄の神経活動を認めた（下図 B）。右手運動に比べて左手運動で活動が高かった。間接運動伝導路の中継神経核として脳幹中脳〜橋の赤核、網様体核を想定していた。当該部位の活動を個人レベルで観察しているが群解析で検定を保留している。脳幹下部背側部の活動は確定した。この部位は解剖学的アトラスの参照により楔状束核近傍の副楔状束核と結論した。筋出力に伴う求心性経路を反映していると解釈した（下図 A）。結果 2：一次運動野に対して経頭蓋磁気脳刺激で単発刺激を行い、脳幹、脊髄の誘発神経活動を観察した（N＝5）。結果 1 の情報から上位頸髄の誘発活動に着目した。データサンプル数が被験者一名ずつの解析で上位頸髄の活動を確認した（下図 C、C3 髄節レベルの結果参照）。大脳運動野からシナプスを介して上位頸髄神経回路と結合があるとの仮説を支持する結果であった。

結果概要図



53. ヒトで未報告の脳脊髄運動伝導路の観察技術の開発

阿部　十也

国立精神・神経医療研究センター 脳病態統合イメージングセンター 先進脳画像研究部

Key words：脳脊髄運動伝導路，皮質脊髄路，間接運動伝導路，MRI 脳画像法，経頭蓋磁気脳刺激法

緒　言

ヒトを含む高等霊長類は手指巧緻性の獲得とともに、運動指令を大脳運動野から脊髄運動ニューロンに直に伝える脳脊髄運動伝導路を発達させた［1］。この経路は皮質脊髄路と呼ばれ、この経路が脳梗塞で損傷されると運動麻痺が起こる。サルの研究で、皮質脊髄路損傷後の手指運動機能の回復にもう一つの経路、間接運動伝導路の動員が関係することが分かった［1］。この経路では運動司令が脳幹や上位脊髄（頸髄 C3-C5 に相当）を経由して脊髄運動ニューロンに到達する［1］。他の動物種でこの伝導路が確認されているが、ヒトでは同定されていない。本研究では、ヒトで未同定の脳脊髄運動伝導路を観察する技術を開発する。間接運動伝導路の機能的マッピング技術により、脳梗塞後の手指運動機能の回復にヒト間接運動伝導路が動員されるのかを評価できる。損傷後の機能回復に関わっていることが分かれば、治療評価のバイオマーカーの技術開発に展開できる。

方　法

1. 運動課題で動員される神経核の観察

大脳から頸部脊髄まで体軸方向に神経活動を計測するMRI撮像法を独自に開発した［2］。手指開閉課題を片手で行わせた。使用手は右手もしくは左手を事前に教示した。課題実行中の神経活動をMRIで撮像した。解析はFSL（https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki）、Spinal toolbox（https://spinalcordtoolbox.com/）を用いた。共同研究者のフロリダ大学 Vahdat博士から提供いただいた解析パイプラインを使用した。右利き健常人30人のデータ収集を行い群解析の結果を示した。探索画像解析を行い、corrected $p<0.05$を有意な神経活動と設定した。特に関心であった上位頸髄に関しては右手運動より左手運動で大きく動員されるとの仮説に基づき、右手運動と左手運動の神経活動の差を検定した。ここではuncorrected $p<0.001$を有意な神経活動と設定した。

2. 大脳運動野と上位頸髄神経回路の電気生理学的疎通の検証

方法1で上位頸髄神経回路の動員が明らかになった。大脳運動野のシグナルが上位頸髄に到達するかを検証した。大脳運動野の刺激は経頭蓋磁気脳刺激法（TMS）を用いた。我々はMRI機器の中でTMS刺激を行える実験系を確立済みである。この技術を用いて単発刺激で誘発された神経活動をMRIで観察した。群解析が行えるサンプル数に達しておらず個人レベル解析を行った。uncorrected $p<0.05$を有意な神経活動と設定した。

結　果

1. 左手運動課題で動員される神経核の観察

我々の先行データから右手運動よりも左手運動で間接運動伝導路が動員されると仮説を立てた［2］。大脳から頸部脊髄まで体軸方向に神経活動を計測する MRI 撮像法を独自に開発した。手指開閉課題を片手で行わせた。使用手は右手もしくは左手を事前に教示した。課題実行中の神経活動を MRI で撮像した。解析は FSL

（https://fsl.fmrib.ox.ac. uk/fsl/fslwiki）、Spinal toolbox（https://spinalcordtoolbox.com/）を用いた。共同研究者のフロリダ大学 Vahdat 博士から提供された解析パイプラインを使用した。右利き健常人 30 人のデータ収集を行い群解析の結果を示した。探索型の画像解析を行い、corrected p＜0.05 を有意な神経活動と設定した。

大脳・下部頸髄：皮質脊髄路の起始部である大脳運動野と手指固有筋に神経入力する下部頸髄（C6-C8/Th1）の神経活動を観察した。右手運動、左手運動ともに使用手と反対側の一次運動野、基底核（被殻、淡蒼球、視床）および使用手と同側の脊髄腹側部の活動を認めた。先行した我々の報告と合致した（図 1）[2]。

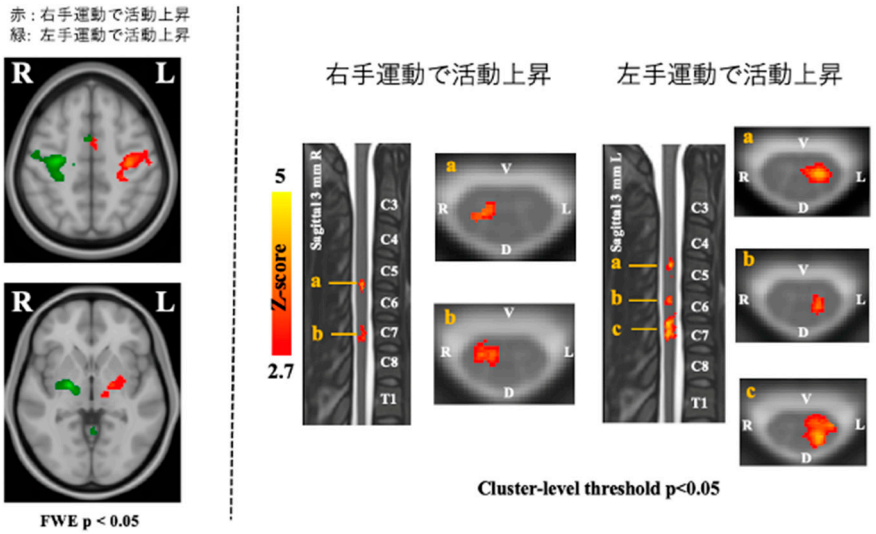


図 1. 手指運動における大脳及び下位脊髄の神経活動マッピング

右手運動もしくは左手運動課題で神経活動が上昇した部位。右手運動で上昇した部位を赤色、左手運動で上昇した部位を緑色で表示した。大脳は使用手と反対側の大脳半球一次運動野と基底核の神経活動上昇を認めた。脊髄の神経活動上昇は右手運動、左手運動ともに赤色で表示した。頸髄を椎体レベル C3-Th1 までストレート状に引き伸ばして配置した。脊髄水平断で活動を表示した（V：腹側、D：背側、R：右、L：左）。椎体 C5-C7（髄節 C6-Th1）相当で使用手と同側の脊髄の活動を認めた。

脳幹：個人解析で脳幹中脳・橋レベルの神経活動を調べた。解剖アトラスを参照して赤核、網様体核に相当する部位に神経活動を認めた。ただし現時点の群解析で有意に達しておらず（corrected p＞0.05）、結論を保留にした。

上位頸髄（C3-C5）：右手運動、左手運動ともに神経活動の上昇を認めた。注目すべき点として、仮説通り右手運動より左手運動で動員されていた（図 2）。

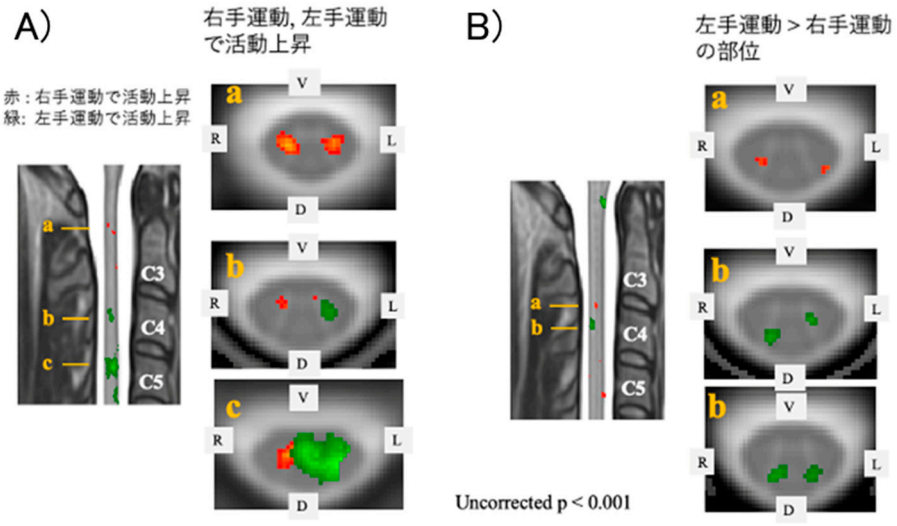


図 2. 手指運動における上位脊髄の神経活動マッピング

A) 右手運動もしくは左手運動課題で神経活動が上昇した脊髄部位。上位頸髄（椎体 C3-C5 レベル）に関心を絞った。右手運動で上昇した部位を赤色、左手運動で上昇した部位を緑色で表示した。頸髄を椎体レベル C3-C5 までストレート状に引き伸ばして配置した。脊髄水平断で活動を表示した（V：腹側、D：背側、R：右、L：左）。主に椎体 C4-C5（髄節 C3-C4）相当で使用手と同側および反対側に及ぶ脊髄活動を認めた。

B) 右手運動より左手運動で活動を認めた。

2. 大脳運動野と上位頸髄神経回路の電気生理学的疎通の検証

1. で上位頸髄神経回路の動員が明らかになった。大脳運動野のシグナルが上位頸髄に到達するかを検証した。大脳運動野は皮質脊髄路だけでなく間接運動伝導路の起始部でもある。大脳運動野に与えた刺激が上位頸髄に到達するかを調べた。下部頸髄では刺激と反対側の右脊髄の神経活動を認めた。運導ニューロンの活動を反映したものと解釈した。上位頸髄では両側の脊髄神経活動を認めた。

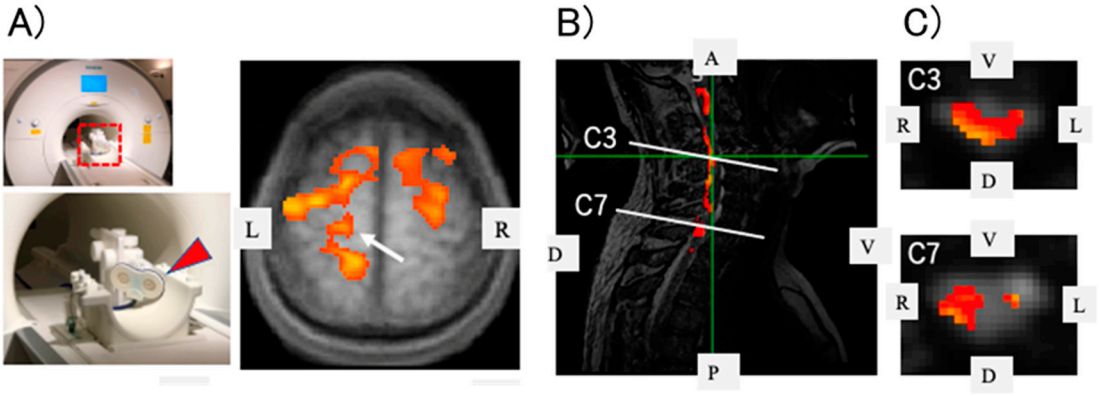


図 3. 大脳運動野刺激で上位頸髄との電気生理学的疎通性の検証

A) TMS 単発刺激による誘発神経活動の観察。MRI 機器に設置した TMS（赤矢印）。

B) 左一次運動野直上の刺激で誘発された脳神経活動。矢印が左一次運動野に相当する（R：右、L：左）。

C) 脊髄神経活動の観察（A：頭側、P：尾側、V：腹側、D：背側、R：右、L：左）。椎体 C3-C7（髄節 C4-Th1）相当で観察した。C3 椎体レベル（C4 髄節相当）で刺激と反対側右側及び同側左側にかけて誘発神経活動を認めた（右上）。C7 椎体レベル（T1 髄節相当）誘発神経活動を認めた（右下）。個人レベル、uncorrected $p<0.05$。

考　察

右手運動よりも左手運動で上位頸髄（頸髄髄節 C3-の C4 相当）の神経活動を動員することが分かった。同部位は一次運動野からのシグナルが到達した。以上から一次運動野から下位頸髄運動ニューロンに直接投射する皮質脊髄路とは別の経路の可能性を示唆した。方法 2 のデータ収集が途中のため群解析に至っていない。群解析で結果を確定させ、上位頸髄をヒト間接伝導路の神経核の候補とする。

手指運動時に上肢近位筋（上腕二頭筋や三角筋など）の筋収縮がないことを確認している。上位頸髄（C3-C4）の神経活動は上肢近位筋に神経入力する運動ニューロンの活動を反映しているとは考えにくい。未だ検証すべき点があるが、我々の観察した神経活動の一部は脊髄固有ニューロンの動員を反映すると仮説を立てている。サルの観察によると、脊髄固有ニューロンは頸髄 C5 以上の上位頸髄に局在する。使用手と同側に多く局在するが反対側に超えて散在する。その点に我々の観察結果と矛盾はない。サル脊髄固有ニューロンでは運動の結果生じる感覚フィードバック情報を受ける役割も担う［3]。我々の観察した上位頸髄の神経活動が感覚情報処理にも関わるのか、さらに詰めた検証を行う計画である。

現時点の実験結果から上位頸髄神経回路が皮質脊髄路とは別の経路に実装されていることは言える。しかし、他の動物種で同定された上位頸髄の脊髄固有ニューロンとの相同性が確認できない限り、今回発見した上位頸髄神経回路が間接運動伝導路の定義に当てはまるか未知である。脊髄固有ニューロンの機能特性が他の動物種と相同性があるかを今後検証する計画である。

謝　辞

フロリダ大学（現所属カルフォルニア大学）の Shahabeddin Vahdat 博士に脊髄神経活動解析のパイプラインを提供いただいた。この場を借りて深謝したい。

文　献

1） Isa T, Kinoshita M, Nishimura Y. Role of Direct vs. Indirect Pathways from the Motor Cortex to Spinal Motoneurons in the Control of Hand Dexterity. PMID: 24312077. DOI: 10.3389/fneur.2013.00191

2） Takasawa E, Abe M, Chikuda H, Hanakawa T. A computational model based on corticospinal functional MRI revealed asymmetrically organized motor corticospinal networks in humans. Commutations Biology. 2022. 5(1):664. PMID: 35790815. DOI: 10.1038/s42003-022-03615-2.

3） Alstermark B, Isa T, Pettersson LG, Sasaki S. The C3-C4 propriospinal system in the cat and monkey: a spinal pre-motoneuronal centre for voluntary motor control. Acta Physiol (Oxf) 189, 123-140 (2007). PMID: 17250564 DOI: 10.1111/j.1748-1716.2006.01655.x