

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	當 山 峰 道
主 論 文 題 名				
Contribution of propriospinal neurons to recovery of hand dexterity after corticospinal tract lesions in monkeys (サル皮質脊髄路損傷後の手指巧緻性回復における脊髄固有ニューロンの寄与)				
(内 容 の 要 旨)				
霊長類には、大脳皮質一次運動野から脊髄運動神経細胞へ投射する下行性経路として、介在神経細胞を介さない直接経路と頸髄中部に存在する脊髄固有神経細胞(propriospinal neurons: PNs)を介した間接経路の少なくとも2つが存在する。このうち、系統発生的に新しい直接経路が霊長類の精密把持運動といった種特異的な手指巧緻運動に重要であると考えられてきた。一方、皮質脊髄路を第4-5頸髄で切断すると、1-3か月後に精密把持運動が回復するため、手指巧緻運動の回復におけるPNsを介するような間接経路の寄与が示唆されていた。しかし、その因果関係は明らかでなく技術的にも証明することが困難であった。近年、2種類のウイルスベクターを用いて経路選択的かつ可逆的に神経機能を操作する技術が開発され、健常なサルのPNsに適用された結果、PNsを介する神経経路が健常な状態のサルの手指巧緻運動に寄与することが明らかにされた。そこで本研究では、第4-5頸髄で皮質脊髄路を損傷したサル6頭に対して、ウイルスベクター2重感染法によりPNsに選択的に遺伝子導入を行い、破傷風毒素を発現させることでその神経伝達を阻害し、損傷後の回復に対する影響を調べた。そのうち2頭は、PNsの神経伝達を遮断した状態で皮質脊髄路を損傷させ、その後もPNsを阻害し続けた。すると3-4か月半経っても精密把持運動は回復しなかった。一方、他4頭は、皮質脊髄路を損傷させた1か月後に精密把持運動が回復した状態でPNsを阻害した。すると一旦回復した精密把持運動が部分的に障害されたがすぐに回復を認めた。すなわち、PNsが回復の初期には決定的な役割を果たすのに対して、一旦回復すると重要度は減るというように、時期特異的に回復に寄与することが示された。行動実験終了後に、組織学実験及び電気生理学実験によりPNsの神経伝達阻害の確認を行った。組織学実験では、免疫化学染色により破傷風毒素を生成した神経細胞を可視化したところ、過去に報告されているPNsの分布と一致した細胞体の分布及び第6頸髄-第1胸髄の運動神経核内で神経終末を認め、これらPNsが手指筋肉を支配する脊髄運動神経細胞とシナプスを形成し神経経路を構成していることが示唆された。電気生理学実験では、PNsを介する信号伝達がどの程度阻害されているかを調べるため、対側の延髄錐体を電気刺激して誘発された2シナプス性細胞外電位を深撓骨神経の脊髄運動神経核内で記録し、実験中にウイルス非注入側に第4-5頸髄及び第2頸髄で、またウイルス注入側にも第2頸髄で皮質脊髄路を損傷させてそれらの振幅を比較したところ、ウイルス注入側ではPNsを介する神経伝達が有意に阻害されていることが明らかになった。 以上から、皮質脊髄路損傷後の手指巧緻性回復過程に対してPNsが時期特異的に因果的に寄与することを明らかにした。				