解　説

手の運動と感覚の制御機構

関　和彦[1†]

[1]国立精神・神経医療研究センター神経研究所モデル動物開発研究部

要旨：本稿では中枢神経系による手の感覚受容や運動制御のメカニズムについて，著者らの研究成果を紹介しながら解説する．実験はヒトと手の筋骨格構造が近似しているマカクサルを用い，サルに把握や手首運動を訓練した後，神経生理学的な手法で大脳皮質や脊髄の神経細胞の活動を直接記録する方法を用いて行った．その結果，脊髄にある介在神経が把握運動時に使われる指の組み合わせで用いられる筋をまとめて興奮させている事が分かった．また，運動時の末梢感覚は単に受動的な信号でなく，大脳皮質などからの運動指令によって積極的に調節されており，それが感覚情報処理の初期段階でシナプス前抑制を用いて行われている事が分かった．

キーワード：筋シナジー，脊髄，サル，シナプス前抑制，把握運動，手首運動

1. はじめに

「目は口ほどにものを言う」ということわざはヒトの感覚受容器である目が，単に外界の多次元の感覚を受容するだけでなく高い表現力を持っている事を示している．手もこのことわざのアナロジーで考える事が可能であろう．顕著に局在する触圧受容器などによって，手は外界の情報を視覚情報なしにも獲得することが可能である．さらに，手の筋骨格系に内在する超多自由度は，例えば手話などに代表される多様な表現力を手指の多様な動きによって保証する．この手の有する感覚受容と運動の多様性がどのように脳神経系の中でリンクしているのかは，まだ明らかでないが大変興味深いテーマである．私たちの研究グループではその手始めとして，手運動の多自由度の脳神経系による制御機構，及びその運動が手の感覚受容に与える影響とその神経機構について，主に実験動物を用いて研究している．本稿では研究成果の一部を紹介しながら，この問題について議論する．

2. 脊髄による手の運動制御

2.1　脊髄の神経回路

脊髄の断面図を見ると，それがあたかも大脳皮質の縮図であることが分かる．背側には感覚入力を担う一次感覚神経からの情報を受ける細胞，腹側には直接筋肉に指令を送る運動ニューロンが位置し，その間（中間層）には両者の関係性を調節する介在ニューロンが位置する．感覚入力をもとに（一次感覚神経）適切な運動を選択し（介在ニューロン），運動を引き起こす（運動ニューロン）のが中枢神経系の基本機能の一つと考えれば，脊髄神経回路にはその基本要素が全て備わっている．

このように，脊髄は例えば大脳皮質と比較してもその入出力が他の中枢神経系に比べて分かりやすい事から過去盛んに研究がなされてきた．そして，脊髄は定型運動，つまり同一の入力に対して決まったパタンの運動を生成する中枢の一つである事が既に明らかになっている．例えば，脊髄反射がその例で，20 世紀初頭には Charles S. Sherrington によって「運動の基礎単位」と定義され全ての複雑な運動は複数の反射の組み合わせによって説明可能だとまで考えられていた．さらに，歩行運動も脊髄に存在する事までは分かっている中枢パタン発生器（CPG）によって作り出される．一方，手の運動のように高い自由度を持つ運動の制御における脊髄の貢献はこれまで不明であった．

2.2　脊髄で作られる指の組み合わせ

生体の感覚運動制御の脳内機構を細胞レベルで明らかにするためには，適切な実験動物を使う必要がある．私たちは手の筋骨格構造がヒトのそれに近似しているマカクサルを選び，まず把握運動を訓練した．そして，この脊髄介在神経がどのように活動しているのかを記録することに世界で初めて成功した．さらに，指の運動に関わる筋肉の活動を記録することで，脊髄介在神経の活動が筋肉の活動にどのような影響を及ぼすのかを解析した．その結果，今回記録した多くの脊髄介在神経は一つ一つの筋肉をコントロールしているのではなく，複数の指の筋肉を協調させて活動させていることが明らかになった（図 1）．これは，脊髄介在神経が大脳皮質からの神経活動をそのまま運動神経に伝えるだけの単純な中継点なのではなく，筋肉を協調させ

2015 年 2 月 6 日受付
† 〒 187-8502　東京都小平市小川東町 4-1-1
国立精神・神経医療研究センター神経研究所モデル動物開発研究部
関 和彦
Tel: 042-346-1724　Fax: 042-346-1754
E-mail: seki@ncnp.go.jp

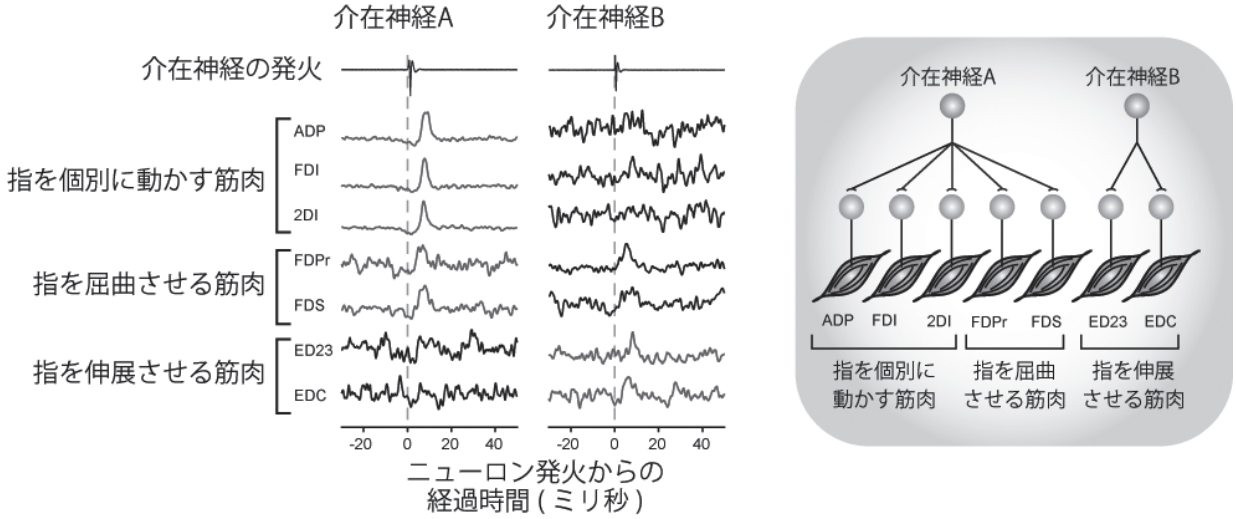


図 1　脊髄介在神経が指の筋肉の活動を増加させている様子
介在神経の活動を記録して（最上段），同時に記録した指の筋肉の活動を数千回足し合わせると，個々の介在神経が引き起こす筋肉の活動を調べることができる．ここに例示した 2 つの介在神経は，複数の指の筋肉を同時に活動させていることが分かる．右の図は，介在神経 A と B が筋肉の活動を増加させている様子を示した図．個々の介在神経がいくつかの指の筋肉を協調させていることが判明した．

るという複雑な役割を持つことを示している．このような脊髄介在神経は，複雑な手の運動を効率良く行うために重要なのではないかと考えられる．例えば，図 1 の介在神経 A は複数の指を曲げる筋肉を活動させる働きを持っており，このような介在神経が活動することで複数の指を協調させて物をつまむ運動を引き起こせる可能性が考えられる．この実験結果から，手の運動の際の「指の組み合わせ」が脊髄介在神経によって作られているのではないかという新たな仮説を導くことができた [1]．

2. 3　脊髄で作り出される指の筋活動パターン

次にそれらの介在ニューロンの活動を運動の時系列にあわせて詳細に解析した．その結果，これらのニューロンには，運動の開始時だけに活動するもの（P 型），運動を継続している際に活動するもの（T 型），またそのどちらでも活動するもの（P ＋ T 型）が存在することが分かった（図 2A）．さらに，その割合をみてみると多くのニューロンが P ＋ T 型を示していることが明らかになった（図 2B）．これは，驚くべき結果であった．なぜなら，大脳皮質のニューロンでは，運動開始（P 型）か運動継続（T 型）のみで活動するものが大半ということが知られていたからである（図 2C）．むしろ，このような P ＋ T 型は，手先の筋肉の活動とよく似た特徴であった．そのため，前運動介在ニューロンは大脳皮質からの運動司令（P 型や T 型）を統合して，最終的な筋活動を作り出している可能性が示された．この結果から，脊髄介在ニューロンは大脳皮質からの情報を筋肉へと単純に「リレー」しているだけではなく，情報の統合や処理を行なっていると考えられる．これらの研究結果は，脊髄刺激によってこれらのニューロンを活性化させる事によって，把握運動の外的制御が可能になる事を強く示唆していた [2]．

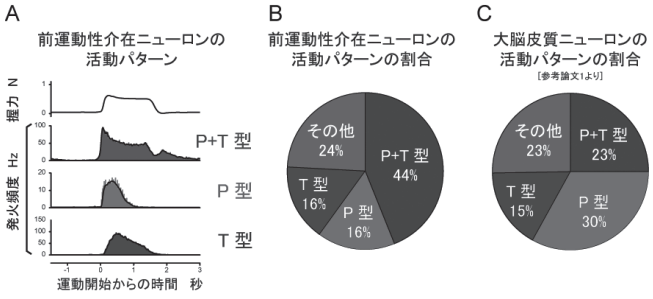


図 2　把握動作中の前運動性介在ニューロンの活動パターン
（A）前運動性介在ニューロンには，P 型，T 型および P+T 型が存在することが明らかとなった．（B）P+T 型を示すニューロンの割合が，P 型，T 型に比べて大きいことが分かった．

2. 4　把握運動における脊髄介在神経の役割

これまでの私たちの研究によって，脊髄の介在ニューロンが把握運動時に活動する手指筋の組み合わせやその活動パターンを決めている事が示された．私たちの脳は，個々の運動ニューロンではなく，複数の筋を同時に興奮させる事が可能な脊髄介在ニューロンを用いて，より効率的に制御しているのであろう．より専門的に言えば，手指関節の持つ多自由度（ベルンシュタイン問題）が脊髄介在ニューロンの有する投射パターンによって制御可能な数まで拘束されていると説明できる．

しかし，この結果は他の脳領域の関与を除外するものではない．例えば，脊髄運動ニューロンに投射細胞が集まっている中脳赤核（詳細は大屋と関 [3] を参照）にも同様な機能があっても不思議ではない．把握運動の上位中枢はこのような複数の核に表現されている筋の組み合わせを巧みに使い分ける事によって，手の多様な運動を制御しているの

だろう．一方，自由度の拘束は必然的に表現の多様性を低下させる観点から考えると合理的でない．しかし例えば大脳皮質の一次運動野の一部には，介在ニューロンを経由せず直接運動ニューロンを支配する神経細胞が存在する．上記の仕組みで自由度が拘束された上で，さらにこのような独立経路を併用することにより，手指の多様で巧緻な運動が制御されているのではないか．現在，著者らはこの仮説に基づく研究を行っている．

3. 手の運動と感覚の相互作用

3.1 アクティブタッチ

手と目における外部環境の認知において大きな相違点の一つは，運動の必然性の違いである．例えば，開眼していれば眼球を積極的に動かさなくても，目の前に何があるかは分かる．一方，指を用いて同様な事を行う場合，積極的に手指を動かして目の前の物体に触れ，様々な触れ方によって励起された多様な体性感覚信号が脳内で統合されて物体の形状が認知されるのである（アクティブタッチ）．この場合，運動と感覚はもはや切り離す事はできない．なぜなら，手の動かし方によって，得られる感覚は異なるからである．従って，物体の形状認知のためには，その感覚入力がどのような運動（スピード，強さなど）によって得られたものなのか，脳の中で常に参照する必要があると想像できる．

我々はこの感覚と運動の干渉を日常的に経験している．例えば，人に手のひらをくすぐられる場合と自分自身でくすぐる場合とでは，自分自身でくすぐった方が「くすぐったさ」が抑制されること，また自分自身でくすぐった場合でも，より早く皮膚を刺激した方が感覚の抑制が大きいことなどは体験的に知っている[4]．また，統合失調症の患者ではこの抑制が少ない[5]（自分がやっても他人がやっても同じように感じる）ことから病態の診断への応用を検討する研究例もある．しかしながら，このような自分の運動による感覚入力の違いはなぜ起こるのか？　その神経メカニズムはよく分かっていない．

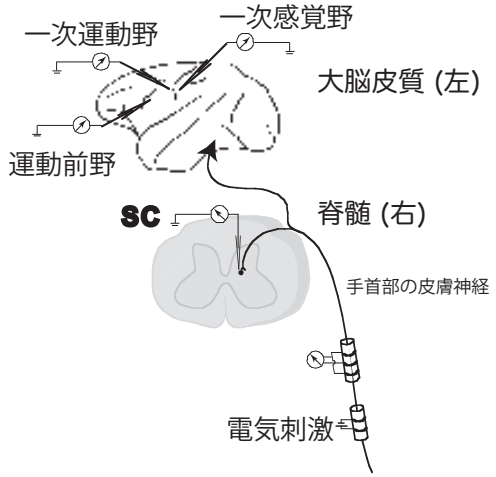


図3　末梢神経からの感覚入力を脊髄と大脳皮質で同時に記録する行動中の霊長類を対象に，皮膚神経刺激によって誘発される神経活動を大脳皮質と脊髄において同時に記録することに成功した．

3.2 運動に伴う感覚の抑制

そこで，我々は皮膚感覚を伝える末梢神経がまず脊髄で中継されることに注目し，サルが手首を動かしている最中に，皮膚神経から脊髄と大脳への連絡がどのように変化するか，ということの記録に成功した（図3）．さらに，その変化と運動の成績を比較することによって，「なぜ」皮膚感覚が運動中に変化する必要があるのかについて解析した．

その結果，運動中の皮膚神経からの連絡は，大脳皮質の感覚野や運動野だけでなく第一中継地点である脊髄においてすでに抑制されていることが明らかになった（図4）．この結果は，これまで心理学的実験において認められてきた運動時の感覚閾値上昇が脊髄のレベルで引き起こされることを強く示唆する結果であった．さらに，大脳皮質の運動野への皮膚感覚入力は運動前，つまりサルが運動の準備をしている時間帯からすでに抑制されていた（図4）．また，その抑制が大きければ大きいほど，サルは素早い運動を行うことができることが明らかになった（図5）．

この結果は例えば，サッカーのプレイ中にけがをしても痛みを余り感ぜずにプレイを続行できるように，運動と直

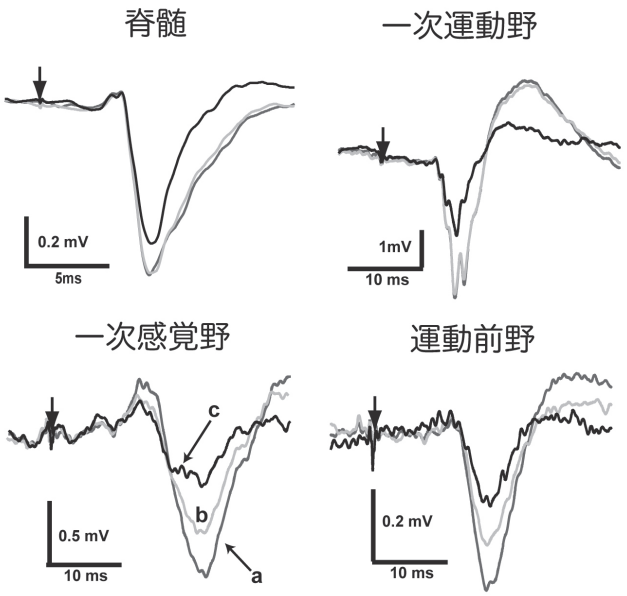


図4　皮膚神経刺激によって引き起こされた神経活動の運動時変化
皮膚神経に電気刺激（↓）を同一の強さで刺激した際の脊髄，一次運動野，一次感覚野，運動前野の神経活動の大きさ（それぞれの波の最大振幅）．運動開始前（A），運動準備期間（B），運動中（C）における皮膚感覚反応を脊髄と大脳皮質（3領域）で比較した．運動中（C）は脊髄を含む全ての領域で神経活動が低下していた．このことは，運動時の感覚抑制が脊髄のレベルですでに始まっていることを示していた．さらに運動準備時間（B）においては，運動野（一次運動野と運動前野）のみ抑制が認められた．

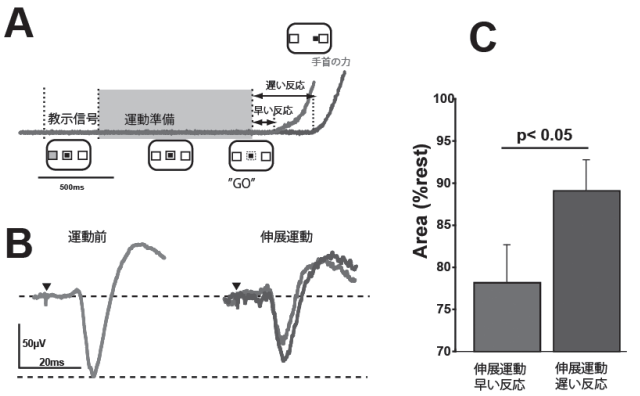


図 5　シナプス前抑制のサイズと運動スピードの関連
A：全試行を，反応時間の長短で半分に分けて平均した．B：運動前に比べて運動準備中は皮膚反応が小さくなるが，その変化は反応時間が短い試行の前の準備時間で大きかった．

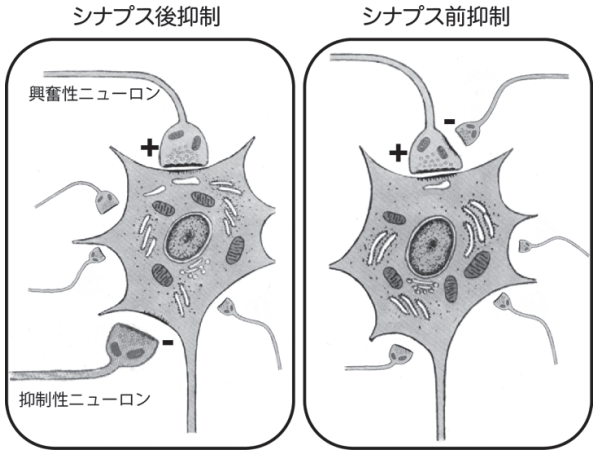


図 6　シナプス後抑制とシナプス前抑制の説明図
シナプス伝達には 2 つの種類がある．シナプス後抑制に比べてシナプス前抑制は特定の感覚入力を選択的に抑制できる特徴を持っている．＋：活動促進，—：活動抑制

接関係しない感覚が抑制される仕組みが，運動の準備中に運動と一緒にセットされて準備されると考えれば分かりやすいかもしれない．大脳皮質や脊髄には多くの神経回路があり，いろいろ有益な役割を果たしているが，特定の運動にあたって，足を引っ張るようなことも考えられる．邪魔になる回路は抑制し，役に立つ回路は増強するように予めセットされるのかもしれない．これは，これまで報告されたことのない種類の新しい感覚抑制のタイプであると同時に，感覚抑制がより良い運動を行うために役立っていることを強く示唆する結果であった．今回の実験結果から，運動時の感覚抑制は脳や脊髄を含めた中枢神経全体で同時に認められる現象であることを明らかにし，さらにその抑制は余剰な感覚情報の軽減によって，より良い脳の働きを作り出しているという新たな仮説を導くことができた [6]．

3. 3　感覚抑制の神経メカニズム

次に私たちは，この運動時の感覚抑制がどのような神経メカニズムで引き起こされているのかについて調べた．脳内の情報伝達の基本単位はシナプスである．皮膚や筋によって受容された感覚情報は，このニューロンとニューロンの中継部位であるシナプスを介して次々と伝達され，最終的には大脳皮質などにおいて知覚が生じるのである．このシナプスにおける情報の抑制は大別してシナプス前抑制とシナプス後抑制がある（図 6）．前者が，特定の感覚や体部位からの感覚を選択的に抑制できるのに対し，後者はより広範で様々な感覚が同時に抑制されて次のニューロンに伝達される．私たちは，この二つのどちらが用いられて感覚抑制が行われているのかを実験で調べた．

そのため，サルに手首の屈曲伸展運動（図 7）を行わせるよう訓練し，その際に皮膚受容器を人工的に刺激して，運動時に皮膚感覚がどのように用いられるのかを調べた．皮膚感覚は脊髄に一番早く到達するため，脊髄にある神経細胞の活動をサルの運動中に記録する実験技術を開発し，それらの細胞の皮膚刺激への反応を調べた．

上記の結果からも予想できる通り，皮膚刺激の反応は，サルが運動を行っている最中に低下していた．この結果はサルが皮膚感覚にあまり依存しないで運動をコントロールしている事を示しており，これまでの仮説を実証する実験結果である．しかし，それだけでなく 2 つの驚くべき発見があった．第一に，皮膚感覚が「シナプス前抑制」によって抑制されていた事である [7]．つまり，皮膚感覚の一部は末梢神経の段階ですでに抑制されており，脳や脊髄の神経回路に到達していなかった事になる．この抑制によって，我々の脳や脊髄は手足からの感覚信号に惑わされることなく意図した運動を計画・実行できるのだと考えられる．第二に，このシナプス前抑制が運動開始前から始まっている事を発見した．この事は，「シナプス前抑制」が実は運動を計画・実行する大脳皮質によって引き起こされている事を強く示唆する．つまり，大脳皮質が運動指令を送る際，ただ単に筋肉を収縮させて力を発揮するだけでなく，感覚情報もシナプス前抑制を用いて制御している事を意味する．これから行う運動にとって，意味のある感覚情報には抑制をかけず，一方重要度の低い感覚情報は自ら抑制しながら運動をコントロールしているのだと想像できる．このような仕組みによって，受容器からの不要な情報に惑わされることなく意図した運動を円滑に行うことができるのであろう．また，一部の皮膚感覚はこの抑制を受けないことから，脳は有用な感覚情報をうまく利用して，運動をコントロールしているのだと推察できる．これらの発見によって，覚醒動物における「シナプス前抑制」の機能的役割が初めて実験的に証明された [8]（図 8）．

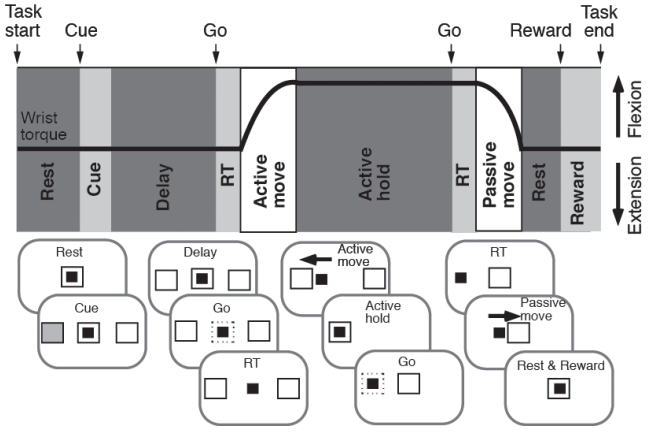


図 7　サルに手首運動課題を訓練する
図下：サルに目前の PC スクリーンに表示される手首トルク（■）を目標トルク（□）に合致させるよう訓練する．まず安静（rest）の後，運動の方向を指示（cue）するが，GO 信号が表示されるまで動く事は許させない．Cue と GO の間にサルは運動準備をしていると想定できる．その後，手首を屈曲（左）または伸展（右）方向に動かし（active move），静止し（hold），脱力する（passive move）事により報酬が与えられる

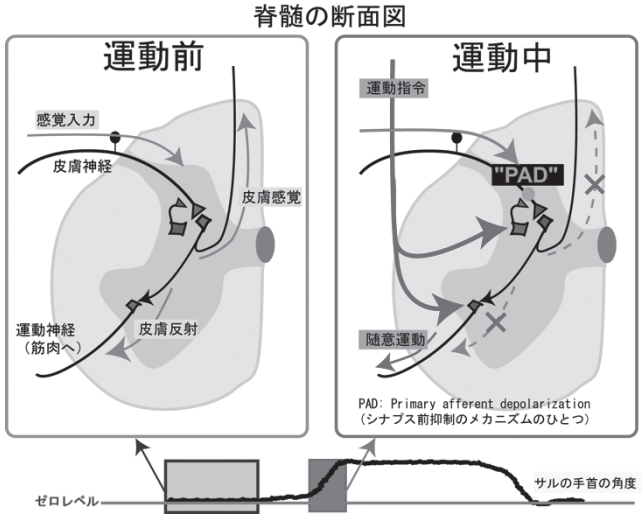


図 8　シナプス前抑制の機能的役割：動的運動における末梢感覚入力の抑制
（右）安静時に皮膚表面に刺激を与えると，その刺激は上位中枢に伝わって「皮膚感覚」を生み，同時に運動神経に伝わって「反射」運動を引き起こす．
（左）動的な運動中には運動指令が，GABA 作動性介在ニューロンを介して皮膚神経端末に primary afferent depolarization（PAD）を引き起こし，PAD を伴うシナプス前抑制によって，皮膚感覚入力の一部は脊髄レベルで遮断される．

4. おわりに

手は運動及び感覚受容の多自由度という観点で，脳にとっては大変チャレンジングな操作対象であると言える．感覚運動制御の神経機構に関心のある研究者にとっても，この理由で大変魅力的でチャレンジングな研究対象である．本稿では実験動物を用いて，主に手の 1）運動制御，2）感覚受容の神経メカニズムに関する私たちの研究を紹介した．前者の研究は今後筋シナジーの脳内機構の解明，後者は抑制対象となる感覚の細分化による感覚運動統合機構の解明というテーマで現在研究が展開している．

スーパーマンで有名な故クリストファー・リーブ氏は，乗馬事故で脊髄損傷を煩った．彼が設立した研究財団における調査によれば，四肢麻痺の患者が最も取り戻したい機能が手の機能であったという事である [9]．脊髄損傷や脳梗塞などは，筋骨格としてはある程度健全に保たれた手が目に見えているが，ただ自分で動かす事ができない状況が継続する患者さんの心中は想像に難くない．このような患者さんが少しでもうまく 5 本の指を動かせるようになるためにはまず通常の制御機構を理解する必要があるのである．手は多自由度という点で身体の縮図であり，脳が身体の多自由度をいかに制御し，損傷で失われた自由度にどのように適応してゆくか，そのメカニズムを調べる上で適切な研究対象である．今後，さらに多くの研究によってその根本原理が明らかにされるのを期待したい．

謝　辞

本研究は筆者が北米ワシントン大学生理生物物理学部，生理学研究所発達生理学研究系，そして現在の国立精神・神経医療研究センター・神経研究所において行った研究成果の簡単な解説である．それぞれの研究機関における多くの協力者に感謝する．

参 考 文 献

1) Takei, T. and Seki, K.: Spinal interneurons facilitate coactivation of hand muscles during a precision grip task in monkeys, The Journal of Neuroscience, 30(50), 17041-17050, (2010).
2) Takei, T. and Seki, K.: Spinal premotor interneurons mediate dynamic and static motor commands for precision grip in monkeys, The Journal of Neuroscience, 33(20), 8850-8860, (2013).
3) 大屋知徹，関和彦：中脳赤核と運動機能　～系統発生的観点から～，Spinal Surgery，28(3)，258-263，(2014).
4) Blakemore, S. J., Wolpert, D. M. and Frith, C. D.: Central cancellation of self-produced tickle sensation, Nature Neuroscience, 1(7), 635-640, (1998).
5) Blakemore S. J., Wolpert, D. M. and Frith, C. D.: Abnormalities in the awareness of action, Trends in Cognitive Sciences, 6(6), 237-242, (2002).
6) Seki, K. and Fetz, E. E.: Gating of sensory input at spinal and cortical levels during preparation and execution of voluntary

movement, The Journal of Neuroscience, 32(3), 890-902, (2012).
7) Seki, K., Perlmutter, S. I. and Fetz, E. E.: Task-dependent modulation of primary afferent depolarization in cervical spinal cord of monkeys performing an instructed delay task, Journal of Neurophysiology, 102(1), 85-99, (2009).
8) Seki, K., Perlmutter, S. I. and Fetz, E. E.: Sensory input to primate spinal cord is presynaptically inhibited during voluntary movement, Nature Neuroscience, 6(12), 1309-1316, (2003).
9) Anderson, K. D.: Targeting recovery: priorities of the spinal cord-injured population, Journal of Neurotrauma, 21(1), 1371-1383, (2004).



関　和彦（せき かずひこ）
筑波大学医学系大学院博士課程修了，医学博士．国際武道大講師，米国Washington大学客員研究員，自然科学研究機構　生理学研究所，2009年10月から現職．2008年～2015年JSTさきがけ研究者（兼任）．主として電気生理学的手法を用いた感覚運動制御の脳内機構の研究に従事．日本神経科学学会，日本生理学会，北米神経科学学会，日本体力医学会の会員．