

手と足の感覚は、実は脳の中でつながっていた

-脳障害による活動変化の広がりを見ることで常識を覆す発見、脳機能・疾患機序の理解へ前進-

【発表のポイント】

- ・脳の中で手の感覚を担う領域の活動を止めると、物がうまくつかめなくなる一方で、意外にも足の感覚が過敏になり、これまでの常識をくつがえして、手と足の感覚情報処理やその異常が、実は連動することを世界で初めて明らかにしました。
- ・脳の活動を操作する方法（化学遺伝学¹⁾法）と全脳の活動を見る技術（fMRI²⁾）を組み合わせ、サルで一部の脳活動を一時的に止めた時に、脳のほかの部位の活動が変化するかを見る手法を開発しました。
- ・脳内のある一か所の不具合が、一見関連が無さそうな別の場所の機能異常につながることを明らかにした今回の発見と手法は、多様な症状を示す精神・神経疾患の病態解明や症状の予測・制御につながると期待されます。

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構（理事長 平野俊夫）量子生命・医学部門量子医科学研究所脳機能イメージング研究部（平林敏行 主幹研究員、南本敬史 グループリーダー）、および国立大学法人京都大学霊長類研究所（高田昌彦 教授、井上謙一 助教）らの共同研究グループは、化学遺伝学法という脳活動の操作法と、全脳の活動が見える機能的磁気共鳴画像法（fMRI）を組み合わせ、一部の脳活動をピンポイントで止めて、その時の全脳への影響を見る新しい手法を開発し、これまでの常識を覆して「手と足の感覚情報処理が、実は脳の中でつながっている」ことを世界で初めて明らかにしました。

小さくて柔らかい子猫を手でやさしく抱きかかえるには、手の「運動」だけでなく、猫に触れている「感覚」が重要です。この時、脳の中では手の触覚を司る部位が盛んに活動し、その情報が運動を指令する部位に伝わることで、どうすれば小さくて柔らかい子猫をうまくつかめるかという問題を解決します。しかし手の触覚を司る脳部位が働かなくなると、手の感覚がおかしくなり、子猫をぎゅっとなでつけてしまいます。このように脳の障害は、一か所の障害が別の領域・機能に思わぬ影響を及ぼすという特徴を持っています。従って、脳の一部の障害の影響が実際に脳の中でどう広がるかを知ることとはとても重要ですが、その手法はこれまで確立されていませんでした。

そこで本研究では、脳の活動をピンポイントで止める化学遺伝学法と、全脳の活動を見るfMRIを組み合わせ、障害の影響が脳全体に広がる様子画像化する手法を開発しました。この手法を使ってサルの手の触覚を司る領域（第一次体性感覚野³⁾）の活動を止めると、手で物をつかむ運動に関わる複数の脳領域（「ものつかみネットワーク」⁴⁾）に広がる情報の流れが遮断される様子が見え、これによって「物がうまくつかめなくなる」という障害が起こることがわかりました。さらに、活動を止めた第一次体性感覚野の「手」領域から離れた所にある「足」領域では、意外にも逆に活動が上がる様子が捉えられ、足の感覚も実際に過敏になることを発見しました。2つの領域が離れていることに加えて、解剖学的にも2つの領域間に直接の結合が無いことから、これまでの常識では「手と足の感覚情報処理は互いに独立だ」とされていましたが、本成果はそれを覆す発見です。

ヒトに類似した高度に発達した脳をもつ霊長類モデルであるサルを使って、脳内の1か所の不具合が、一見関連が無さそうな別の場所の機能異常につながることを明らかにした今回の発見と手法は、ヒトの高次脳機能の理解に向けた大きなブレイクスルーとなるだけでなく、脳の

一部の機能不全が多様な症状となって現れる精神・神経疾患について、病態解明や症状の予測、あるいは治療法の確立にも大きく貢献することが期待されます。

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）「戦略的国際脳科学研究推進プログラム」及び「脳科学研究戦略推進プログラム」、JSPS 科研費（JP15H05917, JP20H05955, JP17H02219）における成果を一部活用したもので、「Neuron」(Impact Factor 14.415)のオンライン版に2021年10月21日（木）0:00（日本時間）に掲載されました。

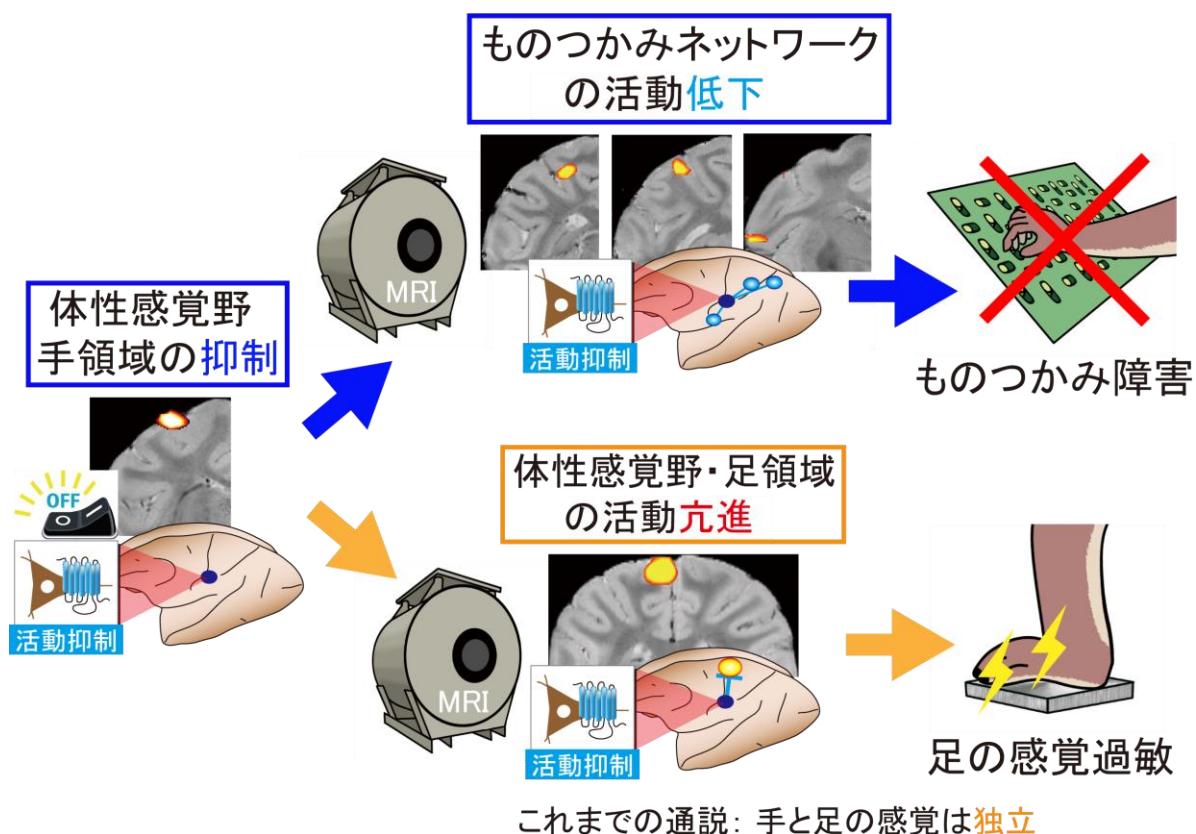


図1：本研究の概要図

補足説明資料

【研究の背景と目的】

物を手でつかむ時、私たちは手の「運動」だけでなく、物に触っている「感覚」を頼りにします。この時、脳では運動野に加えて第一次体性感覚野・手領域が活動し、それが第二次体性感覚野や頭頂連合野などの触覚の中枢へと伝わって、どうすればうまくつかめるかという問題を、これら「ものつかみネットワーク」が解決します。この中で、入口となる第一次体性感覚野が障害されると、手の感覚がなくなってしまう、物がうまくつかめなくなります。普通、脳のある領域が障害された時の症状は、その領域の働きが落ちたためと考えがちですが、実際にはある脳領域が障害されると、離れた領域にも思わぬ影響が出ます。従って、脳の一部が障害された時、その影響がどう広がるかを知ることとはとても大事ですが、その手法は確立されていませんでした。

本研究グループは、これまでに脳の活動を上げ下げする「スイッチ」の働きを持つ人工受容体⁵⁾を発現させる「化学遺伝学」という方法を使って、サル脳の一部の活動を、高い再現性で繰り返し操作することに成功してきました。今回はこの技術と、全脳の活動を可視化するfMRIを組み合わせることで、手で物を触っている時に第一次体性感覚野の活動を止めると、脳全体でどのように活動が変わって、その結果行動や感覚がどう変わるかを調べることを目的に研究を行いました。

【研究の手法と成果】

1. 手の触覚に反応する第一次体性感覚野・手領域の活動を止めると、物がうまくつかめなくなる

右手に触覚刺激を加えた時の脳活動をfMRIで計測すると、左脳の第一次体性感覚野・手領域が強く活動しました。この場所の神経細胞集団に、活動を下げる「スイッチ」の働きをする人工受容体(hM4Di⁶⁾)を発現させました。この人工受容体に作用する薬をサルに投与して、これらの神経細胞の活動を数時間にわたって「オフ」にした結果、右手で物をつかむことが、うまくできなくなることがわかりました(図2)。

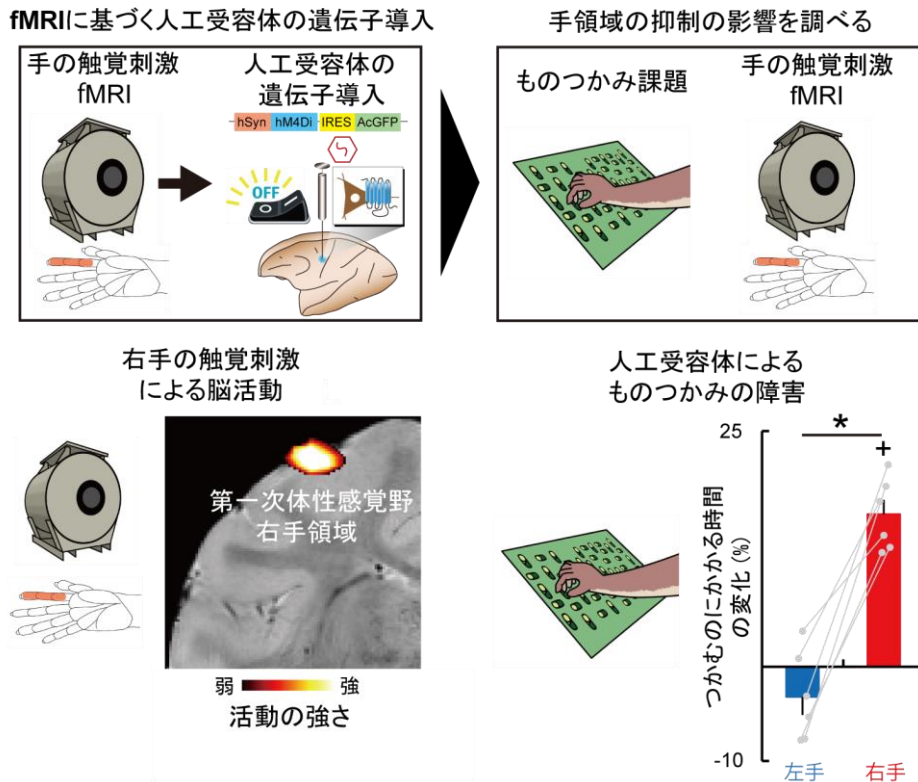


図2：手の触覚刺激による第一次体性感覚野・手領域の脳活動を fMRI で捉え、そこに「スイッチ」として働く人工受容体を導入して活動を止めると、物をうまくつかめなくなる

(上) 実験のスキーマ。

(下左) 手の触覚刺激による第一次体性感覚野の活動。

(下右) 人工受容体の作動による、ものつかみの障害。

2. 第一次体性感覚野・手領域の活動を止めると、「ものつかみネットワーク」への情報の流れも遮断される

この「ものつかみの障害」の背景には、どのような脳ネットワーク活動の変化が関わっているのでしょうか？手に触覚刺激が加わると、第一次体性感覚野から第二次体性感覚野や頭頂連合野などの「ものつかみ」に重要なネットワークへと情報が流れます。人工受容体によって第一次体性感覚野の活動を止めた状態で、手に触覚刺激を加えて fMRI を行うと、第一次体性感覚野の活動が止まるだけでなく、「ものつかみネットワーク」への情報の流れも広い範囲で遮断されることがわかりました。つまり、ものつかみ障害の原因は、「ものつかみネットワーク」への情報の流れの遮断にあると考えられます (図3)。

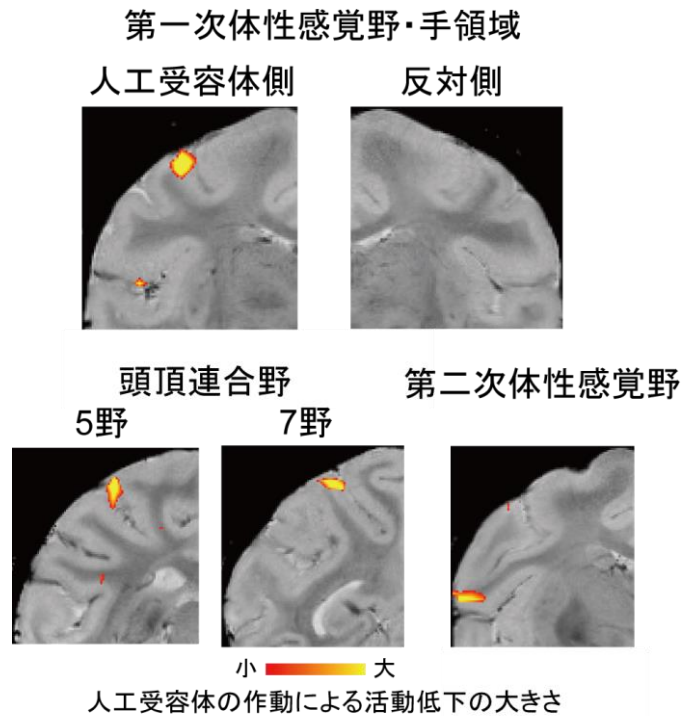


図3：第一次体性感覚野の活動が下がると、「ものつかみネットワーク」への情報の流れも遮断される

(上) 人工受容体を発現させた第一次体性感覚野・手領域の活動低下。

(下) 第一次体性感覚野・手領域から「ものつかみネットワーク」への情報の流れの遮断。

3. 手領域の活動を止めると、意外にも足領域の活動が上がって、足の感覚が過敏になる

脳の領域どうしのつながりの中には、相手の領域の活動を上げるのではなく、互いに相手の領域を抑制し合うものもあり、その場合は片方の領域が障害されると、他方の領域の活動がむしろ上がることがあります。手の代わりに足に触覚刺激を加えると、第一次体性感覚野の中で、手領域から離れた場所にある足領域が活動しました。そこで、先ほどと同じように薬を投与して人工受容体を作動させて、手領域の活動を止めた状態で足を刺激した所、意外にも足領域の活動がさらに大きく増大し、足の感覚が強まっている可能性が考えられました。そこで、今度はサルに冷たい刺激を加えて、足を引っ込めるまでの時間を測ったところ、fMRIの結果から予測された通り、手領域の活動を止めると、より短い時間で冷たい刺激から足を引っ込めることがわかりました (図4)。

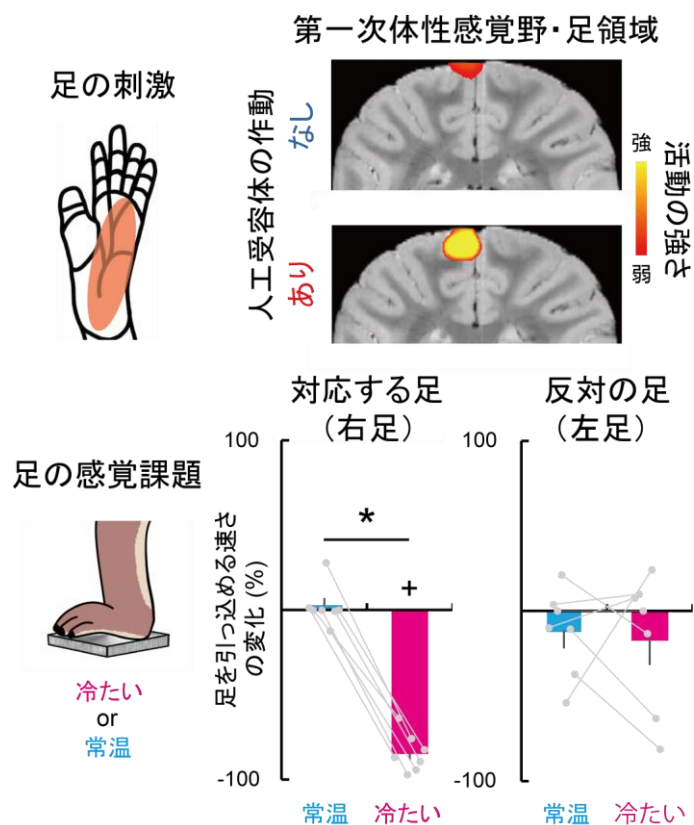


図 4：手領域の活動を止めると、意外にも足領域の活動が上がり、足の感覚が過敏になる。

(上) 足刺激に対する脳活動。

(下) 手領域の活動を止めたことによる足の感覚過敏。

これらの結果は、手領域の活動を止めることで足領域に対する抑制が外れて反応が強まり、それによって足の感覚が過敏になったためと考えられます。おそらく正常な第一次体性感覚野では、体の離れた場所についての触覚表現どうしが互いに抑制し合うことで、それぞれの場所の触覚をより正確に表現するメカニズムがあると考えられます。これまで、手足の感覚は互いに独立だと考えられてきたので、これは今までの常識を覆す発見です。

これらの結果から、化学遺伝学と fMRI を組み合わせることで、脳の一部の活動を止めた影響の広がりを見ることができ、活動を止めたことによって生じた障害の本当の原因がわかるだけでなく、未知の障害をも「予知」できることが初めて明らかになりました。

【今後の展開】

本研究によって、ヒト同様に高度に発達した脳を持つ霊長類モデル動物であるサルにおいて、ヒトで広く使われている fMRI を応用することで、これまで難しかった、脳の一部の活動操作が全脳ネットワークに及ぼす影響の画像化が可能になりました。この技術を認知記憶や情動といった高次脳機能の解明に応用することで、ヒトの脳機能を支えるメカニズムの理解につながるだけでなく、こうした機能が損なわれる精神・神経疾患の回路基盤の解明や治療法の開発に向けた大きなブレイクスルーとなると期待されます。例えば、精神・神経疾患の症状には脳の一部の不調の影響が他の領域に広がって起こるとされるものが多くあり、こうした現象を

サルで再現・可視化することで、疾患の機序解明や症状の予測につながると考えられる他、疾患で機能不全に陥ったネットワークを一部の領域の活動操作によって正常な状態に戻し、その過程をサルで可視化・シミュレーションすることで、治療法の開発にもつながると期待されます。

【用語解説】

1) 化学遺伝学 (chemogenetics)

遺伝子変異などによって作られた人工受容体と、生体内に存在する受容体には作用しない人工の作動薬の組み合わせによって神経活動を操作する研究手法です。

2) 機能的磁気共鳴画像法 (fMRI)

脳血流の酸素消費に伴う磁気共鳴的变化を捉えることで、神経活動の強さを全脳で非侵襲に可視化する技術。非侵襲なので、ヒトからサル、あるいはネズミまで、動物の種類を超えて同じ手法で脳活動を捉えることができ、動物で得られた研究成果を臨床研究に活かすことに繋がります。

3) 第一次体性感覚野

脳の頭頂部にある領域で、体性感覚刺激に応答することが知られています。

4) ものつかみネットワーク

手で物をつかむ運動には、運動関連の脳領域だけでなく、物を触ることによる触覚の処理を行う体性感覚領域も含む複数の脳領域が関わり、これらはまとめて「ものつかみネットワーク」と呼ばれます。

5) 人工受容体

本来生体内に存在する受容体（内因性受容体）の遺伝子を変異させることで人工的に作られた受容体。通常、神経細胞では内因性受容体に神経伝達物質（リガンド）が結合することで活動が変化します。一方、人工受容体には、生体内に存在するどんなリガンドも結合せず、体外から投与した、人工的に作られた特定のリガンド（作動薬）だけが結合して、それによって神経活動が変化します。

6) hM4Di

人工受容体には、リガンドの結合によって発現させた神経細胞の活動を上げるはたらきを持つものと、逆に活動を下げるものがあります。その中で今回、神経細胞の「スイッチ」として導入した人工受容体である hM4Di は、神経活動を下げる抑制性（スイッチをオフにする）の働きを持つ人工受容体の一つです。

【研究者のコメント】

本研究では、脳活動操作の影響を全脳で可視化することで予想外の結果を得て、脳の意外性を目の当たりにしました。本研究はヒトでも使われる fMRI を元にした技術を、ヒトに近い脳の構造と機能を持つ霊長類に適用したものであり、従ってその成果はヒトにおける脳機能やその破

綻の理解に直結します。今は本研究の方法を応用して、ヒトにおける神経・精神疾患の病態解明や治療法の開発に繋がる研究の準備を進めています。

【論文について】

タイトル : Chemogenetic sensory fMRI reveals behaviorally-relevant bidirectional changes in primate somatosensory network

著者 : Toshiyuki Hirabayashi^{1,*}, Yuji Nagai¹, Yukiko Hori¹, Ken-ichi Inoue^{2,3}, Ichio Aoki⁴, Masahiko Takada², Tetsuya Suhara¹, Makoto Higuchi¹, and Takafumi Minamimoto¹
(* : 責任著者)

所属 :

1. Department of Functional Brain Imaging, National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology
2. Systems Neuroscience Section, Primate Research Institute, Kyoto University
3. PRESTO, Japan Science and Technology Agency

掲載誌 : Neuron

DOI : <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.08.032>