

報道関係者 各位

鳥取大学医学部
令和4年9月7日

運動に適した体の状態をすばやく整える、 神経伝達路の発見

日頃より、鳥取大学医学部の教育・研究活動へのご理解・ご協力をいただき、誠にありがとうございます。

このたび、本学の医学科・統合生理学分野の木場智史准教授が、歩行のための四肢の動きとともに自律神経系・心臓血管系もコントロールすることで、歩行運動に適したからだの状態をすばやく整える働きをもつ神経伝達路を発見しましたのでお知らせします。

つきましては、取材についてご理解とご協力を賜りますようよろしくお願い申し上げます。

【概要】

私たちが運動するには、筋肉に十分量の血液を速やかに送る必要があります。そのためには自律神経系と呼ばれる仕組みが働いて、各器官の血管の太さや心臓の動きが直ちに変化します。この速やかな心臓血管系の調節には、筋肉を動かすために脳内で生じるシグナル(セントラルコマンド)が重要な役割を果たすと考えられています。しかし、セントラルコマンドの実体は解明されていませんでした(脳のどこから生じるのか、脳内をどのように伝達されて自律神経系まで至るのか、など)。鳥取大学医学部医学科・統合生理学の木場智史准教授は、ラットを用いた脳内回路の解析実験から中脳から延髄へとつながるセントラルコマンドの伝達路を明らかにしました。

本研究結果は、令和4年8月29日付でNature Communicationsに掲載されました。
研究の詳細については**別紙**をご覧ください。

【研究について】

鳥取大学 医学部 医学科
生理学講座 統合生理学分野
准教授 木場 智史(こば さとし)
TEL:0859-38-6033
E-mail:skoba@tottori-u.ac.jp

【取材について】

鳥取大学米子地区事務部総務課広報係
TEL:0859-38-7037
FAX:0859-38-7029
E-mail: me-kouhou@adm.tottori-u.ac.jp

運動に適したからだの状態をすばやく整える、 神経伝達路の発見

ポイント

- ❖ 「歩行運動をするための意思」シグナルを伝達し、歩行のための四肢の動きとともに自律神経系（注1）もコントロールする、脳内の神経伝達路を発見しました。
- ❖ ラットを使った実験において、この神経伝達路を刺激すると運動神経（筋肉を動かす）や交感神経（血管を収縮させたりする）の活動が上昇し、また、歩行や血圧・心拍数の上昇が起きました。逆にこの神経伝達路を抑制すると、ランニングしているラットの四肢の動きが妨げられ、また血圧の低下が起きました。
- ❖ 運動するのに適したからだの状態へと、自律神経系を介してすばやく整えるこの神経伝達路の働きは、歩行を開始して継続するのに理にかなっており、動き回る動物にとっては生命維持に不可欠な（闘争か逃走か、など）仕組みと考えられます。

背景

私たちは運動します。動物にとって運動は生命維持のための原始的機能です（闘争か逃走か、探餌・捕食や求愛など）。運動するには筋肉に十分量の血液を迅速に送らなければなりません。そのために自律神経系（注1）と呼ばれる仕組みが働いて、各器官の血管の太さや心臓の動きが速やかに変化し、血圧や心拍数の上昇が見られます。このようなすばやい自律性の心臓血管系の変化には「脳の活性」が重要であることが19世紀末には実験的に示されていました。現在、この脳の活性は“セントラルコマンド”と呼ばれています。セントラルコマンドは運動発現の意思によって骨格筋を動かすために大脳（注2）より生じ、自律神経系も制御すると考えられています。

セントラルコマンドの実体は分かっていません。例えば、セントラルコマンドは脳のどこから生じるのかは不明です。また、セントラルコマンドはその源から脳内をどのように伝達されて、自律神経系まで至るかも分かっていませんでした。そこで私たちはセントラルコマンドの実体解明のた

めに、セントラルコマンド信号が伝達されてすばやく自律神経系を制御する働きを持つ、セントラルコマンドの脳内回路の解析に取り組みました。

研究成果

セントラルコマンド信号を伝達する、中脳から延髄への神経経路の発見

私たちは先だってラットを用いた実験から、延髄吻側腹外側野（RVLM）と呼ばれる交感神経制御に重要な脳領域（注3）が歩行運動によって活性化することを見出していました（Kumada, Koba ら, 2017）。そこで本研究では、ラットの脳において RVLM へとセントラルコマンド信号を入力する神経伝達路を探索しました。その結果、歩行を誘発する働きを持つ中脳歩行誘発野（MLR）（注4）と呼ばれる領域から RVLM へと神経経路があり、ランニング運動に伴うセントラルコマンド信号はこの経路を経由することを発見しました（図1）。

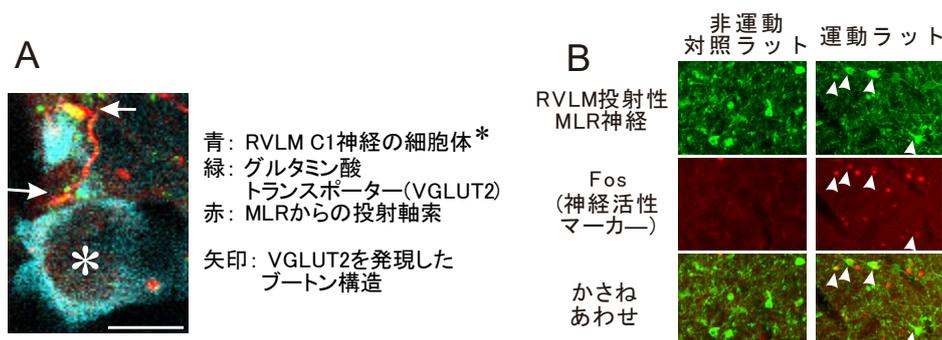


図1 A MLR から RVLM への投射神経の軸索末端。この神経は軸索末端にグルタミン酸トランスporter (VGLUT2) を発現し(すなわちグルタミン酸作動性である)、RVLM C1 神経と近接した。スケールバー: 10 μm 。B 運動ラット(40 分間のトレッドミルランニング運動)の RVLM 投射性 MLR 神経において、Fos の発現上昇が見られた。すなわちこの投射神経はランニングによって興奮する、セントラルコマンドの伝達路である。スケールバー: 100 μm 。

中脳→延髄経路の活性化は歩行のためのセントラルコマンド機能を生成する

この MLR→RVLM 経路を、光遺伝学（注5）の技術を用いて選択的に刺激すると、後肢骨格筋支配の運動神経や腎臓支配の交感神経の電気活動が上昇しました。また、歩行/ランニングと血圧の上昇が起こりました。MLR→RVLM 経路は体性運動神経と交感神経系とを両方刺激することで、

ランニング運動に必要な四肢の動きだけでなく心臓血管系調節もすばやくコントロールできることが分かりました (図 2)。

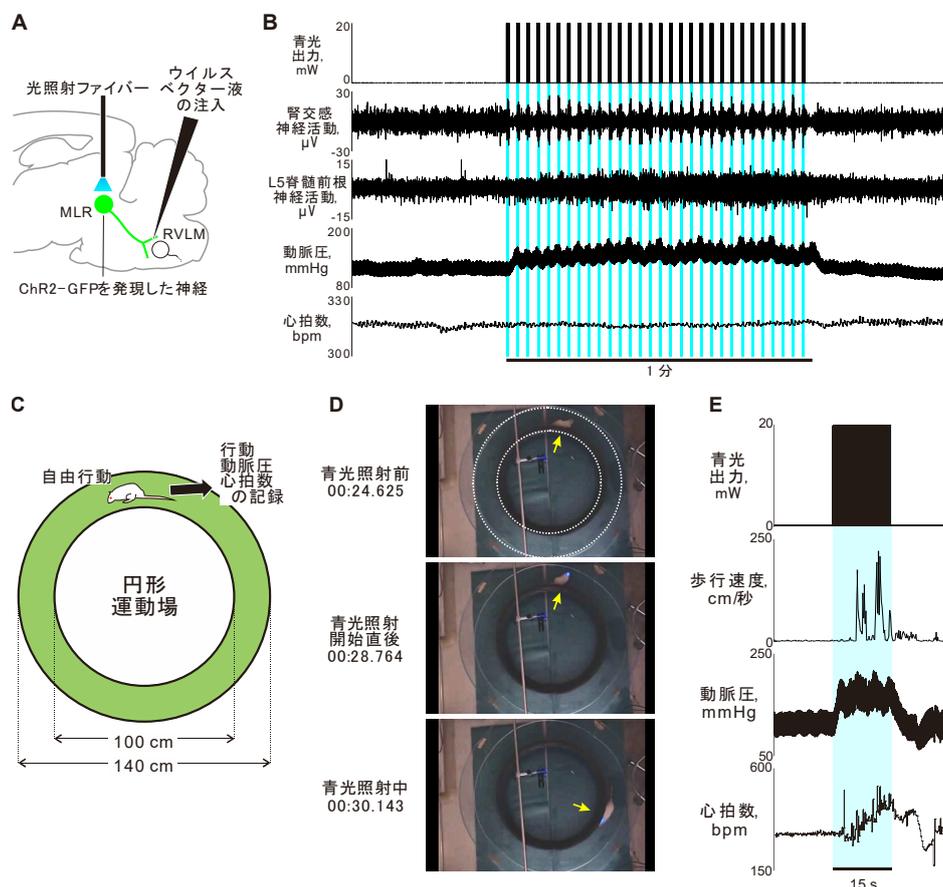


図 2 A 光遺伝学による MLR→RVLM 経路の刺激方法。ウイルスベクター液 (遺伝物質を細胞に送るためのツール) (逆行性) を RVLM に注入することで、RVLM への投射神経に青光感受性陽イオンチャンネル ChR2 とレポータータンパク質 GFP との融合タンパク質を発現させる。そして MLR に青光を照射することで MLR→RVLM 経路を刺激する。B MLR→RVLM 経路刺激時 (除脳下) の腎交感神経活動、L5 脊髄前根神経 (運動神経のみを含む) の活動、動脈圧、心拍数の変化例。C 覚醒ラットを円形運動場に放ち、MLR→RVLM 経路を刺激する。D MLR→RVLM 経路刺激に伴う行動の一例。E MLR→RVLM 経路刺激による反応の一例。

中脳→延髄経路の活性化はランニング運動中のセントラルコマンド機能の生成に必要である

ランニング運動中のラット MLR→RVLM 経路を光遺伝学によって選択的に抑制すると、四肢の動きが妨げられ、また血圧が低下しました。ただし、休憩中のラットの MLR→RVLM 経路を抑制

しても、血圧低下は認められませんでした。したがって、MLR→RVLM 経路は運動をしていない時の心臓血管系調節には関与しませんが、ランニング運動中の四肢の動きおよび自律性の心臓血管系コントロールのためのシグナル伝達に必要であることが分かりました (図 3)。

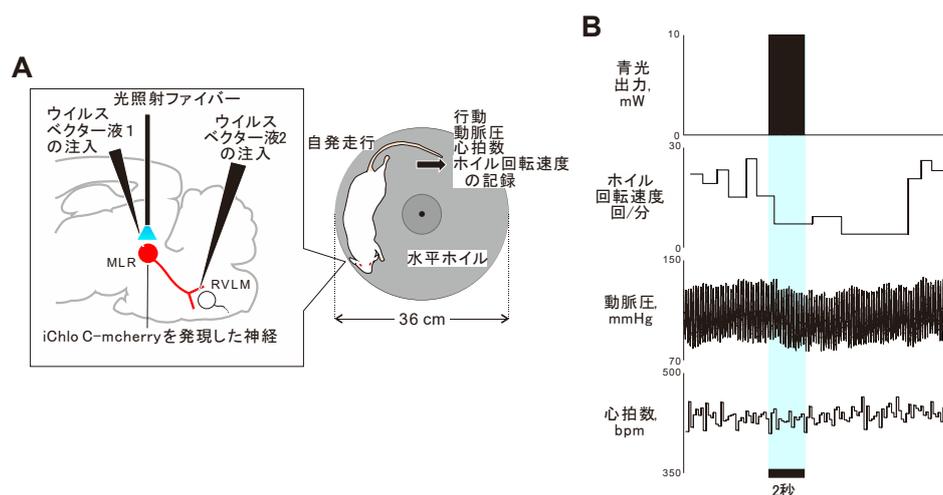


図 3 A 光遺伝学を用いた MLR→RVLM 経路の抑制方法ならびに実験系。組換え酵素 Cre 依存に青光感受クロライドイオンチャンネル iChloC とレポータータンパク質 mcherry との融合タンパク質を発現させるウイルスベクター液 1 (順行性) を MLR に、組換え酵素 Cre を発現させるウイルスベクター液 2 (逆行性) を RVLM に注入することで、MLR→RVLM 神経に iChloC-mcherry を発現させる。MLR に青光を照射すると MLR→RVLM 経路を抑制できる。水平ホイール上を自発的に走行するラットの MLR→RVLM 経路を抑制する。B ホイール走行中の各パラメータに対する MLR→RVLM 経路抑制の影響の一例。光照射によってホイール回転速度・動脈圧が低下している。

今後の展開

本研究では、中脳から延髄への投射神経という脳幹 (注 2) 内の神経伝達路がセントラルコマンドの脳内回路の一端であることを明らかにしました。運動するのに適したからだの状態へと自律神経系を介してすばやく整えるこの神経伝達路の働きは、歩行を開始して継続するのに理にかなっており、動き回る動物にとっては生命維持に不可欠な仕組みと考えられます。ただし、セントラルコマンドは運動発現の意思によって生じると考えられており、その源と予想される大脳と、今回発見した脳幹経路とのつながりの仕組みは分かっていません。セントラルコマンドの実体解明が進むことによって、運動パフォーマンスが心の状態によって変わる仕組みの解明や、また心不全やパーキ

ンソン病などの患者さんにおいて、運動を含む日常生活で見られる血行動態異常の病態解明やその治療法の開発に役立つことが期待されます。

用語解説

注 1 自律神経系

体内の臓器や血管・汗腺などに分布し（末梢神経系）、意識が関与せず（不随意的）に消化や血圧、分泌など生命機能を調節・維持する。この系の遠心性経路は交感神経・副交感神経とに分類され、両者は解剖学的にも機能的にも異なる。交感神経系は主に活動時に稼働する一方で、副交感神経系は主に休息時に稼働する。

注 2 大脳・脳幹

脳は大脳・小脳・間脳・中脳・橋・延髄といった6つの解剖学的領域に区分される。大脳には高度で知的な脳機能中枢が集まる。脳幹は間脳・中脳・橋・延髄が直列した脳領域の総称であり、呼吸・循環や消化など生命機能を営むための中枢である。

注 3 延髄吻側腹外側野（RVLM）

RVLMはrostral ventrolateral medullaの略である。脳幹網様体（神経細胞体の間を網目状の神経線維が結んでいる構造）の一端をなす延髄内の一領域であり、アドレナリン作動性C1神経が局所的に分布している。また交感神経節前線維のシナプス前細胞となる交感神経プレモータニューロン（C1/非C1）が多数分布しており、RVLMは交感神経系に最も近い脳領域の一つでもある。RVLMの活動レベルは、交感神経性の血管運動（sympathetic vasomotor tone）に特に大きく関わる。

注 4 中脳歩行誘発野（MLR）

MLRはmesencephalic locomotor regionの略であり、神経解剖学的には中脳楔状核や脚橋被蓋野に相当する。この領域を刺激すると歩行（四肢の交互の動き）が表出する。

注 5 光遺伝学

特定細胞集団の電気活動を操作する実験技術。ウイルスベクター液の注入などによる遺伝子導入

によって光感受性のイオンチャネルやイオンポンプを特定の細胞に発現させる。そして特定波長の光を照射することでその細胞の電気活動をミリ秒単位の時間精度で活性化あるいは抑制できる。

論文情報

掲載雑誌名 Nature Communications 13: 5079, 2022. (2022年8月29日)

論文タイトル A brainstem monosynaptic excitatory pathway that drives locomotor activities and sympathetic cardiovascular responses.

著者 Satoshi Koba, Nao Kumada, Emi Narai, Naoya Kataoka, Kazuhiro Nakamura, Tatsuo Watanabe

DOI <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32823-x>

鳥取大学医学部生理学講座統合生理学分野のグループ（木場智史、熊田奈桜、奈良井絵美、渡邊達生）と名古屋大学大学院医学系研究科統合生理学のグループ（中村和弘、片岡直也）との共同研究による成果です。

研究支援

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科研費（21H03321 [木場], 18H03151 [木場], 15H05367 [木場], 20K21759 [木場], 19K06954 [片岡], 22K06470 [片岡], 20H03418 [中村]）、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）老化メカニズムの解明・制御プロジェクト「個体・臓器老化研究拠点」（研究開発代表者：片桐秀樹）[中村]および脳とこころの研究推進プログラム（領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト）「ストレス状態のこころを読み解く境界横断型研究」[片岡]、科学技術振興機構（JST）ムーンショット型研究開発事業「恒常性の理解と制御による糖尿病および併発疾患の克服」（プロジェクトマネージャー：片桐秀樹）[中村]、公益財団法人武田科学振興財団[木場]の支援を受けて行われました。

お問い合わせ先

研究について

鳥取大学医学部医学科生理学講座統合生理学分野 木場智史

Tel:0859-38-6033 E-mail: skoba"AT"tottori-u.ac.jp

取材について

鳥取大学米子地区事務部総務課広報係

Tel: 0859-38-7037 E-mail: me-kouhou"AT"ml.adm.tottori-u.ac.jp