

本論文「Role of lateral cerebellum in obstacle avoidance during locomotion in the rat (ラットの歩行中の障害物回避動作における小脳外側部の役割)」は、6章から成っており、第1章: Introduction、第2章: Characteristics of leading forelimb movements for obstacle avoidance during locomotion in the rat、第3章: Effects of a unilateral lesion in the lateral cerebellum on obstacle avoidance during locomotion in the rat、第4章: Impairment of anatomically identified intermediate cerebellum influences limb movements during overground locomotion in the rat、第5章: Organization of projections from cerebellar cortex to motor and somatosensory related areas of cerebral cortex in the rat: a transneuronal tracing study with rabies virus、第6章: General discussion となっている。

歩行を安定して、かつ、様々な外部環境の変化に適応して行うための神経制御機構についての知見は未だ十分ではない。ヒトを対象とした生理学的研究、認知科学的研究、さらには神経疾患患者などを対象とした臨床的バイオメカニクス領域における研究においては多くの研究成果が報告されているが、実験手法の制約上、神経制御機構の詳細な解析は難しい。一方で、実験動物を対象にした研究は本邦以外においても行われているが、神経機構として未だ断片的な知見が得られているのみである。本論文では、実験動物としてラットを用い、それらが歩行する際にその前方に設置された障害物を跨ぎ越す時の前肢の動作特性、さらに、この障害物回避動作における中枢神経系の機能の一つとして小脳外側部の機能について焦点を当て、小脳外側部を片側破壊した際の機能障害、小脳外側部から大脳皮質運動関連領域への神経線維連絡について調べた。

第2章では、正常無処置のラットを用いて、歩行路の前方に設置された障害物を跨ぎ越し回避する歩行の際の前肢の動作特性および筋電図活動について調べた。leading forelimb (障害物を先に越える前肢) および trailing forelimb (障害物を後に越える前肢) において、障害物の高さに応じてつま先が高く上がることで、leading forelimb は trailing forelimb と比較して障害物を跨ぎ越す際につま先と障害物との距離が有意に小さくなることが示され、leading forelimb のつま先軌道は trailing forelimb と比較して精確に制御されている可能性が示唆された。さらに、leading forelimb として障害物を跨ぎ越す際に、肘関節が屈曲から伸展に切り替わる時点および肘関節屈曲の主働筋である上腕二頭筋の活動終止は、つま先が障害物直上を通過する時点と一致して観察されたことから、肘関節伸展および上腕二頭筋の活動終止が leading forelimb のつま先軌道の生成に寄与することが示唆された。

第3章では、小脳外側部の片側破壊が障害物回避動作に及ぼす影響について調べた。吸引除去により小脳外側部の片側破壊、主に第5-7葉までの皮質領域の破壊を行った。平面歩行においては、破壊による歩行動作への影響は前後肢ともに観察されなかった。障害物回避動作において、破壊による後肢への影響は観察されなかった。それに対して、破壊側前肢が leading forelimb

として用いられた場合特異的に、つま先の軌道が障害物の真上をオーバーシュートする症状が観察された。破壊前において、leading forelimb の peak toe position は障害物の真上に精確に合わせられるが、破壊後、破壊側前肢が leading forelimb として使われた際の peak toe position は水平および鉛直方向にずれることが示された。さらに、肘関節屈曲の主働筋である上腕二頭筋の活動終止および肘関節伸展の主働筋である上腕三頭筋の活動開始のタイミングが破壊前に比べて有意に遅延していたことも示された。以上の結果から、小脳外側部は平面歩行には関与せず、障害物回避動作における leading forelimb のつま先の軌道の生成に関与することが示唆された。

第4章では、小脳中間部へのムシモル微量投与による不活化が平面歩行に及ぼす影響について調べた。前葉の中間部を不活化した群、後葉の中間部を不活化した群のどちらにおいても、生理食塩水を注入された対照群に比べて、平面歩行中の前肢および後肢の関節が過屈曲し、つま先の最大拳上高は有意に高くなった。これらの影響は後葉の中間部に比べて、前葉の中間部を不活化した際により強く現れた。以上の結果から、小脳中間部を不活化した際には平面歩行における過度なつま先の拳上、肢関節の過屈曲が生じることが示された。

第5章では、経シナプストレーサーである狂犬病ウイルスを大脳皮質の運動・体性感覚関連領域に注入し、小脳皮質から大脳皮質運動・体性感覚関連領域に対する神経線維連絡を解析した。1次運動野および1次体性感覚野の後肢領域にトレーサーを注入した場合は、小脳皮質の虫部・中間部の多くのニューロンが標識され、外側部のニューロンはほとんど標識されなかった。一方で、1次運動野および1次体性感覚野の前肢領域にトレーサーを注入した場合は中間部と外側部のニューロンが標識され、虫部において標識されたニューロンは少なかった。以上の結果から、小脳虫部は大脳皮質運動・体性感覚関連領域において後肢に関連する領域に投射を有し、中間部は運動・体性感覚関連領域のすべてに連絡をもつこと、外側部は前肢に関わる領域に選択的に投射することが示された。

以上をまとめると、論文提出者は、ラットの歩行動作において、小脳外側部は平面歩行時には寄与せず、障害物を leading forelimb として跨ぎ越し回避する動作の際にその肘関節の運動に関わる筋活動のタイミング制御、つま先の軌道の生成に関与すること、一方で、小脳中間部の薬理的な不活化は平面歩行時に前肢のみならず後肢の関節の過屈曲を生じることを示した。さらに、経シナプストレーサーを用いて、小脳外側部は大脳皮質運動・体性感覚関連領域の前肢領域のみに神経線維連絡を有するという知見を示した。これらの結果は、神経科学、身体運動科学において有意義な貢献をするものと認められる。

したがって、本審査委員会は博士(学術)の学位を授与するにふさわしいものと認定する。