HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	マウス運動野における運動準備の神経メカニズムの研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	長谷川, 征史
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(文学)
Dissertation Number	乙第7042号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70414
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Masashi_Hasegawa_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（文学）　　氏名：長谷川　征史

審査委員　　主査　教　授　和田　博美
副査　准教授　小川　健二
副査　准教授　瀧本　彩加
副査　教　授　田中　真樹（医学研究院）

学位論文題名

マウス運動野における運動準備の神経メカニズムの研究

【当該研究領域における本論文の研究成果】

本研究は、我々が何らかの動作をする前の運動準備状態における大脳皮質運動野の神経活動を解析し、運動準備状態の脳内神経メカニズムを解明することを目的として行われたものである。

本研究の最大の成果は、運動準備状態が個々の神経細胞の活動によって形成されるのではなく、神経細胞集団あるいは神経回路の活動によって形成されるという新たな神経メカニズムの枠組みを提案したことである。これまでの多くの研究では、大脳皮質運動野に電極を針入し、運動の開始前後で1個の神経細胞の活動がどのように変化するのかを測定している。しかし運動準備状態における神経細胞の活動は一様ではなく、活発に活動する神経細胞も存在すれば、あまり活動しない、あるいは逆に活動が減少する神経細胞も存在する。そこで長谷川氏は、多様な神経細胞の活動の組合せによって、神経細胞集団として最適な活動状態に到達する過程が運動の準備状態であるとの観点に立ち研究を展開した。

しかし数十から数百におよぶ大規模な神経細胞集団の活動を同時に測定するには、最新の神経科学技術が必要であった。そこで長谷川氏は、無麻酔状態のマウスの頭部を固定し、大脳皮質運動野の神経活動を記録するための行動課題実験（前腕リーチング課題）を開発した。このリーチング課題では、「用意」を意味する音刺激の合図でマウスが手を伸ばす運動の準備をし、「ドン」を意味する音圧の上昇で実際に手を伸ばす。この行動課題実験に2光子カルシウムイメージングという神経細胞集団の活動を記録できる最新の神経科学手法を導入し、「手を伸ばす」というリーチング運動の準備状態にあるマウスの運動野から神経活動を記録した。

その結果、前肢運動野には運動開始に向けて徐々に活動が増加する活動増強型の神経細胞も存在すれば、運動準備が十分なされているときに活動が抑制される指示反応型神経細胞とその他の神経細胞も存在すること、運動の準備状態が最適になるには、指示反応型神経細胞とその他の神経細胞の活動が増加するのではなく、選択的に抑制されることが重要であるとの知見が得られた。

心理学で学んだ動物実験手技をベースに、長谷川氏が独自に開発した本研究のリーチング課題では、マウスの安定した運動反応が持続的にしかも高精度で再現できた。また体長 10cm 程度のマウスに開頭手術を行い、縦横 1.5×2.0mm のわずかな開口部から 2 光子レーザー顕微鏡でイメージングを行う高度な技術を確立したことも、今後の神経科学の発展に大きく貢献したと言える。

一方、本研究にはいくつかの問題点も指摘されている。第 1 に、今回のイメージングでは大脳皮質運動野の 2 層、3 層、および 5a 層のイメージングを行ったが、脊髄への出力細胞がある 5b 層のイメージングが行われていない点である。第 2 に、運動準備状態において神経活動が徐々に高まる活動増強型の神経細胞と活動が抑制される指示反応型神経細胞およびその他の神経細胞は、運動準備や実行においてそれぞれどのような役割を担っているのか、またこれらの神経細胞の解剖学的および遺伝学的特徴にどのような違いがあるのか不明であることが指摘された。第 3 に、運動準備状態の神経活動は、ワーキング・メモリの働きを反映している可能性があり、検討する必要性が指摘された。第 4 に、観察された神経活動があらゆる運動の準備状態に普遍的に生じるのか明らかにされていない点が挙げられた。

長谷川氏はこれらの問題点や限界を認識しており、どのように解決していくかについての方策も考案している。このことから、上記の問題点は今後の研究によって解明されていくことが期待できる。

本研究はすでに学術雑誌「Cell Reports」(2017 年)に掲載されており、関連する研究も「Nature Communications」(2018 年)に掲載されている。「Nature Communications」は自然科学系のトップ・ジャーナル「Nature」、「Science」、「Cell」に次ぐ非常に高い評価を得ており、「Cell Reports」も細胞生物学や再生医療分野で優れた評価を得ている。これら 2 つの論文において、長谷川氏は共同筆頭著者（co-first author）となっている。また生理学・神経科学分野において高い評価を得ている「Physiology & Behavior」(2013 年)および「Neuroscience Letters」(2010 年)にも、筆頭著者として研究成果を発表している。これらの研究業績は、長谷川氏の研究遂行能力が研究者に求められる水準に十分到達していることを示している。

【学位授与に関する委員会の所見】

以上の審査結果に基づき、本審査委員会は全員一致で、長谷川征史氏に博士（文学）の学位を授与することがふさわしいとの結論に達した。