

【最終試験の結果】

この研究内容を公聴会にて口頭発表を行い、以下の質疑応答が行われた。

1. PDEⅢ阻害薬やコルホルシンドロパートは低酸素血症をきたしにくいとあるが、
どういう理由からか
HPV反応抑制が弱いという点において低酸素血症をきたしにくいと考えました。
2. HPV反応の機序は解明されているのか
今のところ解明されていませんが、筋小胞体からのカルシウムイオンの放出が大きく関与しているとされています。
3. PDEⅢ阻害薬が心筋に与える影響は何か発見できなかったか
今回のモデルでは、心臓は機能を停止しているため、心筋への影響は観察できませんでした。
4. 実験2でミルリノンを用いていないが、なぜか
実験1で最もHPV反応抑制の弱かったオルプリノンと、逆に最も強かったコルホルシンドロパートで反応を検討したいと思い、結果としてミルリノンは用いませんでした。
5. 吸入麻酔薬は、カルシウム受容体を阻害することでHPV反応を抑制するとあるが、
証明されているのか
証明はされていませんが、そのように考察した文献があります。
6. 実験2でタブシガルジンの投与により、筋小胞体へのカルシウム流入が阻害された状態
で、PDEⅢ阻害薬やコルホルシンドロパートを投与しているが、どのような結果になると
考えたか
PDEⅢ阻害薬やコルホルシンドロパートを加えると、タブシガルジンによるHPV反応の抑制が弱くなる
可能性もあると考えました
7. PDEⅢ阻害薬の臨床での印象は
低酸素血症をきたす印象はなく、今回の実験でそれが裏付けられたと思います
8. 今回のモデルでは神経系の因子は影響しないのか
脳死状態であり、中枢神経の影響はないと考えます
9. テオフィリンや、フォルスコリンではHPV反応はどうか
同様の実験において、まだデータがありませんが、アミノフィリンではHPV反応が増強したというデータ
があります。
その結果、麻酔科学一般および薬理学について、学位授与に相当する十分な学識を有し
ていることが認められ最終試験に合格した。

氏名	石田裕昭
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第983号
学位授与の日付	平成21年3月21日
学位授与の要件	学位規程第4条第1項該当
学位論文題目	Shared mapping of own and others' bodies in visuo-tactile bimodal area of the monkey parietal cortex (サル頭頂葉の視覚-触覚多種感覚ニューロンによる自己と他者身体の共有マッピング)
論文審査委員(主査)	教授 稲瀬 正彦
(副主査)	教授 重吉 康史
(副主査)	教授 白川 治

論文審査結果の要旨

【目的】

頭頂葉は視覚と体性感覚情報を統合し、自己の身体表象に関わる。サルの運動前野 (F5) と下頭頂小葉 (PFG) で記録されたミラーニューロンは、他者の動作の視覚像と自己の運動表象を単一ニューロン上で照合し、他者の動作やその意図の認識に重要な役割を果たすと考えられている。しかし、他者の身体が脳内でどのように表象され、それが自己の身体表象とどのような関連を持つかは分かっていない。ヒトでは、右頭頂葉損傷による身体失認患者の一部が自己に加えて他者の身体の知覚にも障害を現すことがあり、他者の身体認識には頭頂葉にある自己身体の神経基盤に関わる可能性を示唆する。そこでわれわれは行動下のサルを用いて、自己身体の知覚に関わる頭頂葉 VIP 野 (ventral intraparietal area) の視覚・触覚多感覚ニューロンが他者の身体の知覚に関わるかを調べた。

【方法】

まず行動下のサルの頭頂葉へ微小電極を挿入し、触覚あるいは視覚刺激をサルの身体およびそれを取り巻く空間上 (体表から < 30 cm) に提示して、両方の感覚刺激に反応する多感覚ニューロンを探索した。こうしてサルの触覚と視覚受容野 (Receptive fields: RFs) の広がりを調べた後、サルと実験者 (他者) が対面し、サルに提示した触覚・視覚刺激を実験者の身体部位へ提示した。その状況をサルに観察させ、この時の単一ニューロンの活動を記録した。

【結果】

(1) 記録した541個の多感覚ニューロンのうち48個 (8.8%) は、サルと実験者の同じ身体部位に RFs が記録された。(2) 視覚 RFs は、サルと実験者の身体周辺空間 (それぞれの体表から < 30 cm) にのみ存在した。また、(3) 実験者の身体周辺に存在した RFs は、サルの正面からその左・右 35° の位置に実験者が移動しても、常に実験者の同じ身体部位上に存在した (身体部位中心座標)。(4) こうしたサルと実験者間の RFs の空間的な対応関係は、鏡像的 (左右反転)、身体中央 (鼻や口)、解剖的 (左右同側) に対応する3タイプが記録された。

【考察】

本研究は、他者の身体が頭頂葉多感覚領野の単一ニューロン上で自己の身体表象と照合されて知覚されることを示唆する。さらに相手の感覚を自分の脳内で予測するメカニズムに関わるニューロン活動を初めて明らかにした。この研究成果は、人間の社会的認知の脳機能メカニズムを研究する上で重要な知見であり、自己と他者の区別が不完全になる統合失調症やコミュニケーション能力に障害がある自閉症の病理解明に繋がると期待される。今後は他者の動作を自己の脳内で再現するミラーニューロンシステムとの機能的・解剖的な関連性の解明を目指す。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	年 月 日 公表予定	出版物名 Journal of Cognitive Neuroscience
	公 表 内 容	Vol. No. p. -
	全 文	年 月 日 発 行

研究の背景と目的

他個体とのコミュニケーションや模倣という社会性に関わる認知機能を、脳はどのように実現しているのだろうか。近年、自己の特定の動作を表象する大脳皮質運動前野の神経細胞の一部が、他者が同じ動作をするところを観察するときにも活動することが見出された。このミラーニューロンの発見は、他者の脳内表象について、神経科学レベルで議論することを可能にした。ミラーニューロンは、他者の動作を自己の運動表象と対応させて表現していることを示したが、本研究では、他者の身体表象と自己の表象との関係について検討した。

現在、生理学的に自己の身体表象に関わる領域の一つとして、サル頭頂連合野の腹側頭頂間溝領域(VIP)がある。この領域からは、視覚刺激と体性感覚の刺激の両方に反応する多種感覚ニューロンが記録される。これらのニューロンは自己の体の一部(顔面や腕、手)のすぐ近くに視覚の受容野を持ち、さらにその受容野と同じ体の部分の皮膚に体性感覚の受容野を持つ。加えて、刺激に反応する適方向が両感覚モダリティ間で一致している。したがって、これらのニューロンは自己の身体周辺の視覚情報と体性感覚情報を統合し、自己の身体を表象していると考えられる。本研究の目的は、サル頭頂葉VIP野の多種感覚ニューロンが、実験者(他者)の身体へそのニューロンの適刺激を加えるところを動物が観察したときにも反応するかどうか、を調べることである。

方法

動物 あらかじめ実験環境に馴化させた3頭のニホンザルの左右4半球の頭頂葉から単一神経細胞活動を細胞外記録した。記録中、サルは覚醒状態でモンキーチェアに座り、その頭部が正面を向くように固定されていた。

実験手続 (1)自己の触覚・視覚受容野のマッピング 覚醒状態のサルの頭頂間溝の前方部分に微小電極を刺入し、ニューロン活動の性質を確かめながら、視覚と体性感覚の両方に反応する多種感覚ニューロンを探索した。触覚刺激では実験者がサルの顔および腕・手や下肢に直接触れ、ニューロン反応の有無と受容野の広がり調べた。視覚刺激ではサルの身体周辺の空間上に実験者が物体や実験者の手を提示して視覚受容野の広がり調べた。 (2)他者身体への刺激に反応するニューロンの探索 ニューロンの感覚受容野のマッピング後、実験者(他者)がサルの前に座り、サルに他者の身体を注目させた。そしてサルの身体上の感覚受容野の位置と対応する他者の身体部位(顔・腕・手・下肢)に刺激を加え、その時のニューロン活動を調べた。

結果

VIP野周辺から多種感覚ニューロン541個を記録した。そのうち48個(8.8%)は、自己への視覚刺激と触覚刺激の両方へ反応するだけでなく、相対する実験者へ同種の刺激が加えられたところを観察したときにも応答した。その中で、23個のニューロンでは十分に自己と他者の感覚受容野の性質を記録することができた。例えば、自己の「右頬周辺」に触覚受容野を持ち、またその皮膚周辺(自己から30cm以内)に視覚受容野を持つニューロンが、他者の「左頬周辺」に刺激が加えられるのを自己が観察したときにも反応した。ただし、同種の刺激を右頬周辺を加えたときのニューロンの反応は、左頬のとときと比較して有意に弱かった。したがって、このニューロンは、自己と他者の身体部位を鏡像的な空間対応関係(サル:右 vs. 実験者:左)で表現していた。こうした(1)鏡像的な対応関係に加えて、自己と他者の身体部位の表象に関して、(2)解剖的な対応関係(例えばサル:右 vs. 実験者:右)、

(3) 身体中央あるいは両側性の対応関係(両者の鼻、口あるいは左右両側にまたがる顎周辺、両手指)という、3種類の自他間での身体マッチングが記録された。

さらに、自己と他者が相対しているときの視覚受容野の奥行きを調べるために、別の実験者がサル¹の身体周辺からサルと対面している実験者の身体周辺まで視覚刺激を移動させた。このときのニューロン活動は、自己と他者の身体周辺(30 cm以内)の空間上に刺激が提示されたときに、両者の中間の位置に刺激を加えたときよりも有意に強かった。自己と相対する他者の位置を正面から左右35°に移動させた条件でも、自己と他者の間の身体マッチングは維持され、さらに自己と他者の身体周辺空間のみに反応する傾向も変わらなかった。すなわち、この応答は、ニューロンの網膜部位局在性には依存せず、視覚性注意でも説明できず、他者の身体に関わる可能性が示唆された。

考察

以上のように、本研究では、脳内で自己の身体表象と対応させて他者身体を表象している可能性を示した。他者身体の脳内表象は、動作の模倣や他者の認知、さらには自己と他者のコミュニケーション、あるいはそれらの障害を示す病態に関与すると考えられる。

本論文は、発展しつつある脳と心の関係の解明を目指す認知神経科学領域の発展に大きく寄与する論文であり、この領域の代表的な国際誌である *Journal of Cognitive Neuroscience* に受理された。博士の学位を与えるのに十分にふさわしい業績と考える。

氏名	冬田昌樹
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第984号
学位授与の日付	平成21年3月21日
学位授与の要件	学位規程第4条第1項該当
学位論文題目	Hypersensitivity caused by suppression of descending inhibitory pathways following lumbar intrathecal injection of lidocaine in rats (脊髄くも膜下麻酔後の一過性神経症状への下行性抑制系の関与について)
論文審査委員 (主査)	教授 古賀 義久
(副主査)	教授 稲瀬 正彦
(副主査)	教授 楠 進