

小脳において、正中に位置する虫部は、主として筋固有受容器を起源とする体性感覚情報を背側脊髓小脳路を介して受けているが、さらには視覚、聴覚、前庭感覚などの種々の情報も受けている。この部位の傷害は立位姿勢の障害、歩行失調、衝動性眼球運動の障害等を生ずる。また、片葉小節葉は主として前庭感覚情報を受けて平衡機能に寄与し、この部位の傷害は反射性眼球運動および立位姿勢の障害等を生ずる。姿勢制御における小脳機能の研究は、現在までそのほとんどがヒトにおける脊髓小脳変性症（SCD）あるいは小脳腫瘍などの小脳疾患の患者と健常者との比較によるもので、動物を用いてその機能を神経生理学的、運動学的に詳細に調べた研究は非常に少ない。脊髓小脳変性症は、小脳あるいはその線維連絡の変性・脱落により運動失調を来す疾患の総称であり、孤発性と遺伝性に大別されるが、優性遺伝性 SCD として、本邦では **Machdo-Joseph 病** としても称される **SCA3** の頻度が高い。**SCA3** は原因遺伝子が同定されていることから、**CAG** リピート伸長を生じている **SCA3** 遺伝子を野生型マウスに組み込んだトランスジェニックマウスが既に作製されている。しかしながら、これらのモデルマウスにおける運動失調の評価としては、歩行中の足跡や回転する棒上での歩行時間の測定にとどまり、姿勢を運動学的に詳細に解析したものはない。本論文は、随意運動に随伴した姿勢制御における小脳機能について調べるため、マウスにおける姿勢課題を新たに開発し、小脳皮質のプルキンエ細胞特異的に **CAG** リピート伸長を生じている **SCA3** 遺伝子を発現させた **SCA3Tg** マウスを用いて姿勢課題時の運動学的解析および筋電図解析を行い、姿勢制御における小脳の役割について考察したものである。本論文は全 5 章からなり、第 1 章：序論、第 2 章：マウスの姿勢課題の構築、第 3 章：脊髓小脳変性症 3 型トランスジェニックマウスおよび後肢筋萎縮マウスの姿勢、第 4 章：口の到達動作課題時の筋電図解析、第 5 章：総合論議となっている。

随意運動に随伴した姿勢制御を調べるため、マウスが水を飲むために頸部を背屈させることにより水筒の飲み口に口を運ぶ到達動作課題を作成し、その際の後肢の股関節、膝関節および足関節の関節角度、それら各関節角度および大転子位置の変動ならびに口先位置の軌跡等について解析した。その他に、安静立位として、マウスが四肢での立位姿勢を維持する課題や水筒の飲み口から水を飲んでいて立位姿勢を維持する課題についても同様に調べている。その結果、正常野生型マウスはこれらの姿勢課題時において後肢を動かすことなく姿勢を安定に維持していることが示され、第 2 章として述べている。

第 3 章では、上記の姿勢課題を用いて、正常マウス、**SCA3Tg** マウスおよび後肢筋萎縮マウスの姿勢を解析し、比較検討している。**L7** プロモーターを用いることで **69** 回の **CAG** 繰り返し配列をもつ変異 **ataxin-3** を小脳プルキンエ細胞のみに発現させるトランスジェニックマウス (**SCA3Tg** マウス) を作製した。ヒトでの臨床研究において、**SCA3** 患者は高い

頻度で筋萎縮を呈することが報告されているが、実際に本研究における SCA3Tg マウスにおいても後肢の筋萎縮が認められた。そこで、後肢筋の萎縮が姿勢制御に及ぼす影響についても調査するために、正常マウスの後肢を固定し不活動化することで後肢筋萎縮マウスを作製した。安静立位時および水飲み時において、SCA3Tg マウスの後肢の大転子位置および各関節角度の変動は正常マウスおよび後肢筋萎縮マウスに比較し有意に大きかった。口の到達動作課題において SCA3Tg マウスは口の軌跡が著しく変動し、その際の後肢の大転子位置および各関節角度の変動は正常マウスおよび後肢筋萎縮マウスに比較し有意に大きかった。これらの結果から、安静立位時および水飲み時の SCA3Tg マウスの後肢の変動として表れた姿勢障害は小脳疾患患者の姿勢障害に類似していると示唆された。口の到達動作課題において、SCA3Tg マウスは後肢の各関節角度が変動し各関節を固定することができないことから、随意運動に随伴した姿勢制御が障害されていることが示唆され、さらに、後肢筋萎縮マウスは SCA3Tg マウスのような姿勢障害を示さなかったことから、SCA3Tg マウスの姿勢障害は後肢筋の萎縮が原因で生じているのではなく、あくまで小脳の機能障害が主な原因であることが示唆された。

第 4 章では、正常マウスおよび SCA3Tg マウスにおいて、口の到達動作課題時の頸部および後肢（腓腹筋、前脛骨筋、大腿二頭筋、外側広筋）の筋電図活動を解析し、正常マウスは頸部と後肢の各筋の筋電図活動が同期して生じたのに対して、SCA3Tg マウスにおいては後肢の各筋の筋電図活動が頸部の活動よりも遅延していたことを明らかにした。これらの結果から、SCA3Tg マウスは随意運動に随伴した姿勢制御に関わる筋活動を適切に発現することができないことが示唆された。

以上の結果をふまえ、第 5 章で総合論議を行っている。SCA3Tg マウスは正常マウスのように姿勢を安定に維持することができなかったが、この原因は脊髓小脳ループの機能障害にあると考察した。口の到達動作課題において、正常マウスと比べ SCA3Tg マウスは著しい後肢の変動を示し、頸部の筋の活動開始を基準とした後肢筋の活動開始時刻が遅延した結果から、随意運動に随伴した姿勢制御に小脳が重要な役割を果たしていることが示唆された。経シナプストレーサーを用いた小脳虫部への大脳皮質運動関連領域からの神経線維連絡を調べた先行研究の結果を考察し、小脳虫部は頸部の筋への運動指令の遠心性コピーに基づいて、網様体脊髓路および前庭脊髓路等を介して、随意運動に随伴した後肢の筋活動の調節すなわち姿勢のフィードフォワード制御に寄与していることが示唆された。

本論文は、姿勢制御における小脳機能について、脊髓小脳変性症 3 型 Tg マウスを作製し、さらに新たな姿勢課題を構築し、その姿勢課題時の運動学的解析および筋電図解析から詳細な検討を加えたものであり、独自性が高く、学術的意義も十分に大きなものと評価できる。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であると認定する。