

特集 1 言語聴覚士に必要な運動生理学

運動における神経系の役割

総説 ▶

肥後範行

Noriyuki Higo

要旨 運動を担う筋肉の収縮を制御しているのは神経系である。筋肉に直接結合して情報を伝達しているのが脳幹・脊髄から発し身体の各部位の筋肉に結合する末梢運動神経である。一方、運動を遂行するためのプログラムの形成と制御を担う機構の大部分は脳脊髄内の中枢神経系にある。単純な運動を行っているときにも大脳皮質、大脳基底核、小脳、脳幹（中脳、延髄、橋）、脊髄などの脳部位や、皮質脊髄路、赤核脊髄路などの神経路が関わっている。また運動を行う際には視覚や体性感覚などの感覚機能など、運動出力以外の脳機能が不可欠である。運動神経系で可塑的な変化が生じる例も知られており、脳損傷後の機能回復の基盤となっていると考えられる。

キーワード▶ 大脳皮質、脳幹、小脳、脊髄、神経路、可塑性

I. はじめに

運動は筋肉の収縮によって生じ、その収縮を制御しているのは神経系である。情報伝達を担う神経細胞であるニューロンは、代謝をはじめとした細胞の維持に不可欠な活動を担う細胞体に加えて、他のニューロンから情報を受ける樹状突起と、他のニューロンに情報を送るための神経路を形成する軸索を持つ。筋肉に直接結合して情報を送っているのが脳幹・脊髄から発し身体の各部位の筋肉に結合する末梢運動神経である。一方、運動を作り出し時々刻々と調整を行うための機構の大部分は脳脊髄内の中枢神経系にある。

神経系を理解するためには軸索から成る「神経路」と、ニューロンの細胞体が存在する脳および脊髄の「部位」の双方に注目する必要がある。自己の意図によって行われる随意運動を司る神経路が、「錐体路」(延髄の錐体を經由する神経路)と考えられている。錐体路は皮質脊髄路すなわち大脳皮質から脊髄に終止する神経路と、皮質延髄路すなわち大脳皮質から延髄に終止する神経路から成る。皮質脊髄路は首から下の骨格筋の随意運動を担うのに対し、皮質延髄路は顔と首の筋肉に関わる表情や咀嚼、嚥下などの機能を担う。一方、上記の錐体路に属しない、赤核脊髄路、前庭脊髄路、網様体脊髄路、視蓋脊髄路などの神経路は「錐体外路」と呼ばれることがある。錐体外路は反射や歩行、姿勢制御などの不随運動に関わると言われてきたが、近年

では随意運動にも関わるということが知られている。一つの運動は多くの神経路が協調して働くことによって実現されているため、特定の運動と神経路を単純に結びつけることは難しい。

一方、一つの運動には大脳皮質、大脳基底核、小脳、脳幹（中脳、延髄、橋）、脊髄など多くの脳部位が関わっている。特にヒトを含めた霊長類の大脳皮質は高度に発達しており、さまざまな機能に分化した多くの大脳皮質領野が運動に関わっている。また運動を行う際には視覚や体性感覚などの感覚機能など、純粋な運動出力以外の脳機能が不可欠であり、当然感覚機能に障害があると運動を行うことが難しくなる。

このように単純な運動の背景にも複雑な機構があるため、まずは特定の運動に関わる神経系の役割を示すのが効果的であろうと考える。そこで本稿では研究が進んでいる随意運動の例として、「目で見た物体に対して腕を伸ばして把握する」ときの大脳皮質領域と皮質脊髄路を中心とした情報処理の流れについて概説したのち、それ以外の脳部位および神経路の働きについても触れる。さらに脳損傷後のリハビリテーションによる機能回復の基盤となる運動神経系の可塑的变化に関する知見を紹介する。

II. 運動に関わる情報処理の流れ

箸やコップを取ったりゴミを拾ったりするときなど、日常生活においてヒトは「目で見た物体に対して腕を伸ばし

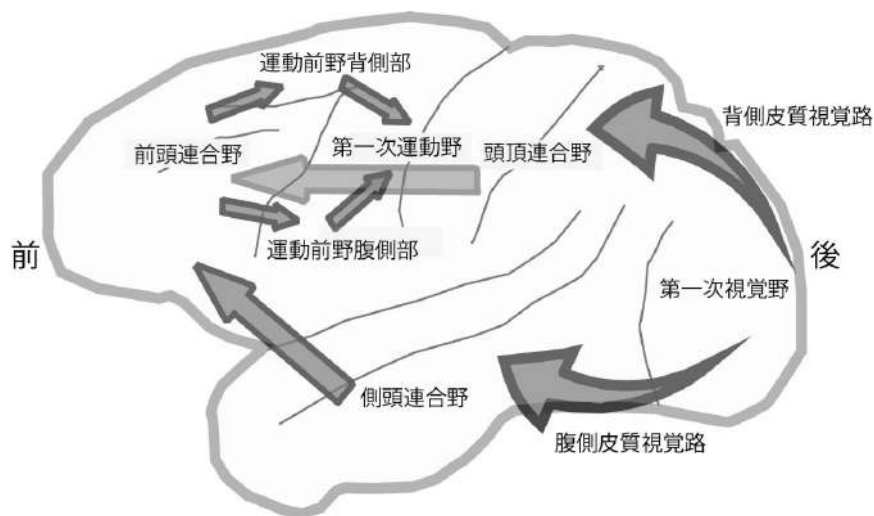


図1 運動に関わる大脳皮質内の情報処理の流れ

左半球の大脳皮質を横から示した模式図において、視覚情報が運動に変換されるまでの情報の流れを示す。

て把握する」動作を繰り返し行っている。多くの場合、どのような軌道で腕を伸ばしてどのような手の形で把握するかを考えずに、無意識に動作を行っているが、このとき脳では適切な情報処理が行われている。それでは、このときどのような情報の流れが脳で生じているのだろうか？対象物体を見たときの視覚情報は、網膜から視床の外側膝状体を経て大脳皮質の後方に位置する第一次視覚野に至る。その後、視覚情報は大脳皮質内の腹側皮質視覚路すなわち頭頂葉へ向かう経路と背側皮質視覚路すなわち側頭葉へ向かう経路に分かれて処理される。腹側皮質視覚路は対象物体の色や形を理解し対象が持つ意味を理解するために必要な情報処理を行うのに対し、背側皮質視覚路は空間認識にかかわり、物体の三次元形体や空間内の位置や動きに関する情報処理を担う(図1)。背側皮質視覚路と腹側皮質視覚路で処理された視覚情報は運動前野に収束し、この領域で統合された視覚情報をもとに、対象に対して行う運動のプログラムが形成される¹⁾。運動前野のうち背側に位置する運動前野背側部は主に腕の運動プログラムの形成に関わるのに対し、運動前野腹側部は手指や口の運動プログラムに関わる。すなわち「腕を伸ばして把握する」という単純な運動のプログラムを形成するために、複数の運動前野に関わる。

運動前野で形成された運動プログラムに関する情報は第一次運動野に送られる。大脳皮質の中で運動出力が一番近い領域が第一次運動野であり、この領域から運動情報が出力される。ただし適切な運動を行うための情報として、「運動前野で形成された運動プログラム」だけでは不十分である。例えば、腕を伸ばす滑らかな運動を行うためには、小脳からの情報が必要である。実際に小脳を損傷した患者では滑らかな強調した運動に障害が生じる²⁾。大脳皮質から

脳幹の橋核を経て小脳に至り、視床の外側腹側核等を経て大脳皮質に戻るループ経路が滑らかな運動の形成に関与していると考えられている。また、必要な運動を適切なタイミングで行うために、大脳基底核を含む経路が重要な役割を果たす³⁾。こちらは大脳皮質から線条体、淡蒼球、視床下核などの基底核に情報を送り視床を経て大脳皮質に戻るループ経路が関与している。パーキンソン病ではこの大脳皮質と大脳基底核を含む経路が障害を受け、振戦、固縮、無動などの運動障害が生じる⁴⁾。

運動を行うための多くの情報は第一次運動野に収束する。第一次運動野には「運動機能地図」と呼ばれる、身体の各部分の運動を担う領域が、皮質の表面に順番に並ぶ機能区分がある。この運動機能地図は、運動野に微小な電流を流したときに誘発される筋肉の動きを調べる実験により同定される⁵⁾。電流によってニューロンが興奮するとその興奮が軸索を介して脊髄および末梢神経に到達し筋肉を動かすため、運動出力に近い領域ではより微小な電流で筋肉が動く。大脳皮質のより腹側部に顔の運動出力を担う領域があり、頭頂部へ向かって、手指、手首、肘、肩、体幹、足の領域が並ぶ傾向がある。ただし機能地図上の各体部位の面積は実際の体の部位の面積とは一致しない。すなわち、手指や口など複雑な運動を行う領域は比較的単純な運動を行う領域と比べて機能地図上の面積が大きい。第一次運動野のニューロンの活動の大きさと運動に伴う筋活動の大きさや複雑さに相関がある⁶⁾。すなわち、第一次運動野は筋が発揮する力を、直接的にコントロールしていると考えられる。

第一次運動野から、皮質脊髄路を介して脊髄に情報が送られる(図2)。皮質脊髄路は延髄で交叉し、身体の逆側の脊髄に向かう。例えば左半球の第一次運動野は右側の脊髄

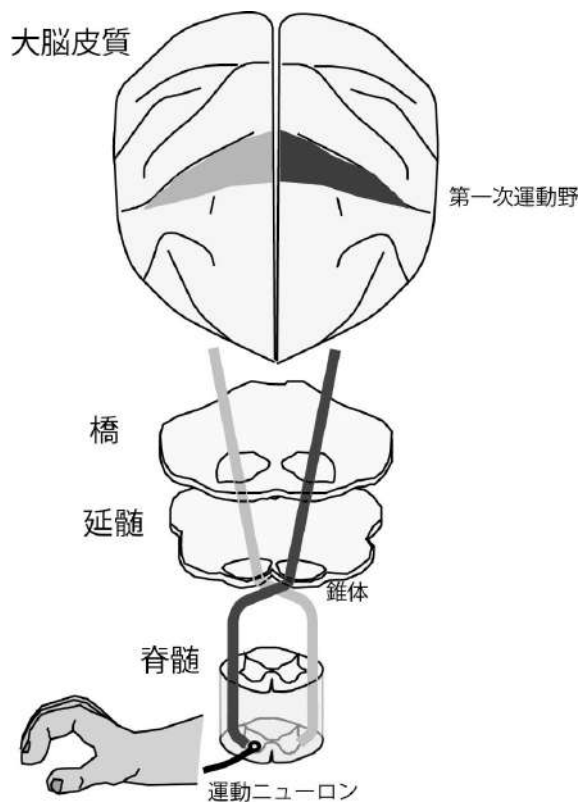


図2 大脳皮質からの運動出力を担う皮質脊髄路
大脳皮質は上から示した模式図、橋、延髄、脊髄は断面の模式図を示す。

Ⅲ. 多様な運動に関わる部位と神経路

前項で示したように、「目で見た物体に対して腕を伸ばして把握する」という単純な運動にも脳および脊髄に存在する多くの部位や神経路が協調して働いている。ただし前項の記載もいささか単純化しており、実際にはさらに複雑な過程が関与している。例えば、第一次運動野以外にも、運動前野や頭頂葉から脊髄に直接至る皮質脊髄路が存在している⁸⁾。これらの皮質脊髄路の役割は十分に明らかになっていないが、皮質脊髄路の量としては少なく、第一次運動野から発する皮質脊髄路の1/10程度であることから、第一次運動野から出力する皮質脊髄路の情報を修飾する役割を果たしていると考えられている。また皮質脊髄路は全て延髄で交叉するわけではなく、全体の一割程度は同側の脊髄を下降し、同側の身体運動の制御に関わっていると考えられている⁹⁾。またヒトにおいて皮質脊髄路の全てが脊髄運動ニューロンに直接結合するわけではなく、脊髄の髄節内、または髄節を跨いだ局所神経回路による情報処理も重要な役割を果たしている¹⁰⁾。また網様体脊髄路など従来は錐体外路に分類されていた神経路も、副次的ではあるが手の随意運動に関わっているという知見が得られている¹¹⁾。

行われた運動は感覚入力によって修正を受ける。このような役割を持つ感覚フィードバックと呼ばれる情報は視覚および体性感覚入力から得られる。感覚フィードバックは運動を行っている最中に時々刻々と運動を修正するために使用される場合もあり、次に行う運動の修正に利用される場合もある。後者については小脳の関与が示唆されている¹²⁾。

当然、異なった運動にはさらに別の脳部位が関与している。例えば運動前野の内側に存在する補足運動野は、決められた順序に従って複数の運動をしたり、両手を使って協調した運動を行ったりするために働いていると考えられる¹³⁾。また運動前野腹側部の、特に前方部にはミラーニューロンと呼ばれるニューロンが存在することが知られている¹⁴⁾。ミラーニューロンは、自分がある特定の動きをするときと、他人の同じ行動を観察するときの両方で同じように活動するニューロンで、自分と他人の行動に対して鏡のように同じような反応を示すことからこの名前が付けられた。ミラーニューロンは他人の行動の模倣に関わっていると考えられている。

どの身体部位の運動を行うかによっても関わる脳の部位が変わる。口の動きに関する運動プログラムは運動前野腹側部の一部で作成され、その情報は手の運動プログラムと同様に第一次運動野に送られる¹⁵⁾。第一次運動野から直接あるいは脳幹を介して間接的に脳神経核に情報が送られ、脳神経核から発する末梢神経である脳神経によって口の筋肉の動きが誘発される。眼の運動についても、同様に脳神

に情報を送り右半身の運動に関わる。脊髄は吻側から尾側にかけて頸髄・胸髄・腰髄・仙髄・尾髄に別れ、さらにそれぞれ髄節と呼ばれる区分を形成する。各髄節はそれぞれの身体部位の運動を担う。例えば手の運動は頸髄後部（下位頸髄）の頸膨大と呼ばれる部位に存在する運動ニューロンによって担われている。霊長類以外の動物種では、脊髄内で介在ニューロンを介して脊髄前角の運動ニューロンへと結合する。一方、ヒトを含む一部の霊長類では、介在神経細胞を介さずに脊髄運動ニューロンへと直接結合する皮質脊髄路（皮質運動神経路とも呼ばれる）が存在する⁷⁾。これにより、大脳皮質→脊髄運動ニューロン→筋肉とより少ない情報のリレーにより情報を送ることができるため、脳から筋肉によりスムーズに情報を送ることができる。ヒトは他の動物と比べて特別速く走ることができるわけではないが、複雑な動作ができる。とりわけ特徴的なのが手の器用な動作、いわゆる巧緻動作である。例えば道具を作成したりピアノを弾いたりするときには、指が非常に複雑な動きをしている。このように複雑に制御された運動を行うためには、大脳皮質から筋肉へスムーズに情報を送る必要があるため、脊髄運動ニューロンへと直接結合する皮質脊髄路が重要な役割を果たしている。

経核を介して筋筋への情報伝達が行われる。大脳皮質においては前頭眼野および補足眼野という領域が存在し、眼の運動に特異的に関わっている¹⁶⁾。歩行はかなりの部分自動化されたリズムカナルな運動であり、脊髄のレベルでの中枢パターン発生器（Central Pattern Generator：CPG）による制御の寄与が大きい¹⁷⁾。ただし、脊髄以外にも脳幹や大脳基底核の寄与が知られており、またさらに周囲の状況に合わせて安定した歩行を行うために大脳皮質の運動野が関わることが知られている。歩行に関わる神経路としては、前庭脊髄路、網様体脊髄路などが挙げられる¹⁸⁾。

不随意運動の例として、さまざまな反射が挙げられる。例えば姿勢制御に重要な役割を果たす前庭脊髄反射では、何らかの外力を受けたときに、内耳にある前庭器で加速度が感知され、反射的に四肢の筋緊張が変化することで姿勢の崩れを未然に防ぐ。このとき、内耳の前庭器官が受けた加速度の情報が脳幹の前庭神経核に送られる。前庭神経核からの情報は前庭脊髄路または網様体脊髄路を通り脊髄の運動ニューロンに送られる¹⁹⁾。

心筋や平滑筋などの不随意筋の制御には自律神経が関わっている。自律神経は交感神経と副交感神経から成り、それらのニューロンの細胞体は脳幹あるいは脊髄に存在する²⁰⁾。交感神経と副交感神経の両者が拮抗して自律神経反射を行うことにより生体の恒常性（ホメオスタシス）の維持を担っている。

IV. 運動神経系の可塑的变化

脳には、「可塑性」すなわち発達の過程を通じてシステムが完成した後に機能や構造を変える性質がある。この性質は運動に関わる神経系にも存在する。脳の可塑性は、基本的には健常な個体が生きていくために必要な記憶や学習の役割を担っていると考えられる²¹⁾。自転車の乗り方のように、特定の運動を学習すると、その記憶が一生残ることがあるが、長期に持続する新しい運動のレパトリの獲得には、運動野の機能地図の変化が伴うことが報告されている²²⁾。新しい運動レパトリの獲得以外にも、前項で述べたような、感覚フィードバックにより行った運動の修正を行う場合の脳の可塑的变化が知られている。すなわち、このような学習の背景として、小脳においてシナプスと呼ばれるニューロン間の情報を伝達する部分の情報伝達効率に変化することが明らかになっている²³⁾。

脳の可塑性は脳が不可逆的な損傷を受けた後の機能回復の基盤となっていると考えられている。損傷を受けた脳領域は癱痕化と呼ばれる変化を生じ、その領域での神経の再生や可塑的变化は非常に難しいが²⁴⁾、損傷を受けていない残存領域の可塑的变化が機能回復に関わる例が報告されている。脳損傷患者を用いた研究や脳損傷モデル動物を用い

た研究から、脳の領野・神経回路・神経細胞など、さまざまなレベルで可塑的な変化が生じていることが明らかになっており²⁵⁾、その例を以下に紹介する。

モデル動物の第一次運動野を損傷すると運動障害が生じるが、その後運動機能が回復することがあり、その背景として運動機能地図の変化がある。すなわち第一次運動野の手運動に関わる領域の損傷後に把握課題を用いた運動訓練（リハビリ訓練）を行った場合は、新たに手の運動に関わる領域が、本来はより近位の間接である肘や肩の動きを担う体部位領域に出現するのに対し、リハビリ訓練を行わないとそのような変化は生じないことが示された²⁶⁾。さらに最近の研究により第一次運動野損傷後に、運動前野腹側部で、巧緻動作の機能を代償する脳活動変化がみられることが示された（図3）。すなわち、第一次運動野損傷後のリハビリ訓練によって損傷近傍領域の可塑的变化が誘導され、手運動の回復が生じたと考えられる。脳の損傷が大きい場合には、反対側半球すなわち損傷を受けていない健常半球の運動野が、同側の身体の制御に動員されるという報告もある²⁷⁾。

中枢神経系の機能は、神経の構造的な基盤によって裏付けられている。具体的には、脳や脊髄内またはそれを結ぶ神経回路や投射によって中枢神経系のさまざまな機能が生成されている。そのため、脳損傷後の機能的な変化の背景として、リハビリ訓練の過程で神経回路や投射の構造的な変化が生じていると考えられる。第一次運動野損傷後の運動前野腹側部の機能的変化にも、神経投射の解剖学的変化が伴っていることが明らかになった。具体的には、運動前野腹側部と体性感覚野を結ぶ皮質間結合が増加することが報告された²⁸⁾。運動前野腹側部と体性感覚野は第一次運動野を介して情報をやり取りしていると考えられている。第一次運動野が損傷を受けた後に、運動前野腹側部と体性感覚野を直接結ぶ結合ができることは、第一次運動野を介さない皮質内情報連絡を行うメリットがあると考えられる。さらに、第一次運動野損傷後の機能回復過程において運動前野腹側部から大脳皮質下の運動神経核へ投射するニューロンの軸索終末が増加していることも明らかになった。最近の研究で、第一次運動野損傷後の機能回復に伴い、運動前野腹側部から小脳からの出力を担う「小脳核」に新しい結合が形成されることも示された²⁹⁾。小脳核から運動出力に関わる最終中継神経核である脊髄に至る神経路が存在することから、運動前野腹側部の情報を筋肉に伝えるために、新しい代償的な運動出力路（運動前野腹側部→小脳核→脊髄）が形成された可能性がある（図4）。第一次運動野損傷によって障害を受ける皮質脊髄路は、ヒトでは1m以上にもなる長い軸索から形成されるため、この神経路を再建することは非常に難しい。ただし中枢神経系には複数の神経路が並列に存在しており、ある神経路に障害を受けても並列神経路が残っていればその神経路を強化することによって

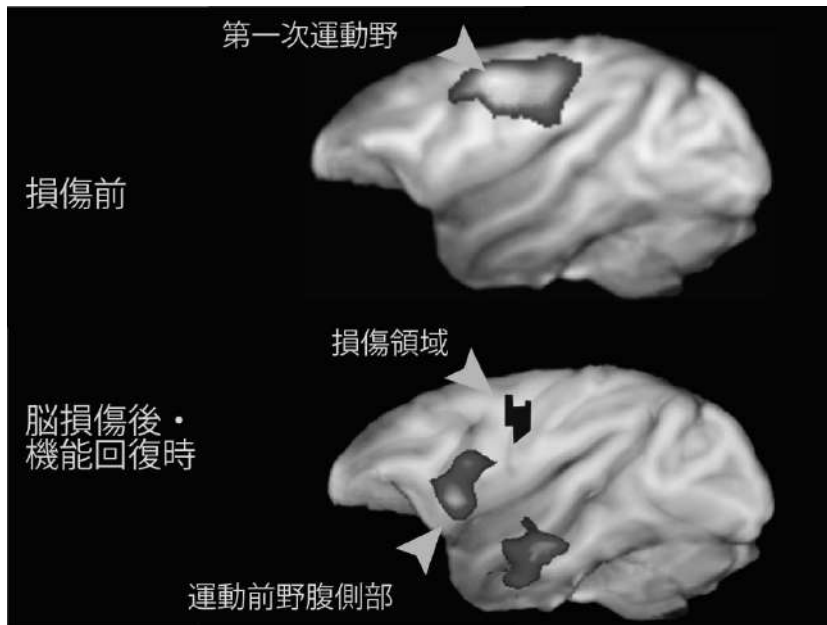


図3 脳損傷後の機能回復過程で生じる脳活動変化
左半球の大脳皮質を横から示したMRI(核磁気共鳴画像)に、運動に伴う損傷前の活動と、脳損傷後機能回復時の活動を重ねて示す。

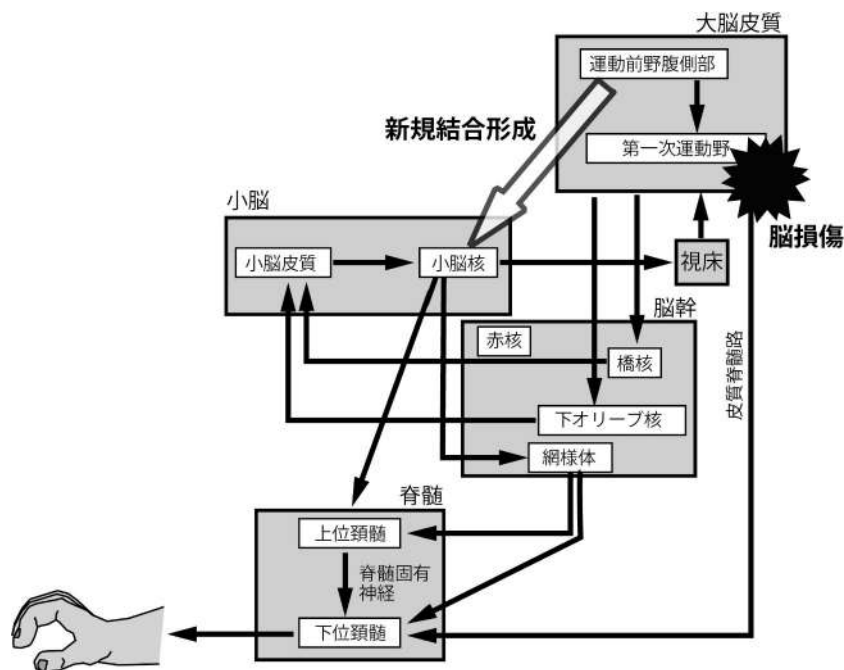


図4 脳損傷後の機能回復過程で生じる神経投射の変化
第一次運動野が損傷を受けると皮質脊髄路を介した運動出力に障害を受け運動麻痺が生じる。損傷後の運動機能回復の背景として、運動前野腹側部から小脳核に新しい結合が形成されることによる、代償的な運動出力路(運動前野腹側部→小脳核→脊髄)の整備があると考えられる。

機能的な回復が可能である。すなわち脳内で比較的短い構造変化を生じ、残された並列経路を最大限に活用することが、脳損傷後の機能回復を目指すうえで鍵になると考えられる。

構造的な変化を誘導するため必要な遺伝子レベルの変化

も明らかになっている。第一次運動野損傷後の回復時期に、軸索やシナプス終末の構造変化に関わるタンパクの一つである GAP-43 (growth-associated protein-43) の遺伝子発現が損傷周囲領域で増加することが報告されている³⁰⁾。GAP-43 のタンパクがニューロンの細胞体で作られた後、

軸索終末で細胞骨格を形成するアクチンフィラメントの重合を促進し軸索伸長を誘導する働きがあると考えられている³¹⁾。神経活動が高まるとGAP-43の発現量が上昇する、活動依存的遺伝子発現と呼ばれる性質を持っている³²⁾。この遺伝子の発現は活動依存的可塑性、すなわち脳の活動を高めるほど可塑性が促進される現象の基盤となっていると考えられる。

V. おわりに

単純な運動を行っているときにも多くの脳部位や神経路が関わっており、その全貌は十分に明らかになっていない。脳が障害を受けた後の機能回復の背景となる脳の可塑的な変化については、さらに断片的な知識しか得られていないのが現状である。現在、リハビリテーションにおける運動訓練のみならず、脳への電気・磁気刺激や薬剤の投与によって脳の可塑性を高め機能回復を促進する試みが進められている^{33,34)}。ただし機能回復の背景にある可塑性メカニズムを理解しなければ、真に有効な機能回復技術の開発は難しい。例えば機能回復に関わる脳活動変化の詳細が明らかになれば電気・磁気刺激を行うべき脳部位やパラメータを設定できる。機能回復の背景にある遺伝子レベルの変化を理解することは脳損傷後の機能回復を促進する薬剤の開発に貢献する。機能回復をもたらす脳の可塑的变化に関する今後の研究の発展が期待される。

文 献

- 1) Rizzolatti G, Luppino G : The cortical motor system. *Neuron*, 31 : 889-901, 2001.
- 2) Bastian AJ : Moving, sensing and learning with cerebellar damage. *Curr Opin Neurobiol*, 21 : 596-601, 2011.
- 3) Dudman JT, Krakauer JW : The basal ganglia : from motor commands to the control of vigor. *Curr Opin Neurobiol*, 37 : 158-166, 2016.
- 4) Nelson AB, Kreitzer AC : Reassessing models of basal ganglia function and dysfunction. *Annu Rev Neurosci*, 37 : 117-135, 2014.
- 5) Higo N, Kunori N, Murata Y : Neural Activity during Voluntary Movements in Each Body Representation of the Intracortical Microstimulation-Derived Map in the Macaque Motor Cortex. *PLoS One*, 11 : e0160720, 2016.
- 6) Kakei S, Hoffman DS, Strick PL : Muscle and movement representations in the primary motor cortex. *Science*, 285 : 2136-2139, 1999.
- 7) Porter R : The corticomotoneuronal component of the pyramidal tract : corticomotoneuronal connections and functions in primates. *Brain Res*, 357 : 1-26, 1985.
- 8) Galea MP, Darian-Smith I : Multiple corticospinal neuron populations in the macaque monkey are specified by their unique cortical origins, spinal terminations, and connections. *Cereb Cortex*, 4 : 166-194, 1994.
- 9) Lacroix S, Havton LA, McKay H, et al : Bilateral corticospinal projections arise from each motor cortex in the macaque monkey : a quantitative study. *J Comp Neurol*, 473 : 147-161, 2004.
- 10) Isa T, Kinoshita M, Nishimura Y : Role of Direct vs. Indirect Pathways from the Motor Cortex to Spinal Motoneurons in the Control of Hand Dexterity. *Front Neurol*, 4 : 191, 2013.
- 11) Baker SN : The primate reticulospinal tract, hand function and functional recovery. *J Physiol*, 589 : 5603-5612, 2011.
- 12) Manto M, Bower JM, Conforto AB, et al : Consensus paper : roles of the cerebellum in motor control—the diversity of ideas on cerebellar involvement in movement. *Cerebellum*, 11 : 457-487, 2012.
- 13) Potgieser AR, de Jong BM, Wagemakers M, et al : Insights from the supplementary motor area syndrome in balancing movement initiation and inhibition. *Front Hum Neurosci*, 8 : 960, 2014.
- 14) Rizzolatti G, Craighero L : The mirror-neuron system. *Annu Rev Neurosci*, 27 : 169-192, 2004.
- 15) Sharma S, Mantini D, Vanduffel W, et al : Functional specialization of macaque premotor F5 subfields with respect to hand and mouth movements : A comparison of task and resting-state fMRI. *Neuroimage*, 191 : 441-456, 2019.
- 16) Vernet M, Quentin R, Chanes L, et al : Frontal eye field, where art thou? Anatomy, function, and non-invasive manipulation of frontal regions involved in eye movements and associated cognitive operations. *Front Integr Neurosci*, 8 : 66, 2014.
- 17) Guertin PA : Central pattern generator for locomotion : anatomical, physiological, and pathophysiological considerations. *Front Neurol*, 3 : 183, 2012.
- 18) Gossard JP, Floeter MK, Degtyarenko AM, et al : Disynaptic vestibulospinal and reticulospinal excitation in cat lumbosacral motoneurons : modulation during fictive locomotion. *Exp Brain Res*, 109 : 277-288, 1996.
- 19) McCall AA, Miller DM, Yates BJ : Descending Influences on Vestibulospinal and Vestibul sympathetic Reflexes. *Front Neurol*, 8 : 112, 2017.
- 20) Seoane-Collazo P, Ferno J, Gonzalez F, et al : Hypothalamic-autonomic control of energy homeostasis. *Endocrine*, 50 : 276-291, 2015.
- 21) Dayan E, Cohen LG : Neuroplasticity subserving motor skill learning. *Neuron*, 72 : 443-454, 2011.
- 22) Nudo RJ, Milliken GW, Jenkins WM, et al : Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci*, 16 : 785-807, 1996.
- 23) Hirano T : Long-term depression and other synaptic plasticity in the cerebellum. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 89 : 183-195, 2013.
- 24) Cregg JM, DePaul MA, Filous AR, et al : Functional regeneration beyond the glial scar. *Exp Neurol*, 253 : 197-207, 2014.
- 25) Higo N : Effects of rehabilitative training on recovery of hand motor function : a review of animal studies. *Neurosci Res*, 78 : 9-15, 2014.
- 26) Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, et al : Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science*, 272 : 1791-1794, 1996.
- 27) Bajaj S, Housley SN, Wu D, et al : Dominance of the Unaffected Hemisphere Motor Network and Its Role in the Behavior of Chronic Stroke Survivors. *Front Hum Neurosci*,

- 10 : 650, 2016.
- 28) Dancause N, Barbay S, Frost SB, et al : Extensive cortical rewiring after brain injury. *J Neurosci*, 25 : 10167-10179, 2005.
- 29) Yamamoto T, Hayashi T, Murata Y, et al : Premotor cortical-cerebellar reorganization in a macaque model of primary motor cortical lesion and recovery *J Neurosci*, 39 : 8484-8496, 2019.
- 30) Murata Y, Higo N, Oishi T, et al : Increased expression of the growth-associated protein-43 gene after primary motor cortex lesion in macaque monkeys. *Neurosci Res*, 98 : 64-69, 2015.
- 31) Benowitz LI, Routtenberg A : GAP-43 : an intrinsic determinant of neuronal development and plasticity. *Trends Neurosci*, 20 : 84-91, 1997.
- 32) Higo N, Oishi T, Yamashita A, et al : Expression of GAP-43 and SCG10 mRNAs in lateral geniculate nucleus of normal and monocularly deprived macaque monkeys. *J Neurosci*, 20 : 6030-6038, 2000.
- 33) Abe H, Jitsuki S, Nakajima W, et al : CRMP2-binding compound, edonergic maleate, accelerates motor function recovery from brain damage. *Science*, 360 : 50-57, 2018.
- 34) Dionisio A, Duarte IC, Patricio M, et al : The Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Stroke Rehabilitation : A Systematic Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 27 : 1-31, 2018.