

「脳を知る」
平成8年度採択研究代表者

河野 憲二

(電子技術総合研究所 首席研究官)

「運動指令構築の脳内メカニズム」

1. 研究実施の概要

動物の滑らかで素早い運動がどのようにして実現されているかを明らかにするため、眼球運動系、上肢の到達運動を対象に、電気生理学的実験、脳活動の光計測、機能的MRIによる計測と計算論に基づく解析を組み合わせて研究を進めている。

運動制御の例として、輻輳開散運動の制御機構を調べた。輻輳開散運動は、ある物体を見る時に両眼の網膜像を融合させるため、両眼の網膜像のわずかな位置のずれである両眼視差によっておこる眼球運動である。覚醒しているニホンザルに両眼視差をもつ視覚刺激を見せて輻輳開散運動を誘発し、大脳MST野からニューロン活動を記録したところ、MST野のニューロン全体の活動が、視差によって誘発される輻輳開散運動のコントロールに関係していることが明らかになった。

膜電位感受性色素を用いたリアルタイムオプティカルレコーディング法を開発し、運動準備期付きの上肢到達運動課題を学習させたサルの上肢到達運動への到達運動と、その時の一次運動野の脳神経活動を実時間で光学的に同時記録した。到達運動の経過と、光学的計測によって観測された要素運動の指令を送る神経構造単位の順次の活性化は非常に良く一致することがわかった。

2. 研究実施内容

(1) 輻輳眼球運動の神経機構の解明

輻輳開散運動は、ある物体を見る時に両眼の網膜像を融合させるために、その物体上に両眼をそろえる重要な眼球運動である。より近くにあるものを見る時には輻輳運動が起こり、一方、より遠いものを見る時には開散運動が起こる。この眼球運動が起こるための重要な手がかりの一つは、両眼の網膜像のわずかな位置のずれである両眼視差である。覚醒しているニホンザルに両眼視差をもつ視覚刺激を与えて短潜時の輻輳開散運動を誘発し、眼球運動を記録すると同時に、その時のMST野からニューロン活動を記録した。

記録したMSTの単一ニューロン活動のうち20%の細胞が視差の変化に反応し、眼球運動に関係した発火の増加は輻輳開散運動に先行していた。様々な視差を与えた直後のニューロン活動の変化に基づいた視差のチューニング・カーブを102個

の細胞で求めた。この102個のチューニング・カーブをグループ化したところ、以下の4つのグループに分かれた。(1) 非交差視差に対して発火が増加する遠方細胞グループ。(2) 極性に関わらず視差が大きいほど最も発火が増加する同調抑制細胞グループ。(3) 交差視差に対して発火が増加する近接細胞グループ。(4) 交差視差に対して発火が増加し、かつ、特定の同調する交差視差をもつ同調近接細胞グループ。次に、ニューロン活動と輻輳開散運動の関係を調べるため、それぞれのサルから記録されたニューロンの視差のチューニング・カーブを加算して、そのサルの輻輳開散運動と比較した。加算されたニューロンの視差のチューニング・カーブは、それぞれのサルの輻輳開散運動の視差のチューニング・カーブと非常によく似ていた。この結果は、記録されたMST野のニューロン全体の活動が、視差によって誘発される短潜時の輻輳開散運動のコントロールに関係していることを示唆している。

(2) 脳活動の光学的計測による運動制御機構の解明

運動準備期付きの上肢到達運動課題を学習させたサルを用いて、左右ターゲットへの到達運動と、その時の一次運動野の脳神経活動を、新たに開発した膜電位感受性色素を用いたリアルタイムオプティカルレコーディング法により同時記録した。サルのターゲットへの到達運動の様子はステレオ動画記録より求めた運動の軌跡から読み取り、さらに様々な筋活動も運動中に同時に計測した。この結果から、右ターゲットへの到達運動では左ターゲットへの到達運動に比べ大胸筋の活動が著しく、上腕を体に引きつけ、さらに手を伸ばしていることが分かった。この時、運動指令を発する一次運動野の脳活動に注目すると、神経活動は中心前回、吻側の一部に最初に現れ、その後、中心溝に向かって、さらに中心溝に沿って内外側に広がっていった。次に、到達運動を形成する要素的な運動(たとえば上腕の内転/外転やひじの屈曲など)を指令する神経構造単位が観測域にどのように配置しているかを皮質内微小刺激によって調べた。この結果と上記の神経活動の時間・空間的推移を比較すると、到達運動の経過と、光学的計測によって観測された要素運動の指令を送る神経構造単位の順次の活性化は非常に良く一致することがわかった。

(3) 免疫組織化学的手法によるサル運動野の動的神経回路の解析

霊長類の第一次運動野の上肢領域は運動学習によって、機能的な再編成を起こすことが電気生理学的な研究により知られている。しかし、学習時にどこで、どのような構造的な変化が起こっているのかは知られていない。そこで軸索の伸長時に発現量が増加する成長関連タンパクを構造的な変化のマーカーとして用い、運動学習時に運動野の中のどの神経回路に構造的な変化が起こっているのかを細胞レベルで調べた。

サルに片側の四肢到達運動を学習させ、学習が完成した後、第一次運動野の四肢領域を含む凍結切片を作成した。成長関連タンパクの非放射性in situ ハイブリダイゼーションを行い、成長関連タンパクの遺伝子を発現している細胞を調べた。成長関連タンパクとしてはGAP-43と、SCG10を選んだ。対照群として、未学習の個体または学習させた個体の反対側の大脳皮質をとり、同様に成長関連タンパクの遺伝子を発現している細胞を調べた。その結果、対照群の第一次運動野ではGAP-43とSCG10の遺伝子の発現はともに、皮質の6層構造のうち5-6層で顕著であった。それに対し運動学習を行なった半球の第一次運動野ではGAP-43とSCG10の遺伝子の発現は5-6層だけでなく2-3層でも顕著であった。このことから第一次運動野の2-3層に存在する神経細胞は四肢を用いた運動学習にともなって軸索の伸長を含む構造的な変化を起こすと考えられる。2-3層に存在する神経細胞は主に皮質間結合を担っているため、四肢を用いた運動学習には第一次運動野に起始する皮質間結合の構造変化が関わっている可能性がある。

3 . 主な研究成果の発表 (論文発表)

K. Kawano : Ocular tracking: behavior and neurophysiology. *Current Opinion in Neurobiology*, 9, 467-473 (1999)

R. Osu, H. Gomi : Multi-joint muscle regulation mechanisms examined by measured human-arm stiffness and EMG signals. *J. Neurophysiol.*, 81, 1458-1468 (1999)

Y. Inoue, A. Takemura, K. Kawano, M. J. Mustari : Relation of the Pretectal Nucleus of the Optic Tract to Short-latency Ocular Following Responses in Monkeys. *Exp. Brain Res.*, 68, 169-180 (1999)

K. Suehiro, K. Miura, Y. Kodaka, Y. Inoue, A. Takemura, K. Kawano : Effects of smooth pursuit eye movement on ocular responses to sudden background motion in humans. *Neurosci. Res.*, 35, 329-338 (1999)

K. Kawano, Y. Inoue, A. Takemura, Y. Kodaka, F. A. Miles : The Role of MST Neurons During Ocular Tracking In 3D Space. *International Review of Neurobiology*, 44, 49-63 (2000)