

研究テーマ 脳による運動機能のメカニズムの解明

研究員	丹治 順	東北大学大学院医学系研究科	共同(委託)研究員
	虫明 元	東北大学大学院医学系研究科	共同(委託)研究員
	嶋 啓節	東北大学大学院医学系研究科	共同研究員
	落合哲治	東北大学大学院医学系研究科	派遣研究員
	星 英司	東北大学大学院医学系研究科	派遣(委託)研究員

1 フェーズ

(1) 研究の概要

随意運動発現のために脳がいかなる動作原理で活動するかを基礎的脳研究で解明しようとする。そのために、先端的な神経生理学的・神経組織学的及び神経薬理学的手法を駆使し、脳による運動の発現・調節メカニズムに関して、細胞レベルから個体レベルまでの幅広い研究を実施して、脳による随意運動制御の機構を明らかにした。

失われた運動機能を回復させる装置ないしは運動機能障害者のための機能補助装置・器具に高度の性能と利便性を実現させるためには、実際の生体において、脳がいかなるメカニズムで複雑精妙な運動を発現させているかを解明し、その原理を応用することが有効である。その究極的目的のために、基礎的な実験研究を行い、数多くの研究成果を得た。

(2) 研究の目標

脳における随意運動の発現制御機構に関して、それを明らかにするための実験的研究を行った。まず第一に、大脳による運動の選択機構を解明することを目標とした。第2の目標は、運動の時間的パターンの形成機構の解明であった。いずれも随意運動の制御において、最も重要な過程であり、それらの解明によって脳による運動機能のメカニズムの解明に大きく貢献することを目指した。

(3) 実施内容

東北大学医学部システム生理学教室において、実験研究を行った。霊長類(日本ザル)を使用することで、随意運動の実際の局面を設定し、運動のプログラミング、準備及び実行を行う際に、大脳の高次運動野及び前頭前野がいかなる制御を行うかを、脳細胞活動の記録・解析を行うことによって検索した。日本ザルを訓練して、眼球運動及び上肢の運動を精密に行わせ、コンピューターの管理下に神経生理学的実験を行った。他方、脳機能の非侵襲的イメージング手法である PET 法によるヒトの眼球運動順序制御の学習機能についても検討した。

まず第一に、随意的運動発現の実験モデルを設定し、随意的動作選択の過程を研究した。動作の選択という局面を考えてみよう。指示に従って、命ぜられるままに選択を行うときよりも、自己の決定に基づいて自ら選択をするときに、帯状皮質運動野は活

動が高まるのではなからうか。この推論が正しいかどうかを確かめるために、次のような実験をおこなった。この研究においては、随意的な動作選択の過程として、報酬の価値判断に基づいた運動の選択という過程を実験モデルとして取り上げている。それは次のような実験設定である。

日本ザルを訓練し、光信号を合図として、ハンドルを回す、あるいは押すのどちらかの動作をさせた。動作の選択はサル自身が行った。当初はあるひとつの動作（たとえばハンドルを回す）をすると正解で、それを繰り返しおこなうと一定量のジュースが与えられたが、そのうちにジュースの量を少しずつ減少させた。この段階になると、現在の動作を選択しつづけると報酬は減る一方となり、サルは自ら判断して、別の動作、ハンドルを押すという動作に切り替えると、元の一定量のジュースがもらえるように実験条件を設定した。このように行動しているサルの帯状皮質運動野から神経細胞活動を記録した。

特徴的な活動は、帯状皮質運動野の前方部分で顕著に観察された。報酬が減少して、次に別の動作を選択しようとしている、まさにその時に一致して活動を示したのである。通常報酬が一定量出ているときにはまったく活動変化を示さなかった。減少した報酬に特異的に反応する細胞は、報酬の減少だけではなく、つぎの動作を切り替えるということが活動変化の必要条件になっていた。さらに、要求される動作が切り替わったことを音の手がかり信号によって明示的に教えた場合には、細胞は反応を示さなかった。

現在行っている動作から別の動作に切り替えるときに特異的に活動する細胞活動は、4つのタイプに分類された。報酬が減少したときに、その減少した報酬の出現直後に数百ミリ秒反応するタイプの細胞（Aタイプ）があり、他方、切り替えるべき運動の開始に向かって、次第に活動を高めるタイプの細胞が見出された（Dタイプ）。時間的にそれらの中間に位置して、Aの後に続き、Dに至るまでの時間をつなぐ形で出現する、B、Cタイプの細胞も見つかったのである。これら4つのタイプの活動をリレー式につないでいくと、報酬減少という情報を受容してから、次の動作を選択するまでの過程を順次再現することができる。そのような細胞活動は、帯状皮質運動野の前方に特徴的であり、後方部には少数しか見られなかった。

このような細胞活動は、報酬の価値判断に基づく運動の選択に帯状皮質運動野の前方領域が関与することを示唆している。もしこの仮説が正しければ、その部位の機能を脱失させれば、運動の選択が正しく行われなくなるはずである。それを確かめるために次の実験を行った。サルが上記の課題を行っている際に、抑制性伝達物質 GABA のアゴニストであるムシモールを微量注入した。その結果、帯状皮質運動野前方部を機能脱落させると、課題を正しく行なえず、誤りが多くなり、ついには全く行なえなくなった。

特徴的な所見としては、報酬が減少しても動作を切り替えることをしなくなり、ほとんど報酬がなくなっても同一の動作をくりかえし行ったり、または逆に報酬が減ってもいないのに運動を切り替えてしまう誤りをしてしまうことが観察された。しかしその時に、音による指示を与えて、動作の切り替えを明示すると、正しく切り替えることができた。このような徴候は、帯状皮質運動野尾側部への注入では見られなかった。以上の実験結果から、帯状皮質運動野の前方部は報酬に関する情報に基づいた動作の随意的選

択過程に重要な働きをしていることがわかった。このような研究は、内的欲求と価値判断に依拠した、自発性の行動発現が脳のどのようなしくみによって行われるかという大きな疑問に対して、部分的にはあるが、具体的な解答を与えるものであり、脳による随意運動発現機構を知るいとぐちとなる。

次に、大脳皮質外側面において、運動前野の一部に眼球運動制御に関与する部位を発見した。運動前野は従来四肢の動作の制御を行なうものとされており、眼球運動への関与は明らかでなかった。この研究では、皮質内微小電流刺激法に夜運動誘発法と、制御された急速眼球運動に伴う細胞の活動を解析することにより、運動前野の内部に眼球運動制御に密接に関わっている領域を見出した。

第3に、ヒトを被験者とし、大脳による眼球運動の順序制御機構に関する実験研究を行った。そのため、PET装置によって、脳活動の機能的イメージングを行ったが、この研究は東北大学加齢医学研究所の機能画像研究グループとの共同研究により行った。複数の眼球運動の順序を記憶し、正しい順序で行う作業課題を設定し、その際の脳活動を解析した。大脳の内側に存在する補足視野の活動が、眼球運動の順序学習に関与することを証明した。

大脳前頭前野の機能は多岐にわたり、高次元の行動ないし運動制御を行っている。その活動の特性のひとつとして、どのような要求を満足し、どのような課題を遂行しようとしているかに特異的に依存して活動が変化することを、細胞レベルで調べる実験を行った。第一は眼前の視覚対象の形態を区別する課題、第二は位置を区別する課題を設定し、それぞれにおいて、前頭前野の細胞活動を解析した。

第4に、動作の順序制御の時間パターン制御に関する研究を実施した。日常生活において、ひとつの動作を単発的に行っても意味をなさず、複数の動作を順序良く行って目的を達する場合が多い。動作の正しい順序制御は生活の必須条件といえる。順序制御は一連の複合的な動作つまり連続動作における個々の要素の順序を定めるときにも必要であり、他方複数の動作をひとつずつ間隔をおいて行うときに、その順序を決めるときにも必要である。順序制御は視覚などの感覚情報に導かれて行われることもあるが、記憶した順序に従って行うことも多い。順序を一つでも間違えると、まったく予期しない結果になることから順序制御の大切さがわかるし、また動作の手順をあらかじめ決めるという操作は、行動全体の意味付けにもつながるきわめて高度な作業でもある。このような観点から、脳がどのようにして順序制御を行うかを研究した。

たとえ単一であっても、ある動作に関与する筋肉は多数に及ぶ。動作を正しく行うには、多数ある筋のなかで、どの筋とどの筋を収縮させ、どの筋を抑制するかを決め、それぞれに適合した活動変化を正確に司令する作業が前提となる。一次運動野の主要な働きは、行おうとする動作において必要な、複数筋の活動と抑制のパターンを出力することにある。他方、一次運動野は行うべき動作の直前において、運動の準備状態を形成することにも関与している。連続動作の遂行にあたっては、個々の動作自体の遂行を制御する出力のほかに、動作間のスムーズな移行に必要な筋活動を生ずるための出力と、

次々に行うべき運動の準備状態形成を連続的に行うための出力も必要である。したがって、連続動作遂行中の一次運動野の活動は複雑な時空間パターンを示す事が、実験的に検証された。

連続動作には、モグラ叩きやインベーダーゲームの例にみられるように、視覚情報に誘導されて行う場合と、使い慣れた電話番号をダイヤルするときのように、動作順序を記憶して行う場合がある。両者の制御については、視覚情報による逐次的誘導と記憶情報に依拠した順序制御という大きな差異がある。ひとつの可能性として、両者における運動前野と補足運動野との関与のしかたが違っていることが考えられる。そのような仮説の考えられる理由は、脳内の回路網をめぐる情報の流れの違いについての知見である。運動前野は頭頂連合野から物体の空間的情報や物体の動きについての視覚情報を豊富に受けている。それに対して補足運動野は視覚情報源からは遠く、むしろ大脳の内側に保存された情報を豊富に受ける位置にある。その仮説が正しいかどうかを調べるために、以下の実験を行った。

サルの前目に複数のタッチキーを据えて、二つの条件下で連続的キー押しを行わせた。条件Aではキーをひとつずつ明るく点灯し、3つのキーを次々に押させた。条件Bではキーの点灯順序をいったん記憶させ、その記憶にしたがって3つのキーを手順に押させた。運動前野の細胞活動を調べたところ、条件Aで活動の著明な例が多かった。それとは対照的に補足運動野の細胞では、Bの条件下で活動が著明となる例が多かった。この研究から、上記の仮説の正しいことが証明された。すなわち運動前野は連続動作の視覚性誘導に関して働くことが多く、補足運動野は記憶された情報に依拠した連続動作の発現に関して役割が大きいことが示されたことになる。

ヒトの補足運動野に病巣がある患者に見られる徴候の一つとして、連続動作の遂行障害が知られている。他方、健全なヒトが連続動作を行っているときに補足運動野の活動が高まるという観察は、ヒトの脳血流変化の測定によって報告されている。さらに、ヒトの大脳の経皮的磁気刺激法によって補足運動野付近を刺激すると、単一動作の遂行や反復は影響されないのに、複雑な順序でキー押しをすることは妨げられた。また、ヒトの補足眼野が傷害されると、記憶された順序での眼球運動が行えなくなるとされている。

連続動作を行うためには、実に多くの要素を制御する必要がある。第一に、運動自体の時空間パターンは単一動作とくらべて、飛躍的に複雑になる。第二に、左右の腕や体幹、場合によっては下肢を含んだ全身の協調動作が必要となる。第三に、眼球運動と上肢運動の協調が重要なポイントとなってくる。連続動作の際には、順序のほかに多くの制御因子が存在することを考慮することが大切である。

朝に起床してから、洗面するという場面を考えてみよう。洗面台へ歩いていき、タオルをとり、温水を注ぎ、石鹸を取り出し、顔を洗って拭く、という複数の動作を手順に行っている。このように、日常生活には順序を持った動作の連鎖が必要である。料理をつくるにも、ビールを飲むにしても、ひとつひとつの動作の順序が大切である。この意味での順序制御は、前項で扱った連続動作の制御とは別の制御を意味している。

行動の目的性を果たすには、複数動作の順序が決定的に重要である。ヒトの大脳前頭葉の内側が損傷されると、日常の動作を個別に行えても、異なる動作を順序良く行うの

に困難を生ずる場合がある。洗面台にたっても、何をどうするかを決めかねて、立ち往生するケースが実際にある。それは、個々の動作の時間的順序を制御する機構が脳にあることを示唆している。

時間的に独立性を持った一つ一つの動作を順序良く配列する制御を、脳はどのようにして行っているのだろうか。この謎を解く重要な手がかりが、補足運動野と前補足運動野の細胞活動解析によって得られた。その研究の概要を以下に説明する。

ハンドルに対して3種類の動作を、数秒の待機間隔をおいて行い、その順序を要求された通りに配列することを課題として行わせた。当初サルはハンドルを 押す 引く 回す、のいずれかの動作を、LEDの三色の信号と対応させて行った。運動開始は音信号を合図に行った。そのようにして三種の動作の順序を知らされた後で、次の段階ではその順序を記憶することが要求された。ある特定の順序による作業を6回繰り返すあいだに、その順序を記憶し、その後は視覚信号無しに、順序どおりに3種類の動作をおこなった。こうしてサルは6種類の動作順序のどれでも、次々と記憶して行えるようになった。このような時に、運動野の脳細胞の活動はどのようになっているだろうか。

まず一次運動野細胞の活動を解析すると、その大多数は、特定の動作の実行に伴って活動し、その活動の大きさは3種類の運動の順序によって変わることはなかった。つまり一次運動野細胞は特定の動作を指示していると解釈された。ところが、補足運動野細胞の中には、特定の順序で行った動作の時にだけ活動の見られるタイプの活動が目立った。すなわち、その活動には順序情報が反映されているのである。

さらに興味深いのは、特定の順序で3種の動作を行うべく待機しているときに、その待機期間中に、最初の動作開始に数秒先行して活動する細胞が補足運動野に見られたことである。この活動はこれから行うべき動作の順序をあらわすメモリー情報を表現している。ところがこのような細胞活動は、最初の動作開始時に停止してしまうので、その情報は別のカテゴリーの細胞に受け渡されると考えられる。それならば、次の段階では、どのような形で処理されていくのだろうか。

補足運動野には動作の実行に伴って一過性に活動する細胞の他に、個々の動作実行のインターバル(中間位での待機期間)において持続的に活動を続けるというタイプの細胞が多数存在する。このタイプの細胞が、動作 実行から の開始まで、あるいは から までといった特定の動作と次の動作を特異的に結び付ける、時間的なつなぎ役を考えると、これらの細胞活動の使われかたを推定することができる。そのような細胞活動の例を図5の模式図と、実際のデータで示す。この例では、ハンドル押しの動作が行われてからハンドル引き開始までのつなぎを必要とする期間に活動するので、この二つの動作を時間的に結び付けるつなぎ素子としての役割が期待される。

他方、以上の作業課題をおこなっているときに、前補足運動野の細胞活動はどのようなものだろうか。まず判明したことは、前述したような補足運動野の細胞活動と同タイプの活動が前補足運動野にも見られることである。したがって、これらの2つの領野には、複数運動の順序制御に関して、同様の使われかたをする細胞活動がかなり存在するといえる。

前補足運動野に特に多いタイプの細胞活動もいくつか見つかっている。それらのうち

の一つは、行う動作の種類に関係なく、3つのなかの何番目の動作を行うかを表現するものである。その実例を観察すると、例えば細胞Aは2番目、細胞Bは3番目の動作をこれから行うことを表現していることが判明した。

もう一つ別のタイプの細胞は、行うべき動作の順序がそれまでにおこなってきたものと入れ替わる時にだけ活動するもので、順序そのものには特異性を持たない。このタイプの活動は、次に行うべき順序を、新しいものに更新することに関与するものと解釈される。

このような細胞活動の出現は、複数運動の順序制御に、補足運動野と前補足運動野とともに密接に関与する実態を表している。そのいずれかに、脳細胞活動を抑制するムシモールを微量投与すると、順序制御が全くできなくなるという実験的証拠が見つかった。これらの所見は、大脳補足運動野と前補足運動野の機能的際を物語っている。

補足運動野が一次運動野に投射する際に、皮質間投射の興奮性接続の多くは、グルタミン酸を伝達物質としている。そのグルタミン酸による伝達は、どの程度 NMDA 受容体を介するであろうか。あるいは非 NMDA 受容体の関与の大きさはどの手度であろうか。この疑問に答えるために、多連ガラス管微小電極を用い、NMDA 受容体アンタゴニストを電気泳動法で微量投与する手法を用い、実験的研究を行った。

大脳半球外側の、運動前野の前方には、前頭眼野が存在する。左右両側の前頭眼野の相互作用と、急速眼球運動の制御様式を、皮質内微小電流刺激法で調べ、さらにそれを頭頂葉の眼球運動関連領域である LIP 領域と比較検討した。

他方、補足運動野への視床経由入力、どの程度大脳基底核由来か、あるいは小脳由来かを検索した。この目的のために組織学的手法を用いたが、多重蛍光標識法を適用した。まず生理学的に大脳基底核と小脳核をそれぞれ同定し、次に補足運動野の上肢支配領域も生理学的に同定した後に、3種類の標識物質を微量注入し、投射細胞の空間的配置を調べることにより、投射様式を検索した。

次に、視覚情報に依拠する動作選択における運動前野の役割を知るために、以下の実験研究を行った。

ヒトを含む霊長類の動作は極めて複雑多岐にわたる。特に上肢の動作においては、動作の対象物に向かって直接アクセスする必要性から、その空間的制御の複雑性が増すことになる。動作の実行時において、正確に対象に到達する動作実行時の制御機構にも精密なコントロールは要求される。しかしそれよりも興味深いのは、その実行以前に動作の企画をする過程である。

眼前にある物体をキャッチするべく、その物体に対して腕を伸ばし、手で捕らえる動作を考えてみよう。その動作を行おうとするときに、まずどの物体に対して、どちらの(右か左かの)腕を使って動作するかを決める必要がある。それらを決める時に、脳はそれらの決定に必要な情報を、知覚情報ないしは記憶情報から獲得し、次ぎにそれらの情報を組み合わせて、行うべき動作の情報に変換することを行う。動作の企画をする段階では、動作対象の空間的な位置と、動作に使用する体部位の情報が統合される必要がある(例えば、左方向のターゲットに向かって、右腕を使って動作するというように)。

動作のプラン形成に必要な上記の過程、すなわち要素的な情報の獲得と、複数の要素

的情報の統合は脳のどの部位で、どのように行われるであろうか。それらの過程は大脳の前頭前野、運動前野、一次運動野の細胞活動に、どのように反映されるであろうか。この疑問に答えるために、以下の実験研究を行い、興味深い発見があった。

実験モデルとして、4種類の動作を設定した。右腕で前方右のターゲットを捕捉する、左腕で右方のターゲットを捕捉する、右腕で左方のターゲットを捕捉する、左腕で左方のターゲットを捕捉する、のいずれかである。動作決定に必要な要素的情報は全て視覚情報として与えた。実験にはニホンザルを用いた。初期条件として、スタート点に手を置き、眼前のスクリーンに出現するスポットを固視して、指示を待つ状況を設定した。次に動作のターゲットあるいは動作に使うべき腕(右又は左)という2種類の要素的情報を、2段階の視覚信号によって与えた。スクリーン中央の固視点が青色に変化したときは を、緑色のときには を意味し、右・左の区別を示すために、色表示された固視点の右又は左に白色の正方形を、指示信号として提示した。2段階で継時的に与えた指示信号は0.5秒ずつで、その後それぞれ遅延期間を置き、数秒後に動作準備の警告信号を、さらにその1秒後に動作開始信号を与えた。

上記の課題を正確に遂行している際に、大脳皮質の多数の領域から細胞活動の記録・解析を行った。当初は前頭前野の細胞活動に着目し、その活動特性を調べた。指示信号に対する反応が注目されたが、前頭前野の細胞応答の多数は、指示信号がスクリーンの右又は左に出現したという、視覚的情報を反映するか、あるいは中央の信号の色または形態を反映するものであった。つまり前頭前野では、視覚情報の時間的連鎖をモニターすると解釈される活動を行っていたことになる。次いで、腹側の運動前野を探索したが、細胞活動の特性は前頭前野のそれに近似していた。

本研究において最も興味深かったのは背側の運動前野における細胞活動であった。第1の指示信号に対する細胞応答を調べたところ、それは単なる視覚応答ではなく、すでにターゲットはどちらかを表現するか、あるいは使うべき腕はどちら側かを表現していた。さらに、第2の指示信号に対する応答の半数は、 と の両者の情報を合わせて持っていることが判明した。すなわち、どちら側の腕を用いて、どのターゲットに向かって腕を伸ばすかを表現することが明らかとなった。

以上の実験結果は、動作を決定することに必要な空間的ターゲットと、用いるべき体部位の情報という、2種類の要素的情報が運動前野で統合され、動作の企画段階において、行うべき動作の情報として用意されている事を意味する。そのような特性を示す細胞活動は、前頭前野では少なく、また一次運動野では全く観察されなかった。大脳皮質内側の捕捉運動野にも、そのような活動は観察されなかった。

今回の研究によって、行うべき動作を決定し、企画するという機能を行うに際して、視覚系から得られた認知情報が、どのように獲得され、統合されて、動作情報に変換されるかという過程が、大脳前頭葉における多数の領域において、どのように進行するかという実態が、細胞活動の特性の変遷として具体的に解明されたといえよう。

(4) 結果

実験研究は極めて順調に進捗し、数多くの研究成果を得ることができた。研究成果

はいずれも研究論文としてまとめ、学会に発表した後に専門誌に欧文で発表した。大脳皮質の高次運動野である運動前野、補足運動野、前補足運動野及び帯状皮質運動野に関して、それぞれ運動制御に関していかなる働きをするかを具体的に明らかにした点で、国際的に高い評価を受けている。

以下に主要な研究結果をまとめる。

酬除法に基づく随意的動作選択において、帯状皮質運動野がなす役割を細胞活動から解明した。

半球の外側において、腹側運動前野の内部に眼球運動制御に関与する領域を発見した。

大脳の補足眼野が、眼球運動の順序学習に関与することをPET法で証明した。

複数の選択基準で動作選択を行う際の、前頭前野の役割を明らかにした。

複数の上肢運動野順序制御に際して、大脳の補足運動野及び前補足運動野の細胞がいかなる活動様式を示すかについて、詳細な動態を明らかにした。

補足運動野 一次運動野の皮質間投射において、グルタミン酸のNMDA受容体が特に重要な役割をはたし、それは動作企画に関与することを見出した。

前頭眼野の作動原理を皮質内微小電流刺激で探索する手法を開発した。

視床を経由する補足運動野の主要な入力は大脳基底核であること、他方前補足運動野の入力には小脳由来の者が強いことを組織学的に示した。

視覚情報に依拠する動作選択において、運動前野は動作に必要な情報の抽出と、異種情報の統合を行い、動作選択の企画に関与することを証明した。

発表論文リスト：

1. Shima K., and Tanji J.
Role for cingulate motor area cells in voluntary movement selection based on reward.
Science. 1998 ;282(5392):1335-1338.
2. Kawashima R, Tanji J, Okada K, Sugiura M, Sato K, Kinomura S, Inoue K, Ogawa A, and Fukuda H
Oculomotor sequence learning: a positron emission tomography study.
Exp Brain Res. 1998;122(1):1-8.
3. Fujii N, Mushiake, H. and Tanji, J.
An oculomotor representation area within the ventral premotor cortex.
Proc Natl Acad Sci U S A. 1998 ;95(20):12034-12037.
4. Hoshi E., Shima K., and Tanji, J.
Task-dependent selectivity of movement-related neuronal activity in the primate prefrontal cortex.
J Neurophysiol. 1998 Dec;80(6):3392-7.
5. Shima K., and Tanji, J.
Both supplementary and presupplementary motor areas are crucial for the

- temporal organization of multiple movements.
J Neurophysiol. 1998 Dec;80(6):3247-60.
6. Shima K, and Tanji, J.
Involvement of NMDA and non-NMDA receptors in the neuronal responses of the primary motor cortex to input from the supplementary motor area and somatosensory cortex: studies of task-performing monkeys.
Jpn J Physiol. 1998 48(4):275-90.
 7. Fujii N., Mushiake, H. and Tanji, J.
Intracortical microstimulation of bilateral frontal eye field.
J Neurophysiol. 1998 Apr;79(4):2240-4.
 8. Mushiake H, Fujii N, Tanji J
Microstimulation of the lateral wall of the intraparietal sulcus compared with the frontal eye field during oculomotor tasks.
J. Neurophysiol. 81:1443-1448, 1999
 9. Sakai ST, Inase M, Tanji J
Pallidal and cerebellar inputs to thalamocortical neurons projecting to the supplementary motor area in *Macaca fuscata*: a triple-labeling light microscopic study.
Anat. Embryol. 199: 9-19, 1999
 10. Kiyoshi Kurata and Eiji Hoshi
Reacquisition deficits in prism adaptation after muscimol microinjection into the ventral premotor cortex of monkeys.
J. Neurophysiol. 81: 1927-1938, 1999
 11. 丹治 順
脳と運動 共立出版、 1999年
 12. Tanji J.
How do neurons in the supplementary and presupplementary motor areas process information for the performance of multiple movements in a correct temporal order?
Abstr. Fifth Intern. Brain Res. Org. World Congr. Neurosci. 14,1999.
 13. Shima K, Wang, Y., and Tanji J.
Spatial distribution of cingulate cortical projection neurons to the primary motor cortex, the supplementary motor area, and the presupplementary motor area.
Abstr, 29th Soc. Neurosci. 380, 1999
 14. Hoshi, E., Shima K., and Tanji J
How do prefrontal neurons participate in selecting a motor target in accordance with two behavioral rules? Abstr, 29th Soc. Neurosci. 1139, 1999
 15. Mushiake H., Saito, N., Sakamoto K., Ochiai, T., Sato Y., Inoue, T., Shimizu, H., Yoshimoto, T. and Tanji J.
Activation of human motor-related cortical areas during a path-finding task: a

functional magnetic resonance imaging study.

Abstr, 29th Soc. Neurosci. 1409, 1999

16. 虫明 元、丹治 順

大脳による行動と運動の認知的制御、実験医学 17巻 16号 1999 .

17. Shima K, Tanji J.

Neuronal activity in the supplementary and presupplementary motor areas for temporal organization of multiple movements.

J Neurophysiol. 84: 2148-2160, 2000

18. Hoshi E, Tanji J.

Integration of target and body-part information in the premotor cortex when planning action.

Nature. 408(6811):466-470, 2000.

19. Hoshi E. Shima K. and Tanji J.

Neuronal activity in the primate prefrontal cortex in the process of motor selection based on two behavioral rules.

J. Neurophysiol. 83: 2355-2373, 2000

20. Fujii N. Mushiake H. and Tanji J

Rostrocaudal distinction of the dorsal premotor area based on oculomotor involvement.

J. Neurophysiol. 83: 1764-1769, 2000

2 フェーズ

(1) 研究の概要

運動機能を有する高度な福祉機器開発の基礎として、脳による随意運動発現のメカニズムを解明する事は重要である。そのために、生物学的実験によって脳の動作原理を探索し、大脳前頭葉の種々の領域が運動発現の具体的要素に如何に関与するかを明らかにした。14年度は特に運動の空間的制御と時間的制御に必要な情報変換の機構を中心課題とした。脳による随意運動制御の機構の解明に貢献する、数多くの研究成果を得た。

(2) 研究の目標

脳における随意運動の時間的および空間的パターンの形成機構を、基礎的実験研究で明らかにすることを目標とした。このフェーズでは大脳の運動前野機能を、補足運動野等と対比しながら詳細に理解することを目指した。特に視覚情報によって誘導される運動の目標および軌跡が、いかなる過程で企画され、実行されるかに関する実験研究を開始した。さらに、行動全体の中で認知的に運動制御を行っている高次中枢とみなされる前頭前野の機能についても、その実態を明らかにすることを目標とした。

(3) 実施内容

東北大学医学部システム生理学教室において、実験研究を行った。霊長類(日本ザル)を訓練して、視覚情報に依拠した運動の制御を行わせた。その際、ビデオ撮影・投影システムを使用して運動の空間的誘導を行い、また逆転映像を活用して視覚空間に人工的操作を加えた。そのような条件下における運動の制御に際して、大脳皮質の運動前野がいかなる働きをするかを解明するために、単一細胞活動を精密に記録解析し、視覚空間座標から身体座標への変換過程を研究した。この研究においては落合哲治が中心となり、丹治、虫明、嶋の3名の研究協力によって実験研究を遂行したが、さらにポストドク研究員の星、大学院生の澤村野研究協力を得た。上肢運動の空間的パターン形成における運動前野の機能が明らかにされつつある。

行動選択における前頭前野の役割を理解するために、ニホンザルを訓練し、複数のルールにしたがって行動することを行わせた。行動実行中のサルの外側前頭前野から細胞活動を記録・解析し、高時間解像度で行動制御の実態を検索した。

運動の空間的パターン制御に関する実験研究を行った。日本ザルを訓練して、視覚情報に依拠した運動の制御を行わせた。その際、ビデオ撮影・投影システムを使用して運動の空間的誘導を行い、また逆転映像を活用して視覚空間に人工的操作を加えた。そのような条件下における運動の制御に際して、大脳皮質の運動前野がいかなる働きをするかを解明するために、単一細胞活動を精密に記録解析し、視覚空間座標から身体座標への変換過程を研究した。この研究においては落合哲治が中心となり、丹治、虫明、嶋の3名の研究協力によって実験研究を遂行したが、さらにポストドク研究生の星英司の研究協力を得た。さらに、上肢運動の空間的パターン形成における背側運動前野と腹側運動前野の機能の差異を検索した。

大脳半球の帯状皮質運動野が、他の大脳領野である一次運動野、補足運動野及び前補足運動野に、どのように皮質間入力を送るかについて、投射細胞多重標識法を用いた詳細な分析を行った。この研究は運動野の皮質間入力源に関する基礎的な研究で、以後の研究進展の前提となる知見を提供するものである。そのためにコンピュータ制御による細胞の空間分布解析装置を駆使し、精密に三次元的解析を行った。

大脳補足眼野は最近発見された眼球運動野皮質中枢である。補足眼野の特性を知る一端として、複数の急速眼球運動の順序制御における役割を研究した。ニホンザルを対象とし、まず固視点から他方向へ急速眼球運動を行う課題を訓練した。次に順序制御を行わせ、その際の補足眼野の細胞活動を記録解析した。

視覚制御行動中の大脳皮質の細胞活動が有する基本的特性を計算論的立場から明らかにする目的で、前頭前野、補足運動野及び前補足運動野の細胞活動を時系列的に数理統計的手法を用いて解析し、各領野における時間的特性を比較検討した。

抽象的な概念のひとつである数というものが、どのように脳の内部で形成されるかを知るために、以下の研究を行った。実験モデルとして、サルに数を数えさせる実験系を採用し、そのときに脳細胞の活動を詳しく調べた。

サルに与えた課題は、2種類の動作のどちらかを選択することであり、その選択基準は、あるひとつの動作を5回繰り返し行うということであった。すなわち一定の動作を5回行ったあとで、もうひとつの動作を選択することを要求した。動作変更を行うための情報源は他になく、自己の動作回数を数える以外には要求どおりの動作選択を行うことはできなかった。そのような要求を満たすことが可能であることをサルの行動データで確認した。

そのような行動課題を行っているサルの大脳連合野から細胞活動を記録解析した。その結果、大脳頭頂葉の5野において、動作回数を表現する細胞活動が多数見つかった。それらの活動は、特定の動作回数を反映していることが証明された。すなわち数の表現そのものが、細胞活動として発見されたことになる。

大脳のほかの領域では、そのような細胞活動は少なかった。たとえば前頭前野では、数を表現するのではなく、別の動作を選択する際に著明な活動を示す例が多かった。

さらに、大脳の5野に抑制物質であるムシモールを微量注入して一過性に機能を脱落させ、その効果を調べた。5野の機能脱落によって、上記の課題遂行が障害されることが判明した。したがって、動作回数を基にした動作選択には、5野の機能が不可欠であることが明らかとなった。

(4) 結果

フェーズにおいても実験研究は極めて順調に進捗し、数多くの研究成果を得ることができた。大脳皮質の高次運動野である運動前野、補足運動野、前補足運動野のみならず、補足眼野及び帯状皮質運動野に関して、それぞれの働きを明らかにした。さらに、認知的行動制御の中枢である前頭前野についても、その機能の動態の解明が進んだ。研究成果はいずれも研究論文としてまとめ、国際的に定評のある専門誌に欧文で発表した。主要な研究結果は以下のとおりである。

行動選択において、前頭前野には複数のルールを表現する細胞活動があることを発見し、さらにルール表現から行動選択に至る過程における細胞活動の動態を明らかにした。

運動の空間的誘導と制御における運動前野の機能に関する実験研究を行った結果、目標に向かって腕を移動させ目標を捕らえる運動の遂行中において、腕の視覚的イメージが運動前野細胞活動に表現されている実態を明らかにした。

帯状皮質運動野の吻側及び尾側部から、一次運動野、補足運動野、前補足運動野へ投射する細胞がどのように空間分布するかを詳細に明らかにした。

大脳補足眼野は急速眼球運動の方向制御に対する関与は副次的であり、むしろ複数の眼球運動の順序制御に密接に関与することがわかった。

大脳前頭前野における細胞の発火活動の時系列的特性は補足運動野ないしは前補足運動野とは異なることを数理的に表現し、その機能的意義に関する仮説を提唱するに至った。

大脳連合野の中の5野において、動作回数をカウントすることに対応する数を表現する活動が、細胞活動に存在することを発見した。

発表論文リスト：

1. Tanji J. and Hoshi, E.
Behavioral planning in the prefrontal cortex.
Current Opin. Neurobiol. 11: 164-170, 2001
2. 星 英司、丹治 順
行動選択と前頭葉。
Brain Medical 13巻 1号 2001年
3. Tanji J
Sequential Organization of Multiple Movements: Involvement of Cortical Motor Areas.
Annu. Rev. Neurosci. 24: 631-651, 2001
4. 落合 哲治、虫明 元、丹治 順
手の視覚像移動課題遂行時のサル背側運動前野の細胞活動。
第24回日本神経科学会抄録集. PE1-132, 2001
5. Wang, Y., Shima, K., Sawamura, H. and Tanji J.
Spatial distribution of cingulate cells projecting to the primary, supplementary, and pre-supplementary motor areas: a retrograde multiple labeling study in the macaque monkey.
Neurosci. Res. 39: 39-49, 2001
6. 丹治 順
脳の高次機能。
朝倉書店 (東京) 2001年刊行
7. Ochiai, T., Mushiake, H., and Tanji J.

- Effects of image motion in the dorsal premotor cortex during planning of an arm movement.
J. Neurophysiol. 88: 2167-2171, 2002
8. 松坂 義哉、 丹治 順
意図的運動と非意図的運動の神経機構。
Clinical Neuroscience 20巻 11号 2002年
9. Mushiake, H., Saito, N., Sakamoto, Y., Sato, Y., Tanji, J.
Visually based path-planning by Japanese monkeys.
Brain Res Cogn Brain Res. 11:165-169 (2001)
10. Wang, Y., Shima, K., Sawamura H., Tanji, J.
Spatial distribution of cingulate cells projecting to the primary, supplementary, and pre-supplementary motor areas : a retrograde multiple labeling study in the macaque monkey.
Neuroscience Research. 39:39-49 (2001)
11. Shinomoto S., Shima, K., and Tanji, J.
New classification scheme of cortical sites with the neuronal spiking characteristics.
Neural Netw. 15: 1165-1169, (2002)
12. Isoda, M., and Tanji, J.
Cellular activity in the supplementary eye field during sequential performance of multiple saccades.
J. Neurophysiol. 88: 3541-3545, (2002)
13. Tanji, J., Shima, K., Matsuzaka, Y.
Reward-based planning of motor selection in the rostral cingulate motor area. Adv Exp Med Biol. 508:417-423. (2002)
14. Wang, Y., Shima, K., Isoda, M., Sawamura, H., Tanji, J.
Spatial distribution and density of prefrontal cortical cells projecting to three sectors of the premotor cortex.
Neuroreport. 13:1341-1344. (2002)
15. Sakai, ST., Inase, M., Tanji, J.
The relationship between MI and SMA afferents and cerebellar and pallidal efferents in the macaque monkey.
Somatosens Mot Res. 19:139-148. (2002)
16. Fujii, N., Mushiake, H., Tanji, J.
Distribution of Eye- and Arm-Movement-Related Neuronal Activity in the SEF and in the SMA and Pre-SMA of Monkeys.
J Neurophysiol. 87:2158-2166. (2002)
17. Sawamura, H., Shima, K., Tanji, J.
Numerical representation for action in the parietal cortex of the monkey.

Nature. 415:918-922. (2002)

18. Hoshi, E., Tanji, J.

Contrasting neuronal activity in the dorsal and ventral premotor areas during preparation to reach.

J Neurophysiol. 87:1123-1128. (2002)

3 フェーズ の取組み予定

上記のように研究は多大な成果を挙げたといえよう。大脳皮質の補足運動野、運動前野のみならず多くの高次運動野の機能に関する新しい知見を基礎にして、研究をさらに発展させる見込みがある。今後は空間運動制御における脳内の座標情報変換のみならず、行動の認知的制御の観点から動作の企画や選択の脳内機構について実験研究を実施する予定である。

さらに、フェーズⅠ、Ⅱで得られた知見を発展させるために、ヒトの脳活動の毛脳的研究を進めることが展望される。このために、脳活動の描画法である機能的 MRI 法を駆使して、正常及び運動障害を有する被験者の脳活動を記録解析するプロジェクトを進めることが有望な研究方向である。