

「運動前野・一次運動野における運動指令の座標系に見られる階層性について：空間座標から筋肉座標へ」

科学技術振興事業団 東京医科歯科大学・大学院・システム神経機能

筧 慎治

リポーター（五十音順）

北海道大学大学院 理学研究科数学専攻

玉井信也

慶應義塾大学大学院理工学研究科・基礎理工学専修生体医工学専攻

正本和人

東京大学医科学研究所 脳神経発生・分化

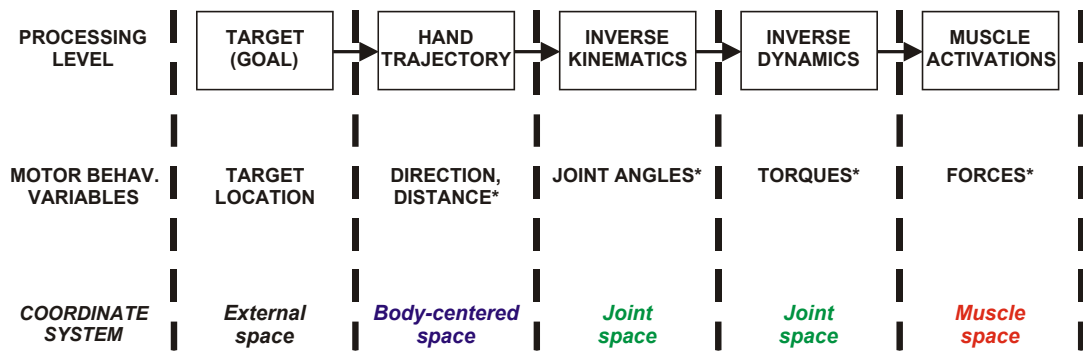
道川貴章

（銅谷先生） 午後のセッションに入っていきたいと思います。午前は理論・モデルとしてこういうものが成り立つのではないかというお話でしたが、午後は実験的な知見を中心に、脳の中での情報表現あるいは情報変換がどのように行われているかということに関して、筧先生にお話をして頂きたいと思います。筧先生は現在科学技術振興事業団 CREST の研究員で、東京医科歯科大学の篠田先生の研究室にいらっしゃいます。その前は、Journal of Neurophysiology のチーフエディタである Peter Strick 教授の研究室に在籍され、腕の動きや方向が脳の中でどのように表現されているかということをつぶさに研究されました。その結果については、グループミーティングの時に Science の論文 (Kakei et al., Science, 285, pp. 2136-2139) をご覧になったと思います。今日はその辺りを中心に、最新の話なども交えてお話をしていただけるのではないかと思います。ではよろしくお願ひします。

1. イントロダクション

今日のテーマは、目標到達運動において1次運動野と腹側運動前野ではどのようなニューロン活動が見られるか、そしてそのニューロン活動はどのように解釈できるかについてです。目標到達運動は、空間内の目標の座標が決まるとそれに対し手を伸ばすための筋肉の活動パターンが決まるというように、本質的に座標変換を伴う運動です。脳の中で、この外部空間における目標位置がどのように筋肉の活動パターンに変換されているのかについては、100年以上前から関心がもたれ、多くの先行研究がなされてきました。しかし残念ながら、現時点でも脳の機能と形態に基づく包括的な理解からはほど遠い状況です。図1は、AlexanderとCrutcherらがまとめたロボットの目標到達運動における座標変換の模式図です。それに人間の到達運動を当てはめるとこうなるということを示しています。しかし彼らの実験では、このようなスキームは生体の目標到達運動では否定的であることが

図 1



* (and time variables)

Alexander and Crutcher (1990)

示されています。では、この問題を解明する上で何がどのように難しいのでしょうか？

2. 一次運動野における運動のコーディングに関する従来の研究

(1) 内部座標系仮説

目標到達運動では、1次運動野が最終出力であり最も重要な構造の一つと考えられています。この1次運動野のニューロンが運動をどのようにコードしているかということを知る試みは、Evars先生の30年以上前の実験までさかのぼります。Evarsは世界で初めてサルをトレーニングし、課題実行中のサルから1次運動野のニューロン活動の記録に成功しました。課題として、Evarsは手首の単関節の「伸展 屈曲」という1自由度の運動を選びました。この「伸展 屈曲」を行う際に、運動の方向と無関係に負荷を調節できるようになっていて、その結果、運動の方向と力の方向が分離できるようになっていました(図2)。この実験の結果、大部分の1次運動野のニューロンが、運動の方向ではなく、力の方向に強く相関した活動を示すことがわかりました。このことから、Evarsは1次運動野の出力ニューロンが関節のトルクや筋肉活動のような内部座標系で運動をコードしていると結論しました。

(2) 外部座標系仮説

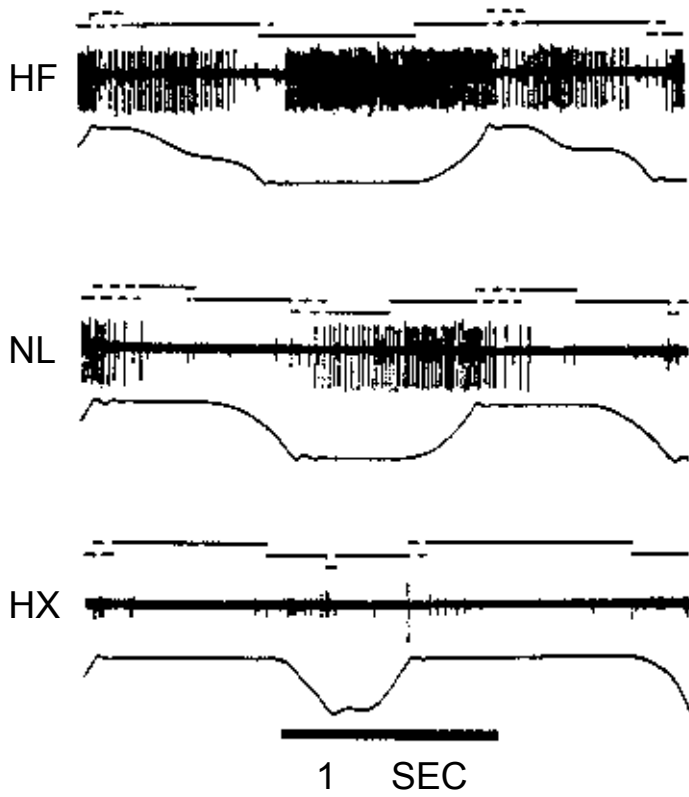
ところが1980年代に入り、Georgopoulosらがこれとは全く異なる主張を展開しました。Georgopoulosらも、Evarsと同様にサルを慢性的に訓練して課題実行中のサルからニューロン活動を記録しました。彼らは、課題として腕全体を使った多関節の運動で、かつ2次元-多自由度の運動を選びました。この実験の主張は大きく分けて二つありました。一つは、単一ニューロンの活動が運動の方向に比較的広範囲にチューニングし、いわゆる cosine tuningをしていることです(図3上)。もう一つは、このような cosine tuning をしている多数のニューロン活動を重ね合わせると、外部空間での運動の方向を極めてよく再現していると思われる population vector が構成されることです(図3下)。これらのことから、Georgopoulosらは1次運動野のニューロンは、集団として外部座標系で運動の方向をコードしていると結論しました。この結論は、Evarsの内部座標系で運動をコードしているという考え方と理論的にも根本的に異なり、両者のグループ間で1980年代、1990年代を通じて決着のつかない論争が続きました。

3. Kakeiらの研究

(1) 座標系の分離と課題の設定

私たちのグループは、運動野での運動指令のコードについて、どちらの主張が正しいのかを決めようという目標のもとに実験を始めました。そこでこれまでの実験を詳細に検討してみると、座標系の分離が不十分であることに気がつきました。つまり、異なる座標系をどのようにして明瞭に分離するかが最大の問題でした。しかし当然のことながら、これ

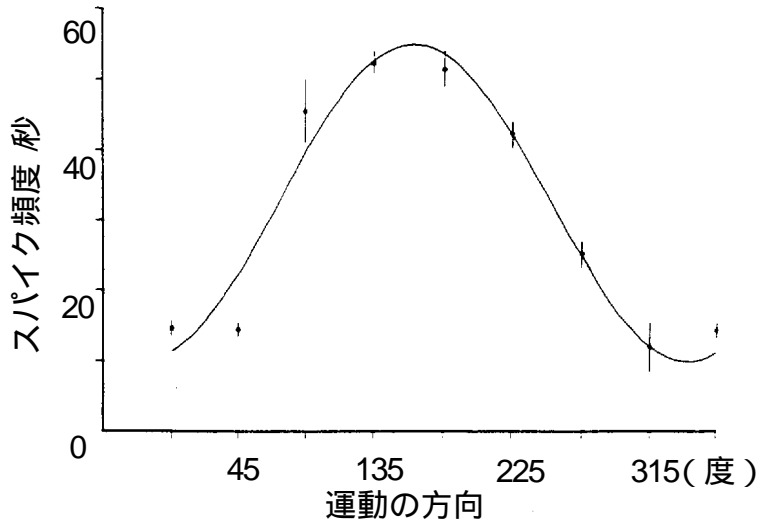
図 2 < Evarts の実験 >



Evarts (1968)

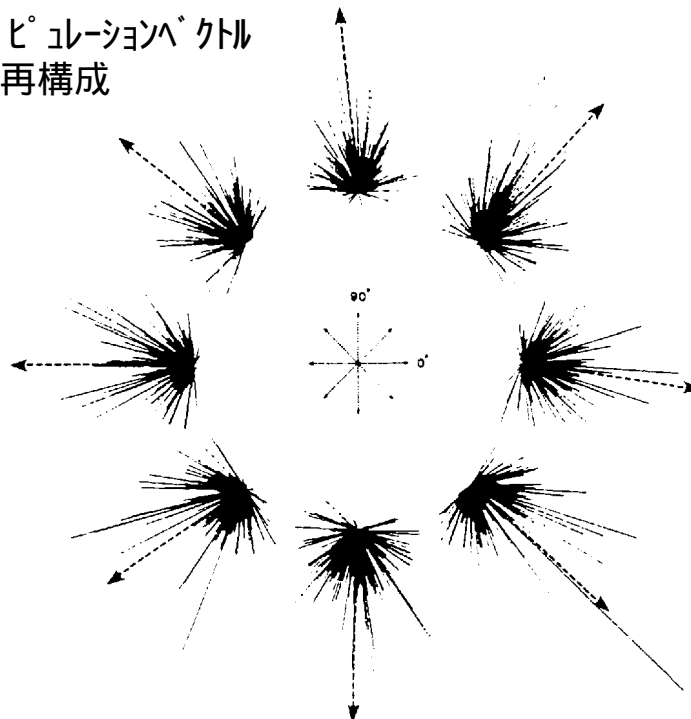
図 3 < Georgopoulos の実験 >

一次運動野ニューロンの cosine tuning



(Georgopoulos et al. 1982)

ポピュレーションベクトル
の再構成



(Georgopoulos et al. 1983)

が容易なことではありませんでした。ここで座標系は、何と一緒に動くかということのみに注目します。例えば人間のからだであれば、頭の座標系は頭と一緒に動き、腕の座標系は腕と一緒に動くという具合です。外部座標系は、からだの運動とは全く独立で外部空間内に静止していると考えます。

私たちがデザインした課題では、Everts 同様、アカゲザルに手首の単関節運動を行わせました(図4上)。ただし1自由度の運動ではなく、「伸展 屈曲」にそれと垂直方向の、もう1自由度を加えた、2次元の手首の運動を選びました。具体的には、各トライアルで、周辺8個のターゲットの1つに中心から運動を行わせます(図4下)。この課題の最大の特徴は、この様な運動を、前腕の異なる3つの姿勢で行わせるという点にあります(図4下)。これによって、外部座標系での運動の方向と関節座標系での運動の方向が分離できます。例えば、回内位(Prone)では、関節の伸展は上向きの運動ですが、前腕を180度回転させた回外位(Supine)では、同じ伸展が下向きの運動になります。

実際の課題の進行を説明しますと、まずサルの前にあるCRT中央にターゲットが現れます(図4上)。ここでサルはマニピュラタムを操作して、それに連動したカーソルをターゲット内に移動させ、次の指示を待ちます。しばらくすると周辺のターゲットのうち1つだけが点灯し、これが次の運動の目標であることをサルに予告します。しかしこの時点ではまだ運動してはならず、それから1-3秒後に中央のターゲットが消えることを「GO」の合図として、サルは速やかに(< 200 msec)、カーソルを予告されたターゲット内に移動しなくてはなりません。これが制限時間内に成功すると報酬としてジュースが与えられるという設定になっています。

(2) 筋肉の活動

このような課題を十分にトレーニングした後、まず最初に課題実行中の筋電図の解析を始めました。前腕のすべての筋肉と上腕のすべての筋肉、および体表面から記録電極を刺入出来るほとんどの肩筋の、合計27個の筋肉から筋電図を記録しました。驚くことに前腕の7個の筋肉だけにしか課題に関連した活動が見られませんでした。

Q 上腕のほうも見られたんですか？

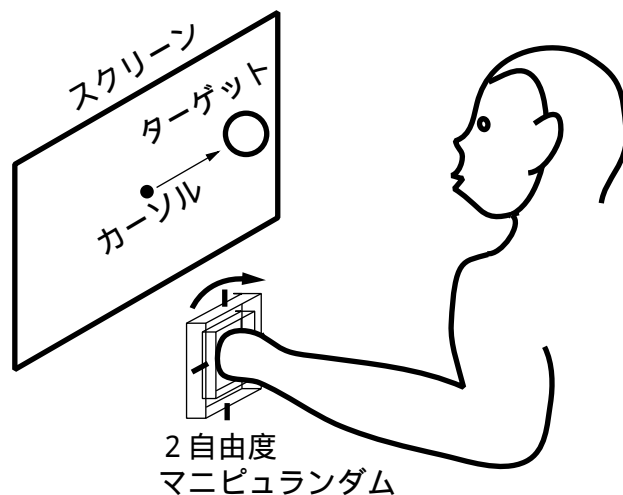
A 上腕も記録しました。

Q それで活動はなかったのですか？

A 課題実行中に上腕の筋肉は沈黙していて、バックグラウンド的な活動しかなく、運動の

図 4

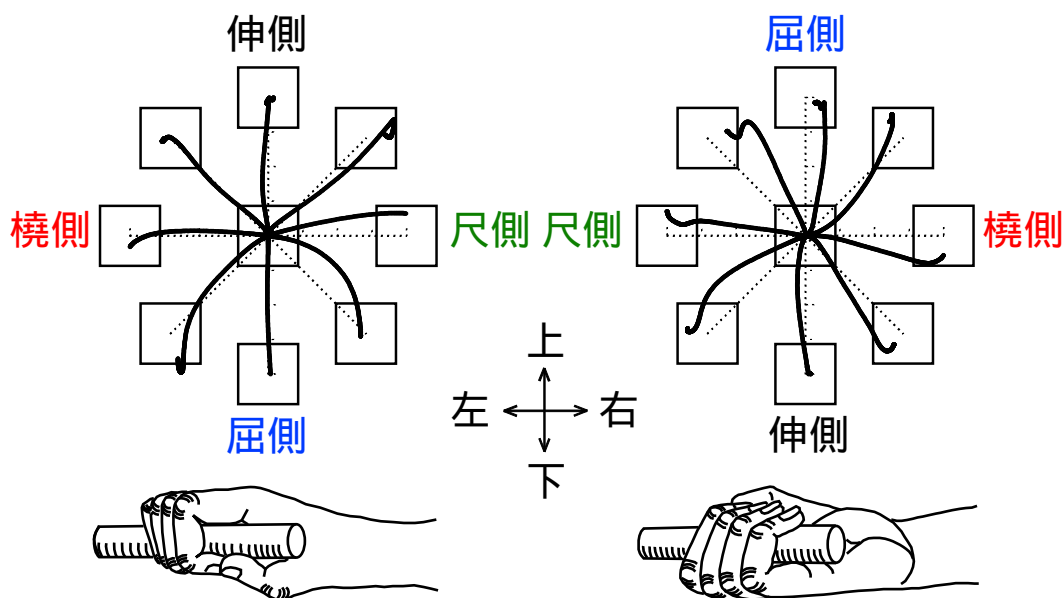
< 実験のイメージ >



< 手首の回転による外部座標系と関節座標系の分離 >

< 回内位 >

< 回外位 >



(Kakei et al. 1999より改変)

開始時点にロックしたような活動はなかったという意味で、課題に関連した活動はなかったと申しました。

Q 手首は支えているのですか？

A はい。実際には、手首の少し手前までが arm rest によって支えられていて、手首から先が自由に動けるようになっています。

これが課題に関連した活動を示した ECRB という筋肉の筋電図です(図5)。回内位(Prone)、回外位(Supine)のそれぞれについて8方向への運動に伴う筋電図を示しています。それぞれ10回の試行の加算平均をとっています。縦の点線が運動の開始時です。ECRBの運動開始時点前後のいわゆる agonist burst は、回内位から回外位への姿勢の変化に伴って、ピークの方が回転していることがわかります。この変化を分析するためには、ピークの方を定量的にきちんと決めなければなりません。そのためにも、この筋電図が運動の方向に関するどのような関数になっているか(tuning curve)を分析しました。加算平均をとった中間位での筋活動(筋電図)の、運動開始時点の前後25msecの筋活動を運動の方向に対してプロットしてみると(図6)、相関係数の自乗(R^2)の値(0.96)を見ていただければわかるように、コサイン関数で非常によく近似(fitting)できることがわかります。したがってこの結果から、コサイン関数がピークになる方向を筋活動がピークとなる方向とみなすことができ、それを筋活動の Preferred Direction (PD:最適方向)と決めるわけです。

Q 筋肉の活動は筋電図のどの部分をプロットしているのですか？

A 運動開始時"25msecのタイムウィンドウの面積を測っています。

Q コサインカーブでフィットできるという意味は、筋肉の段階で成分分解がおきている考えればよいのでしょうか？

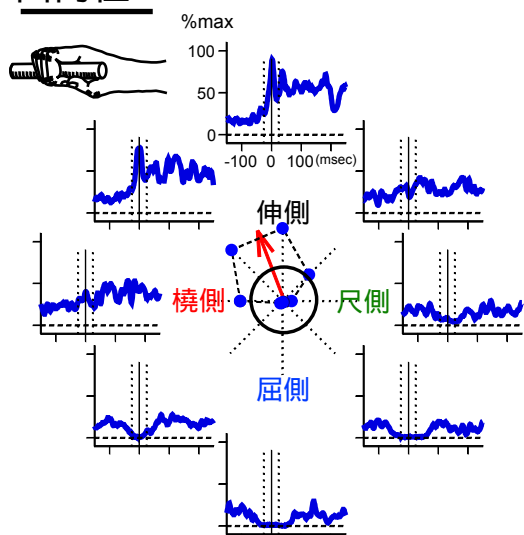
A この図は周波数ドメインの現象とは関係なく、運動の方向に関する筋の活動の変化が単峰性であり、それがコサイン関数に極めて近い事を示しています。後で出てきますが、中枢のニューロン活動がすでに同様のコサイン関数のチューニングを持っています。コサイン関数同士は足したり引いたりしてもコサイン関数なので、この筋電図のコサイン関数の起源は中枢のニューロン活動のコサイン関数に直接由来すると考えています。

前腕を時計回りに回内位から回外位へと180度回転させた場合、筋肉のPDも同じように時計回りに回転していきませんが、この ECRB という筋肉(手首関節の主動筋の一つで伸筋)で

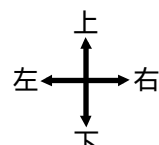
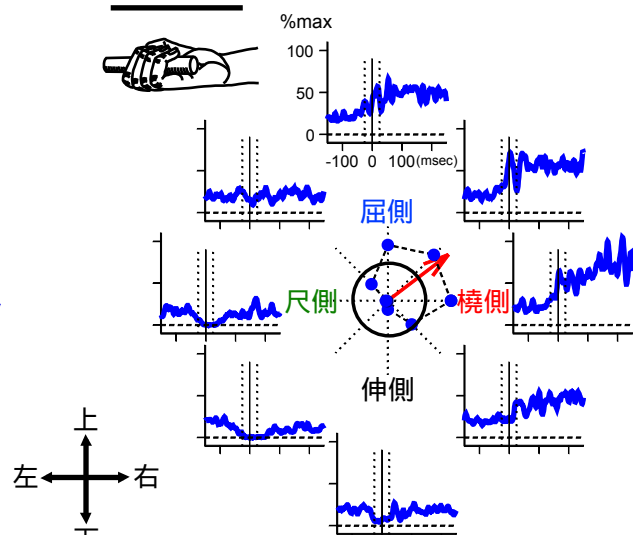
図 5

< 前腕の回転による筋活動のピークの回転 >

回内位



回外位



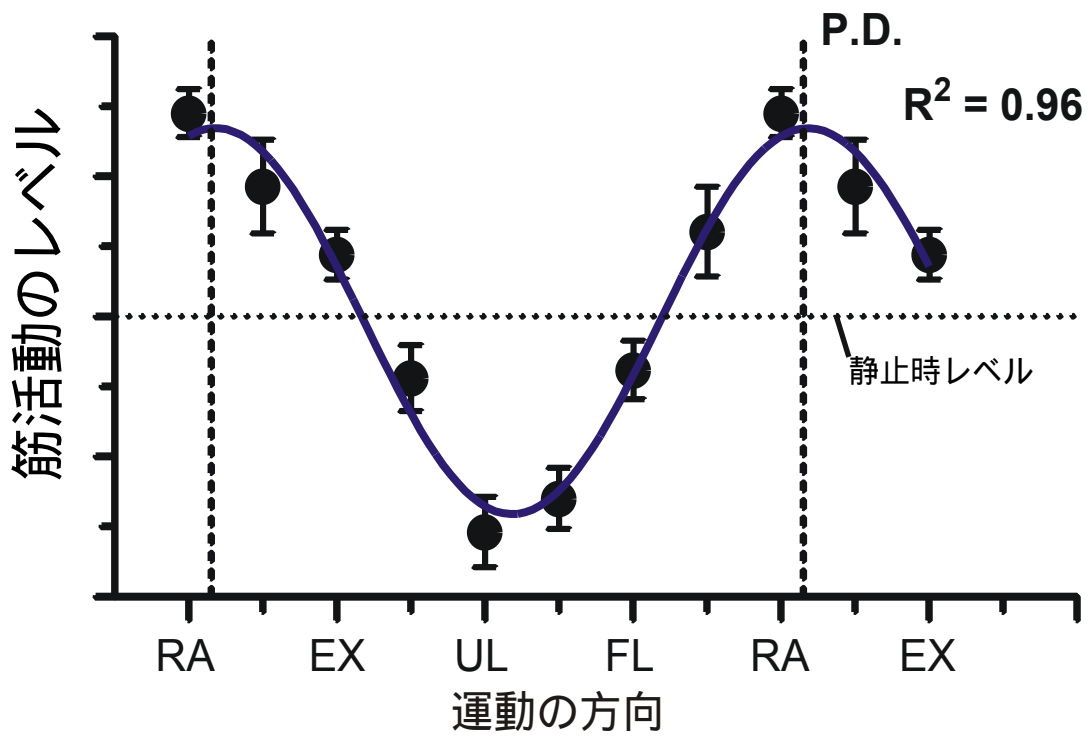
(Kakei, Hoffmann and Strick 1998)

図 6

< Cosine Tuned EMG >

筋肉： ECRB
姿勢： 中間位

Time window
-25 -- +25msec



(Kakei, Hoffmann and Strick 1997)

は、約 90 度弱しか回転していないことがわかりました。実はこの現象は ECRB だけではなく、課題に関連した活動を示した 7 個の筋肉すべてがこのような中途半端な PD のシフトを示しました。更に、回内位、中間位、回外位のそれぞれの姿勢で 7 個の筋肉の PD の相互関係は、ごくわずかしか変化していないこともわかりました（図 7 中、この図では 3 個の主要な筋についてのみ表示）。このことは、これらの異なる筋肉の活動が、驚くことに同じ座標系にのっていることを示唆するわけです。実際、それぞれの筋肉について回内位から中間位、さらに回外位へと姿勢を変えたときの PD の相対的な回転量をプロットすると（図 7 下）これらの筋活動の座標系が外部座標系と手首の関節座標系から明瞭に区別されることがわかりました（図 7 下）。したがって、この実験系では 3 つの姿勢で課題を行わせて、それぞれに PD を計算してその回転量を測るという簡単な操作によって外部座標系、関節座標系、そして筋肉座標系の判別ができることが明らかです。この様な座標系の分離はこれ以前の実験では果たせなかったことでした。そこで、これを 1 次運動野のニューロン活動の座標系の同定に応用しました。

Q 筋活動の PD が手首の回転とともに変化していくということですが、その変化と筋肉自体の幾何学的構造の変化による筋の機械的な作用の方向の変化が一致するかどうかというのは見られたんですか？

A 見ました。不思議な事に多くの場合それは一致しません。筋肉の機械的な作用の方向も手首といっしょに回転しますが、その回転量は筋肉によってかなりばらついて、筋電図の PD のように全体で揃う傾向が全くありませんでした。私の推測では、筋電図の PD の回転が揃っているのは、中枢での主動筋の選択(agonist selection)の過程を反映しているのではないかと考えています。一つの解釈としては、脳が作る運動指令は、個々の筋肉の機械的な張力の方向を全て考慮して最適化しているのではなくて、方向の自由度に関して拘束条件を課して自由度を下げ、その代わりに活動の強さ（ゲイン）の自由度を調節するという部分的な最適化で個々の状況に対応しているという可能性もあります。

（ 3 ）一次運動野のニューロンの活動

これ（図 8 上）が一次運動野から記録されたニューロンの一つの例です。回内位と回外位の二つの姿勢についての 8 方向の運動に伴うニューロン活動のラスタ表示です。真中が運動の開始時で、その前後 500msec について、それぞれ 5 回の試行のデータを示しています。このニューロンは運動の開始時の約 100msec 前から発火頻度が上昇しています（これを活動の開始と見なす）。手首を回内位から回外位へと時計回りに回転するにつれて、このニューロン活動のピークの方向が、同じ時計回りに回転していることがわかります。運動

図 7

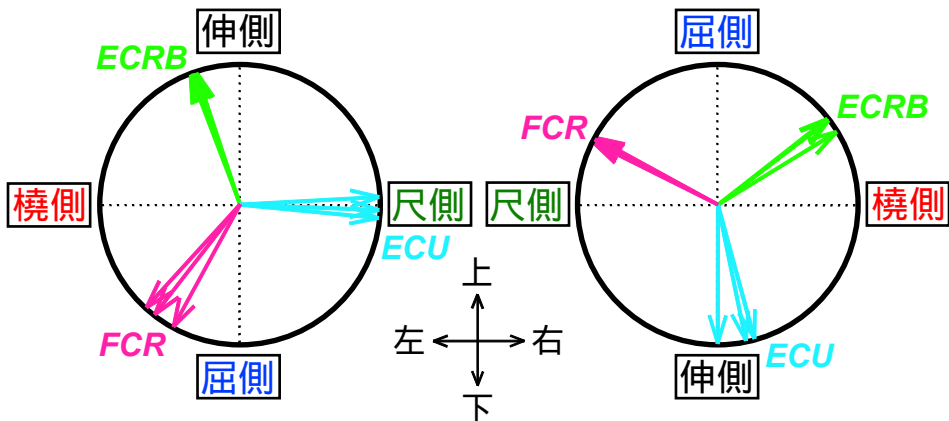
回内位



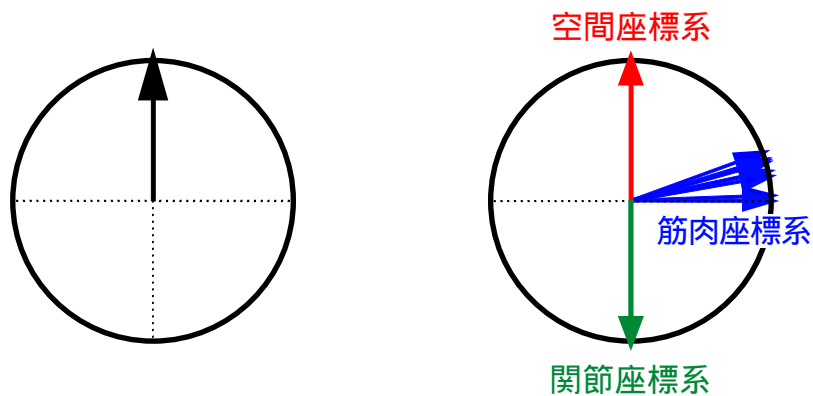
回外位



< 主動筋の筋活動の回転 >



< 手首の回転による座標系の分離 >



(Takei et al. 1999より改変)

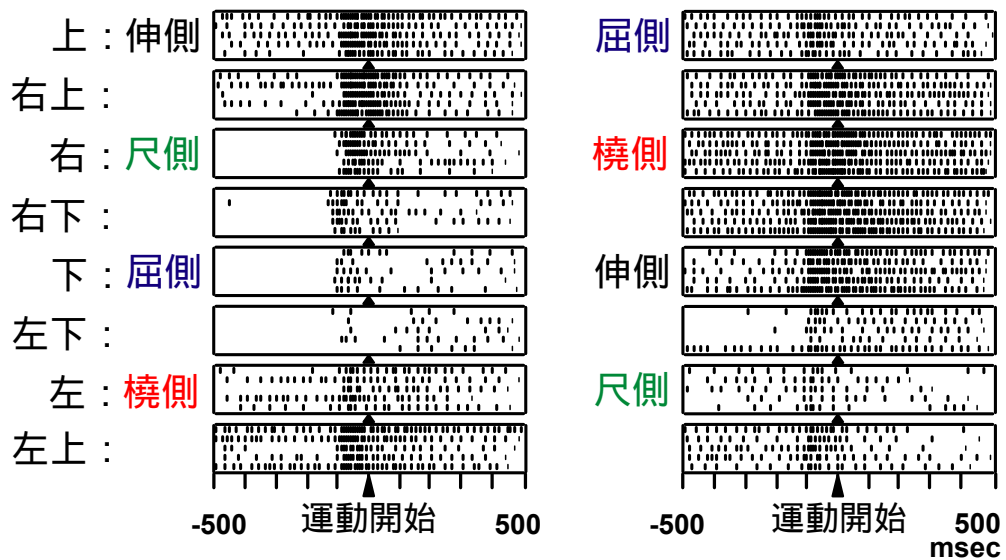
図 8

<一次運動野の2つの座標系のニューロン>

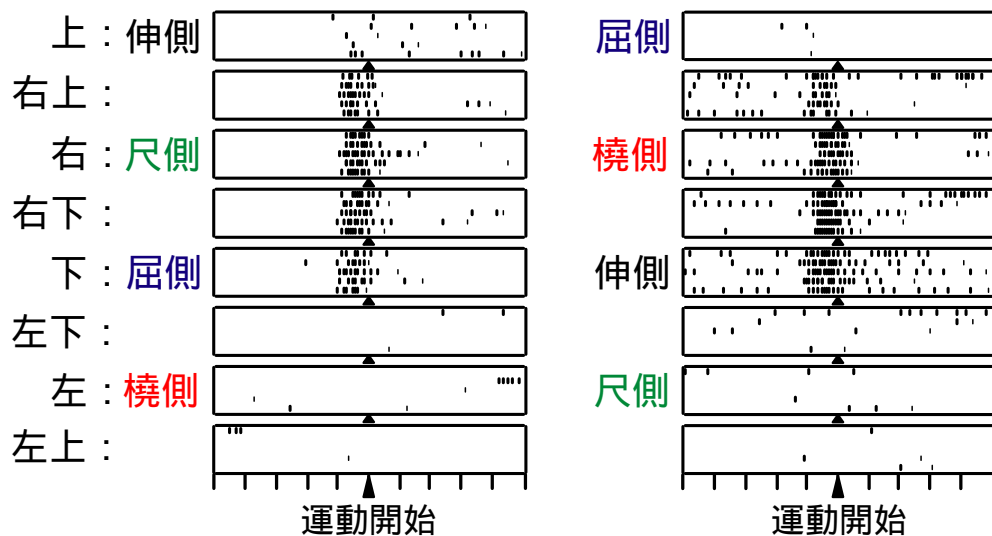
回内位

回外位

A 筋肉座標系ニューロン



B 空間座標系ニューロン



(Kakei et al. 1999より改変)

の開始時の 100msec 前から運動の開始時までの間のニューロン活動を運動の方向に対してグラフにしてみると、どの姿勢でもコサインカーブできれいに近似されるので、このニューロン活動もコサイン関数の当てはめでピークの方向 (PD) を決められることがわかりました。回内位での PD と回外位での PD の間隔は 78 度で、それを先ほどの筋活動の PD の回転のデータ (図 7 下右) にプロットしますと、まさに筋肉座標系を構成する矢印の真中にきますので、このようなシフトを示すニューロンは筋肉座標系に極めて密接な関係を持っている、筋肉座標系のニューロンであると判定しました。

Q 運動の持続時間と反応時間はどれくらいですか？

A 反応時間はもう少しあとでよろしいですか？データが出てきますので。持続時間は 200msec くらいです。きわめて速い運動です。

このような筋肉座標系のニューロンは、方向選択制を持ったニューロン全体のおよそ 40% を占めていました。このような筋肉タイプの活動を示すニューロンは、記録をする前から期待していたものでした。ところが驚くべきことに、より多くのニューロンは、これと違ったタイプの活動を示しました (図 8 下)。このニューロンは、どの姿勢においても、右ないし右下方向の運動に約 100msec 先行してもっとも強いバースト活動を示しています。つまり、一見して、このニューロンでは PD の回転がないことがわかります。したがって、このニューロンは外部の空間座標系における運動の方向に強い相関を示していると考えられるわけです。このように空間座標系様の活動を示すということから、私たちが "Extrinsic-like" と呼んでいるニューロンが、記録したニューロンの過半数を占めていました。さて、その外部座標系ニューロンの中には二つの異なるタイプがあることがわかりました。

Q そのニューロンは皮質脊髄路を形成しているような錐体路細胞と考えてよいのでしょうか？

A それは非常に重要な問題ですが、残念ながら現時点ではわかりません。ほとんどが大型のニューロンですから、その可能性は高いと思います。このニューロンの記録部位の微小電気刺激 (microstimulation) では、約 2 マイクロアンペアと非常に低閾値で末梢の手首筋の収縮 (twitch) が観察されましたので、記録部位はおそらく出力の 5 層かそのごく近傍であると思います。

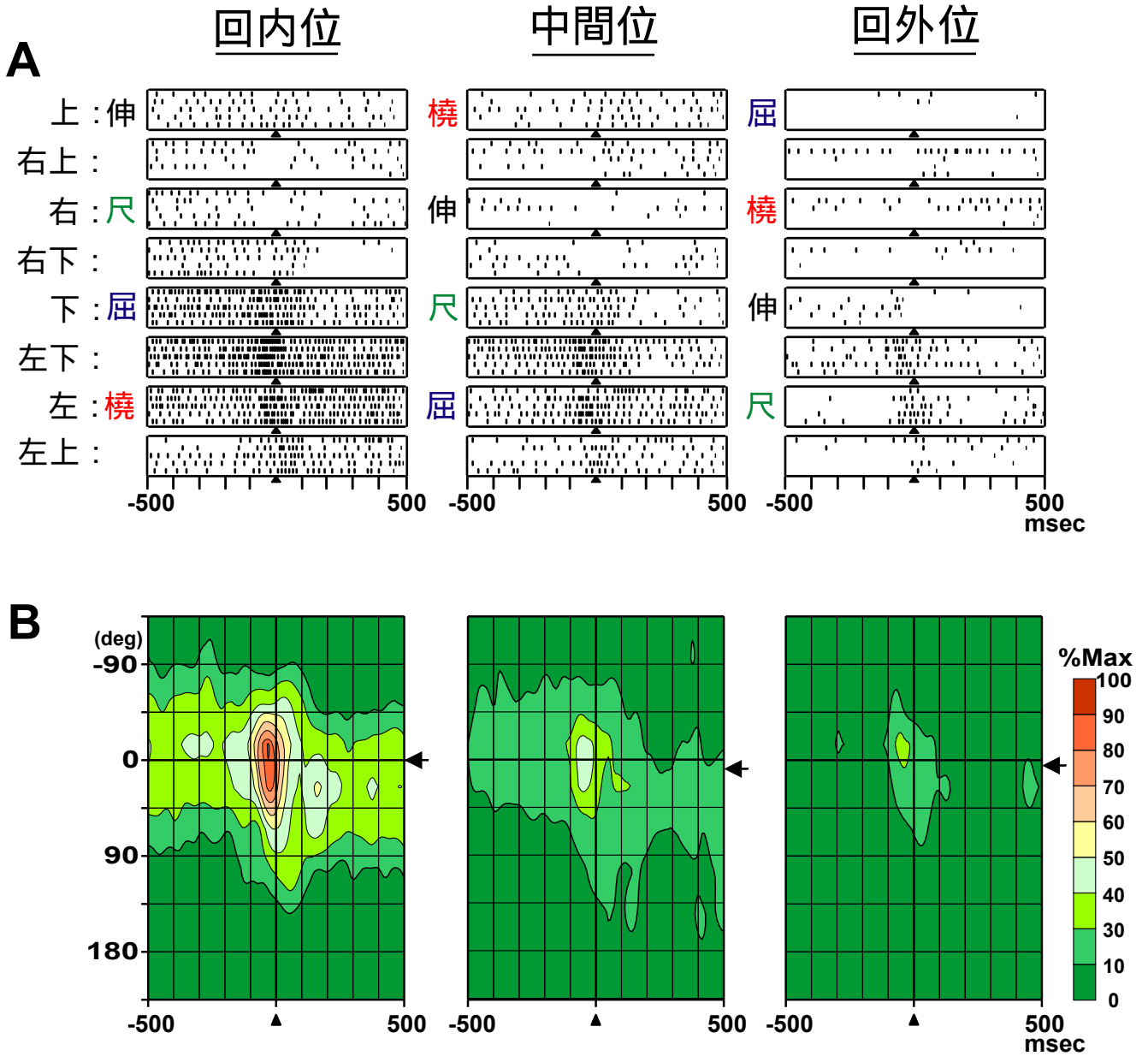
PD の回転がない空間座標系ニューロンには、前腕の姿勢によってピーク活動の強さが影響を受けないタイプと、ピーク活動のゲインが前腕の姿勢によってシステムチックに変わる

タイプ(図9)の二つのタイプがあることがわかりました。両者の割合はゲインの変化が無いタイプが約3-4割で、ゲインの変化を示すタイプが約6-7割を占めていました。以上のように、私たちの実験系が中枢のニューロンの座標系を同定するために非常に有効であることが確認できました。この図(図10)はニューロンと筋肉についてPDのシフトをヒストグラムにしたものですが、下の二つが一次運動野のニューロンと課題に関連した筋電図の活動のデータを示しています。それぞれ回内位から回外位へのPDのシフトをヒストグラムにしたものです。このヒストグラムからも、一次運動野に、大きく分けて二つのニューロンのグループがあることがはっきりとわかります。左側の集団では、ニューロンのPDのシフトは非常に小さく、統計的に有意なものではありません。私たちはこのグループのニューロンを外部座標系に強く関連した空間座標系の情報をコードするニューロンと考えています。それに対して右側のグループは、明らかに筋肉のPDのシフトに相関していて、この集団は筋肉座標系に強くリンクしていると考えられますので、筋肉座標系のニューロンと考えました。更に、この様な2つのタイプのニューロンは一次運動野の中で全体としてかなり混在していることもわかりました。

(4) PMVのニューロンの活動

さて、次に、記録の範囲を一次運動野の前方に広げていきました。その結果、運動野の遠位上肢領域前方のいわゆる運動前野腹側、PMVという領域でも課題に強く関連した活動を示すニューロンの一群を見出しました。この領域のニューロン活動には二つの大きな特徴がありました。第一に、PDがまったく回転しないタイプのニューロン(図8B及び9のタイプ)が圧倒的に多いことです。したがって、先ほどの座標系の定義から、外部座標系に強い関係をつ活動と思われる。この図では(図略)黒い三角が運動開始指令「GO」の時点を表しています。「GO」から実際の運動の開始まで平均して250msecくらいです。かなり安定して速い反応を示していることがおわかりいただけると思います。その「GO」の合図のはるか前から、即ち目標を提示して200-300msecくらい後から既に左方向の運動に先行して徐々に増強していく、いわゆる予告期間活動(instruction period activity)が見られます。このニューロンでは運動の開始直前に活動がピークを示し、運動の開始時には活動が停止しています。即ち、PMVニューロンの第二の特徴は、予告期間活動に相当する、運動開始指令に先行する活動が非常に強いニューロンが多数認められることです。したがってPMVでは、単に運動の実行時のみではなく、運動の準備段階ですでに、空間座標系に関連したニューロン活動が非常に強く見られるわけです。このPMVのニューロンについてもPDの回転を計算して一次運動野と比較しますと、図11から明らかなように、外部座標系に相当するグループしかなくて、筋肉座標系に相当するグループがないことがわかります。図11でPMVから一次運動野、そして筋肉に至る全体を概観しますと、二つの大きな

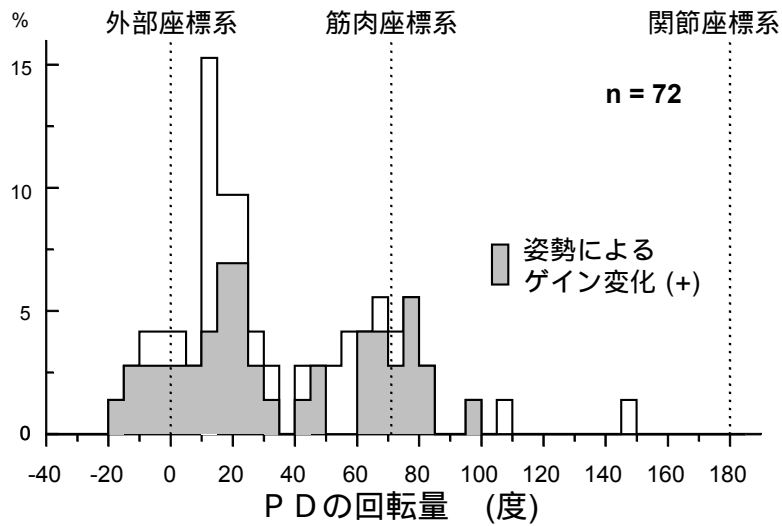
図 9 <姿勢によりゲイン変化を示すMニューロン>



(Kakei et al. 1999より改変)

図 1 0 < 手首の回転に伴う P D の回転 >

A. 一次運動野ニューロンの P D の回転 (Pro - Sup)



B. 筋肉の P D の回転 (Pro - Sup)

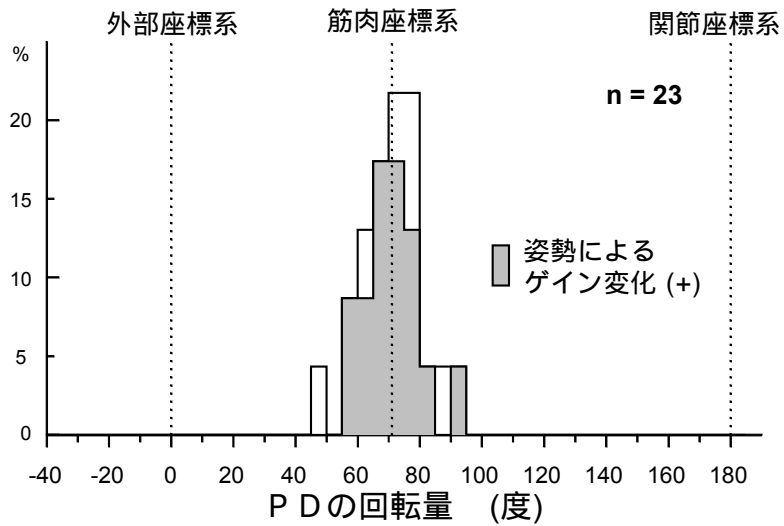
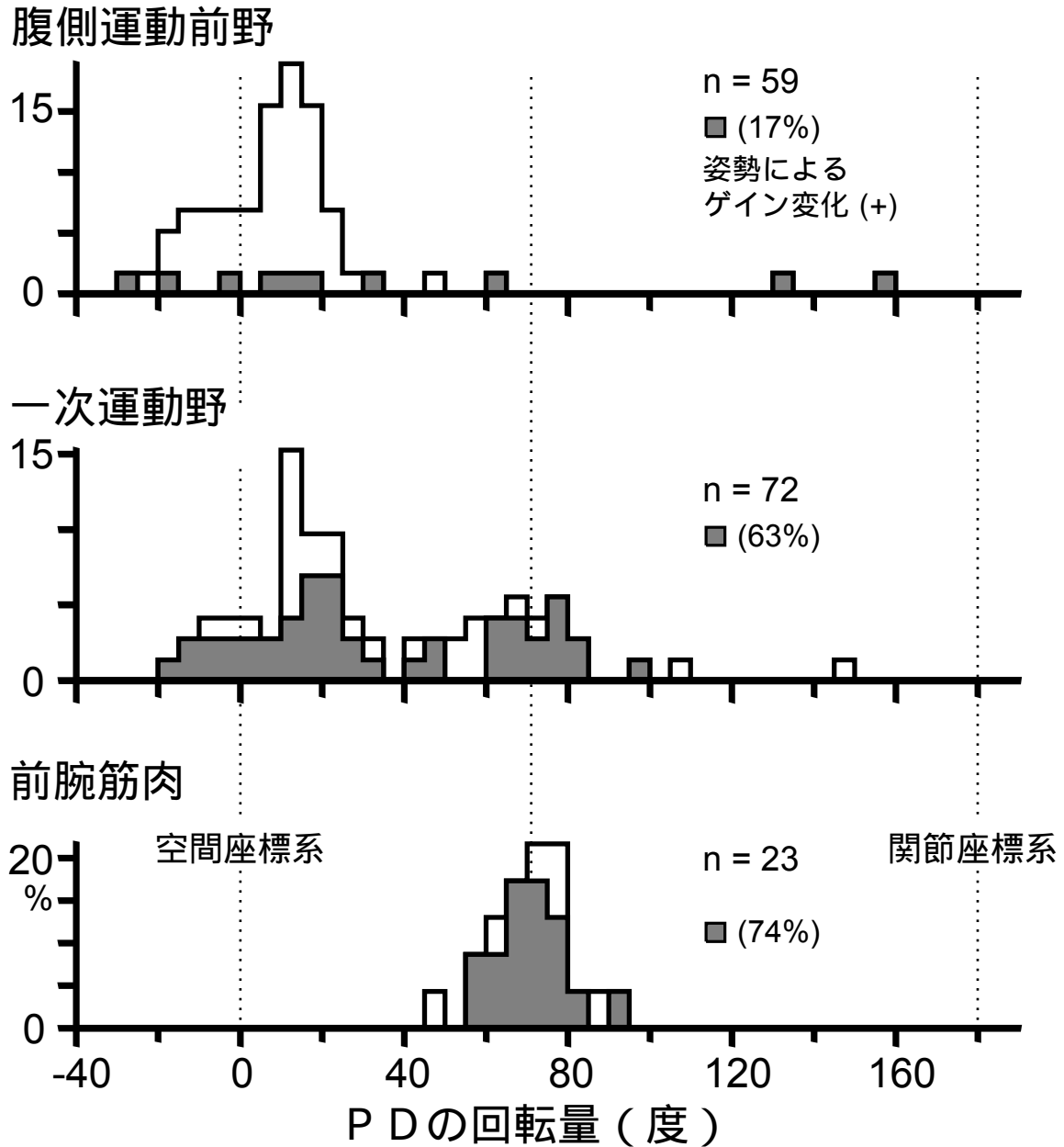


図 1 1

< 前腕の 180度の回転に伴うニューロンの P D の回転 >



(Kakei, Hoffman and Strick 2000より改変)

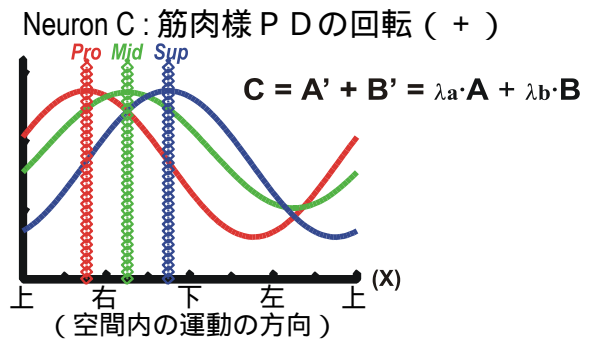
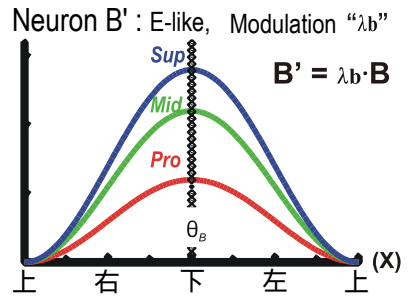
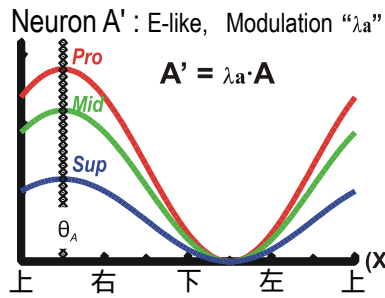
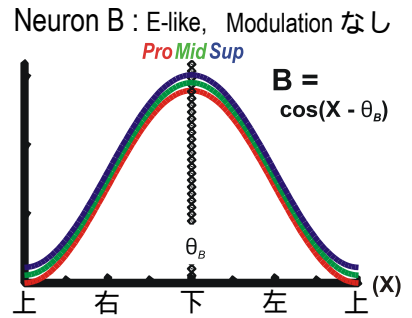
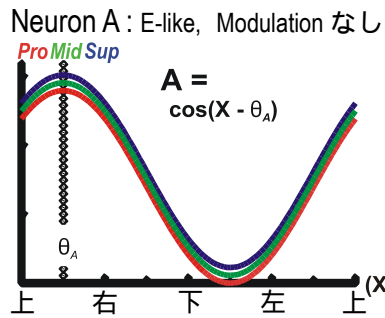
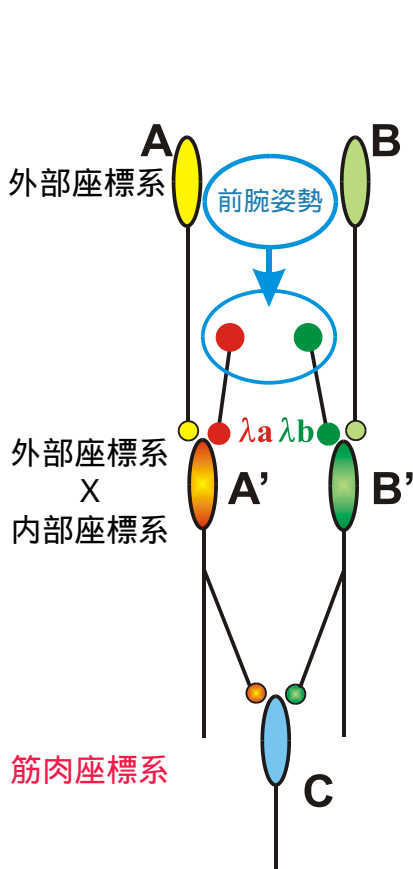
流れがあることが分かります。一つはPDのシフトのないものからシフトのあるものへの流れ、もう一つは前腕の姿勢変化によるゲイン変化のないものからゲイン変化のあるものへの流れです。この二つの流れは、空間座標系から内部座標系への流れと総括する事ができるでしょう。

(5) 座標変換のモデル

私たちは以上の解析から、PMV、一次運動野の二つの領域に少なくとも三つの主要なタイプのニューロンがあると考えています。一つは空間座標系でゲイン変化のないタイプ、もう一つは空間座標系でゲイン変化を示すタイプ、そして筋肉座標系のタイプです。どうして空間座標系でゲイン変化のあるなしで区別するかというと、前腕の姿勢によってゲインが変化するという事は、たとえ方向選択性に変化がなくても、身体座標系に関連する因子の影響を受けているということです。それはとりもなおさず身体座標系（内部座標系）の影響下にあるということです。したがって、空間座標系でゲイン変化のあるニューロンがいくら有意なシフトを示さないといっても、純粋な空間座標系の活動とは区別すべきと考えるからです。そこで次に、この三つのタイプのニューロンがどういう関係にあるのかについての仮説を、簡単なモデルで説明してみます。(図12)AとBのニューロンは純粋な空間座標系のニューロンとお考えください。もちろん、ニューロンA,Bはゲイン変化を示しません。したがってそのチューニングカーブは、回内位(赤)、中間位(緑)、回外位(青)の全てにおいて同一で、重なっています。チューニングカーブとしてはコサイン関数を仮定します。また、AとBは異なるPDを持つと仮定します。次にA'とB'のニューロンは、それぞれAとBから入力を受けて、PDはそれぞれA、Bと共通と仮定します。A'とB'のニューロンはそれに加えてゲイン入力のラムダAとラムダBも受けると仮定します。このゲインがA'のニューロンについては回内位で最大、回外位で最小、B'のニューロンについては逆に回内位で最小、回外位で最大と仮定します。このA'とB'のニューロンの活動をCというニューロンで単純に足し合わせれば、Cのチューニングカーブもコサイン関数で、しかも筋肉タイプのPDのシフトを示すことになります。もちろんこれは非常に単純なモデルで、現時点では一つの仮説に過ぎません。しかしながら、この様に単純なモデルで一次運動野と腹側運動前野の主要なタイプのニューロン活動を関連づけられることは、驚くべき事であるとも思います。ここでもう一つ指摘しておきたい事があります。午前の講義で、春野先生が複数の異なる内部モデルから状況(コンテキスト)に応じて最も適切なモデルが選択される多重順逆モデル(MPFIM)のお話をされていましたが、あのモデルにおける異なるモジュールの重みづけと私のモデルでのニューロンA'とB'のゲイン調節が形式的に酷似しているという事実です(春野先生の項を参照)。私のモデルで、ニューロンA'とB'は身体状態を変えてもPDが変化しませんが、ゲインが変化します。これは春野先

図 1 2

<3 タイプのニューロンによる座標変換に関する仮説>



(Takei, Hofman and Strick 2000より改変)

生のモジュールの出力において、文脈が変わっても逆モデルの出力に変化が無いが、責任信号ラムダが変化して出力のゲインが変化する状況に対応します。両者はその意図するシステムのレベルが異なり、また単一ニューロンとモジュールを同列に論ずることに抵抗を感じられるかも知れませんが、この様なニューロンを集めればモジュールの出力を構成することは容易なので本質的に問題はありませぬ。どちらの研究もその出発点から何の関連も無く、互いの存在さえ知らずに行われたことを考えると、この類似は驚くべきものであり、今後密接な協力が必要であると考えています。

Q ゲイン入力ラムダ A やラムダ B は体性感覚野からきているのですか？

A 非常に重要な質問です。現時点で言えることは、この入力には体性感覚に依存していますので、間違いなく体性感覚からの入力には関係していますが、直接体性感覚野から入っているかどうかはわかりませぬ。可能性としては、解剖学的にも強い結合が有ることが知られている体性感覚野と頭頂連合野辺りが有力と考えられます。仮に体性感覚野であるとする、姿勢の変化はスタティックなものですから、ゲイン入力を受けるニューロンの自発発火頻度がもっと変化してもいいはずでせぬ。しかし、それが少ない事から、少なくとも体性感覚野あたりからストレートに入ってくる入力の寄与はあまり高くなさそうだと考えています。このモデルをあえて解釈しますと、常識的には多段階のステップを踏むと考えられている到達運動における座標変換が(図 1 参照) ゲインの計算のところに集約されて、キネマティクスやダイナミクスの計算がまとめられていることになり、理論的な面からも過激で面白いのではないかと思います。ただ現時点では、これを検証する実験は非常な困難が伴うことは確かです。

Q 一次運動野と PMV の両方に、性質の類似した外部座標系様のニューロンが存在しているというのは、一次運動野と PMV の間で情報を交換しているためでしょうか？

A おっしゃる通りだと思ひます。一次運動野と PMV の間には非常に強い双方向性の結合がありますので、その可能性が高いと思ひます。ただし、ここで注意しておきたいのは、かならずしもこれ(図 12 の A A', B B') が直接結合で入るものかどうかはわからないということです。ゲイン入力にしても、直接結合で入ってくる可能性と、その他、頭頂連合野や小脳経由で入ってくる可能性もありますし、それに関してもまだ詰めるべきところがあるあります。

Q このマニピュランダムは負荷の調節はできるのですか？

A 可能ですが、この実験では行っておりません。トルクモーターはつけられますが、この実験ではマニピュランダム慣性モーメントを少しでも小さくするために外しておきました。

Q 仮に負荷をかけた場合に、PMV や一次運動野のニューロンのチューニングにどのような変化が現れるでしょうか？

A それは非常に重要な問題です。ご推察の通り、この課題で解析しているのは、大雑把に言って kinematic な要素なのですが、dynamic な要素がどのように絡んでくるのかは、私自身非常に重要だと考えています。次の段階の実験では同じニューロンについて現在の課題と isometric な課題の二つの状態で座標系を調べてみて kinematic な因子と dynamic な因子を分離できるような実験を試みたいと考えています。

(6) 一次運動野と PMV の双方向性結合の意義

さてここで、今日のテーマの一つでもある双方向性結合についてコメントをしておきたいと思います。一次運動野と腹側運動前野の間の双方向性結合は、一次運動野からみますと一番強い双方向性結合の一つで、その重要には疑問の余地がありません。しかし機能的には不明です。私たちの実験で、一次運動野と腹側運動前野の間を連絡するニューロンについて座標系を調べればもう少し情報が得られますが、そういう解析は難しいのが現実です。現時点で多分こうだろうと思えるのは、双方のニューロンをランダムに結合するような対称な結合ではないということです。なぜなら、ランダムな対称な結合であれば、一次運動野と腹側運動前野のニューロン活動の座標系に見られる非対称性がもっと低くなるはずだからです。また、階層的な情報処理において、下位（一次運動野）から上位（腹側運動前野）へ無制限に影響が及ぶのは不都合ですから、その意味でも両者の間の双方向性結合がランダムな対称な結合であるという可能性は低いと考えるわけです。一つ補足させていただくと、この様な仕組みによって結果的には PMV と一次運動野のニューロン活動の相互情報量が低めに抑えられていることとなります。私が現時点で、この双方向性結合についてあまり結論めいたことは言えないと考える理由は、重要な未解決問題があまりにもたくさんあるからです。その一番のものは、皮質の入力に見られますパッチ状構造、あえてモジュール構造と言ってもよいのですが、そのモジュール構造と双方向性結合の関連がまったく不明であることです。それからもう一つは、皮質の局所相互作用のダイナミクスがわからないので、皮質の基本的性質がわからない時点で、この結合の意義を論ずるのは難しいと考えるからです。

Q 皮質の局所相互作用の話で、時間的な差ということに関してですが、例えば PMV の場合だったら、予告刺激が出た状態から発火を始めているのですか？

A はい。予告刺激が出た状態で既に発火が始まっています。

Q けれども、一次運動野の方には発火が見られないということですね。

A おっしゃる通りです。厳密に言えば「見られない」という訳ではありませんが、頻度も強さも、腹側運動前野の方が圧倒的に高いのです。もしも、両者の間がツーカーになっているとすれば、当然一次運動野の方に影響が及ぶはずですが、そうっていないという事です。

Q もちろん、腹側運動前野に対する入力というのはさらに上位から来るとお考えなんでしょうけれども、そこで入力が入った後で一次運動野に持っていくまでに、一次運動野に持っていくところで何かが抑制をかけているわけですよね？

A そうですね。

Q 抑制をかけているんだけれども、腹側運動前野では発火が持続されているということですか？

A その抑制が腹側運動前野からきているかどうかはわかりません。一つの可能性としては前頭前野が挙げられます。前頭前野で、生理研の佐々木和夫先生が発見された GO-NOGO 電位が生じるような部位というのは、一次運動野にも投射があるようですので、そこから抑制が来ている可能性も考えられます。

Q どこかから抑制がきているときに、情報が蓄えられている電気的なメカニズムとして、先生は局所的な回路だけで入ってきた入力を持続されているものだとお考えになるのか、あるいは上流からの電気的な活動が持続的に入ってこなければいけないとお考えになるのか、そのところはいかがですか？

A 今のところ、それは両方の可能性があると思います。ただし、予告刺激の時間は最大で 3 秒ですので、3 秒間ローカルなものだけで維持するというのは大変だろうと思います。やはりそれだけ維持するためには、意図といいますか意志の力といいますか、あまり科学的な言い方ではありませんが、そういうドライブがかかっていないと、それだけ長い時間抑制性ニューロンの活動を維持するのは難しいと思います。ですから局所だけではないと

思います。私個人の意見としては、どちらかという、局所的なものよりも上からくるものが主であろうと推測します。

4. 皮質のパッチ状構造

(1) イントロダクション

今、「パッチ状構造」ということを言ったのですが、これから後は皮質のパッチ状構造について私が以前に行った実験のデータを中心にお話します。まず最初に、なぜパッチ状構造を強調しなければならないかということから始めたいと思います。

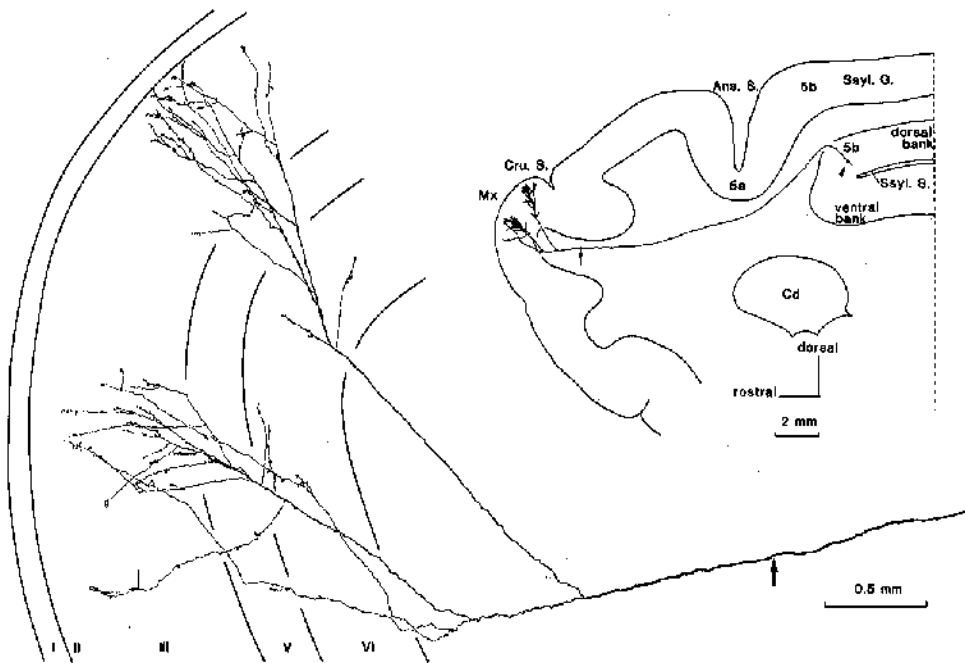
(2) パッチ状構造の観察例

ここ（図 13）にお示ししたのは、頭頂連合野の情報を運動野に中継する皮質-皮質投射細胞の全貌です。電気生理学的手法により 1 本の軸索を機能的に同定し、それに色素を注入して形態の詳細を分析するという実験です。まず運動野の深部の白質で 1 本の軸索に微小ガラス電極を刺入しまして、記録している軸索が皮質-皮質投射のニューロン由来であることを、頭頂連合野と小脳核の電気刺激で同定することができます。同定した後に色素を注入し、最終的には連続切片から一本の軸索の完全な形態を再構築します。この様にお話しするとずいぶん簡単な実験と思われるかもしれませんが、in vivo でこの様な実験を出来るグループは世界でも片手に余るほどしかない、技術的にも極めて高度な実験です。これ（図 13）はその一例で、この図は脳を横から見たところを表しています。電極を刺した部分から、順行性に運動野の軸索全体が染まり、逆行性には頭頂連合野の細胞体までがラベルされています。したがって一つのニューロンの形態の全貌を示しているわけです。軸索の本幹は何度も枝分かれを繰り返して多数の終末枝をつくっているのですが、注目すべき特徴は、終末がクラスターを作って濃く分布するところ（パッチ）と、ほとんどないところ（ギャップ）の交互の構造があるところです。このようなパッチとギャップの構造は、皮質-皮質投射細胞に特異的ではありません。同様な実験を行って、視床皮質投射細胞の軸索も、その他の皮質領野から運動野に投射する皮質皮質投射細胞の軸索も例外なくパッチとギャップの構造を持っていることが分かりました。

Q 二つの違うニューロンを調べるのは難しいですか？ もし調べられた経験があればお教え願いたいのですが。

A 非常に近接したニューロンの投射には重なりが見られます。また、順行性のトレーサ

図 1 3



(Kakei, Futami and Shinoda 1996)

一の非常に限局した注入を行い、ごく近接するの細胞群からの投射をラベルして終末の分布を見ると、単一軸索よりも少し大きめでかつ終末濃度もずっと濃いパッチが多数個分布するという所見が得られますので、おそらく近傍のニューロンは部分的に重なりを持ちつつ、全体としてはより広い範囲をカバーしているという事になると思います。ですから、ニューロン集団のレベルでもパッチとギャップの構造が保たれています。

Q 近いニューロンの投射先は同じクラスターであるということですか？

A そうです。同じコラムに属しているニューロンは、完全に同一ではなくても、かなり共通したターゲットを持っているということです。

Q 軸索終末のクラスターに関してですが、近接したニューロンはすべてのクラスターに関して重なっているのか、それともいくつかは違うところに投射しているものがあるのか、どちらなのでしょう？

A 全部は共通していません。

(3)パッチとギャップの相互作用

ここまでいろいろ調べてきて、パッチとギャップという不連続な投射構造が皮質の入力構造としてかなり普遍的なものであるらしいことがわかってきました。しかし、投射のあるところ（パッチ）とないところ（ギャップ）で何が違うのか、ということが最大の問題として残されているわけです。近い将来の問題として、このような不連続な構造が何に対応しているのか、パッチとギャップでは何が違うのかを、皮質の動作原理を理解するために知る必要があるわけです。現状では、皮質のある領域の機能を考える場合に、このような基本構造をとりあえず無視して、均一な一単位と見なしているわけですから、その限界は説明するまでもないでしょう。もう一つの重要な要素は、皮質局所のニューロン同士の相互作用を考慮に入れないと、こういう入力構造の意義もわからないということです。よく知られているように、皮質の錐体細胞は主軸索の他によく発達した軸索反回側枝を持っていて、いわゆる lateral interaction を周囲との間でやりとりしています。そうしますと、1個のコラムが投射先の複数のパッチを支配している状況においてそのダイナミクスを理解するには、他の入力を取りあえず無視したとしても、パッチとパッチのインタラクションと、パッチとギャップのインタラクションの両方を考慮しないといけないわけです。

Q ギャップは本当に小脳からの入力に全然受けない領域なのですか？

A それは非常に重要な質問なのですが、絶対にこないかどうかは現時点ではわかりません。ただ、例えば視床や頭頂連合野に比較的大きな注入をしても、投射先には必ずギャップが現れますので、ひょっとすると本当に alternative に入力が縞状に分かれている可能性があると思います。もしギャップに小脳からの入力があるとすると、おそらく同じ小脳からの入力でも違う入力（例えば違う核からの）になる可能性があるのではないかと考えます。ただし、それを検証する実験はきわめて難しいので、しばらくの間は解決できないと思います。

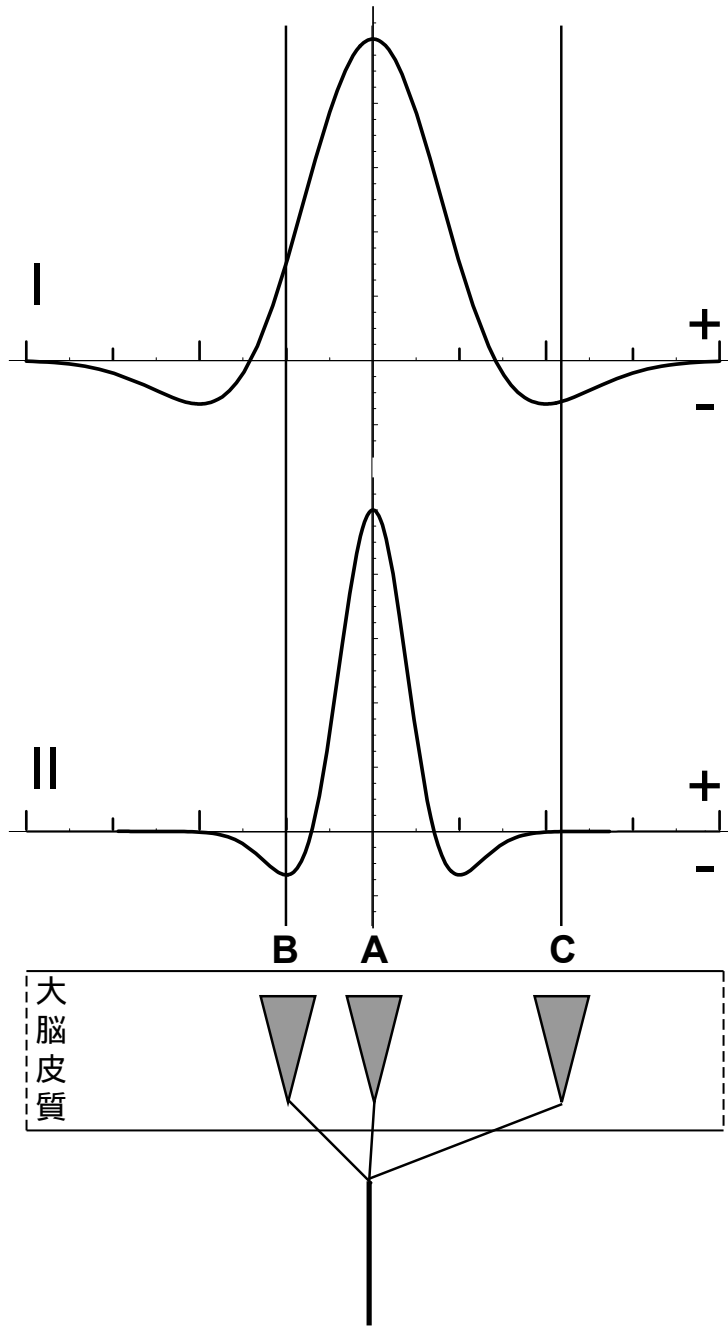
図 14 は、理論の方には言わずもがなですが、なぜ皮質内の相互作用がわからないとダイナミクスがわからないかを私なりに説明するためのものです。A, B, C というコラムに、それぞれパッチによる入力があるとして、まず A のコラムを中心に考えて、A から相互作用の出力が送られるとします。皮質内の相互作用を仮にいわゆる Mexican-hat-type の相互作用だとして（註：このような相互作用は異なる入力の間コントラストを付けるのに役立つと考えられている）近傍にはポジティブでその周辺にはネガティブの相互作用を持っているものと仮定します。このような相互作用の対称性を仮定したうえで、I ではその作用の及ぶ幅が広く、II では狭いというように幅が違うものを考えてみます。まず I においては、A と B への入力はポジティブな相互作用があるので positive feedback が働きますが、A と C の間はネガティブな関係なので competition が起こります。ところが、II になると A と B が competition を起こしますが、A と C には相関がなくなるということになります。したがって、パッチ状の構造がわかって、パッチとギャップの間の機能の分化がわかったとしても、さらに皮質の中での相互作用がわかってこないと本当の意味で脳をパラレルに動く回路として理解することは難しいだろうと思います。

(4) 双方向性結合の新しい捉え方

現状では、皮質の双方向結合は階層的な要素を無視すれば、おおよそこの図 15 の (I) のような形で考えられています。つまり一つの領域を一つのモジュールと考え、そのモジュールの中で皮質のローカルな相互作用がある。このようなモジュール同士が情報を交換しているというようなイメージです。しかし実際には、例えば ocular dominance column のように、一つのエリアの中でも異なる、あるいは対立する性質を持った小区域に分かれてそれらに強い相互作用があると見込まれます。このような小区域があるもの同士を結びつけるということは、どの要素をどのような組み合わせでつなぐかという意味で複雑さがずっと増してくるわけです。従って、(I) のような考え方では説明できない現象が (II) のような考え方では説明できるようになるのかもしれませんが、幸か不幸か我々の皮質に関

図 1 4

< 皮質内相互作用によるパッチ状入力の特異性 >

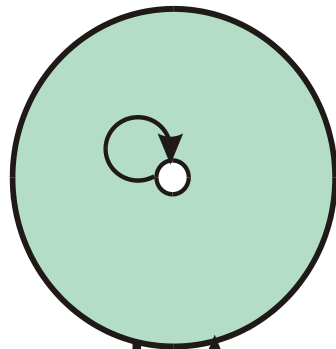


☒ 1 5

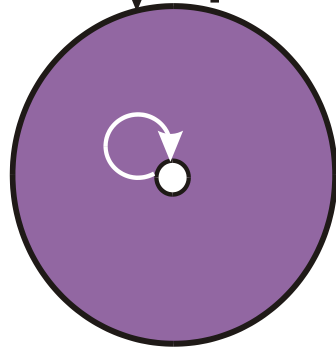
Reciprocal Connections

I

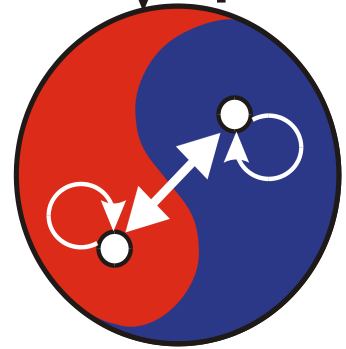
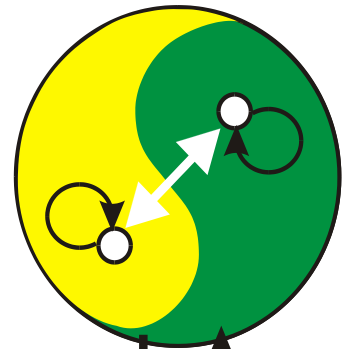
Area A



Area B



II



する知識は(I)と(II)の違いを云々するレベルになっていません。こういう皮質内の相互作用を解析するには非常に高密度のニューロンの同時記録をして多数のシナプス結合を持つペアを捕まえる必要がありますが、現在の電気生理学の技術はとてもそこまで到達していません。いずれにせよ、双方向性の結合に関しては、その問題が克服されれば何か光が見えてくるかもしれません。

以上でお話は終わりです。共同研究者は、サルの慢性実験に関しては、Peter Strick 教授と Donna Hoffman 博士、後半部分の共同研究者は、東京医科歯科大学の篠田義一教授と現在京都大学におられます二見高弘先生です。

(拍手)

5. 講義後の質疑応答

Q 握り方など姿勢に特異的に発火するニューロンが運動前野にあると聞いたのですが。

A おっしゃる通りです。近畿大学の村田先生とイタリアのグループの仕事ですね。私たちの実験では基本的にサルはいわゆるグリップはしておらず、きちんと握っていませんので、指の筋肉はほとんど使っていません。ですから、指の筋肉が関連した現象ではないと考えています。

Q Extrinsic world の座標系を何が見ているのでしょうか？例えば重力を見て 前庭器官から入ってくるシグナルで外部座標系を見ているのか、あるいは vision なのか、それについて何かアイデアはお持ちでしょうか？

A それは非常に重要な質問で、それは私たちもどうということなのだろうかと考えました。一つのアプローチの仕方としては、サルの体を傾けて同じ課題をさせればたぶんそれに対する回答が得られると思います。しかし、実験システムがそのような操作に相応しく作られていなかったため、この課題も将来に残されているわけです。これに関しては、将来的に必ずやってみたいと思っています。

Q 関節座標系に沿って活動するものはほとんどないのですか？

A ないです。

Q それは、このタイムウィンドウで見ているから、ということではないですか？

A そうではないです。実際、moving time window のテクニックでずっと時間を追って PD の変化を見ているのですけれども、ほとんどの場合 time window を変えても PD はあまり変わりません。つまり、二相性のような活動を示すニューロンはあまりなくて、たいていは増えて減るという単調な一相性の変化です。だからほとんどのニューロンで PD は時間とともにあまり変わりません。例えば後半になると関節座標系が増えるとか、そういうこともありません。

Q 一次体性感覚野 (S1) には関節にチューンした細胞がありますよね？

A そうですね。誰もが、S1 には関節座標系というものがあると信じているわけですが、私達の課題で S1 から記録すればそういうものが本当に中枢にあるかどうか判定出来ると思います。実際のところ、生体の関節は非常に自由度も大きくていわゆる蝶番のような単純な構造ではないわけです。私たちが運動のキネマティックスを測ろうとすると、関節の動きをマニピュランダムの動きと同一視して、何の疑問もなくポテンシオメーターの出力を関節の位置情報と見なしているのですが、私たちのデータは、それ自体が問題であることを示唆しているのかもしれないかもしれません。私たちが思っているよりも、本当の生体の関節座標系はより複雑である可能性があると思います。それは S1 で実際に記録して確かめてみないとわからないと思います。

(銅谷先生)

どうもありがとうございました。

(拍手)