

# 前運動野・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（改訂版）

寛 慎治（科学技術振興事業団・東京医科歯科大学）

## 1. はじめに

目標到達運動（goal-directed movement, 例：コップに手を伸ばす運動）の脳内過程は、外部（extrinsic の訳）座標系（空間座標系とも言う）で表現された目標の位置が、適切な筋活動のパターンへと変換される「トップダウンの階層的な座標変換」とする見方が一般的である。実はこれは、コップが眼に見えて、その位置が認知されるまでのいわゆる「視覚 空間認知」の問題と、何かの理由でその見えているコップに手を伸ばそうとした「意志」の問題を省略した、相当に簡略化した問題設定である。従ってここで扱う目標到達運動の「トップ」は空間座標系であらわされたコップの「位置（距離＋方向）」を指し、「ボトム」を筋活動と仮定している。どちらもベクトル的な量であることは容易に理解していただけたらと思う（筋活動の場合は個々の筋肉の活動量を要素と考える）。従って目標到達運動をベクトルからベクトルへの対応と捉えることが可能である。実際のところ、脳内で空間内の「位置」がどのようなニューロン活動で表現されているのか誰もその書式を知らないのであるが、事実、我々はコップを手にとれるので「位置」の書式の存在は暗黙のうちにも認められている。これに対して「ボトム」の筋活動は仮定とは無縁の物理的な現実である。しかも筋活動はそれを支配する運動ニューロンの活動と同等（註1）と見なしてよいので、筋活動を見ることは運動ニューロンの活動＝最終的運動指令を見るのと同様である。言い換えれば脳が目標到達運動の問題を解くと見るとき、この筋活動こそ、全ての必要な条件が織り込まれた最下層の「最終的解答」である。しかし、「不良設定性」という言葉でよく知られている様に、この最終解答は唯一の自明な解ではない（註2）。にもかかわらず目標到達運動の筋活動はかなりステレオタイプなものである。無数の可能な筋活動のうちからたった一つのパターンが選択される背後に何らかの「最適化の原理」（註3）の存在を感じるのはいささか自然なことであろう（5個のサイコロを振っていつも1の目ばかり出たら誰でもイカサマを確信するであろう）。

さて、ここで目標到達運動における「不良設定性」を次元という観点から見直してみる。目標の位置ベクトルは3次元空間内の座標であるから次元は基本的に3のはずである。これに対し、筋活動のベクトルは関与する全ての筋の数をその次元に持つので、運動の種類により異なるが少なくとも目標より数倍大きい次元数を持つはずである。言うまでも無く

この様な、より高次のベクトルへの写像は一般に（註4）成立しないのでそれを「不良設定性」、英語で ill-posed と表現するわけである（註5）。一方、問題の定性的な側面に目を向ければ、目標の位置は「関節の位置や筋肉の状態」（以下まとめて「身体状態（註6）」と呼ぶ）に影響を受けない。それに対して筋活動は身体状態と密接な関係を持ち、身体状態を考慮せずに目標に腕を導くような筋活動を決められないことは明らかである。このように身体状態は目標到達運動における「文脈（コンテキスト）」の役割を持つことがわかる。故に、目標到達運動を「目標の位置情報に身体状態を文脈情報として加えて筋活動に変換する過程」と言い換えることができる。以上の様に目標の位置と筋活動の間にはその次数についても身体状態との関係でも大きな断層があり、必然的に階層性が伴う。ではこの二つの階層を結びつける座標変換は脳の中でどの様に行われているのだろうか？

脳内で運動指令がどのようなニューロン活動で表現されているにせよ、「手 腕」というマニピュレーターの目標への到達を保証する定量的なものでなければならない。従って、何らかの基準点を持った座標系によって記述されているはずである。残念ながら（セミナー参加者の皆さんには幸運なことであるが）、この運動指令を直接解読し「座標変換」のアルゴリズムを完全に理解することが近い将来可能になる見込みは著しく低い（億というオーダーのニューロンとその1000倍以上のシナプスのアンサンブルを想像していただきたい）。では、問題をよりコンパクトな形にスケールダウンしてアルゴリズムの骨格を概観する方法は無いのか？一つの戦略は、「運動指令をコードするニューロン活動の座標系を神経回路の接続に沿って同定し、座標系の遷移から逆にアルゴリズムを推定する」というものである（この考え方の根底には、脳内の情報表現[符号化の方法/座標系]は、その情報が処理されるアルゴリズムと密接な関連があるという期待が込められている）。目標到達運動は、座標変換のはじめ（目標の位置）とおわり（筋活動）が明確に定義できるので、この戦略を適用して中間表現を推定するのに適していると考えられる。ところがこの様に見聞簡単な研究が過去に行われたことはない。

なぜだろうか？

註1（神経筋接合部[運動ニューロンが筋線維にシナプスする部位]の伝達効率は100%である。この意味するところは、運動ニューロンの活動電位1個に対して筋線維のスパイク1個が発生するということである。従って運動ニューロンのスパイク列と筋線維のスパイク列を比較すれば高々1ミリ秒のシナプス遅延による後者の遅れを除けば完全に1対1に重ね合わせられ、一種の恒等変換と見なせる。なお、この様な伝達効率の高いシナプスは、脊髄より上のレベルの中樞神経系では、登上線維のプルキンエ細胞へのシナプスをほぼ唯一の例外として知られていない。）

註2（仮に3次元空間内の軌道を直線と仮定しても、腕の関節の自由度が3より大きいので、その直線軌道を実現するために腕は無数の姿勢をとりうる。仮に腕の姿勢を一つに決めても一般的に関節自由度より筋肉の数のほうがずっと多いので、その姿勢をとるための筋活動に同様な冗長性が伴う。）

註3 (様々な最適化の原理とその問題点については、川人「脳の計算理論」に詳しく議論されているので参照のこと)。

註4 (目標到達運動の筋活動は、かなりステレオタイプなので、一定条件下では実質的に1対1の対応に近く、virtualな写像になっていることに注意)

註5 (英語でも日本語でも悪い響きを与えられた言葉であるが、これは本当に困ったことなのだろうか?確かにロボットを動かす工学的な観点からは問題が自明に解けないので解を求めるのに時間がかかり患者呼ばわりも致し方ない。一方、生物の立場から見れば様々な条件を柔軟に取り入れるゆとりの基盤と見なせるので、十分に速い運動を妨げない限り、結果的にはむしろ優れた設定となっている。)

註6 (筆者の造語である。本来なら内部状態という言葉を使いたいところであるが、これは他の分野で全く違う意味で使われているので避けた。)

## 2. これまでの研究

運動指令が脳の中でどの様にコードされているかを明らかにする試みは、Evertsの記念碑的な実験まで遡る(Everts, 1968)。Evertsは運動課題を訓練したサル的一次運動野(M1)から、運動実行中のニューロン活動を記録することに初めて成功した。彼の結論は、運動野の出力ニューロンの活動が、主として末梢の関節トルクや、筋活動に相関するというものであった。これはM1出力ニューロンの主要な座標系が、末梢の関節或いは筋肉等の身体座標系(一般的には内部座標系という)であることを示唆する。ところが80年代に入り、Georgopoulosら(1982)は、同じM1ニューロンが、関節トルクや筋活動のような身体座標系ではなく、populationとして、より抽象的な外部座標系で運動の方向をコードしているという対照的な主張を展開し、両者の見解が対立した。この対立とは独立に70-80年代から、ロボティクスにおける「フレーム」(ここでは一応「座標系」と和訳する)の概念(註7)が工学系の研究者によって目標到達運動の定式化に取り入れられた(総説としてSoechting & Flanders 1992を参照)。ここでポイントになるのは外部座標系と身体座標系を明確に区別することである。身体座標系での運動指令は関節や筋肉の状態(身体状態)に直接大きな影響を受けるのに対して、外部座標系における運動指令は身体状態に無関係であるので、両者の異質性とそれを区別する重要性は理解していただけたと思う。EvertsもGeorgopoulosも、異なる座標系の概念を意識していたにも関わらず、身体座標系vs外部座標系の対比では十分な分離が得られていなかった。歴史的に見て、これはやむをえないことであった。なぜなら、身体座標系vs外部座標系の対比に焦点を当てたその後の実験(Kalaskaら, 1989; AlexanderとCrutcher, 1990; Scott & Kalaska, 1997)においてさえ、外部座標系と身体座標系の分離という最も重要な点が、実験デザインの問題で不十分であり(註8)肝心の座標系の「同定」には使えなかった。前に述べた一見「簡単な」実験が、実は簡単ではなかったのである。

直面する問題は明確である。どの様にして複数の座標系、特に外部座標系と身体座標系

を分離できるような実験系をデザインするかに尽きる。

註7（ここで使っている「フレーム」は運動を記述する座標系の固定（基準）点の位置を指すが、その基準点での座標系の姿勢の詳細（例えば人差し指の先端にx y z座標系を設定する場合にx軸をどちらに向けるとか）には関心がない。その意味でロボティクスの「フレーム」よりも緩い意味を持たせている。また、具体的な座標系のタイプ（x y zであるとか極座標であるとか、、）も想定しない。独立して動くものには別々のフレームを設定でき、一緒に動く場合はフレームを「共有」しているという。例1：腕時計が手首に固定されているとき、腕時計のフレームは手首のフレームに固定されている。あるいは腕時計と手首が一つのフレームを共有している。例2：外部空間の空間座標系のフレームは身体の中のどの部位のフレームとも独立している。）

註8（これらは、いずれも新しい局面を開いた重要な実験であり、「問題」といっても結果全体に影響するような致命的なものではないことに注意していただきたい。私の意図はこれらの実験が問題だというのではなく、この様な慢性実験のデザインの難しさを強調したいところにある）

### 3. 最近の研究

Takei ら (Takei ら, 1999) による実験は、この問題に対する一つの解答である。Takei らも、Evarts の実験と同様にサルをトレーニングして、マニピュランダムを使った手首 (wrist) の単関節の運動を習得させた。サルは眼前の CRT 上のカーソルを、それに連動したマニピュランダムを動かしてコントロールする。イメージとしてはテレビゲームのジョイスティックをマニピュランダムで置き換えていただければよい。この実験では、伸展 屈曲の1自由度に加えて、それに垂直な軸のもう1自由度を加えた2次元で、中心から上下左右とその中間の8方向への運動を行わせる (Takei ら, 1999 の図 1B を参照)。もう一つの、そして最大の特徴は、この2次元の手首の運動を、3つの異なる前腕の姿勢で行わせる点にある (図 1A)。図の一番左は、Prone ポジション (回内位) で、椅子の肘掛けに前腕を乗せた姿勢である。それに対して右は Supine ポジション (回外位) で、Prone ポジションから前腕を 180 度時計回りにまわした状態、そして Middle は両者の中間である。この操作によって、このタスクでは外部座標系での運動の方向と手首の関節座標系 (身体座標系の一つ) での運動の方向が分離できるようにデザインされている。例えば、Prone では手首の「伸展 (関節座標系での記述)」は「上向き (外部座標系での記述)」の運動であるが、前腕を 180 度回転して Supine にすると今度は、同じ手首の「伸展 (関節)」が「下向き (外部)」の運動になる。つまり関節座標系では同じ「伸展」運動が、前腕の姿勢を変えたことにより外部座標系では異なる運動になる。このようなタスクを十分に訓練されたサルで、タスク実行中に 27 個の前腕 上腕 肩の筋肉から筋電図を記録したところ、手首の運動に関連した活動を示したのはたった 7 個の前腕の筋肉だけであった。これら 7 個の筋活

動全てが、運動の方向に関していわゆる cosine tuning (Georgopoulos ら, 1982 を参照) を示した。従って、各筋について、各ポジションでの活動のピークの方向 (preferred direction, PD) を cosine fitting で計算できる。図 1C にはそのようにして計算された 3 個の筋の PD が矢印で示してある。図 1C の左の円に示した Prone のデータを見ると ECRB という筋の PD はおおよそ 11 時の方向であることがわかる。Prone から前腕を時計回りに 180 度回転した Supine (右) では ECRB の PD も同じ時計回りに回転し、2 時のあたりに移動している。これは少しおかしい(?)。前腕が 180 度回転しているのに PD は高々 90 程度しか回転していないことになる。しかもこの「中途半端な回転」を示しているのは ECRB だけではない。図 1C に示した他の 2 つの筋も同様である (実は 7 個の筋全てに共通!)。そういう眼で図 1C の 3 つのグラフを眺めると、異なる 3 個 (実は 7 個全て) の筋の PD が星座の様に相対的な位置関係を保ったまま「一緒に」回転している。これは「座標系 (フレーム)」という観点に立てば、これらの異なる筋活動が共通の座標系」に乗っていることを示唆する。しかも「中途半端な回転」が幸いして、この座標系は外部座標系とも手首の関節座標系とも明瞭に区別できる (図 1D を参照)。従って理論的にも実用上も、この座標系を「(この実験系における) 筋肉座標系」と呼ぶことに同意していただけたらと思う。改めて言うまでもないが、筋肉と関節は機能的に極めて密接な関係にあるので、筋活動と関節の座標系がこれほど明瞭に分離できたことは、驚きであった。

以上まとめると、この実験は、Prone, Middle, Supine, の 3 つのポジションで 8 方向の運動を行わせ、PD の回転量を計算することにより、「外部座標系」、「筋肉座標系」、「関節座標系」、そして「それ以外の座標系」のどれに属するかを判別できることが明らかになった。ここで強調しておかなければならないことは、この解析方法は方向選択性を持った (特定の 1 つの方向にピークを持つ) 活動であれば、筋活動のみならずニューロン活動の座標系の同定にもそのまま使えるという適用範囲の広さである。そこで次のステップとして、このタスクを、まず M1 ニューロン活動の座標系の分析に試用し、その効果を確認した (Kakei ら, 1999)。次いで前運動野のニューロン活動の解析に拡張して (投稿準備中)、先に述べた階層的座標変換の分析への有効性を確認した。このテキストでは M1 ニューロンのデータについて概観してみたい。

結論から述べると、我々は M1 で 3 つの異なるタイプのニューロン群を見出した。以下 3 タイプのニューロンが分類された経緯を簡単に説明する。まず M1 から単一ニューロンを分離し、サルが 3 つの姿勢で手首の運動を実行中の活動を記録する。そのデータから、各姿勢における PD を cosine fitting で計算し、Prone から Supine への PD の回転量を計算する。既に説明したように、そのニューロンが外部 (空間) 座標系での運動の方向をコードしていれば PD の回転量は 0 度のはずである。一方、そのニューロンが関節座標系で運動をコードしていれば PD は 180 度回転するはずである。このどちらでもなく、そのニューロンが筋肉座標系で運動をコードしていれば PD は筋活動と同じ 45 - 95 度の範囲の回転を示すはずである (図 3B を参照)。7 2 個のニューロンについて PD の回転量をヒス

トグラムにしてみると(図3A)、2つのグループに分かれた。大きいほうのグループはおおよそ0度を中心に小さなPDの回転を示した。この小さなPDの回転量は統計的にも有意でなく、このグループのニューロンが外部座標系で運動をコードしている可能性が強く示唆された(例:図2,3のBとCのニューロン)。もう一つのグループは、はるかに大きなPDの回転を示し、図3AとBを比較すれば明らかなように、筋肉座標系で運動をコードしているように思われた(例:図2,3のAのニューロン)(註9)。一方、これら72個のニューロンでは、前腕の姿勢によって活動の強さ(ゲイン)が大きく変化するものが多数を占めた。このうち外部座標系にリンクしているニューロンは、前腕の姿勢によって活動のゲインがシステムチックに変化するもの(例:図2,3C)(約70%)と、有意な変化を示さないもの(例:図2,3B)(約30%)の2つのグループに分けられた。前腕の姿勢の変化によりゲイン変化を示すことは、たとえPDが回転しなくても、このニューロン活動が身体状態を変数として含む(に依存している)ことが明らかである。従って、このようなPDが回転せずゲイン変化のみを示すニューロンは外部座標系と内部座標系の間接的性質を持つと考えられる(仮に中間座標系とする)。これに対して、ゲイン変化を示さない外部座標系のニューロンはより純粋な外部座標系に近い性質を示していると考えられる。なお、CのニューロンはProneで最大Supineで最小の活動を示したが、逆にProneで最小Supineで最大活動を示すニューロンや、Middleで最大活動を示すニューロン等、可能な全てのゲインの組み合わせがほぼ均等に観察された。以上の様にM1では、外部座標系、筋肉座標系、中間座標系の、3つの異なる座標系にリンクしたニューロンが同定された。現時点ではこれらのニューロンの入出力が不明なので3つの座標系の間には明確な階層関係を設定するのは時期尚早であるが、一つのありそうなシナリオは外部座標系 > 中間座標系 > 筋肉座標系という階層関係である(註10)。このようなゲインの変化が座標変換の中間段階で現れるという観察はR. A. Andersenらによって頭頂連合野の視覚系ニューロンでも報告されており、脳内での座標変換に普遍的に用いられている可能性がある。このような座標変換のシナリオの存在を確かめるためには、ニューロン回路の情報を得て、異なる座標系のニューロン間のシナプス結合の階層性を調べる必要がある。我々の知る限り異なる座標系のニューロンはかなり混在しているので、このような課題は、多連電極の最も有効な応用の一つであろう。さて、この中間座標系ニューロンと春野らのMPFIMの異なるモジュールの最終出力(ニューロン?)の間には非常に注目すべき類似性が成り立っていることを指摘しておく。中間座標系ニューロンでは身体状態を変えてもPDが変化しないが、ゲインが変化する。これは春野ら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は変化が無いが、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酷似している。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ないが、このよう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ない。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

と考えられる。

当日は、これらのM1ニューロン活動に加えて前運動野のニューロンデータを提示し、そこから示唆された前運動野とM1を中心とする階層的なネットワークのモデルを提示し、上に述べた春野らの「複数の内部モデルからの選択」との類似性を議論したい。最後に、これらの皮質領野間に見られる強力な双方向性結合の意義を座標系の階層性という視点から検討してみたい。

註9（一方、記録されたニューロンには一つとして関節座標系に関連している場合に期待される大きな回転量を示すものは無かった。このことは直ちに「関節座標系」での運動のコードの存在を否定するものではないが、真の「関節座標系」がマニピュランダムで簡単に測れるほど単純でないことを示唆している可能性があり今後検討が必要である。）

註10（2個の外部座標系ニューロンA, Bの活動を $\cos(\theta-a)$ ,  $\cos(\theta-b)$ とする。 $\theta$ は運動の方向を表す変数、 $a, b$ はそれぞれA, BのPDで定数とする。ニューロンAの出力とゲイン入力 $\alpha$ の収束を受けるニューロンA'の活動は $\alpha \times \cos(\theta-a)$ と表される。A'のニューロンは明らかにAと同じPDを持ちPDは外部座標系の性質を持つ。同様にニューロンBの出力とゲイン入力 $\beta$ の収束を受けるB'の活動は $\beta \times \cos(\theta-b)$ となる。ニューロンCがA', B'から入力を受けるとすると、Cの活動は $\alpha \times \cos(\theta-a) + \beta \times \cos(\theta-b)$ となる。これに初歩的な三角関数の公式を適用すれば二つの項が一つにまとめられ、そのPDは $a, b$ の間になる。このとき異なる姿勢での $\alpha$ と $\beta$ を適当に設定すればニューロンCは筋肉座標系に相当するPDの回転を示す。

#### 4. おわりに

以上の様に、この新しい実験系によって「運動指令をコードするニューロン活動の座標系を神経回路網の接続に沿って同定し、座標系の遷移から逆にアルゴリズムを推定する」という戦略を実行に移す環境が整った。手首の運動に関連する活動を示す記録可能なニューロンであれば、この実験系により座標系の同定が可能である。頭頂連合野、補足運動野、体性感覚野、小脳、大脳基底核は、この方法で解析されるべき対象であろう。特に、双方向性の結合が少ない、前向きの神経結合が多いところでは、入力と出力の関係が明確であり、データの解釈が比較的容易であると考えられる。そのような条件を持つ脳内の部位として、大脳小脳連関と、大脳と基底核を結ぶループのシステムは、この実験系での解析が特に有望な対象であると考えられる。中でも大脳小脳連関は、伊藤正男や川人光男らによって（例えば、川人・銅谷・春野「科学」2000年7月号を参照）運動制御を初めとする様々な高次脳機能の「内部モデル」の座であることが提案され、実験的にも（例えばImaizumiら, Nature 403:192, 2000）それを裏付けるデータが集積されつつある、最も興味深い対象である。もちろんこの実験系はいわゆる高次脳機能を直接扱えるものではないが、大脳

小脳連関における神経回路の特異的と言ってもよい並列性から考えて、運動機能について得られた回路のアルゴリズムは、他の高次機能にも相当部分適用できる可能性が高いと期待している。

## 5. 技術的問題等

ここで述べたような慢性動物での「生のデータ」に内在する落とし穴をいくつか挙げておきたいと思う。第一に、我々が記録しているニューロンはあらゆる意味でその場所の全ニューロンを代表できるような「ランダム・サンプリング」ではないということである。例えば、微小電極が大型ニューロンを選択的に記録し、小型のニューロンを取りす「サンプリング・バイアス」の問題は周知の事実である。また深い脳溝の奥に埋まっているような部位からは記録しにくい等の、実験の技術的な問題に由来する盲点がたくさんあることも忘れてはならない。生データのジグソーパズルでは、初めからたくさん（大部分？）のピースが欠落しているのである。第二に、我々が動物に行動課題を行わせてニューロン活動を記録するとき、観測しているのは実験者の設定した巨視的な実験条件とニューロン活動間の「因果関係」ではなく、「相関」を見ているに過ぎないということである。実験者が「このニューロン活動は...をコードしている」と言ったとき（私も使用したが）、上のような意味であると割り引いて聞くことが必要である。「コード」という言葉が曲者で、「相関」に置き換えるべきものなのである。残念ながら、高次脳機能の研究では、記録しているニューロンがどこから入力を受け、どこに投射しているという、ニューロン回路上での位置付けに関する基本的情報が皆無に近い。これではニューロン活動と巨視的な実験条件との関係が極めて間接的にならざるをえず、同じ機能に関する異なる脳部位のニューロン活動を共通なネットワーク上の問題として統合することも困難である。従って、どの様に精緻な統計的解析に基づこうとも、ニューロン活動の解釈は（もちろん私の実験も含めて）暫定的であることを免れない（この問題は近年流行の多連電極による多数のニューロンの同時記録法を用いても、ごく部分的にしか克服できないことに注意してほしい）。過去の研究でもこれらの問題点を考慮しなかったのではなく、むしろいくつかの研究では熟慮した上で巧妙に回避したというのが真相である。例えば、記録部位周辺のニューロンを抑制性物質の注入により可逆的に不活化し、動物の巨視的行動への影響を観察する彦坂、丹治、久保田らに代表される方法はその顕著な例である（これがなぜ回避になるのか考えてみてほしい）。ニューロン回路の問題を回避しながらニューロン活動の意味を研究しているという逆説的に聞こえるが、それが現実である。厳しい実験的制約の前ではそれが最も効率的な選択であったと思う。しかし、次なる飛躍はこの難題への挑戦抜きに難しいのではないかとというのが私の意見である。

## 6. 参考文献:目を通しておいてほしいもののみリストアップしました。

Evarts, EV. Journal of Neurophysiology, 31:14 (1968). 記念碑的論文。



Georgopoulos, AP. et al. Journal of Neuroscience, 2:1527 (1982). 記念碑的論文。  
Soechting, JF., Flanders, M. Annual Review of Neuroscience, 15:167 (1992). フレームの概念が平易にかつ詳しく書かれています。  
Takei, S., Hoffman, DS., Strick, PL. Science, 285:2136 (1999).