

令和 2 年 6 月 17 日現在

機関番号：82609

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K17369

研究課題名（和文）神経生理学的手法とfMRIを用いた左右認識に基づく動作選択過程の神経機構の解明

研究課題名（英文）Neural mechanisms of action selection based on left-right orientation

研究代表者

中山 義久（NAKAYAMA, Yoshihisa）

公益財団法人東京都医学総合研究所・認知症・高次脳機能研究分野・主席研究員

研究者番号：30585906

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：左右の手を用いたボタン押し行動を行っているマカクザルの一次運動野および高次運動野より神経細胞活動と局所フィールド電位（LFP）の記録を行った。一次運動野の細胞活動は、同側よりも反対側の手の運動をより強く表現していることがわかった。また、一次運動野の運動準備期間の細胞活動は、高次運動野と比べ、その試行の反応時間とより強い相関関係を示すことがわかった。さらに、一次運動野のLFPのシータ帯域および高ガンマ帯域の両者において、同側と比べて反対側の手の運動をより強く表現していた。以上は、使用する手の選択過程に関与する高次運動野に対し、一次運動野が反対側の手の運動を開始する過程に関与することを示す。

研究成果の学術的意義や社会的意義

左右の身体表現の脳内表現を調べるため、左右の手を使い分ける動作を遂行中のサルより、一次運動野および高次運動野の神経活動を記録した。高次運動野が左右の手の選択に関わるのに対し、一次運動野は選択された手が反対側の場合にのみ、その動作の開始に関与することが明らかとなった。左右の手を使い分けという基本的な動作について、その機能を実現するために手を選択し準備・実行する一連の過程に関して、高次運動野から一次運動野にかけて階層的な処理がなされていることを示唆する。

研究成果の概要（英文）：Activity of neurons and local field potentials (LFPs) was recorded from the primary motor cortex (M1) and higher-order motor areas while macaque monkeys were performing a button-press task with either the right or left hand. Neuronal activity of the M1 reflected contralateral hand movements more often than ipsilateral ones. In addition, neuronal activities in the M1 were correlated with reaction times of contralateral hand movements more strongly than those in higher-order motor areas. Moreover, high-gamma and theta bands of LFPs represented contralateral hand movements. These findings suggest that while higher-order motor areas play a role in selecting which hand to use, the M1 plays a crucial role in initiating contralateral hand movements.

研究分野：認知神経科学

キーワード：一次運動野 両手運動 単一ニューロン 局所フィールド電位

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

左右の概念の理解は日常生活において重要な能力であり、発達研究や臨床症例を中心に研究がなされている。その神経基盤として、研究代表者がこれまでマカクザルをモデル動物として行ってきた研究により、前頭葉にある高次運動野の内側部が手の左右を選択して実行する過程に関与すること (Nakayama et al., 2015)、また高次運動野の外側部が外部から指示された左右への動作の企図や準備に関与すること (Nakayama et al., 2008; Yamagata et al., 2009) を明らかとしてきた。しかしながら、身体表現の左右に基づいた基本的な動作について、左右の手を選択し動作の準備・実行を実現する神経メカニズムの全容は不明である。さらに、外部の指示に基づいた左右への動作の選択や準備の神経メカニズムの詳細についても未だ解明されていない点が多い。

2. 研究の目的

本研究では、(1) サルをモデル動物として、左右の手の使い分け動作における手の選択や動作の準備・実行過程に関して、前頭葉の高次運動野と一次運動野、また大脳基底核の神経メカニズムを解明すること [研究 1]、また (2) ヒトを対象として、外部からの指示に基づいた左右方向への運動の計画や準備に関与する脳領域を明らかにすること [研究 2] を目的として行われた。2 つの研究を通して、左右の認識に関する神経メカニズムを包括的に理解することを目指した。

3. 研究の方法

(1) 左右の手を使い分けてボタン押しを行う行動課題を作成し、2 頭のマカクザルに学習させた。具体的には、サルの右手と左手の下にそれぞれボタンを設置し、画面の左側に四角形が提示された場合には左手、右側に提示された場合には右手でボタンを押すことが求められた。学習の完了後、外科的な手術を行い、頭部固定装置と記録チャンパーを装着した。その後、行動課題を遂行中のサルの高次運動野の補足運動野と帯状皮質運動野尾側部、一次運動野、また大脳基底核の淡蒼球より神経細胞活動と局所フィールド電位 (LFP) の記録を行った。神経細胞活動と LFP はコンピュータを用いてオフラインで処理され、その後統計解析を行った。(研究 1)

(2) 文字列によって動作を指示する、条件性の視覚運動変換のパラダイムを用いた行動課題を作成した。具体的には、「右に倒す」「左に倒す」といった運動の方向を指示する文を提示し、それぞれ手元のジョイスティックを右または左に動かすことが要求された。続いて、動作の準備を指示する視覚刺激が出た時点で右または左への運動の準備を行い、その後の動作の開始を指示する視覚刺激が出た後にジョイスティックを動かすことが求められた。この課題を遂行している 28 名の健常被験者を対象に、fMRI を用いて脳活動の計測を行った。(研究 2)

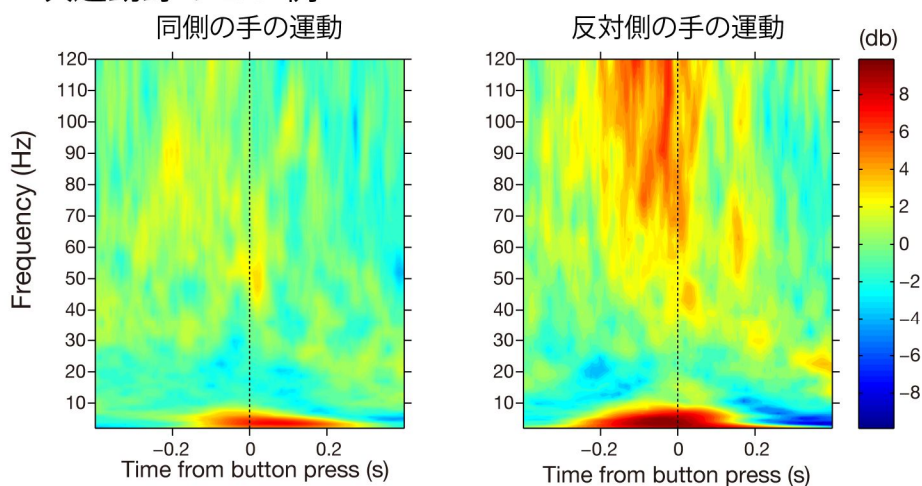
4. 研究成果

(1) 左右の手を用いたボタン押し課題を遂行中のサルの補足運動野と帯状皮質運動野尾側部から記録された LFP の解析を行った。LFP の高ガンマ帯域 (80-120 Hz) およびシータ帯域 (3-7 Hz) において、両領域において手の運動に伴いパワーの増大が観察された。また、ベータ帯域 (12-30 Hz) においては両領域において、手の運動に伴いパワーの減少が観察された。補足運動野では、高ガンマ帯域とベータ帯域は、反対側の手の運動をより強く表現していた。一方、帯状皮質運動野尾側部では、反対側と同側の手の運動を同程度に表現していた。シータ帯域については、両領域において反対側と同側の手の運動を同程度に反映する例が最も多く観察されたが、補足運動野の方が帯状皮質運動野尾側部と比べて、より強く反対側の運動を表現していた。さらに、高ガンマ帯域とシータ帯域の左右の運動への側性 (laterality) の表現を調べたところ、各記録点におけるシータ帯域の側性によらず、補足運動野においては高ガンマ帯域では反対側の運動を表現している例が多く見られたが、帯状皮質運動野尾側部では両側の運動を表現している例が多く見られた。以上の結果より、帯状皮質運動野尾側部では全般的な運動の意図を左右の手の運動の情報に変換し、補足運動野においては反対側の運動の情報に変換する役割を担うということを示唆する。

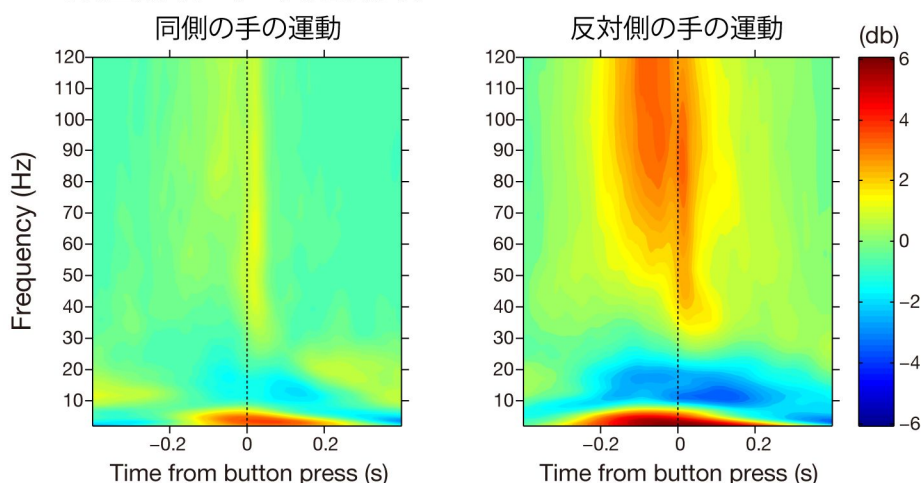
(2) 左右の手を用いたボタン押し課題を実行中のサルより記録した、一次運動野の細胞活動と LFP の解析を行った。一次運動野においては、同側よりも反対側の手の運動をより強く表現していることがわかった。また、反対側の運動を実行する前の準備期間中の一次運動野の細胞活動は、補足運動野と帯状皮質運動野尾側部と比較して、その試行の反応時間と強い相関関係を示すことがわかった。一方、同側の手の運動については、三領域ともに顕著な相関関係は観察されなかった。さらに、一次運動野の LFP 高ガンマ帯域およびシータ帯域において、手の運動に伴いパワーの増大が観察され、ベータ帯域においては両領域において、手の運動に伴いパワーの減少が観察された。シータ帯域、高ガンマ帯域、ベータ帯域それぞれにおいて、一次運動野は同側と比べ

て反対側の手の運動をより強く表現していることがわかった(下図)。以上より、一次運動野は、補足運動野と帯状皮質運動野尾側部を含む他の領域で変換された反対側の運動に関する情報を受け取り、その反対側の動作の開始に参与することを示唆する。左右の手の使い分けという基本的な動作について、その機能を実現するために、手を選択し準備・実行する一連の過程に関して、高次運動野から一次運動野にかけて階層的な処理がなされていることを示唆する結果となった。

一次運動野の LFP 例



LFP 集団解析 (一次運動野)



(3) 続いて、左右の手を用いたボタン押し課題を実行中のサルより記録した、大脳基底核の淡蒼球の神経細胞活動の解析を行った。細胞活動の解析より、同側、反対側、両側の手の運動を表現する細胞の割合および、左右の手の表現の強さの偏りを調べたところ、反対側の手の運動をより強く表現していた。補足運動野のデータと淡蒼球を比較すると、上記の3種類の細胞の割合の分布は類似していたが、補足運動野の多くの細胞が運動の開始に先行して活動を変化させるのに対して、淡蒼球の細胞は運動開始後に活動を変化させるものが多数観察された。これらの結果は、淡蒼球と補足運動野は主に反対側の手の運動を制御するが、補足運動野が運動の実行過程に参与するのに対し、淡蒼球は実行された運動の調整に参与することを示唆する。

(4) ヒトを対象とした fMRI 実験により、文字列により「右へバーを倒す」あるいは「左へバーを倒す」といった動作を指示された条件と、「何もしない」という文字列が提示され動作の実行が伴わない統制条件との脳活動の差異を検討した。解析の結果、以下のことが明らかとなった。左右への動作を計画する段階では前頭葉の運動前野背側部と腹側部、前補足運動野、また頭頂葉の縁上回の活動が認められた。また、計画された運動を準備する段階に移行すると、運動前野背側部と大脳基底核の活動が認められた。以上は、外部からの指示による左右への動作を計画する過程には前頭葉と頭頂葉のネットワークが関与すること、動作の準備には前頭葉と大脳基底核のネットワークがそれぞれ関与すること、またそれぞれにおいて運動前野背側部が中心的な役割を担うことを示唆する。

(5) 以上の研究より、左右の手のどちらを使うかを選択して実行するプロセスには、内側の高次運動野が手の選択、一次運動野は反対側の運動の開始、大脳基底核が運動の調整に参与するこ

とを示唆するものとなった。一方、外部の指示により左右への動作を選択する過程には、指示を受けて動作を選択する際には外側の高次運動野と頭頂葉が関与し、動作の準備には外側の高次運動野と大脳基底核が関与することが明らかとなった。この fMRI 実験の結果は、外部からの指示に基づく運動を実現させる過程に運動前野が主要な役割を果たすといったこれまでサルを対象とした電気生理学実験で明らかにされてきた知見が、ヒトでも共通であることを示す結果である。さらに頭頂葉もこの過程に関与することを示唆する結果となった。頭頂葉が損傷されると、運動の麻痺は生じないものの、失行が生じることが知られている。失行が生じるメカニズムは未知の部分が多く、その基礎的な神経メカニズムを理解することは今後の課題である。

< 引用文献 >

- Nakayama, Y., Yamagata, T., Tanji, J., & Hoshi, E. (2008). Transformation of a virtual action plan into a motor plan in the premotor cortex. *Journal of Neuroscience*, 28(41), 10287-10297.
- Nakayama, Y., Yokoyama, O., & Hoshi, E. (2015). Distinct neuronal organizations of the caudal cingulate motor area and supplementary motor area in monkeys for ipsilateral and contralateral hand movements. *Journal of Neurophysiology*, 113(7), 2845-2858
- Yamagata, T., Nakayama, Y., Tanji, J., & Hoshi, E. (2009). Processing of visual signals for direct specification of motor targets and for conceptual representation of action targets in the dorsal and ventral premotor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 102(6), 3280-3294.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sano Nobuya, Nakayama Yoshihisa, Ishida Hiroaki, Chiken Satomi, Hoshi Eiji, Nambu Atsushi, Nishimura Yukio	4. 巻 -
2. 論文標題 Cerebellar outputs contribute to spontaneous and movement-related activity in the motor cortex of monkeys	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neures.2020.03.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 鈴木迪諒・中山 義久・西村 幸男	4. 巻 36
2. 論文標題 精神状態と運動パフォーマンス	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1216-1218
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 中山義久・星 英司	4. 巻 69
2. 論文標題 動作制御機能の中樞	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BRAIN and NERVE - 神経研究の進歩	6. 最初と最後の頁 327-337
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11477/mf.1416200749	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Saga Yosuke, Nakayama Yoshihisa, Inoue Ken-ichi, Yamagata Tomoko, Hashimoto Masashi, Tremblay Leon, Takada Masahiko, Hoshi Eiji	4. 巻 45
2. 論文標題 Visuomotor signals for reaching movements in the rostro-dorsal sector of the monkey thalamic reticular nucleus	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 European Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1186-1199
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ejn.13421	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakayama Yoshihisa, Yamagata Tomoko, Hoshi Eiji	4. 巻 43
2. 論文標題 Rostrocaudal functional gradient among the pre-dorsal premotor cortex, dorsal premotor cortex and primary motor cortex in goal-directed motor behaviour	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 European Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1569-1589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ejn.13254	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yokoyama Osamu, Nakayama Yoshihisa, Hoshi Eiji	4. 巻 115
2. 論文標題 Area- and band-specific representations of hand movements by local field potentials in caudal cingulate motor area and supplementary motor area of monkeys	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 1556-1576
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/jn.00882.2015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Yoshihisa NAKAYAMA, Osamu YOKOYAMA, and Eiji HOSHI
2. 発表標題 Representations of hand movements by neurons and local field potentials in the primary motor cortex and medial motor areas in monkeys.
3. 学会等名 日本神経科学学会第42回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshihisa NAKAYAMA, Sho SUGAWARA, Masaki FUKUNAGA, Yuki HAMANO, Norihiro SADATO, and Yukio NISHIMURA
2. 発表標題 Involvement of the Dorsal Premotor Cortex in Goal-directed Motor Behavior.
3. 学会等名 25th annual meeting of the Organization for Human Brain Mapping (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sho SUGAWARA, Yoshihisa NAKAYAMA, Masaki FUKUNAGA, Tetsuya YAMAMOTO, Norihiro SADATO, and Yukio NISHIMURA
2. 発表標題 VTA-M1 pathway contributes to human motivated motor outputs.
3. 学会等名 25th annual meeting of the Organization for Human Brain Mapping (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sho SUGAWARA, Yoshihisa NAKAYAMA, Yuki HAMANO, Masaki FUKUNAGA, Tetsuya YAMAMOTO, Norihiro SADATO, and Yukio NISHIMURA
2. 発表標題 VTA is involved in both preparation and execution of motivated motor output.
3. 学会等名 29th annual meeting of the Society for the Neural Control of Movement (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshihisa NAKAYAMA, Osamu YOKOYAMA, and Eiji HOSHI
2. 発表標題 Encoding of contralateral and ipsilateral hand movements by neurons and local field potentials in the primary motor cortex in monkeys.
3. 学会等名 48th annual meeting of the Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nobuya SAN0, Yoshihisa NAKAYAMA, Eiji HOSHI, Satomi CHIKEN, Atsushi NAMBU, and Yukio NISHIMURA
2. 発表標題 Cerebellar outputs contribute to the activity of the primary motor cortex during arm-reaching movement in macaque monkeys.
3. 学会等名 48th annual meeting of the Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nobuya SANŌ, Yoshihisa NAKAYAMA, Eiji HOSHI, Satomi CHIKEN, Atsushi NAMBU, and Yukio NISHIMURA
2. 発表標題 Cerebellar outputs modulate neuronal activity in the primary motor cortex during movement execution in macaque monkeys.
3. 学会等名 日本神経科学学会第41回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshihisa NAKAYAMA, Tomoko YAMAGATA, Nariko ARIMURA, and Eiji HOSHI
2. 発表標題 Area-specific involvement of frontal areas and the basal ganglia in goal-directed behavior in monkeys.
3. 学会等名 37th annual meeting of the Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中山義久・山形朋子・有村奈利子・星 英司
2. 発表標題 行動ゴール達成過程における複数脳領域の関与の比較
3. 学会等名 日本心理学会第81回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nobuya SANŌ, Yoshihisa NAKAYAMA, Eiji HOSHI, Satomi CHIKEN, Atsushi NAMBU, and Yukio NISHIMURA
2. 発表標題 Motor commands transferred from the deep cerebellar nuclei to the motor cortex.
3. 学会等名 日本神経科学学会第40回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoshihisa NAKAYAMA, Tomoko YAMAGATA, Nariko ARIMURA, and Eiji HOSHI
2. 発表標題 Fronto-basal ganglia network involved in the process of achieving behavioral goal.
3. 学会等名 日本神経科学学会第40回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoshihisa NAKAYAMA, Osamu YOKOYAMA, and Eiji HOSHI
2. 発表標題 Role of the globus pallidus of monkeys in ipsilateral and contralateral hand movements.
3. 学会等名 日本神経科学学会第39回大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Nobuya SANŌ, Yoshihisa NAKAYAMA, Satomi CHIKEN, Atsushi NAMBU, and Eiji HOSHI
2. 発表標題 Response properties of primary motor cortical neurons influenced by the deep cerebellar nuclei stimulation.
3. 学会等名 日本神経科学学会第39回大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Yoshihisa NAKAYAMA, Osamu YOKOYAMA, and Eiji HOSHI
2. 発表標題 Neurons in the globus pallidus, supplementary motor area, and caudal cingulate motor area are differentially involved in contralateral and ipsilateral hand movements in monkeys.
3. 学会等名 46th annual meeting of the Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Osamu YOKOYAMA, Yoshihisa NAKAYAMA, and Eiji HOSHI
2. 発表標題 Encoding of contralateral and ipsilateral hand movements by high-gamma and theta bands of local field potentials in the globus pallidus of monkeys.
3. 学会等名 46th annual meeting of the Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

公益財団法人 東京都医学総合研究所 脳機能再建プロジェクト http://www.igakuken.or.jp/project/to-tomin/to-pro09.html
--

6. 研究組織			
	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考