

平成21年 9月30日現在

研究種目：基盤研究 B

研究期間：2006～2008

課題番号：18300113

研究課題名（和文） 運動と認知の共通制御神経機構とその病態生理の解明

研究課題名（英文） Common neural substrates shared by motor control and cognition

研究代表者

本田 学 (HONDA MANABU)

国立精神・神経センター・神経研究所疾病研究第七部・部長

研究者番号：40321608

研究成果の概要（和文）：運動と認知の共通制御神経機構である前頭葉の高次運動皮質と頭頂葉の楔前部の機能分担を検討した。前頭葉高次運動皮質の活動を干渉した場合は、反応時間が延長し正答率も悪化するのに対して、頭頂葉楔前部の活動を干渉した場合は、反応時間が統計的に有意に短縮するだけでなく正答率はむしろ改善する傾向を示した。これらの結果は、前頭葉高次運動皮質は認知的操作をフィードフォワード制御し、頭頂葉皮質は認知的制御のフィードバックモニタリングに関連することを示唆する。

研究成果の概要（英文）：Human neuro-imaging studies have often reported co-activation of the dorsal premotor cortex (PMd) and the posterior parietal cortex (PPC) during internal operation of imagined visuospatial information, referred to, here, as “visuospatial mental operation”. We examined the significance of these two areas for a visuospatial mental operation using the transcranial magnetic stimulation (TMS) technique. Subjects performed a task in which a visuospatial mental operation was required. A localization study conducted prior to the TMS experiment using functional magnetic resonance imaging (fMRI) revealed that the PMd and the medial part of the PPC, precuneus (PCu), were specifically activated during the visuospatial mental operation. Then, we impeded the activities of the PMd and the PCu in the right hemisphere during the same task using double-pulse TMS to determine whether these activities were necessary for the task. The TMS to the PMd hindered the performance of the task whereas TMS to the PCu facilitated it without a speed/accuracy trade-off. These effects were not found in the control condition that lacked a visuospatial mental operation. These findings suggest that the PMd and the PCu are involved in differential aspects of visuospatial mental operation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	5,300,000	1,590,000	7,890,000
2007年度	5,600,000	1,680,000	7,280,000
2008年度	3,900,000	1,170,000	5,070,000
年度			
年度			
総計	14,800,000	4,440,000	19,240,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経科学一般

キーワード：脳・神経、脳神経疾患、認知、イメージング、運動

1. 研究開始当初の背景

近年、主に臨床神経学の分野において、小脳や大脳基底核の機能が従来考えられていたように運動制御に留まらず、広く知的活動や情動反応におよぶことが示されつつあり、国際的にも一つの大きなトピックとなっている。さらに計算論的神経科学の分野では運動制御における詳細なモデル化を踏まえて、より汎用的な知的活動に敷衍できるようなモデルが提唱されつつある。「モノ」を制御する運動と、「ココロ」を制御する認知・思考は、実際には多くの神経機構と作動原理を共有し、互いに協調的な情報処理を行っている可能性が高い。しかしこれらの領域の損傷が、実際にどのような認知的な障害を起こしてくるのか、それらの患者ではどのようなケアをおこなっていけば、残存機能の維持や機能回復のためのリハビリテーションを効率的に進めることができるのかといったような臨床に直結する段階にまでは至っておらず、理論と現実のギャップを埋められてはいない。

研究代表者らはこれまでに、高次運動皮質であるブロードマン6野（広義の運動前野）を主なターゲットとして運動と認知の共通制御機構を解明するために一連の研究を重ねてきた。その結果、思考や言語を含むさまざまな高次認知機能の素過程となる脳内情報の操作において運動前野がはたす領域特異的な役割と機能的有意性について明らかにした。

その一方で、認知機能において運動前野と運動して頭頂葉が活性化することはよく知られているが両者が認知機能に及ぼす機能は明らかでない。

2. 研究の目的

これまで運動制御装置と考えられてきた脳領域の機能が、運動制御にとどまらず広く知的活動に関与することが示されつつある。本研究では、これらの成果を発展させ、運動制御と認知的制御の両者にかかわるさまざまな脳領域のうち、運動前野と頭頂葉について、それぞれの領域特異的な役割を明らかにすることによって、運動と認知における共通の作動原理を解明することを目的とする。特に、将来脳に障害をもった患者についての検討を進めていくために、実験的に脳活動を干渉し阻害することが可能な経頭蓋磁気刺激をもちいて仮想傷害（virtual lesion）を作成し、

認知機能に及ぼす変化を検討する。

3. 研究の方法

(1) 脳内情報の操作と保持を対比する新たな行動課題の開発

空間情報を操作するためには、空間情報を静的に保持する過程と、保持した情報を動的に操作する過程が必要と考えられる。私たちは、前者には後部頭頂皮質が、後者には頭頂葉に加えて外側運動前野が寄与する、という仮説を立て検証にあたった。本研究ではわが国に古くから伝わるくじ引き法である「あみだくじ」を応用した視空間情報操作課題を考案した（図1）。本課題では、第1刺激（S1）としてあみだくじパタンが1秒間呈示される。被験者はこの空間パタンを記憶し、S2までの15秒間保持する。次に、第2刺激（S2）としてくじの起点が点によって1秒間呈示（1秒）される。被験者は、記憶されたくじの空間パタン（実際にはS2時点では呈示されていない）に従って、終点にたどりつく。さらにS2から15秒後に、くじの終点が呈示されるので、被験者は呈示された終点の位置が、実際にS2に相当して行ったくじの終点と一致しているかどうかを判断し、一致していた場合は示指で、一致していない場合は中指で、それぞれ指定されたボタンを押す。対照条件として、S2で終点を呈示し、あみだくじ操作をせずにその終点の位置を覚えて、S3で呈示される終点と一致するかどうかを判断させる試行を実施した。

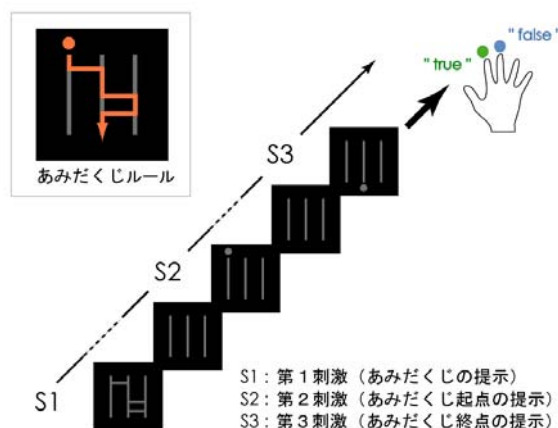


図1

(2) 磁気共鳴機能画像法を用いた脳内情報の操作と保持にかかわる神経活動部位の同定
上記で開発した課題をもちいて、脳内情報

の操作と保持にかかわる脳活動を、磁気共鳴機能画像法をもちいて記録し、課題の遂行に相関する神経活動を、運動前野/楔前部/上頭頂小葉に同定した。

(3) 経頭蓋磁気刺激をもちいた運動前野と頭頂皮質の機能対比

上記検討により同定された前頭葉の背外側運動前野、および頭頂葉の上頭頂小葉に、経頭蓋低頻度連続磁気刺激法をもちいて一過性機能的「仮想傷害」を誘導することにより、これらの部位が脳内情報の操作と保持にどのような特異的な役割を果たすかを、機能的因果性の視点から明らかにした。

被験者は S2 呈示後、心的操作によってアマダクジの終点にたどり着き次第、その位置に対応したボタンを押して回答する。これにより心的操作に要する反応時間の計測が可能になり、TMS のタスクパフォーマンスへの影響をより正確に評価できる。終点の位置は左から人差し指、中指、薬指小指で押すボタンに対応している。なお対照条件では、被験者は終点が呈示され次第、その位置に対応するボタンを押す。刺激タイミングは心的操作を指示する S2 の前後 (前 150ms、前 500ms、後 300ms、後 500ms) で、それぞれ 100ms 間隔の連発で刺激した (STIM 条件)。また刺激音のコントロールとして、頭蓋を直接刺激しない sham 刺激も同じタイミングと頻度で実施した (SHAM 条件)。

4. 研究成果

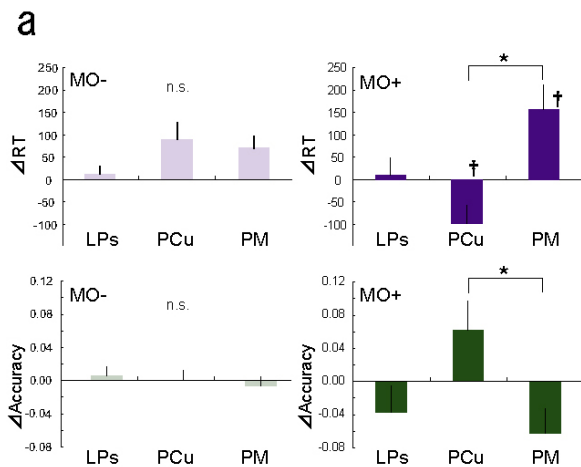


図 2

反応時間および正答率ともに S2 後 300 ms の刺激でのみ、刺激の有無 (STIM/SHAM) と刺激部位 (運動前野/楔前部/上頭頂小葉) の間に交互作用がみられた。特にこのタイミングでの運動前野と楔前部に対する TMS の効果として統計的有意性をもった対照的結果が得られた。すなわち、運動前野では SHAM 条件に比べて STIM 条件で反応時間が有意に遅延し (図 2 $p=0.029$, one sample t-test)、運

動前野では有意に短縮することが確認された ($p=0.045$, one-sample t-test)。また両領域間での差は統計的有意であった ($p=0.03$, Bonferroni 補正あり)。一方、正答率においても、SHAM 条件と STIM 条件とを比較した場合には有意水準には達しないものの、運動前野の刺激は悪化傾向、楔前部の刺激では改善傾向を示し、両領域間の変化は有意な差を認めした ($p=0.04$, Bonferroni 補正あり)。

また SHAM 条件と STIM 条件での反応時間および正答率の差を 2 次元空間にプロットし、2つの行動指標を統括的に比較したところ、ここでも運動前野と楔前部の刺激との間に有意な差が確認された ($p<0.01$, MANOVA、図 3)。

一方、上頭頂小葉では刺激効果自体が明らかでなく、また他の部位との間で刺激効果の違いは見られなかった。これら一連の知見は、運動前野の刺激が課題成績に対して抑制的に影響するのに対し、楔前部の刺激がもたらす影響は少なくとも抑制的ではなく、むしろ促進性をもった方向であることを示している。これらの結果は運動前野と楔前部が心的操作実行時に特に重要な機能を担うことを示唆するのに加え、これらの部位が異なる (相反する) 機能を担うことを示唆している。

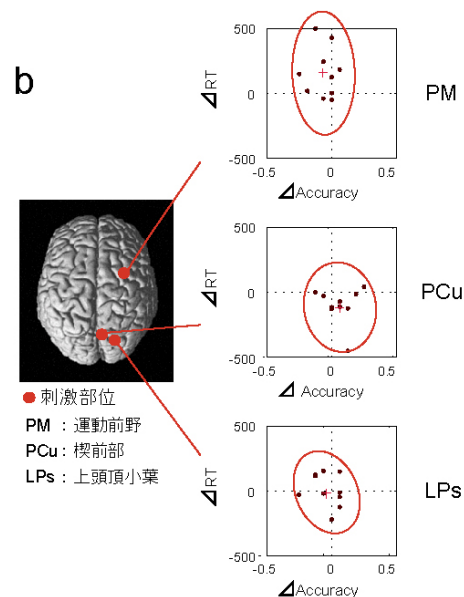


図 3

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 14 件)

- ① Oshio R, Tanaka S, Sadato N, Sokabe M, Hanakawa T, Honda M, Differential effect of double-pulse TMS applied to dorsal premotor cortex and precuneus during

- internal operation of visuospatial information. Neuroimage, 査読有, Advanced online publication (<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.07.034>).
- ② Tanaka S, Hanakawa T, Honda M, Watanabe K, Enhancement of pinch force in the lower leg by anodal trans-cranial direct current stimulation. *Exp Brain Res*, 査読有, 196, 2009, 459-465.
- ③ 田中悟志、花川 隆、本田 学、達人の脳内機構、*Brain and Nerve 神経研究の進歩*、査読有、60, 2008, 851-856.
- ④ 本田 学、脳機能イメージングは心の理解につながるか、*科学*、査読無、78, 2008, 257-262.
- ⑤ Toyoda H, Kashikura K, Okada T, Nakashita S, Honda M, Yonekura Y, Kawaguchi H, Maki A, Sadato N, Source of nonlinearity of the BOLD response revealed by simultaneous fMRI and NIRS. *Neuroimage*, 査読有, 39, 2008, 997-1013.
- ⑥ Nakashita S, Saito DN, Kochiyama T, Honda M, Tanabe HC, Sadato N, Tactile-visual integration in the posterior parietal cortex: A functional magnetic resonance imaging study. *Brain Res Bull*, 査読有, 75, 2008, 513-525.
- ⑦ Murase M, Saito DN, Kochiyama T, Tanabe HC, Tanaka S, Harada T, Aramaki Y, Honda M, Sadato N, Cross-modal integration during vowel identification in audiovisual speech: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett*, 査読有, 434, 2007, 71-76.
- ⑧ Miyanari A, Kaneoke Y, Noguchi Y, Honda M, Sadato N, Sagara Y, Kakigi R, Human brain activation in response to olfactory stimulation by intravenous administration of odorants. *Neurosci Lett*, 査読有, 423, 2007, 6-11.
- ⑨ Sawamoto N, Honda M, Hanakawa T et al. Cognitive slowing in Parkinson disease is accompanied by hypofunctioning of the striatum. *Neurology*, 査読有, 68, 2007, 1062-1068.
- ⑩ Miyamoto JJ, Honda M, Saito DN, Okada T, Ono T, Ohyama K, Sadato N. The representation of the human oral area in the somatosensory cortex: a functional MRI study. *Cereb Cortex*, 査読有, 16, 2006, 669-675.
- ⑪ Kato H, Taniguchi M, Honda M. Statistical analysis for multiplicatively modulated nonlinear autoregressive model and its applications to electrophysiological signal analysis in humans. *IEEE Trans Signal Processing*, 査読有, 54, 2006, 3414-3425.
- ⑫ Aramaki Y, Honda M, Sadato N. Suppression of the non-dominant motor cortex during bimanual symmetric finger movement: A functional Magnetic Resonance Imaging study. *Neuroscience*, 査読有, 141, 2006, 2147-2153.
- ⑬ Hanakawa T, Honda M, Zito G, Dimyan MA, Hallett M. Brain activity during visuomotor behavior triggered by arbitrary and spatially constrained cues: an fMRI study in humans. *Exp Brain Res*, 査読有, 172, 2006, 275-282.
- ⑭ Aramaki Y, Honda M, Okada T, Sadato N. Neural Correlates of the Spontaneous Phase Transition during Bimanual Coordination. *Cereb Cortex*, 査読有, 16, 2006, 1338-1348.
- [学会発表] (計 3 件)
- ① Tanaka S, Honda M, Hanakawa T and Cohen LG, Consolidation of Motor Memories Encoded by Different Practice Schedules. 14th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, 2008.6.18, Melbourne, Australia.
- ② Tanaka S, Honda M, Hanakawa T and Cohen LG, Different Practice Schedule Induces Different Neuronal Process of Motor Consolidation. 18th Neural Control of Movement Society Annual Meeting, 2008.4.29, Florida, USA.
- ③ Oshio R, Tanaka S, Sadato N, Sokabe M, Hanakawa T, Honda M, Functional specificity of premotor cortex and precuneus during mental operation: a combined fMRI and TMS study. Society for Neuroscience, 2007.11.5, San Diego, USA.
- [図書] (計 2 件)
- ① 本田 学, 花川 隆, 田中悟志、思考の基盤となる脳内情報操作の神経機構 (入来篤史編：言語と思考を生む脳, 甘利俊一監修：シリーズ脳科学3)、東京大学出版会、2008, 113-134.
- ② 本田 学、運動と思考の脳内協調制御メカニズム, 大津由紀雄, 波多野誼余夫, 三宅なほみ 共編著, 認知科学への招待 2 - 心の研究の多様性を探る -, 研究社、2006、78-94.
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
本田 学 (HONDA MANABU)
国立精神・神経センター・神経研究所疾病研究第七部・部長
研究者番号：40321608
- (2) 研究分担者
花川 隆 (HANAKAWA TAKASHI)

国立精神・神経センター・神経研究所疾病
研究第七部・室長
研究者番号：30359830
(2008:連携研究者)