

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 30 日現在

機関番号：82609

研究種目：若手研究（S）

研究期間：2007～2011

課題番号：19670004

研究課題名（和文） 随意運動の発現における前頭葉、大脳基底核、小脳の機能分散と機能
連関の解明研究課題名（英文） Involvement of the frontal cortex, basal ganglia, and cerebellum
in voluntary movement

研究代表者

星 英司（HOSHI EIJI）

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・副参事研究員

研究者番号：50407681

研究成果の概要（和文）：神経解剖学的研究は、前頭葉と大脳基底核、そして、前頭葉と小脳が形成するネットワーク構造を細胞レベルの精度で明らかにした。神経生理学的研究は、随意運動課題を遂行している動物の脳の各部位から記録されたニューロン活動を比較することによって、各々の特異的な機能（機能分散）とその関連性（機能連関）の実態を明らかにした。こうした結果を総合することにより、随意運動の発現における前頭葉、大脳基底核、小脳の役割について、分散と連関という観点から新しい理解をもたらした。

研究成果の概要（英文）：In one series of studies, anatomical organization linking the frontal cortex, the basal ganglia, and the cerebellum was analyzed systematically. In another series, functional roles played by each structure were examined by comparing patterns of neural activity recorded from subjects performing behavioral tasks. The results obtained by the two series of experimental analyses have revealed new aspects of neuronal mechanisms underlying the voluntary movement.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	17,500,000	5,250,000	22,750,000
2008年度	17,000,000	5,100,000	22,100,000
2009年度	18,000,000	5,400,000	23,400,000
2010年度	18,000,000	5,400,000	23,400,000
2011年度	18,000,000	5,400,000	23,400,000
総計	88,500,000	26,550,000	115,050,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経・筋肉生理学

キーワード：神経解剖学、神経生理学、運動前野、前頭前野、一次運動野

1. 研究開始当初の背景

随意運動の発現過程において中心的な役割を果たす前頭葉皮質を構成する複数の部位（前頭前野、高次運動野、一次運動野）は、基底核ならびに小脳とネットワークを形成している。しかし、前頭葉皮質の各部位が基底核・小脳と形成するネットワークの構造の詳細については、未だ不明な点が多い。また、

機能的側面に目を移すと、前頭葉と基底核、そして、前頭葉と小脳間の機能連関についても不明な点が多い。従って、これらの脳部位が全体として働くことにより随意運動が実現されているにも関わらず、構造と機能の両面に関する知見が不十分なまま残されている。

2. 研究の目的

本研究は、解剖学的手法と生理学的手法を有機的に結合させることによって、随意運動の発現過程において、前頭葉、大脳基底核、小脳が形成する機能連関の実態を構造的かつ機能的側面から明らかにすることを目的として行われる。

3. 研究の方法

前頭葉、大脳基底核、小脳は、図1にまとめられたようなネットワーク構築によって連絡しているため、これを土台に研究を展開する。

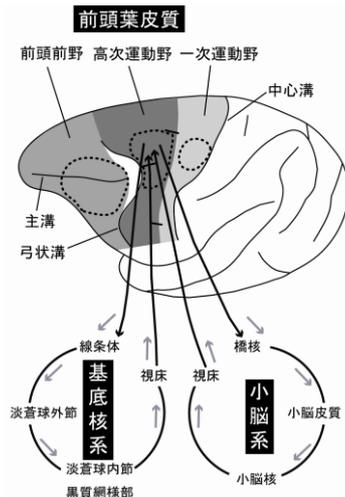


図1 前頭葉-基底核、前頭葉-小脳ネットワーク

解剖学的研究では、前頭葉・基底核・小脳を繋ぐネットワーク基盤の解明を目指す。狂犬病ウイルスを神経トレーサーとして使用する。このウイルスは越シナプス性に逆行性に伝搬する性質があるため、前頭葉の注入部位へ視床を介して投射する細胞を小脳と基底核に同定することができる。異なる前頭葉部位に投射する基底核・小脳の部位が完全に分かれており、「平行」して存在するのか？あるいは、同一部位が複数の皮質部位に投射するのか？という未解決問題に取り組む。

生理学的研究では、前頭葉・基底核・小脳の機能的役割と機能分布の解明を目指す。随意運動のモデル課題を設計し、動物にこれを学習させる。人間の一次運動野が障害されると運動麻痺に至り、動作をしようとしても体が動かなくなる。一方、連合野が障害されると、麻痺症状はないにもかかわらず、行動のゴールを達成するために行為を組み立てることができなくなる。この2つの知見は、行動のゴールを形成する機構、行動のゴールに基づいて実際の動作をプランする機構、そして、動作を発現する機構が分かれて存在することを示唆している。そこで、これらを考慮に入れて課題の設計を行う。訓練終了後、行動課題を遂行している動物の前頭葉領域、

そして、基底核・小脳の各部位から神経細胞活動を記録する。こうして、各々の機構を反映する神経メカニズムを、神経細胞活動として解明する。また、各機構を反映する細胞の分布を解析することにより、各脳領域で機能地図を作成する。各脳領域で、全ての機構が同様に営まれているのか？あるいは、一部の機能が選択的に営まれているのか？また、各脳領域内の機能表現には、部位特異性があるのか？といった疑問に答えることを目指す。

さらに、こうして得られた機能に関する知見を、解剖学的研究によって得られた前頭葉と基底核・小脳をつなぐネットワーク構築に関する知見と統合することによって、前頭葉・基底核・小脳の機能分散と機能連関を解明する。

4. 研究成果

(1) 神経解剖学的研究

①小脳歯状核の異なる部位が運動前野背側部の前方部と後方部に投射する。

代表者の研究結果は、高次運動野に属する運動前野背側部の中に前後方向の機能分化があることを明らかとした。例えば、視覚刺激に応答する細胞は前方部に多い、運動実行時に活動する細胞は後方部に多いなどの機能特性が見出されている。また、前頭前野と一次運動野が基底核・小脳と形成するネットワーク構築の理解は進んでいるが、高次運動野については未知の点が多い。

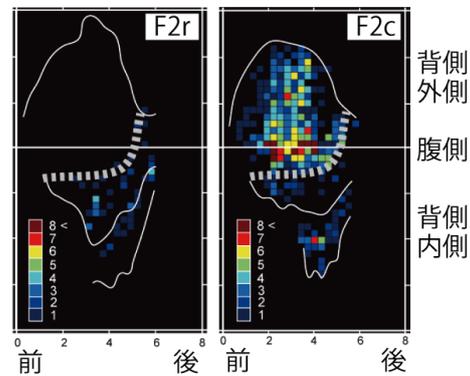


図2 F2r と F2c へ投射する小脳歯状核部位

そこで、運動前野の前方部と後方部が小脳歯状核どの部位から入力を受けるのかを明らかとする研究を行った。狂犬病ウイルスを経シナプス性の逆行性トレーサーとして用いて、一連の解析を行った結果、運動前野背側部 (PMd, F2) の前方部 (F2r) は前頭前野へ投射する連合系の小脳部位から (図2、左側)、後方部 (F2c) は一次運動野へ投射する運動系の小脳部位 (図2、右側) から、視床を介して入力を受け取ることが、明らかとなった。(Hashimoto et al. *Eur J Neurosci*, 2010)

②運動前野背側部の前方部と後方に投射する小脳皮質の部位には重なりがある。

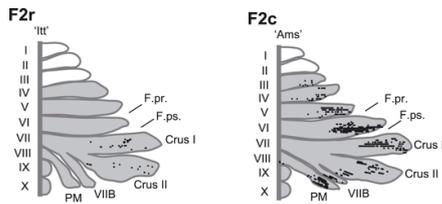


図3 F2r と F2c へ投射する小脳皮質部位

小脳皮質において、運動前野背側部の前方部 (F2r) と後方部 (F2c) へ投射する細胞の分布を調べた。その結果、F2c へは幅広い部位から投射があり (図3、右側)、この領野の中に F2r へ投射する領域 (図3、左側) が含まれることが明らかとなった。

小脳歯状核の結果と合わせると、小脳の出力段階 (小脳核) では、パラレルに出力系が形成されているが、小脳の内部においては、情報の収束・発散があることを示している。(Hashimoto et al. *Eur J Neurosci*, 2010)

③運動前野背側部の前方部と後方は大脳基底核淡蒼球内節の異なった部位から入力を受ける。

運動前野背側部の前方部 (F2r) と後方部 (F2c) へ投射する細胞の基底核内での分布を解析したところ、淡蒼球内節の異なった部位が視床を介して F2r と F2c へ投射していることが、明らかとなった。

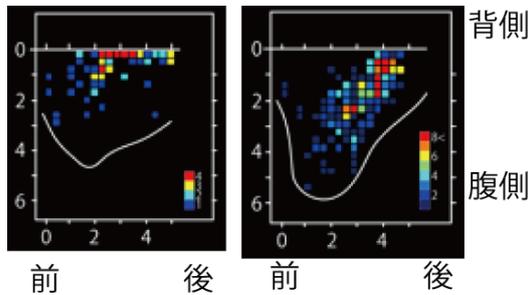


図4 F2r (左) と F2c (右) へ投射する淡蒼球内節部位

更に、その分布を詳細に検討したところ、PMd の後方部へ投射する部位 (図4右側) は、PMd の前方部へ投射している部位 (左側) に比べて後方腹側部に多いことが明らかとなった。(Saga et al. *Eur J Neurosci*, 2011)

④運動前野背側部の前方部と後方に投射する淡蒼球外節や線条体の部位には重なりがある。

淡蒼球内節の結果は、基底核と大脳皮質の異なる部位同士が並行したループサーキットを形成していることを示唆する。しかし、

淡蒼球外節と線条体における投射細胞の分布を解析したところ、PMd の前方部と後方に投射する淡蒼球外節や線条体の部位には重なりがあることが明らかとなった。

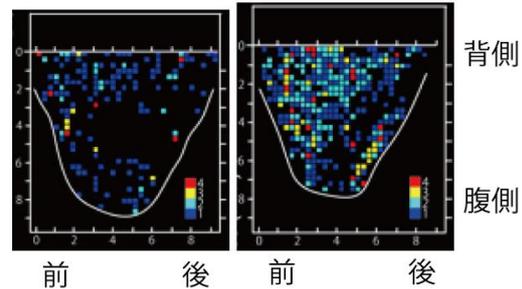


図5 F2r (左) と F2c (右) へ投射する淡蒼球外節部位

図5において、左側は運動前野背側部の前方部 (F2r) へ、右側は後方部 (F2c) へ投射する淡蒼球外節の細胞分布を示すが、淡蒼球内節 (図4) に比べて領野に重なりが大きいことが分かる。この結果は、基底核の出力段階 (淡蒼球内節、図4) では、パラレルに出力系が形成されているが、基底核の内部においては、様々な系をまたいだ収束・発散があることを示唆している。(Saga et al. *Eur J Neurosci*, 2011)

⑤まとめ：前頭前野と一次運動野を中心に展開された先行研究の結果に我々の高次運動野に関する結果を合わせることによって、前頭葉と小脳・基底核が形成するネットワークの構築様式の全体像が明らかとなった。さらに、我々の研究結果は、前頭葉の異なる部位が小脳と基底核の異なる部位と選択的にネットワークを形成しているという有力な仮説 (パラレルループ仮説) だけではその構築様式を説明できないことを明らかとした。

(2) 神経生理学的研究

①前頭前野は「行動の段階」の決定とモニタリングに関与する。

前頭前野の機能に障害があると、複数の段階からなる行動を実行することが難しくなる。これは、前頭前野は行動の段階の制御に関与する可能性を示唆するが、その実態は依然として不明であった。そこで、感覚 (視覚、聴覚、触覚) 刺激の提示数を数えて4回目の刺激が提示されたら行動を開始する課題を設計した。この課題を遂行中の被験体の前頭前野より細胞活動を記録した結果、前頭前野は感覚情報に基づいて速やかに「行動の段階」を決定すること、ならびに、各段階を反映する活動のリレーによってすべての行動の段階を行動の完了までモニターすることが明らかとなった。例えば、図6の細胞は、視覚 (赤)、聴覚 (緑)、触覚 (青) の各試行において第一刺激 (1st Cue) 提示から第二刺

激(2nd Cue)提示まで持続性の活動を示した。

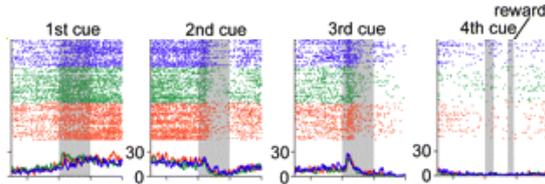


図6 行動の段階を反映する細胞活動

こうした結果は、前頭前野が感覚情報に基づいた「行動の段階」の決定とモニタリングに関与すること、こうした表現が複雑な行動制御において重要であることを示唆する。(Saga et al. *J Neurosci*, 2011)

②前頭前野は視覚情報から「行動のゴール」を決定し、行動が完了するまでそれを保持する。

視覚情報を運動情報へ変換する過程において、「視覚情報」と「実際の動作」は「行動のゴール」を媒介してリンクされるという独自の提案のもと、この仮説を検証する生理学的実験を行った。赤信号を知覚して、ブレーキを踏む動作を開始するにあたって、「ブレーキを踏む」と考えることに「行動のゴール」は相当する。こうした、より抽象的な表現は、柔軟な行動制御にとって中核となるものである。

こうした過程を検証できる行動課題を開発した(図7)。この課題では、まず視覚刺激が呈示され、その形態が右または左への到達(「行動のゴール」)を指示した(Instruction)。遅延期間の後、選択肢(Choice)が画面上の様々な位置に提示され、GOの後に指示に従ってその右側または左側に到達(Reach)することによって、報酬が与えられた。Choiceが提示されて初めて動作を特定できるので、それ以前は「行動のゴール」を保持する必要があった。

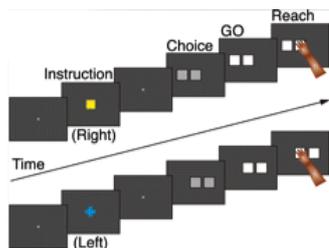


図7 行動課題

この課題を遂行している被験体の前頭前野から細胞活動を記録したところ、実際の動作を決定する前の段階に、「右へ到達する」または「左へ到達する」といった行動のゴールを表現する細胞活動が多数観察された。さらに、実際の動作が決定された後も、行動が完了するまで「行動のゴール」を保持することが明らかとなった。例えば、図8の細胞は、

同一の動作をしているにもかかわらず、行動のゴールが「左(Left)への到達」である際に選択的に活動していた。(Yamagata et al. 2011、学会発表済み、投稿準備中)

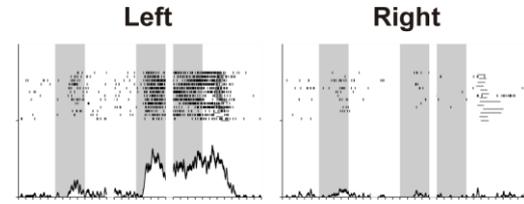


図8 動作決定後に行動のゴールを反映する細胞活動

③運動前野は「行動のゴール」を「実際の動作」に変換する過程へ関与する。

この課題を遂行している運動前野からは、実際の動作を決定する前の段階に、「右へ到達する」または「左へ到達する」といった行動のゴールを表現する細胞活動が多数観察された。

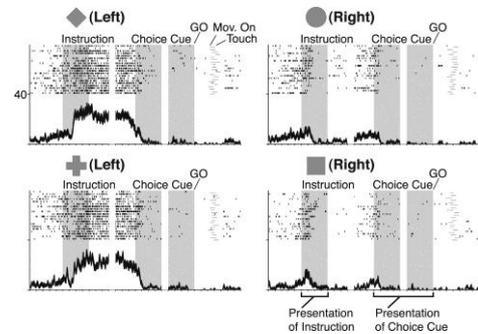


図9 動作決定前に行動のゴールを反映する細胞活動

例えば、図9の細胞は、ダイヤやプラスといった図形に関わらず、「左へ到達する」という「行動のゴール」を反映していた。更に興味深いことに、この細胞は Choice Cue が提示されて動作が特定できる段階にさしかかると活動を停止させていた。これ以降、「実際の動作」を表現する細胞活動が運動前野では優勢となっていた。これらの結果は、「行動のゴール」を「実際の動作」に変換する過程に運動前野が関与していることを示している。

④運動前野は「行動のゴール」と「視覚空間」の情報を異なった経路で受け取る。

運動前野は「視覚空間情報」に基づいて動作を行う過程で主要な役割を果たすことが知られてきた。更に、上記の研究で、運動前野は視覚物体情報で指示された「行動のゴール」を受け取ることが明らかとなった。では、「視覚空間」と「行動のゴール」に関する情報は運動前野にどのように入力するのであろうか?

こうした観点から設計された行動課題を遂行している被験体の運動前野の背側部

(PMd) と腹側部 (PMv) から細胞活動を記録したところ、90ms という短潜時で、記録半球とは対側の「視覚空間情報」が到達することがわかった。さらに、「行動のゴール」の情報に関しては、左右の指示が同程度であること、150ms という長潜時で主として PMd へ到達することがわかった。こうした知見は、運動前野は「視覚空間」と「抽象的動作表現」に関する情報を異なった経路で受け取ること示している。

これまでの解剖学的研究の結果を踏まえて、以下のようなネットワーク機構が示唆された。1) 「視覚空間性の情報」(Direct specification) は頭頂葉の背側部 (V6A, MIP, PEc 野) と腹側部 (VIP, PF, PFG 野) から、各々、運動前野の背側部 (PMd) と腹側部 (PMv) へ送られる。2) 「行動のゴール」(Conceptual Specification) は大脳基底核、頭頂葉、あるいは、前頭前野から PMd へ送られる。(Yamagata et al. *J Neurophysiol*, 2009)

⑤一次運動野は「実際の動作」の準備と実行に関与する。

上記の②-④と同一の課題を遂行している被験体の一次運動野から細胞活動の記録を行った。その結果、行動のゴールや視覚情報反映する活動が極めて稀であることが明らかとなった。その一方で、「実際の動作」を反映する活動が運動の準備期間と実行期間に強く反映されていることも明らかとなった。こうした結果は、一次運動野は実際の動作の制御において中心的な役割を果たすことを示している。(Nakayama et al. 2011、学会発表済み、投稿準備中)

⑥前頭葉機能のまとめ：行動課題を遂行中の被験体の前頭葉を構成する3つの主領域(前頭前野、高次運動野、一次運動野)から細胞活動を記録することによって得られた上記の結果は、各領域の機能的特徴を細胞活動として明らかにした。前頭前野は「行動の段階」や「行動のゴール」といった抽象的な行動の決定や保持に関与していること、高次運動野は、「行動のゴール」に基づいて「実際の動作」を特定すること、そして、一次運動野は特定された「実際の動作」の準備・実行に関与することが細胞活動として示された。こうした観点から考察した総説を出版した。(Hoshi et al. *Brain and Nerve*, 2011)

⑦前頭葉に比べて基底核淡蒼球の細胞活動の応答潜時は長い傾向にある。

上記の行動課題を遂行している被験体の淡蒼球から細胞活動を記録したところ、視覚空間性応答を示す細胞や「行動のゴール」の指示に応答を示す細胞があることが明らか

となった。図10の細胞は視覚刺激(Instruction)が出た直後に、「行動のゴール」が左(Left)である場合に一過性に活動が抑制された。

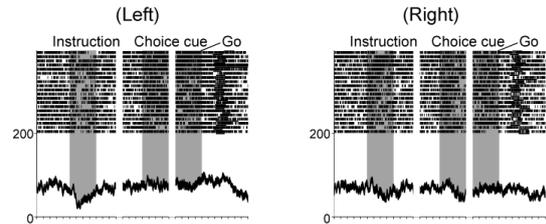


図10 行動のゴールを反映する淡蒼球の細胞活動

淡蒼球の細胞活動と前頭葉の細胞活動を同一個体において直接比較したところ、行動のゴールを反映し始める潜時、動作情報が現れはじめる潜時、視覚空間性の応答が始まる潜時、運動遂行関連活動の立ち上がりのいずれにおいても、淡蒼球において前頭葉にくらべて遅い傾向にあった。更に、運動前野で強く反映されていた「行動のゴール」から「運動情報」への変換過程の表現が弱く、個々の情報を別個に反映する傾向があった。

さらに、選択性を持つ淡蒼球細胞の分布と、前頭葉の各領域へ投射する淡蒼球部位(図4)を比較したところ、「行動のゴール」を反映する細胞は前頭前野と運動前野背側部の前方部(F2r)へ投射する部位に、そして、「実際の動作」を反映する細胞は運動前野背側部の後方部(F2c)と一次運動野へ投射する部位に多いことが判明した。(Arimura et al. 2011、学会発表済み、投稿準備中)

(3) まとめ

(1)と(2)に記した研究結果と、小脳の生理学的研究の結果をまとめることにより、小脳と基底核から前頭葉へ至る経路においては、連合野系と運動野系に大別できるネットワークを形成していること、ならびに、各ネットワークにおいて類似した情報が交換されていることが示唆される。しかし、前頭葉では、行動や運動に関する様々なレベルの情報や多様な感覚情報が速やかに表現されており、それらの間の統合過程を反映する活動が優勢であるのに対して、基底核や小脳では各要素が個別に表現されており、応答の時間も遅い傾向にある。従って、情報処理の観点から、前頭葉は基底核や小脳とフィードバックループを形成している可能性が示唆される。

(4) 今後の展望

本研究は、神経解剖学的研究と神経生理学的研究の2つの異なる実験手法を用いて、随意運動制御の神経メカニズムの解明に向かって新しい展開をもたらすことを目指して実施された。2つの手法によって得られた成

果を総合することによって、前頭葉と基底核・小脳の連関によって達成される行動や運動の神経メカニズムに新しい理解と概念をもたらすことができた。今後、小脳や基底核の内部における処理機構も視野に入れることによって、情報処理の分散と連関のメカニズムの理解が深まることが期待される。また、本研究は、複数の脳部位を視野に入れた脳研究の展開を促進し、健常時の動作原理の理解を大きく進歩させるだけでなく、脳の一部が機能不全になった際に他の脳部位に及ぶ影響や代償機能の実態を明らかにする研究に繋がると考える。こうした研究は、精神・神経疾患の病態メカニズムを明らかにし、新しい診断法、治療法、リハビリテーションプログラムの開発につながることを期待される。

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 8 件) (すべて査読有)

- ① Saga, Y., Iba, M., Tanji, J., and Hoshi, E. (2011) Development of multidimensional representations of task phases in the lateral prefrontal cortex. *J. Neurosci.* 31:10648-65.
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0988-11.2011
- ② Saga, Y., Hirata, Y., Takahara, D., Inoue, K., Miyachi, S., Nambu, A., Tanji, J., Takada, M., and Hoshi, E. (2011) Origins of multisynaptic projections from the basal ganglia to rostrocaudally distinct sectors of the dorsal premotor area in macaques. *Eur. J. Neurosci.* 33: 285-97.
DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07492.x
- ③ Hoshi, E., Nakayama, Y., Yamagata, T., Saga, Y., Hashimoto, M., Arimura, N. and Tanji, J. (2011) Neural mechanisms underlying the integration of perception and action. *Brain and Nerve* 63: 59-68.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21228449>
- ④ Hashimoto, M., Takahara, D., Hirata, Y., Inoue, K., Miyachi, S., Nambu, A., Tanji, J., Takada, M., and Hoshi, E. (2010) Motor and nonmotor projections from the cerebellum to rostrocaudally distinct sectors of the dorsal premotor cortex in macaques. *Eur. J. Neurosci.* 31: 1402-13.
DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07151.x
- ⑤ Yamagata, T., Nakayama, Y., Tanji, J., and 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. *J. Neurophysiol.* 102: 3280-94.

DOI: 10.1152/jn.00452.2009

- ⑥ Tanji, J., Nakayama, Y., Yamagata, T., and Hoshi, E. (2009) On Somatotopical Organization of Cortical Motor Areas. *Brain and Nerve* 61: 1363-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20034303>
- ⑦ Nakayama, Y., Yamagata, T., Tanji, J., and Hoshi, E. (2008) Transformation of a virtual action plan into a motor plan in the premotor cortex. *J. Neurosci.* 28: 10287-97.
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2372-08.2008
- ⑧ Tanji, J. and Hoshi, E. (2008) Role of the lateral prefrontal cortex in executive behavioral control. *Physiol. Rev.* 88: 37-57.
DOI: 10.1152/physrev.00014.2007

[学会発表] (計 44 件)

- ① Arimura, N. et al. A comparison of neuronal activity of globus pallidus and premotor cortex in retrieving a virtual action plan instructed by a visual object and in developing a physical motor plan. 第 34 回日本神経科学大会, 2011.9.17. 横浜
- ② Yamagata, T. et al. Comparing the involvement of the lateral prefrontal cortex (LPFC) and dorsal premotor cortex (PMd) in representing the virtual action plan and motor plan. 第 34 回日本神経科学大会, 2011.9.17. 横浜.
- ③ Nakayama, Y. et al. Differential distribution of activities reflecting planning, preparation, and execution of action in six motor areas of the frontal lobe. 第 34 回日本神経科学大会. 2011.9.17. 横浜

[図書] (計 4 件)

- ① Tanji, J., Hoshi, E. (2009) Premotor Areas: Medial. *Encyclopedia of Neuroscience.* pp. 925-933. Elsevier.

[その他]

ホームページ等

<http://www.igakuken.or.jp/frontal-lobe/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

星 英司 (HOSHI EIJI)

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・副参事研究員

研究者番号: 50407681