

## 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25年5月13日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22500309

研究課題名（和文）巧緻な運動制御の基盤となる運動関連皮質の生後発達の神経解剖・神経生理学的研究

研究課題名（英文）Development of motor cortical network for elaborate motor control.

## 研究代表者

宮地 重弘 (MIYACHI SHIGEHIRO)

京都大学・霊長類研究所・准教授

研究者番号：60392354

研究成果の概要（和文）：サルの運動関連皮質を数百ミリ秒間電気刺激すると、手を伸ばして物をつかむ、物をつかんで口元に運ぶ、等の複雑な（とくに上肢の）運動が起こる。これは、オトナのサルを用いた実験で見いだされたことであるが、このような複雑な運動を発現する神経機構が、生得的なものか、生後の経験によって発達するものかはわかっていなかった。我々の研究により、生後1年程度の幼若個体においても、このような運動が誘発されることがわかった。また、手を伸ばす皮質領域と手を口元に運ぶ領域で、前頭葉、頭頂葉からの神経入力パターンの違いを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：It has been known that electrical stimulation of the motor-related frontal cortical areas with long pulse trains (~500 ms) elicit purposeful movements such as reaching-grasping and bringing hand to mouth in adult macaques. However, if expression of such complex movements by cortical stimulation is innate or developed by postnatal experiences is not clear. We found that such complex behaviors are elicited by cortical stimulation also in the infant macaques. In addition, neuronal input patterns were examined for 'reaching' and 'hand-to-mouth' areas.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：脳神経科学・神経解剖学・神経病理学

キーワード：神経回路網・サル・発達・運動皮質

## 1. 研究開始当初の背景

Grazianoらは、サルの前頭葉皮質を500ミリ秒という長いパルスで電気刺激すると、意味のある一連の運動が引き起こされることを報告した（図1参照）。引き起こされる運動は主に上肢の運動であるが、そのパターンは刺激部位によって異なり、ある部

位では、手を握り、その手を口に向かって動かし、またある部位では、特定の位置へ腕を伸ばすなど、「運動再現地図」と呼ぶべきものがあることを見いだした（図2参照）。彼らはさらに、計算機シミュレーションを行ない、運動再現地図が様々な動作の経験によって変化する可能性を示した。これらの知見か

ら、運動再現地図は、生後のさまざまな運動の経験によって次第に発達する可能性が示唆される。

しかし、そのような生後発達が実際に起こるのか、それとも運動再現地図は個体の誕生時にはすでに存在しているのかは、明らかにされていない。

また、運動再現地図と、細胞構築学的な皮質領野（図3参照）との関係も、明らかでなかった。

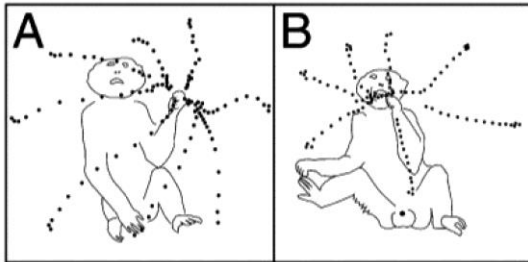


図1 運動皮質電気刺激によって誘発された複雑な運動の例。(A)左手を左方に動かし、手を握る。(B)手を握り、口元に持つ。

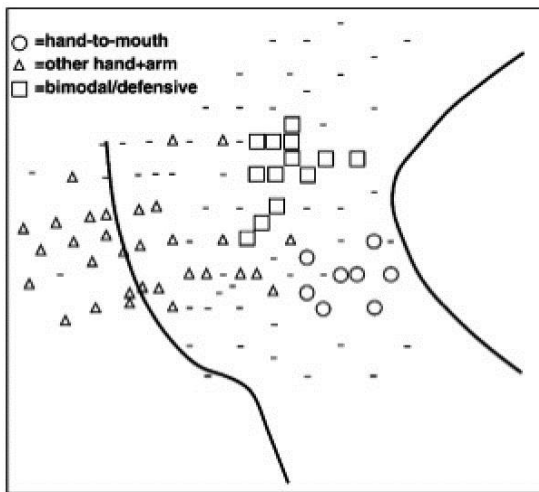


図2 前頭葉皮質の電気刺激により引き起こされた上肢の複雑な運動 (Graziano et al., 2002)。

## 2. 研究の目的

運動関連領野の生後発達、機能分化の過程を明らかにするため、サルの子若および成熟個体の前頭葉皮質の運動再現地図を電気生理学的に同定、比較するとともに、異なる運動パターンを表現する領域の神経入出力を神経解剖学的に検索する。

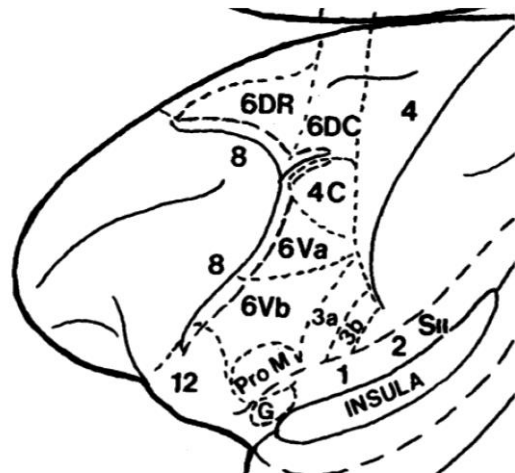


図3 細胞構築による前頭葉皮質の領野分け (Barbas & Pandya, 1987)

## 3. 研究の方法

幼若マカクサル（1歳）を、2週間かけて実験用モンキーチェアに馴化した。その後、電気生理学実験用の頭部固定具を外科的にとりつけた。手術からの回復後、ケタミン麻酔下、固定具を用いて頭部をモンキーチェアに固定した。前頭葉皮質に微小金属電極を刺入、細胞の活動電位記録および電気刺激を行なった。実験中は、麻酔深度をごく浅くし、自発運動はほとんどないが、皮質電気刺激による運動は明瞭に観察できる程度に保った。前頭葉皮質を微小電気刺激し、誘発される運動を目視で観察した。刺激の条件は、Graziano et al. に倣い、200 Hz、500 ms とし、電流値は50  $\mu$ A 以下とした。脳のMRI画像に基づき、刺激によって誘発された運動のパターンのマップを作成した。成熟個体でも同様の実験を行ない、前頭葉における身体部位および運動再現様式を幼若個体と比較した。また、1歳時にマッピングを行なったのと同じ個体で、1年後に同様の実験を行ない、運動再現地図に変化があるかどうかを確認した。作成した地図に基づき、運動関連領野の異なる運動を表現する領域に神経トレーサー

(lucifer yellow-dextran (LYD)、rhodamin-dextran (FR)、および FITC-dextran (FITC)) を注入した。1ヶ月の生存期間の後、ホルマリン灌流を行ない、脳を取り出した。薄切切片を作製し、免疫染色により、LYD, FR および FITC を取り込んだ細胞の位置を確認した。また、ニッスル染色により、注入部位の細胞構築を観察し、領野を決定した。

#### 4. 研究成果

幼若個体（1歳）を用いた実験の結果、弓状溝膝部のすぐ尾側側（腹側運動前野に相当）の刺激では、肘、肩、手首の運動を組み合わせる手を顔面に近づける運動が、より尾側の一次運動野と考えられる領域では、前方へ手を伸ばす運動が誘発された。この結果は、成熟サルにおける実験結果とよく一致した。この結果より、運動関連領域の機能分化は、生後1年程度までに成体と同様のレベルまで発達すると考えられる。

また、1歳時に運動野をマッピングした個体を用いて、1年後、2歳時における運動再現地図を調べた。その結果、同一の個体において、生後1年と2年の時点で運動再現地図に本質的な変化のないことを確認した。図4に、2歳時における運動再現地図を示す。

つづいて、電気刺激によって手を顔面に近づける運動が誘発された領域（hand-to-face領域）にLYD、遠方へ手を伸ばす運動が誘発された領域（reach-out領域）にFR、単関節の運動が誘発された、一次運動野と考えられる領域にFITCと、それぞれ異なる神経トレーサーを注入し、神経入力パターンを比較するとともに、脳の切片標本上でそれぞれの領域の位置および細胞構築を確認した。その結果、reach-out領域は、一次運動野（4野）の吻側部に位置し、運動前野背側部からの強い入力を受けていた。また、頭頂葉皮質では、頭頂間溝内側壁（MIP野）からの入力を受けていた（図5上）。これに対しhand-to-mouth領域は、Barbasらのいう4C野の尾側部に位置し、腹側運動前野（弓状溝後壁）からの強い入力を受けていた（図5下）。頭頂葉のMIP野にも逆行性にラベルされた細胞が確認できたが、その数はreach-out領域に比べてはるかに少なかった。また、VIP野からの入力も確認できなかったことから、この領域は、Luppinoらの報告しているF4野とは異なると考えられる。

以上の結果により、上肢の運動のうち、手を目標物に伸ばす運動と手を顔面に引き寄せる運動を起こすのに必要な神経回路の一部が同定できた。FITCの注入部位は、一次運動野の、中心溝近傍に位置することが確認された。FITCによる逆行性のニューロンラベルは、先行研究（たとえばTokuno and Tanji, 1993）で報告されているのと同様、背側運動前野、腹側運動前野、頭頂葉MIP野（5野）に見られた。

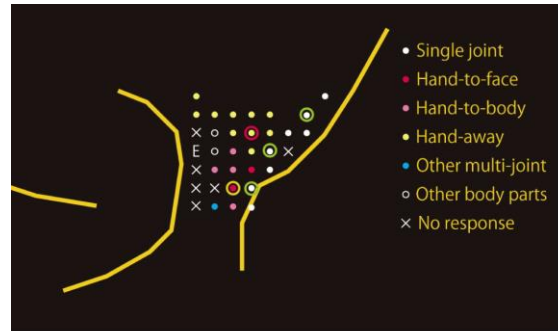


図4 本実験で作成された、運動再現地図。丸で囲んだ位置はトレーサー注入部位（赤：FR、黄：LYD、緑：FITC）。

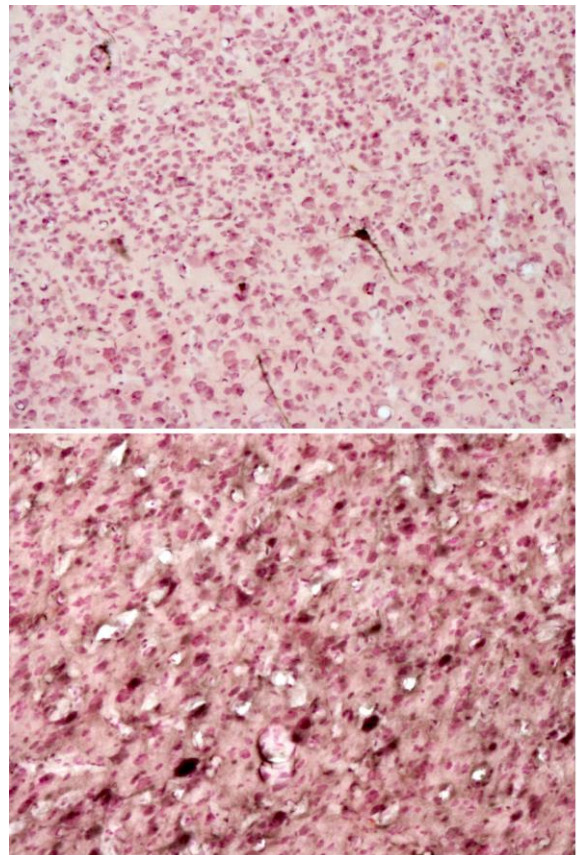


図5（上）reach-out領域に注入したFRで染まったMIPのニューロン。（下）hand-to-face領域に注入したLYDで染まった腹側運動前野のニューロン群。

#### 引用文献

- Graziano et al. (2002) *Neuron* 34: 841-851.  
Barbas and Pandya (1987) *J. Comp. Neurol.* 256:211-228.  
Tokuno and Tanji (1993) *J. Comp. Neurol.* 333:199-209.

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2件)

1. Takahara D, Inoue K, Hirata Y, Miyachi S, Nambu A, Takada M and Hoshi E. Multisynaptic projections from the ventrolateral prefrontal cortex to the dorsal premotor cortex in macaques - anatomical substrate for conditional visuomotor behavior. Eur J Neurosci. 2012 36(10):3365-75.
2. Saga Y, Hirata Y, Takahara D, Inoue K, Miyachi S, Nambu A, Tanji J, Takada M, Hoshi E. Origins of multisynaptic projections from the basal ganglia to rostrocaudally distinct sectors of the dorsal premotor area in macaques. Eur J Neurosci. 2011 33(2):285-97.

[学会発表] (計1件)

1. 宮地 重弘、平田 快洋、檜垣 小百合、黒田 呈子、宮部 貴子、高田 昌彦、大石 高生 (2011) 幼若マカクサル外側前頭前野への皮質一皮質入力。第34回日本神経科学大会 (2011年9月、横浜)

[図書] (計1件)

阿形清和、森哲監修、生き物たちのつづれ織り、2012、80-89.

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等  
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮地 重弘 (MIYACHI SHIGEHIRO)  
京都大学・霊長類研究所・准教授  
研究者番号：60392354

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし