

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 24 日現在

機関番号：32639

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24300143

研究課題名(和文) 随意運動を発現する/しない皮質内回路機構

研究課題名(英文) Intracortical mechanism of go/no-go movements

研究代表者

磯村 宜和 (ISOMURA, Yoshikazu)

玉川大学・脳科学研究所・教授

研究者番号：00415077

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、自らの意思をもって行動を「実行する」または「実行しない」ラットにおいて、大脳皮質の錐体細胞や介在細胞がどのような機能的情報を符号化しているのかを探った。頭部固定下でスパウトレバーを用いた前肢Go/No-go運動課題を遂行するラットにおいて、一次運動野と二次運動野の発火活動を16または32chシリコンプローブを介してマルチニューロン記録を実施した。その結果、一次運動野と二次運動野は機能的な活動がかなり類似しているものの、二次運動野はより高次の脳機能情報を表象することなどを見出した。

研究成果の概要(英文)：In this study, we examined how cortical pyramidal neurons and interneurons encode information for motor functions in rats performing a behavioral task requiring do or do not execute a motor action intentionally. We analyzed multi-neuronal activity that was recorded from the forelimb areas of primary and secondary motor cortices through 16 or 32ch multichannel silicon probe(s) during their task performance. We found that basal spike properties and functional activity are very similar between these two motor areas, but the functional activity was more adaptive in the secondary motor cortex than the primary one. These observations suggest that the secondary motor cortex may be functionally differentiated to integrate motor information with internal state information for an adaptation to goal-directed behaviors.

研究分野：神経生理学

キーワード：神経科学 神経生理学 大脳皮質 運動発現

1. 研究開始当初の背景

随意運動の開始に先立って、大脳皮質の一次運動野や二次運動野では神経細胞のさまざまな発火活動の上昇がみられる。この運動発現の皮質内回路機構を本質的に解き明かすためには、両領域の興奮性細胞と抑制性細胞がどのような運動情報を符号化しているのかを追跡することが不可欠である。

しかし従来の生理学的実験技術では、行動している動物において記録細胞の細胞サブタイプ(興奮性の錐体細胞、抑制性の介在細胞)や存在部位(第1~6層)を確定することは極めて困難であった。我々は、一度に多数のラットに運動課題を訓練できる脳定位固定オペラント訓練装置を開発し、単一の神経細胞の発火活動記録と形態学的同定ができる傍細胞記録法と複数の神経細胞の発火活動を同時に記録できるマルチニューロン記録法を行動中のラットに効率よく適用する研究手法を確立した。

まず傍細胞記録法により運動関連活動を示す一次運動野の神経細胞サブタイプを形態学的に可視化し同定した。自発性運動の準備、開始、実行に関与すると思われる興奮性の錐体細胞は各層にわたり分布していた。一方、バスケット細胞などの抑制性 fast-spiking (FS) 介在細胞のほとんどは運動実行中に活動しており、これらの介在細胞は運動指令の通過抑制(gating)でなくむしろ協調的形成(shaping)に関与することを示した(Isomura et al., 2009)。

しかしながら、一次運動野で判明した神経細胞の機能的な発火活動と比較して、二次運動野の神経細胞でも同様の活動を示すのかどうかは詳しく理解されていなかった。

2. 研究の目的

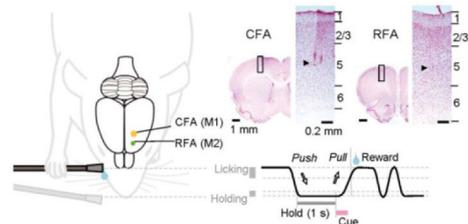
本研究課題では、上記の行動学的・生理学的研究手法を発展させ、特定の行動を実行または実行しない(Go/No-go)運動課題を遂行しているラットの一次運動野と二次運動野の多数の神経細胞の活動を同時にマルチニューロン記録して、運動の実行/非実行に対する両運動野の発火活動の機能的類似あるいは相違点を見出し、両運動野の興奮性細胞と抑制性細胞から構成される機能的回路図を描き出すことを目指した。

3. 研究の方法

まず、本研究に先立ち、頭部を固定したラットに前肢を使った運動応答を効率よく学習させるために、報酬の水滴を得る飲み口(強化子)とレバー(オペラングム)が一体となったスパウトレバーを利用した Go/No-go 運動課題を確立した(Kimura et al., 2012)。この運動課題を約1週間で頭部固定下のラットに学習させた(図1; 約半数の個体を使用)。

大脳皮質の一次運動野および二次運動野の前肢支配領域(それぞれ CFA: caudal

forelimb area と RFA: rostral forelimb area)は、あらかじめ皮質内微小刺激 ICMS により確認しておいた。被験ラットの CFA と RFA の第5層に 16ch または 32ch のシリコンプローブを挿入し、運動課題を遂行中にマルチニューロン記録実験を実施した(図1)。得られた実験データはスパイク・クラスタリング・プログラム EToS と Klusters を使用してスパイク・ソーティングをおこない、regular-spiking (RS) 細胞と FS 細胞に分類したうえで、両領域の神経細胞の基本発火特性や前肢運動に関連する機能的活動を定量的に解析した。

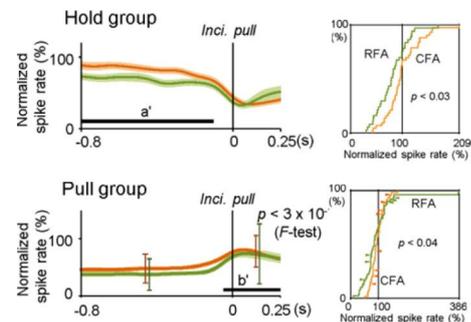


【図1】スパウトレバーをもちいたGo/No-go運動課題と記録部位 (Saiki et al. 2014より)

4. 研究成果

マルチニューロン活動の解析の結果、CFA と RFA の両領域において、基本的な発火特性(発火頻度、スパイク幅、変動など)だけでなく、前肢運動に関連した機能的活動の時間的経過や大きさ、方向選好性についても RS 細胞も FS 細胞もともにほとんど大きな違いはないことを見出した。

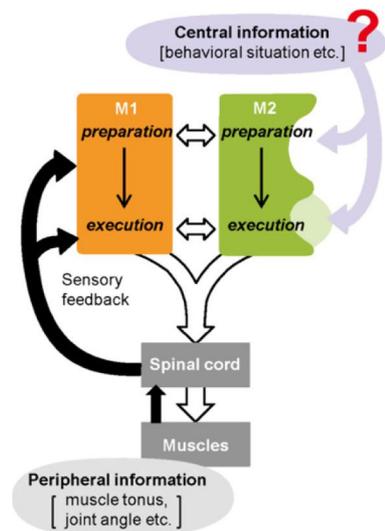
一方、CFA の RS 細胞と比べて RFA の RS 細胞は、運動応答する際の状況変化に応じて発火活動に修飾を受けやすいことが明らかとなった。RFA の RS 細胞におけるレバー保持(Hold)の際の活動は、No-go 信号呈示によりレバー保持期間が延長されると減弱し(図2上)、レバー引き(Pull)の際の活動は、内部状態(注意や意欲などに関連)に応じて様々に増強または減弱した(図2下)。また、CFA 細胞と RFA 細胞は、より高次の認知・運動機能を示唆するような No-go 信号特異的な活動を示さなかった(Saiki et al. 2014)。



【図2】一次運動野と二次運動野の機能的発火活動の違い (Saiki et al. 2014より)

これらの結果から、CFA 細胞と RFA 細胞は前肢の運動応答をコントロールする基本的な運動情報を共有しているが、RFA 細胞は CFA

細胞と比べ、注意や意欲などの内部状態に関する脳内情報を使って運動情報を修飾するという違いを有することを明らかにした。この観察は、げっ歯類の一次運動野と二次運動野の細胞レベルでの機能的違いを示している。



【図3】 一次運動野と二次運動野の機能分担図(Saiki et al. 2014より)

本研究の一次運動野と二次運動野の細胞が両方とも単純な運動応答には同等に関与しているという観察結果と、げっ歯類の一次運動野と二次運動野の細胞が両方とも脊髄に投射し、また相方向的な皮質間投射があるという従来の報告から、一次運動野と二次運動野は階層的ではなく、並行してそれぞれ随意運動の調節に関わっていると考えられる。また近年、前肢の動きに対応して一次運動野の速いオシレーションが増大するという観察結果が報告されており(Igarashi et al. 2013)、それが一次運動野と二次運動野の両領域でも起こることが観察されている(未発表データ)。そのため、一次運動野と二次運動野の細胞集団が協調して随意運動を発現している可能性が高い。

また、二次運動野の細胞は一次運動野の細胞よりも内部状態の変化に応じて修飾を受けやすかったという結果を得た一方、一次運動野の細胞は二次運動野の細胞よりも末梢からのフィードバックによる体性感覚情報をより多く受けるという報告がある(Donoghue 1985)。従って、我々はげっ歯類の一次運動野と二次運動野は基本的な運動情報と外部情報・内部情報を統合して随意運動を制御する「デュアルシステム」の構成要素であると推測した。一次運動野の細胞は主に運動情報と外部情報(体性感覚のフィードバック)を統合させ、二次運動野の細胞は行動する状況に対応するために運動情報と内部情報(注意や意欲、感情など)を統合させていると考えられる(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8件)

相馬 祥吾, 川端 政則, 磯村 宜和, オペラント条件づけで脳を探る, 生体の科学, 査読無, 67(1), 2016, 42-46, DOI: <http://dx.doi.org/10.11477/mf.2425200396>

Saiki A, Kimura R, Samura T, Fujiwara-Tsukamoto Y, Sakai Y, Isomura Y, Different modulation of common motor information in rat primary and secondary motor cortices, PLoS ONE, 査読有, 9(6), 2014, e98662, DOI:10.1371/journal.pone.0098662

Isomura Y, Takekawa T, Harukuni R, Handa T, Aizawa H, Takada M, Fukai T, Reward-modulated motor information in identified striatum neurons, J Neurosci, 査読有, 33(25), 2013, 10209-10220, DOI:10.1523/JNEUROSCI.0381-13.2013

Igarashi J, Isomura Y, Arai K, Harukuni R, Fukai T, A - oscillation code for neuronal coordination during motor behavior, J Neurosci, 査読有, 33(47), 2013, 18515-18530, DOI:10.1523/JNEUROSCI.2126-13.2013

[学会発表](計13件)

Isomura Y, Functional activity for goal-oriented behaviors in motor cortex, striatum and hippocampus, International Symposium on Adaptive Circuit Shift 2016, March 3, 2016, Doshisha University (Kyoto, Kyoto)

Isomura Y, Motor and reward information in striatal direct and indirect pathway neurons, NIPS International Workshop and Satellite Symposium of Neuroscience 2014, September 8, 2014, National Institute for physiological science (Aichi, Okazaki)

Isomura Y, Reward-modulated motor information in dorsolateral striatum neurons. Dynamic Brain Forum 2013, June 26, 2013, Sigtuna (Sweden)

Saiki A, Kimura R, Fujiwara-Tsukamoto Y, Sakai Y, Isomura Y, Neuronal ensemble activity for motor control with different forces in rat caudal and rostral forelimb areas, The Annual Meeting of the Society for Neuroscience, November 13, 2013, San Diego (USA)

Isomura Y, Ensemble coding for voluntary movements in rat primary and secondary motor cortices. Dynamic Brain Forum 2012, September 6, 2012, Carmona (Spain)

[図書](計2件)

磯村 宜和 他, 誠信書房, 心理学辞典,
2014, 460-462

磯村 宜和 他, クバプロ, ブレインサイ
エンス・レビュー2013, 2013, 9-26

〔産業財産権〕

出願・取得状況(計1件)

名称: 動物学習支援装置、及び動物学習支援
機能付き飼育ケージ

発明者: 磯村 宜和

権利者: 学校法人玉川学園

種類: 特許

番号: 特願 2013-205207 号

出願年月日: 平成 25 年 9 月 30 日

番号: (登録手続中)

取得年月日: 平成 28 年 5 月(登録手続中)

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等 (Researchmap)

<http://researchmap.jp/yoshikazuismura/>

<http://www.tamagawa.ac.jp/teachers/isomura/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

磯村 宜和 (ISOMURA, Yoshikazu)

玉川大学・脳科学研究所・教授

研究者番号: 00415077