

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 20 日現在

機関番号：32639

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24700399

研究課題名(和文) 外発性、内発性運動を担う局所神経回路機構

研究課題名(英文) Cooperative multineuronal spike activities related to externally- and internally-initiated movements.

研究代表者

木村 梨絵 (Kimura, Rie)

玉川大学・脳科学研究所・嘱託研究員

研究者番号：60513455

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：運動野の細胞間で見られる、数ミリ秒以内の同期的発火活動は、運動の開始様式などによって、集団としてどのような機能的意味をもつかは明らかでない。本研究では、頭部固定のラットに、外発的または内発的に前肢でレバーを操作すると報酬を獲得できるという、二種類の運動課題を行わせた。一次および二次運動野深層の神経活動をマルチユニット記録し、運動の開始様式などに関連する同期的活動の集団特性を定量的に検討した。この結果、集団として同期的活動は安定に存在し、運動機能にほとんど依存しないことを明らかにした。この安定性は、確かな運動実行を可能にしているのかもしれない。

研究成果の概要(英文)：We examined neuronal activities and their spike synchrony from deep layer in primary (M1) and secondary motor cortex (M2) of rats performing an operant behavioral task under a head-fixed condition. The operant behavioral task required the rats to pull a lever using their forelimb in response to a cue tone (external trials) or pull it spontaneously without the cue (internal trials) after waiting for at least one second. We found that synchronous activities are stable and little dependent on motor functions, and that different types of motor initiation are represented not as synchronous activities but as difference of firing rate, especially in M2. The changeability in synchronous activities was almost stochastic in population, suggesting the stability may enable a reliable motor execution.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：脳神経科学/神経・筋肉生理学

キーワード：神経生理学 大脳皮質 運動野 神経回路 ラット

1. 研究開始当初の背景

脳は、入力された情報を処理して出力する、いわば、情報処理演算システムである。多彩な神経細胞が協調的にシステムとして作動することによって、幾多の特徴ある非線形的な情報演算を実現している。

申請者のこれまでの研究(Kimura R et al. 2011, J. Neurosci.)では、この多様な非線形的情報演算の実体を捉えることを試みた。培養海馬切片標本を用いて、情報処理を担う多シナプス性回路をまとめて一つの演算子モジュールと考えた。その演算子への入力情報を人工刺激によって与え、個性をもつ多数の神経細胞が出力する発火活動を、機能的多ニューロンカルシウムイメージング法にて観察した。この結果、多シナプス性回路には、論理積ANDや排他的論理和XORなどの論理演算子の機能モジュールが同時に存在することが確認され、並列分散型の情報処理の様子が明示された。さらに、可塑性の誘導で、入力刺激依存的に短期的、あるいは長期的に演算様式が変化することから、演算スタイルの柔軟性が示唆された。これにより、情報演算の根幹となる基本原理の理解を深めた。

しかし、上記研究では、様々な脳領域から入力を受け自然な稼働状態の生体脳で、情報演算の基本原理が、実際、どのように利用されているのかを明らかにするに至っていない。

2. 研究の目的

運動の準備、開始、実行の各過程に関与する神経細胞は、数ミリ秒の遅延タイミングで同期的に発火することが明らかとなっている。このような、運動情報の処理を担い、同期活動によってまとめられた機能モジュール(局所神経回路)の配線図を、運動課題遂行中のラット個体動物の生体脳、特に一次・二次運動野において明らかにすることを本研究の目的とする。機能モジュールは、外発性・内発性の運動の開始の違いによって影響されるかを検討し、生体脳で機能モジュールはどのように働くのかを理解する。

3. 研究の方法

頭部を固定したラット個体動物に、新たに開発したスパウトレバーシステム(Kimura R et al. 2012, J. Neurophysiol.)を用いて、前肢でレバーを押して、音のタイミングでレバーを引き戻す(外発性運動)か、自らのタイミングでレバーを引き戻す(内発性運動)と、報酬の水滴を獲得できるという運動課題を行わせた。このとき、一次運動野、もしくは二次運動野からマルチユニット記録した。マルチユニット記録は、同時に多細胞の神経活動を記録でき、スパイク・ソーティングによって単一細胞の神経活動に分離し、スパイクの特徴からRS細胞(主に興奮性)、FS細胞(主に抑制性)に分けることができる。これによって、運動の準備・開始・実行の役割を果たす神経細胞を同定した。次に、運動の各過程に関わる神経細胞の間に観察される同期的活動の集団特性を定量的に検討した。外発性・内発性の運動の種類によって、機能モジュールは影響を受けるのかを調べた。

4. 研究成果

まず、本研究で用いた、外発性・内発性運動は、レバーを引く運動の開始・誘導過程が異なるだけで、運動の力、方向は、ほぼ同様のものであることを、筋電図を記録することにより明らかにした。さらに、GABA(A)受容体アゴニストのムシモールを一次・二次運動野に投与して神経活動を抑制することによって、どの運動領域がこれらの運動に関わっているのかを検討した。この結果、一次・二次運動野の神経活動を同時に抑制したときに運動課題を遂行できなくなり、二次運動野単独でも運動が抑制された。このことから、これらの運動課題遂行には、一般的に運動発現に関わるとされる一次運動野だけでなく、二次運動野も重要な役割を担っていることが明らかとなった。

このような前肢運動を担う一次・二次運動野の深層(情報の出力層)よりマルチユニット記録した結果、運動課題に関連した様々な神経活動が観察された。このうち、レバーを引くときに活動する神経細胞(Pull細胞)に注目して、運動開始の違いの影響を受けるかを検討したところ、外発性・内発性運動で

神経活動の大きさが有意に変化する細胞が観察された。集団でも、二次運動野のRS細胞や一次・二次運動野のFS細胞は、有意に外発性運動で大きな神経活動を示した。

次に、二細胞間の神経活動の同期性についての検討を行った。この結果、一部の細胞対には、相互相関図(クロス・コリログラム)にピークを示す同期的活動が観察された。集団としても、一次・二次運動野ともRS・FS細胞の全ての組み合わせにおいて統計的に有意に同期的活動が存在していることがわかった。ただし、その同期的活動の強さは、各細胞種間で異なり、RS・FS細胞間の同期的活動は強く存在していることがわかった。さらに、この同期的活動と運動機能との関連を調べた。運動発現時の活動が似た神経細胞間のみならず、異なるものでも同期的に発火することが確認され、ほとんど同期的活動は運動機能やその類似度と関連していないことが明らかとなった。ただし、二次運動野のRS・FS細胞では、Hold細胞(レバーを保持しているときに活動)・Hold細胞の同期的活動が強く存在するなど若干の違いは観察された。

次に、同期的活動が運動課題の遂行依存的に変化するかを検討した。まず、特に一次運動野では、運動課題の遂行中と休止中で変化することが確認された。一方、タスクの遂行中の各状況、Hold期間とPull期間、あるいは外発性・内発性運動時で、同期的活動は変化しなかった。個々にみると、各期間で有意に変化する細胞対も存在するが、集団としてみると、試行間ばらつき程度の違いであることが示唆された。

さらに、ナノ刺激という単一細胞刺激を行うことで、発火を誘発させても同期的活動は変化しない傾向が観察された。

最後に、二細胞間の同期的活動から多細胞ネットワークを推察したが、ごく一部の細胞がたくさん細胞と同期的活動を示すハブのような構造が観察された。

以上から、同期的活動は集団として運動機能にほとんど依存せず、安定であることがわかった。さらに、運動の開始様式の違いは、同期的活動ではなく、発火頻度の違いとして表される。細胞と集団という異なる次元から、どのように神経回路を駆動して運動を実行しているのかに迫ることができた(投稿準備

中)。同期的活動の安定性は、確かな運動実行を可能にしているのかもしれない。

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 3 件)

Kimura R*, Saiki A*, Fujiwara-Tsukamoto Y*, Ohkubo F, Kitamura K, Matsuzaki M, Sakai Y, Isomura Y (* equal contribution) Reinforcing operandum: rapid and reliable learning of skilled forelimb movements by head-fixed rodents. Journal of neurophysiology, 108(6), pp. 1781-1792, 2012年
査読有
10.1152/jn.00356.2012.

磯村宜和, 木村梨絵, 高橋宗良
マルチニューロン記録実験の実用プロトコール
玉川大学脳科学研究所紀要, 5, pp. 35-42, 2012年
査読有

磯村宜和, 木村梨絵, 齊木愛希子, 塚元葉子
解説:傍細胞(ジャクスタセルラー)記録法
玉川大学脳科学研究所紀要, 5, pp. 27-30, 2012年
査読有

[学会発表](計 9 件)

木村梨絵
運動発現中のラットにおける運動野細胞の同期的活動の集団特性
生理学研究所 所長招聘セミナー
2014年2月24日
生理学研究所(愛知県)

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.
第43回北米神経科学学会年会
2013年11月13日
San Diego Convention Center (San Diego, USA)

Kimura R, Saiki A, Fujiwara-Tsukamoto Y, Sakai Y, Isomura Y
Cooperative multineuronal spike

activities related to externally- and internally-initiated movements in rat primary and secondary motor cortices.

第 36 回日本神経科学大会 第 56 回日本神経化学会大会 第 23 回日本神経回路学会大会 合同大会
2013 年 6 月 20 日
国立京都国際会館（京都府）

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.

第 36 回日本神経科学大会 第 56 回日本神経化学会大会 第 23 回日本神経回路学会大会 合同大会
2013 年 6 月 20 日
国立京都国際会館（京都府）

木村梨絵, 齊木愛希子, 塚元葉子, 酒井裕, 磯村宜和

頭部固定ラットの四肢運動課題遂行に伴う運動野の神経同期活動
日本薬学会第 133 年会
2013 年 3 月 30 日
パシフィコ横浜（神奈川県）

Kimura R, Saiki A, Fujiwara-Tsukamoto Y, Sakai Y, Isomura Y

Diversity and synchrony of multineuronal spike activities in rat primary and secondary motor cortices during externally- and internally-initiated movements.

第 42 回北米神経科学会年会
2012 年 10 月 14 日
Ernest N. Morial Convention Center, New Orleans, USA

Saiki A, Kimura R, Fujiwara-Tsukamoto Y, Sakai Y, Isomura Y

Ensemble spiking activity in rat primary and secondary motor cortices during execution/nonexecution of voluntary movement.

第 35 回日本神経科学大会
2012 年 9 月 21 日
名古屋国際会議場（愛知県）

Fujiwara-Tsukamoto Y, Kimura R, Saiki A, Sakai Y, Isomura Y

Spout-lever manipulation: efficient learning of forelimb movements by head-fixed rats.

第 35 回日本神経科学大会
2012 年 9 月 21 日
名古屋国際会議場（愛知県）

Kimura R, Saiki A, Fujiwara-Tsukamoto Y, Sakai Y, Isomura Y

Coordinated multineuronal spiking activities related to externally- and internally-initiated movements in rat primary and secondary motor cortices.

第 35 回日本神経科学大会
2012 年 9 月 19 日
名古屋国際会議場（愛知県）

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

木村梨絵 (Kimura Rie)
玉川大学・脳科学研究所・嘱託研究員
研究者番号：60513455

(2) 研究分担者
なし

(3) 連携研究者
なし