

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：34419

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2016～2017

課題番号：16H07354

研究課題名(和文) 大脳皮質ニューロンにおける感覚運動相互作用の神経動態

研究課題名(英文) Neural dynamics of sensorimotor interaction in cortical neurons

研究代表者

望月 圭 (Mochizuki, Kei)

近畿大学・医学部・助教

研究者番号：50779931

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：円滑な運動の実行には、自身の運動出力をもとに戻ってくる感覚フィードバックを予測し、それを実際の感覚入力と比較する過程が重要となる。本研究では、レバー操作によって自身に体性感覚刺激を与える課題を用い、その間の大脳皮質体性感覚野の神経細胞活動を検討した。その結果、体性感覚ニューロンは、みずからの運動に起因した予測可能な感覚入力に対しては、外的に刺激された場合よりも弱くしか応答しないことが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：Prediction and comparison of sensory feedback is essential for coordinated motor execution. The present study examined the activity of somatosensory neurons in cerebral cortex during tactile self-stimulation caused by the subject's own lever manipulation. As a result, somatosensory neurons were revealed to exhibit weaker activity to well-predicted tactile self-stimulation compared with external stimulation.

研究分野：神経科学

キーワード：神経科学

1. 研究開始当初の背景

正確な身体運動制御には、運動に付随する感覚フィードバック情報のモニタリングが不可欠である。とくに自身が企図した運動では、運動の結果どのような感覚が生じるかが事前に予測できる。この「予測された感覚フィードバック」と「実際の感覚入力」と差は運動の誤差信号としてはたらき、その差が小さいほど、脳にとっては企図したとおりの運動が実現できたことがわかる。このとき知覚的には、感覚フィードバックの予測誤差が大きいほど、経験される主観的な知覚が強いことが知られている。逆にいえば、感覚フィードバックの予測誤差が小さく、企図したとおりの運動が実現できているときには、運動制御には意識的な修正が必要なく、そのような場合には、個体の注意の捕捉をとまなう強い知覚は抑制されている。

たとえば自分で自分をくすぐっても、完全に予測されたその皮膚感覚によっては「くすぐりたい」という知覚を生じにくい。Blakemore et al. (1999) は、レバーで操作するロボットアームを用い、ヒト実験協力者に筆で自身の手掌をくすぐらせ、さまざまな条件で知覚された皮膚感覚の強さを計測した。その結果、レバー操作と筆の動きの同期が時間的に遅れたり、レバーと筆の運動方向が空間的にずらされたりしたとき、協力者は自分自身が起こした筆の動きをより「くすぐりたい」と知覚した。この現象は、運動出力の遠心性コピー (efference copy) とコンパレータモデルにより説明された。コンパレータモデルにおいては、運動指令のコピーから、その運動によって生じる感覚フィードバックが事前に予測される。この予測が実際の感覚入力を相殺し、「予定通り」である限り知覚は抑制されると考えられている (知覚レベルでの感覚フィードバック抑制)。

こうした単純で合理的な制御工学的定式化の一方で、感覚運動制御におけるコンパレータや遠心性コピーの神経科学の実態は解明されていなかった。もっとも単純には、一次運動野 (M1) の錐体路ニューロンの活動が、軸索側枝を通じて同側の感覚野へ伝えられることで運動指令のコピーを届けるような、ハードワイヤードな感覚運動相互作用メカニズムが仮定できる。しかし Blakemore らの実験のようなロボットアームを用いた実験場面では、単純に片腕の運動情報を感覚野に伝えても、対側手掌にもたらされる感覚フィードバックの予測は難しい。よってこのような課題においてヒトでみられた感覚フィードバックの抑制が、神経細胞レベルでどのように起こっているのかは不明であり、心理学的・機能的脳イメージング的に知られた知覚的な感覚フィードバック抑制の神経メカニズムの解明には、ヒトと相同な課題を用いた

動物実験による電気生理学的検討が不可欠であった。

2. 研究の目的

以上のような背景から、本研究では、先行研究と同様のレバー操作・ブラシ刺激課題をサルに訓練し、課題遂行中のサル感覚野からのニューロン活動記録と、運動野からの皮質脳波 (ECoG) 記録により、感覚野へと伝えられる遠心性コピーの由来とその動態を明らかにすることを目的とした。身体運動制御においてもっとも基本的で重要な過程である随意運動とその感覚フィードバックの相互作用過程を、神経細胞のレベルで明らかにするため、個々の神経細胞の活動の詳細な検討を可能にする電気生理学的単一細胞記録と、さまざまな皮質領域間での神経細胞群活動の比較を可能にする ECoG 計測とを組み合わせることで、これまでわからなかった感覚運動相互作用の神経動態を明らかにすることを目指した。

3. 研究の方法

(1) 右手でのレバー前後運動 (レバーの押し引き) と、それと連動した左手掌への筆による皮膚刺激をサルに訓練した。筆は右手でのレバー操作と同時または数ミリ秒遅れて連動して動き、左手に体性感覚刺激を与えた。サルは右手のレバーを前後で1-2秒間ずつホールドする押し引き運動を繰り返した。1往復成功するごとに報酬として水を与えたが、筆の動きの遅延条件は教示しなかった。コンパレータモデルによれば、筆の動きがレバーよりも遅れるほど、自身の運動から予測したタイミングとずれて感覚フィードバックが届くため、ヒトであればより強い皮膚感覚を生じる条件ということになった (Blakemore et al., 1999)。

(2) 課題遂行中の右半球 (筆刺激肢の対側) の中心後回手領域から、タングステン電極を用いた単一ニューロン活動記録を行なった。記録にはタングステン電極を用いた一般的な電気生理学的実験セットアップを使用し、まず各ニューロンの体性感覚応答を確認したうえで、左腕・手掌部への皮膚刺激や関節の屈曲・伸展を用いて、そのニューロンの体性受容野の範囲を調べた。こうして受容野を同定したニューロンのうち、手掌刺激に応答するものについて、受容野に筆があたるよう左手の筆の位置を調節し、課題中の活動を調べた。

(3) 十分な数の感覚野ニューロン活動を記録したのち、左半球 (レバー運動肢の対側) の運動野および体性感覚野に ECoG 電極シートを埋め込んだ。ECoG 電極シートは中心溝前後の初期運動感覚野をカバーするよう設置

した。単一神経細胞活動記録と同じ、レバー操作による皮膚自己刺激課題を用い、右手のレバー運動に関連した左運動野の運動表現と、それが感覚野へと伝播されていく過程を検討した。

4. 研究成果

(1) 行動訓練により、ヒトにおいて用いられたレバー操作による皮膚自己刺激課題と類似の課題を、安定してサルに行なわせられる環境を整えた。行動訓練では、サル自身によるレバー操作に同期してブラシが動き、サルの左手へ体性感覚刺激を与えた。この自己刺激条件での訓練を長期的に繰り返し行なうことで、本課題の実験装置において、右手でのレバー操作が同期した左手への体性感覚刺激をもたらすことをサルに学習させた。

(2) 上記の皮膚自己刺激課題遂行中のサルの大脳皮質中心後回領域より、体性感覚ニューロンの活動を電気生理学的に記録した。各ニューロンの受容野に筆があたるよう筆の位置を調整したうえで、レバー操作に同期して筆が動き体性感覚刺激を与える自己刺激条件、レバー操作に数百ミリ秒遅れて筆が動き、予想と違うタイミングで体性感覚刺激が与えられる遅延条件、レバー操作なしでブラシが動き外的に体性感覚刺激を与えられる受動刺激条件、ブラシがあてられておらずレバー操作のみを行なう無刺激条件の各条件において、ニューロンの発火頻度を比較した。その結果、ニューロンの受容野内に外的に体性感覚刺激が与えられる受動条件と比べ、自身のレバー操作によって筆が動く自己刺激条件では、筆のストロークに対する一過性体性感覚応答が弱くしか生じないニューロンがみられることがわかった。こうした細胞において遅延条件間で活動を比較すると、遅延が長い条件では受動刺激条件と同様の強い一過性体性感覚応答がみられるにもかかわらず、遅延が短くなるに従い、ニューロンの応答が徐々に弱くしか生じなくなっていくことがわかった。こうした結果は、よりよく予測できる自身の運動に起因した感覚フィードバックへの知覚レベルでの抑制とよく一致し、初期体性感覚野の神経細胞活動においても、よく予測できている感覚入力は弱くしか表象されないということを示している。一方これとは逆に、外的に体性感覚刺激を与えられる受動刺激条件と比べ、自らのレバー操作によって左手をくすぐられる自己刺激条件のほうがむしろニューロンの活動強度が強くなる、逆のパターンの応答特性をもった細胞もみられた。しかし記録した細胞全体でみると、知覚レベルでの感覚フィードバック抑制と一致した傾向で、よく予測できている刺激に対しては弱くしか応答しないニューロンのほうが多く、偶然水準を超える数の細胞がこうした性質をもつことがわかった。

さらに解析の結果、これらの体性感覚応答をもつニューロンの他に、一部の細胞において、右手でのレバー操作運動によく関連した応答をもつものがみられることがわかった。こうした細胞のうち体性感覚受容野をもったものは、右手によるレバー操作のタイミングと、それを追って起こる左手へのブラシ刺激のタイミングの双方において一過性の発火頻度増加をみせた。よって課題条件間で比較すると、レバー操作とブラシ刺激の間隔が時間的に短いほど運動性/感覚性応答のピークの重なり合いが強くなり、結果、遅延の長さ依存して筆のストロークに起因する体性感覚応答強度が段階的に変化するような応答をみせることがわかった。このようなニューロン活動は、自身の運動に起因した感覚フィードバックの処理における感覚運動相互作用そのものの実体を、単一神経細胞の活動として観察したものと解釈することも可能である。

(3) このように、本レバー操作課題においては、左手への体性感覚刺激に対して起こる初期体性感覚野の応答が、神経細胞の活動レベルで弱くしか生じておらず、このことが知覚レベルでの感覚フィードバック抑制をもたらす原因となっている可能性が示された。すなわち本課題において、右手で行なっているレバー操作運動の情報は、それを担う左運動野から感覚野へと送られて、脳内における感覚情報処理に影響を与えていると考えられる。そこで左の運動感覚野を広くカバーするよう ECoG 電極を埋め込み、課題遂行中の運動感覚野相互作用の神経動態を検討した。ECoG 設置中の脳溝・脳回の観察と記録された神経細胞集団活動の特性から、ECoG 電極シートは運動前野・中心前回運動野・中心後回体性感覚野に対応することが示唆された。これらの ECoG 電極を用い、前述のレバー操作課題をサルに遂行させ、その間の皮質脳波活動を記録した。その結果、右手で行なうレバー操作に対応した運動関連電位が、運動野・感覚野ともに広い領域において観察された。すなわち本課題において、右手で行なっている運動の情報は、同側半球内の運動野-感覚野連合線維によって感覚野へと送られ、そのあとで、半球間の脳梁線維を介して、ブラシによって与えられる体性感覚入力 of 感覚情報処理へと干渉した可能性が示唆された。

以上の大脳皮質単一神経細胞活動記録と複数の領域間の皮質脳波記録により、これまでヒトの研究において利用されてきたレバー操作・ブラシ刺激課題において、運動野-感覚野間で起きている感覚運動相互作用の神経細胞レベル・神経細胞集団活動レベルでの動態を明らかにした。

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 Kei Mochizuki, Katsumi Nakajima, Masahiko Inase and Akira Murata. Motoric electrocorticography signal in primate primary somatosensory cortex during voluntary movement. The Journal of Physiological Sciences, Refereed, 68, 2018, S158.
- ② Kei Mochizuki, Katsumi Nakajima, Masahiko Inase and Akira Murata. Modulation of neuronal activity in primate somatosensory cortex during tactile self-stimulation task. The Journal of Physiological Sciences, Refereed, 67, 2017, S93.

[学会発表] (計 3 件)

- ① 望月 圭, 中隋 克己, 稲瀬 正彦, 村田 哲. 自発運動にともなうサル一次体性感覚野の運動関連皮質脳波. 第 95 回日本生理学会大会, 2018 年
- ② 望月 圭, 中隋 克己, 稲瀬 正彦, 村田 哲. サル体性感覚野ニューロンにおける運動に伴う感覚フィードバック情報の表象. 第 40 回日本神経科学大会, 2017 年
- ③ 望月 圭, 中隋 克己, 稲瀬 正彦, 村田 哲. 手指自己刺激課題中のサル体性感覚野ニューロンの活動. 第 94 回日本生理学会大会, 2017 年

[図書] (計 1 件)

- ① Vinoth Jagaroo and Susan L. Santangelo (Eds). Kei Mochizuki and Shintaro Funahashi. Springer, Neurophenotypes: Advancing psychiatry and neuropsychology in the “OMICS” era. Chapter 7. Response Inhibition. 2017, 123--137.

[産業財産権]

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

望月 圭 (MOCHIZUKI, Kei)
近畿大学・医学部・助教
研究者番号：50779931

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

(4) 研究協力者

村田 哲 (MURATA, Akira)
近畿大学・医学部・准教授
研究者番号：60246890