

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：82609

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25780453

研究課題名(和文) 左右の手を用いる動作の神経回路メカニズムの解明

研究課題名(英文) Neural mechanisms of ipsilateral and contralateral hand movements in monkeys

研究代表者

中山 義久 (NAKAYAMA, Yoshihisa)

公益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・主席研究員

研究者番号：30585906

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：左右の手を用いた動作の制御過程に高次運動野がどのように関わるかを検討するため、ボタン押し課題を遂行中のマカクザルの細胞活動と局所場電位を記録した。その結果、補足運動野は主に反対側の手の運動の実行過程に関与するのに対して、帯状皮質運動野尾側部は反対側と同側の手の運動の実行過程に同等に関与することが明らかとなった。また、複数動作の順序制御過程は、これらの領域よりも、前補足運動野や帯状皮質運動野吻側部といった、より吻側部の領域が関与することが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：To specify roles of higher-order motor areas in controlling hand movements, we recorded neuronal activity and local field potentials (LFPs) from macaques while they performed a button-press task with the right or left hand. We found that the caudal cingulate motor area (CMAc) controls contralateral and ipsilateral hand movements in a counterbalanced fashion, whereas the supplementary motor area (SMA) preferentially controls contralateral hand movements. We also found that the rostral cingulate motor area (CMAr) and pre-supplementary motor area (pre-SMA) are more involved in sequential movements than CMAc and SMA.

研究分野：認知神経科学

キーワード：補足運動野 帯状皮質運動野 両手動作 単一ニューロン 局所場電位

1. 研究開始当初の背景

左右の手を使い分け、協調させる能力は日常生活を営む上で基本的なものである。心理学では発達心理学を中心に研究がなされてきており、その萌芽的能力は1歳未満の乳児ですでに認められ、発達に伴い左右の手の機能的分化が進む。こうした能力は前頭葉の内側面にある補足運動野の損傷によって障害されることから、この領域が中心的な役割を果たすことが示唆されている。ヒトを対象とした脳機能測定、サルを用いた損傷実験や単一細胞記録実験は、補足運動野やその前方の前補足運動野が、右手・左手・両手といった手を使い分けや、複数動作の時系列的処理に関わることを示している。しかしながら、手を使い分けの時系列処理を支える神経メカニズムには依然として不明な点が多く、補足運動野以外の運動関連領域がどのようにこの処理メカニズムに関与するかも分かっていない。

2. 研究の目的

本研究では、左右の手のみを用いたボタン押し課題を遂行中のサルの脳より神経細胞活動を記録することによって、左右の手を使い分けに関する神経メカニズムを検討することを目的とした。さらに、右手、左手、両手の動作を1回、あるいは2回連続で行わせることで、複数動作の順序機構のメカニズムを検討することも目的とした。具体的には、前頭葉内側面にある補足運動野、前補足運動野、帯状皮質運動野尾側部、帯状皮質運動野吻側部の細胞活動を記録し、機能を検討した。また、細胞活動の記録に複数細胞を同時に記録することが可能な多点電極を用いることによって、左右の手の順序制御における、補足運動野を中心とした領域の機能構築を明らかにすることを目的とした。さらに、細胞活動に加えて局所場電位(LFP)の記録と解析を行い、これらの領域の機能的側面について多角的に検討を行った。

3. 研究の方法

研究目的を達成するために、左右の手を使い分けと、複数動作の順序制御を同時に検討できる課題を作成し、2頭のサルに学習させた。具体的には、サルの右手と左手の下にそれぞれボタンを設置し、視覚刺激に応じてサルはボタン押し動作を実行した。画面の左側に四角形が提示された場合には左手、右側に提示された場合には右手、左右に四角形が提示された場合には左手と右手で同時にボタンを押すことをそれぞれ指示した。左手、右手、両手のボタン押しは、1回もしくは2回連続で行わせたので、全部で12種類の試行

が行われた。ボタン押しが1回、もしくは2回連続で正しく行われた場合に正解となり、サルには報酬が与えられた。

この実験課題は、以下のような特徴を有していた。

- (1) サルの動作は手のみを用いたボタン押しに限られていたため、右手および左手を用いた動作はそれぞれ異なる筋群が活動しオーバーラップがない。そのため、細胞活動の左右の側性(laterality)について詳細な検討が可能となる。
- (2) ボタン押しを複数回行う試行においても、それぞれの動作を完全に切り分けることができたため、連続的な動作ではなく、単一の動作を複数回行う行動として検討することができた。
- (3) 12種類の試行は、それぞれ10試行繰り返されるブロックとして行われた。そのため、ブロック内で試行が進むにつれて、学習の効果を検討することが可能であった。

この実験課題を2頭のサルに学習させた。学習の完了後、外科的な手術を行い、頭部固定装置と記録チャンバーを装着した。その後、行動課題を遂行中のサルの補足運動野、前補足運動野、帯状皮質運動野尾側部、帯状皮質運動野吻側部、さらに大脳基底核の淡蒼球から、多点電極を用いて複数の神経細胞活動を同時に記録した。また、神経細胞活動と同時に局所場電位(LFP)の記録も行った。神経細胞活動とLFPはコンピュータを用いてオフラインで処理され、その後統計解析を行った。

4. 研究成果

この実験課題を遂行中のサルの神経細胞活動およびLFPについて解析をし、以下の結果を得た。

- (1) 右手、もしくは左手で1回のみボタン押しをする試行について、補足運動野と帯状皮質運動野尾側部の細胞活動について解析した。その結果、補足運動野は反対側の手の運動を反映する細胞が、同側の手の運動を反映する細胞より多かった。一方、帯状皮質運動野尾側部は反対側・同側の手の運動を反映する細胞が同程度の割合存在した。さらに、本研究では複数の記録点が一列に並んだ多点電極を用いたため、同時に複数の細胞活動を記録することができたので、反対側・同側・両側の運動を反映する細胞の空間的な分布を検討することができた。補足運動野は同じ種類の細胞が近くに分布する傾向が見られクラスターを形成していたのに対し、帯状皮質運動野尾側部は3種類の細胞の分布に偏りが見られな

かった。これらの結果は補足運動野と帯状皮質運動野尾側部の機能構築が異なることを示唆するものである。補足運動野は組織化が進んでいるのに対し、帯状皮質運動野尾側部は未分化であることが示唆され、このことは脳の進化の過程を反映するものであると考えられる。

- (2) 細胞活動と同時に記録された局所場電位 (LFP) について、(1)と同様に、右手、もしくは左手で1回のみボタン押しをする試行について、補足運動野と帯状皮質運動野尾側部から記録されたデータについて解析を行った。ボタン押し動作に関連し、高ガンマ帯 (80-120 Hz) およびシータ帯 (3-8 Hz) においてパワーの増加、ベータ帯 (12-30 Hz) においてパワーの減少が確認された。これらのパワーについて左右の手の選択性について検討したところ、高ガンマ帯において補足運動野は反対側の運動で同側よりも強く応答したが、帯状皮質運動野尾側部はどちらの手の運動にも同等に応答した。また、これら高ガンマ帯の選択性はシータ帯の選択性と独立であった。これらの結果と (1) の細胞活動の結果は、補足運動野と帯状皮質運動野尾側部のどちらの領域にも運動一般に関する入力があるが、帯状皮質運動野尾側部は両側、補足運動野は反対側の手の運動の情報を主に出力することを示唆するものである。
- (3) 左右の手を用いた運動の順序制御を検討するために、1回のみボタン押しに加えて、2回連続でボタン押しをする試行についても解析を行った。前述の通り、各ブロックで同一タイプの試行が10回連続で行われたため、ブロック内の2回目以降の試行ではサルはどのタイプの動作を行えばよいのかを視覚刺激が提示される前に知ることができた。そのため、ブロック内で試行が進むにつれて動作の系列化が進むことが期待された。これらの課題を遂行していたサルの行動を解析した結果、ブロック内で試行が進むにつれて反応時間が短くなっていく傾向が確認された。このことは、ブロックが進むにつれて動作の系列化が生じていたことを示唆する。続いて、課題遂行中のサルより、補足運動野と帯状皮質運動野尾側部に加え、前補足運動野と帯状皮質運動野吻側部から記録した細胞活動を解析した。その結果、動作の順序 (1回目か2回目か) によって活動を変化させる細胞は、後方部にある補足運動野や帯状皮質運動野尾側部と比較し、前方部にある前補足運動野や帯状皮質運動野吻側部に多く観察された。さらに、前補足運動野と帯状皮質運動野吻側部

にはブロックの最初の試行にのみ選択的に応答する細胞も見られた。これらの結果は、前補足運動野と帯状皮質運動野吻側部が、順序情報を反映し、動作の系列化に關与することを示唆する。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計6件)

Yoshihisa Nakayama, Tomoko Yamagata, and Eiji Hoshi. Rostrocaudal functional gradient among the pre-dorsal premotor cortex, dorsal premotor cortex, and primary motor cortex in goal-directed motor behavior. *European Journal of Neuroscience*. 査読有、掲載決定済み
DOI: 10.1111/ejn.13254

Osamu Yokoyama, Yoshihisa Nakayama, and Eiji Hoshi. Area- and band-specific representations of hand movements by local field potentials in caudal cingulate motor area and supplementary motor area of monkeys. *Journal of Neurophysiology*. 2016, 115(3), 1556-1576. 査読有
DOI: 10.1152/jn.00882.2015

Yoshihisa Nakayama, Osamu Yokoyama, and Eiji Hoshi. Distinct neuronal organizations of the caudal cingulate motor area and supplementary motor area in monkeys for ipsilateral and contralateral hand movements. *Journal of Neurophysiology*. 2015, 13(7), 2845-2858. 査読有
DOI: 10.1152/jn.00854.2014

星英司、中山義久、山形朋子、行動選択と運動前野、*Clinical Neuroscience*, 2014, 32, 58-61. 査読無
<https://www.chugaiigaku.jp/>

Nariko Arimura, Yoshihisa Nakayama, Tomoko Yamagata, Jun Tanji, and Eiji Hoshi. Involvement of the globus pallidus in behavioral goal determination and action specification. *Journal of Neuroscience*. 2013, 33(34), 13639-13653. 査読有
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1620-13.2013

星英司、中山義久、山形朋子、概念に基づく動作の基礎生理学、*Clinical Neuroscience*, 2013, 31, 812-816. 査読無
<https://www.chugaiigaku.jp/>

<https://www.facebook.com/profile.php?id=100005812478336>

〔学会発表〕(計 7 件)

Yoshihisa Nakayama, Tomoko Yamagata, and Eiji Hoshi. The pre-dorsal premotor cortex (pre-PMd), dorsal premotor cortex (PMd), and primary motor cortex (M1) are differently involved in goal-directed behavior based on conditional visuomotor association. The 45th annual meeting of the Society for Neuroscience, 2015 年 10 月 19 日、シカゴ(米国)

Osamu Yokoyama, Yoshihisa Nakayama, and Eiji Hoshi. Transient oscillations involved in ipsilateral and contralateral hand movements in the caudal cingulate motor area and supplementary motor area of monkeys. The 45th annual meeting of the Society for Neuroscience, 2015 年 10 月 19 日、シカゴ(米国)

中山義久、ゴール指向的行動における前頭葉運動関連領野の機能分化、日本心理学会第 79 回大会、2015 年 9 月 23 日、名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市)

Yoshihisa Nakayama, Osamu Yokoyama, and Eiji Hoshi. Involvement of the caudal cingulate motor area and supplementary motor area in controlling ipsilateral and contralateral hand movement in monkeys. 日本神経科学学会第 38 回大会、2015 年 7 月 30 日、神戸コンベンションセンター(兵庫県・神戸市)

Osamu Yokoyama, Yoshihisa Nakayama, and Eiji Hoshi. Neural oscillations in the caudal cingulate motor area and supplementary motor area in monkeys executing ipsilateral and contralateral hand movements. 日本神経科学学会第 38 回大会、2015 年 7 月 30 日、神戸コンベンションセンター(兵庫県・神戸市)

Yoshihisa Nakayama, Osamu Yokoyama, and Eiji Hoshi. Neuronal activity during contralateral and ipsilateral hand movements in the medial frontal lobe of macaques. The 9th FENS Forum of Neuroscience, 2014 年 7 月 7 日、ミラノ(イタリア)

Osamu Yokoyama, Yoshihisa Nakayama, and Eiji Hoshi. Local field potentials during contralateral and ipsilateral hand movements in the medial frontal lobe of macaques. The 9th FENS Forum of Neuroscience, 2014 年 7 月 7 日、ミラノ(イタリア)

〔その他〕

ホームページ等

公益財団法人東京都医学総合研究所 前頭葉機能プロジェクト

<https://frontal-lobe.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中山 義久(NAKAYAMA, Yoshihisa)

公益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・主席研究員

研究者番号：30585906