



運動プログラムのカテゴリー化と
汎用化使用に関する脳内神経機構

(課題番号 13680891)

平成13年～平成14年度科学研究費補助金 基盤研究 (C) (2)

研究成果報告書

平成15年3月

研究代表者 嶋 啓節

(東北大学大学院医学系研究科)

はしがき

平成13年度から文部省科学研究費補助金（基盤研究C，2）の助成のもとに行われた「運動プログラムのカテゴリー化と汎用化使用に関する脳内神経機構」は2年間の研究期間を終了し、ここに研究成果報告をまとめることになった。

研究計画は極めて順調に進歩し、いくつかの新しい重要な知見が得られたと考えられる。報告書をまとめるにあたって、各分野の方々からの率直な御批判を願うものである。

研究組織

研究代表者： 嶋 啓節 （東北大学大学院医学研究科 助手）

研究経費

平成13年度	2.100 千円
平成14年度	1.200 千円
計	3.300 千円

研究発表

(1) 学会誌等

Tanji, J. , Shima, K. and Matsuzaka, Y. (2002)
Reward-based planning of motor selection in the rostral cingulate motor area.
Adv. Exp. Med. Biol. 508: 417-423.

Sawamura, H., Shima, K. and Tanji, J. (2002)
Numerical representation for action in the parietal cortex of the monkey.
Nature, 415:918-922

澤村裕正、嶋 啓節、丹治 順 (2002)
サルの頭頂連合野における動作回数情報の表現
実験医学 20:1333-1335

Wang, Y., Shima, K. , Isoda M., Sawamura, H. and Tanji, J. (2002)
Spatial Distribution and density of prefrontal cortical cells projecting to three sectors of the premotor cortex.
NeuroReport, 13: 1341-1344

Shinomoto, S., Shima, K., and Tanji, J. (2002)
New classification scheme of cortical sites with the neuronal spiking characteristics.
Neural Networks, 15 , 1165-1169

Wang, Y., Shima, K. Sawamura, H. and Tanji, J. (2001)
Spatial Distribution of Cingulate Cells Projecting to the Primary,
Supplementary, and Pre-supplementary Motor Areas :A Retrograde
Multiple Labeling Study in the Macaque Monkey.
Neurosci. Res. 39: 39-49

Shima, K., Sawamura, H., and Tanji, J. (2001)
Neuronal activity in the SMA and pre-SMA during nonlinear working memory.
Exp. Neurol. 171: 739-751

Sawamura, H., Wang, Y., and Tanji, J. (2001)
Inactivation of area 5 for selection of forthcoming movements based on
numerical information.
Exp. Neurol. 171: 405-411

Sawamura, H., Shima, K., and Tanji, J. (2001)
Inactivation effects of area 5 on selection of forthcoming movements based
on numerical information.
Neurosci. Res., 23: 395

Wang, Y., Shima, K., Isoda, M., Sawamura, H., and Tanji, J. (2001)
Spatial distribution of prefrontal cortical cells projecting to three regions of
the premotor cortex of the monkey.
Neurosci. Res., 25: 386

(2) 口頭発表

王 艶、星 英司、嶋 啓節、丹治 順 (2002)

Distribution of cells in medial motor areas of monkeys projecting to the primary motor cortex in ipsi- and contra-lateral hemisphere.

日本神経科学会 25 : p202

Shima, K., Sawamura, M., and Tanji, J. (2001)

Neuronal activity in the SMA and pre-SMA during multiple waiting periods task.

Soc. Neurosci. Abst. 27, 1932(729.7)

Sawamura, H., Shima, K., and Tanji, J. (2001)

Inactivation of area5 for selection of forthcoming movements based on numerical information?.

Soc. Neurosci. Abst. 27, 171(65.6)

Sawamura, H., Shima, K., and Tanji, J. (2001)

Inactivation effects of area5 on selection of forthcoming movements based on numerical information.

Neurosci. Res., 25: s95

Wang, Y., Shima, K., Isoda, M., Sawamura, H., and Tanji, J. (2001)

Spatial distribution of prefrontal cortical cells projecting to three sectors in the premotor cortex of the monkey.

Neurosci. Res., 25: s86

研究成果

研究の目的

複数の動作で構成される一連の行動を計画するとき、脳は多様な複数動作の組み合わせをカテゴリー化し、その概念を利用することによって行動のプログラミングを行っている可能性がある。今回の研究ではそのカテゴリー化と概念形成が前頭前野で行われているという仮説をたて、それを検証する一連の実験研究を行った。

具体的には、複数の動作 (A, B, C, D) の中から任意の動作を選んでそれを ABAB (交互パターン)、AABB (ペアーパターン) あるいは AAAA (モノパターン) の三種類のパターンで記憶依存性に遂行している時の前頭前野の細胞活動を調べる。行っている動作の種類と無関係に、ある特定のパターンの順序運動に依存した活動が前頭前野にどのような特徴をもって存在するか、すなわちあるパターンに選択的に活動する細胞があるか否かを検討する。言葉をかえると複数の動作を各パターンにカテゴリー化して記憶・想起・実行していかどうか確かめようとするものである。前頭前野の機能に関し、国内外

で多くの研究が行われているが、それらは作業記憶や情報の随意的選択に関するものが大多数であり、前頭前野の機能として最も重要と思われる行動の総括的統御という観点からの研究は少ない。本研究によって前頭前野が行動のカテゴリー化と概念形成の過程に如何に関与するか明らかになれば、前頭前野の機能理解に新たな展開をもたらすことになる。

実験方法

実験動物としてニホンザルを用い、「押す」、「引く」、「回す」の動作が可能なマニピュランダムに前腕を固定し、3種類の動作のうち任意の動作を種々のパターンで連続して遂行させる。4個連続して動作を行なわせ、それを1試行とする。行うべき動作のパターンは3種類とした。その第一は“モノパターン”と名づけた；1種類の動作を4個連続して行なう。すなわち、押す-押す-押す-押す、引く-引く-引く-引く、回す-回す-回す-回すの3種類である。第二は“交互パターン”と名づけ、3種類の動作のうち2種類を交互に行なう。サルには、回す-押す-回す-押す、回す-引く-回す-引く、押す-回す-押す-回す、引く-回す-引く-回すの4種類を行わせた。第三のパターンは“ペアパターン”と名づけ、2種類の動作を2回づつ連続する。ここで行なわせたペアパターンは回す-回す-押す-押す、回す-回す-引く-引く、押す-押す-回す-回す、及び引く-引く-回す-回す、の4種類である。従って、全部で11種類の連続した動作を遂行させた。各動作の開始信号は音刺激によって与えられ、各動作終了後マニピュランダムは受動的に元の位置に戻され、サルは次の動作の開始信

号を待つ。実際にサルが行うべき動作の順序は最初視覚誘導性に5回行わせ学習させ（視覚信号としては三色のLEDを用い、各色は上述の三種の動作にそれぞれ対応している）、次に視覚情報なしの記憶依存性に5試行行わせる。この後、LEDの点滅を2秒間行い、サルにこれまで行ってきたのと異なる順序での試行が始まることを知らせる。サルの前腕が一定の保持位置に保たれてから最初の動作の開始信号が呈示されるまでの待機時間は2.5-4.5秒とし、二番目、三番目および四番目動作の開始信号が呈示されるまでの待機時間は0.8-1.2秒とする。

(2) 細胞活動の記録

サルが上述した運動課題を正解率95%以上で遂行できるようになったあと、細胞活動を記録するための手術を無菌的に行った。手術は塩酸ケタミン (2mg/kg) とネンブタール (30mg/kg) 麻酔下で行い、細胞活動記録部位上部の頭蓋骨を歯科用ドリルで取り金属性チェンバーをのせた。細胞活動の記録は標準的な方法で行った。主な記録部位は前頭前野とし、弓状溝前方で主溝の上、下壁から記録した。記録

部位の主要なところには通電によって微小破壊痕をつくり記録部位同定のための印とした。

(3) 組織標本

実験終了時、過量のネンブタール麻酔下でサルを生理食塩液、次いで、3.4%ホルムアルデヒドを含む0.1Mリン酸緩衝液 (PH7.4) でかん流した。更に3.4%ホルムアルデヒドを含む10%と20%のサッカロースリン酸緩衝液でかん流した後、脳を取り出し3.4%ホルムアルデヒドを含む20%のサッカロースリン酸緩衝液中に保存した。2-3日後、矢状断で50 μ mの厚さの連続凍結切片を作製した。切片はニッスル染色し細胞活動記録部位の同定を行った。

実験結果

前頭前野の細胞活動

241個の課題関連活動を示した細胞活動を前頭前野から記録した。本研究で分析の対象とした細胞活動は連続した4つの動作を遂行する直前の待機期間の活動である。241個中最初の運動の開始信号の呈示前に細胞活動が増大するものを77個記録した。77個中1種類の連続動作に関連して活動を示す細胞は11個で、2-10種類の連続動作に関連した活動を示すものが58個あった。残り8個の細胞は非選択的にすべての連続動作に関連した活動を示した。

1. 複数運動のパターンで分類：完全なタイプ

この研究では連続動作を3種類のパターンに区分けした。それぞれ“交互パターン”、“ペアーパターン”および“モノパターン”とした。驚くべきことに2-10種類の動作で活動を高める細胞58個中53個は特定のカテゴリーの動作を遂行しようとするときにその活動が顕著であった。図1-3に典型例を示す。図1の細胞は交互パターンで運動するときに選択的に活動する細胞の1例を示した。すなわ

ちこの細胞は、回す-押す-回す-押す、回す-引く-回す-引く、押す-回す-押す-回す及び引く-回す-引く-回すを遂行する時に関連した活動を示したが他のカテゴリーの動作を遂行するときには活動の増加は示さなかった。図2はペアーパターンの動作をするときに選択的な活動を示す細胞の1例である。この細胞は回す-回す-押す-押す、回す-回す-引く-引く、押す-押す-回す-回す、および引く-引く-回す-回す、を遂行するときを選択的な活動を示した。また、モノパターンの複数動作を遂行するときを選択的な活動を示す細胞も認められその1例を図3に示した。すなわちこの細胞は同じ動作を4個繰り返し行なう場合に活動の増加を示したが他のカテゴリーでは活動の増加をしめさなかった。

2. 複数運動のパターンで分類：不完全なタイプ

以上、示したような活動例以外にも次のような細胞がある。これらは不完全ではあるがやはりあるパターンにより分類可能である。図4、5は交互パターンタイプの例を示したもので、図4は押す-回す-押す-回す、引く-回す-引く-回す、の遂行時には活動を示すもののそれ以外のパターンでは特筆すべき活動はみられなかった。また、図5の細

胞は回す-押す-回す-押す、回す-引く-回す-引く、を遂行するときには顕著な細胞活動を示すもののそれ以外の連続では明らかな増加は認められなかった。

図6, 7はペアーパターンの細胞例を示したもので、図6の細胞は押す-押す-回す-回す、および引く-引く-回す-回す、を遂行する時、図7の細胞は回す-回す-押す-押す、回す-回す-引く-引く、を行なう時に顕著な活動を示した。

図8は回す-回す-回す-回す、を遂行する時にのみ細胞活動がみとめられモノパターンの一例とも考えられるので参考例として載せたがこの論文ではモノパターンとしては分類していない。

表1にこの結果をまとめた。最初の運動の開始信号の呈示前に細胞活動が増大するもの77個中1種類の連続動作に関連して活動を示す細胞は11個で、すべての種類の連続動作に関連するもの8個、2-10種類の連続動作に関連した活動を示すものが58個あった。完全および不完全を含めて、交互パターンの細胞は23個あり、そのうち完全なものは11個であった。ペアーパターンの細胞は19個あり、そのうち17個は完全なタイプ残り2個は不完全タイプであった。

モノパターンは11個あった。

記録部位

図9にはこの実験で細胞活動を記録した部位を示した。この図からあきらかなように、複数動作のパターンによって分類される細胞すなわちカテゴリー化にかかわる細胞は主に主溝の上方で認められ、主溝上壁から弓状溝上端の間で記録された。主溝の吻側部にはカテゴリーに関連した細胞はすくなかった。また、眼球運動に関連する部位である前頭前野およびその近傍からはカテゴリー関連細胞活動は記録できなかった。

考察

本研究ではサルが記憶にもとづいて遂行するいろいろな運動をカテゴリー化して認識して実行しているかどうかを細胞活動の観点から明らかにした。ここでは3種のパターンに類別できる複数動作で、複数動作を構成する動作の順序は異なっている。すなわち、そのパターンから3つに大別できる。驚くべきことに前頭前野から記録した多くの細胞は複数運動を実行する前にその活動を増加させ、しかもその活動はこれから実行する複数動作のパターンに関連していた。複数動作の最初の動作に選択的に依存して活動する細胞はほとんど認められなかった。大部分の細胞はこれから遂行する複数動作がどのパターンか、すなわち交互パターン、ペアーパターン、モノパターンかに依存した活動を示した。この結果は前頭前野が認知機能を遂行していることを示している。

細胞活動でカテゴリー化について論じた報告は最近視覚系でしばしば論じられるようになってきた。すなわち視覚像のカテゴリー化である。例えば、呈示された動物の視覚像が犬に分類されるのか、ネコに分類されるのかといった行動上の分類と細胞活動の関係にどのような関連が見られるかについて論じた研究である。ミラーらの研究で

は犬、ネコに類別する行動上の結果と同様の細胞活動上の結果の一致がみられることを示している。

この実験では複数動作パターンのカテゴリーに関連する細胞はおもに主溝の上方で認められこれまで多くの研究者が課題関連細胞活動を見つけてきた主溝の下方ではあまり顕著ではなかった。おそらくこれは行なわせた課題がこれまでのものとまったく異なっていることによるものと思われる。この課題では問題となるのがこれからおこなうのがどんなパターンか、ということであり実行すべき運動そのものではないということに起因しているのかもしれない。したがって、前頭前野では主溝の上方の領域は下方の領域に比べてより認知的な機能に携わっている可能性がある。

要約および結論

3種類に大別される複数動作パターン遂行時の前頭前野の細胞活動をしらべた。その結果、複数動作遂行に先行する待機時に多くの細胞が活動の上昇を示した。待機期間中に活動を示す細胞のみを対象として分析した。その結果、大多数の細胞は実行する運動そのものではなく、これから遂行する複数の動作がどんなパターンかということに依存する活動を示した。パターンはモノパターン、交互パターン及びペアーパターンに大別された。77個の細胞が運動の待機期間中に活動の上昇を示し、上述した3種類のうちいずれかに属するパターンを遂行するのに先行して活動を示す細胞が53個記録された。モノパターンに関係した細胞は11個、交互パターンは23個、ペアーパターンは19個であった。

大部分の細胞は弓状溝の近傍で主溝の上方から記録された。しかし、弓状溝後端に位置する前頭眼野からは記録されなかった。以上の結果から複数動作のパターンによるカテゴリー化に前頭前野が深く関与していることが明らかになった。

表 1

Firing rate increase neuron in 1st waiting period.

1 sequence	11
2—10 sequences	58 (category or not)
nonselective	8
Total	77

Category

ペアーパターン	19
交互パターン	23
モノパターン	11
unclassified	5
Total	58

図の説明

図1

前頭前野から記録された交互パターンニューロンの典型例。交互パターンの内容とは無関係に細胞活動が上昇している。

図2

前頭前野から記録されたペアーパターンニューロンの典型例。ペアーパターンの内容とは無関係に細胞活動が上昇している。

図3

前頭前野から記録されたモノパターンニューロンの典型例。この細胞は、モノパターンの内容とは無関係に細胞活動が上昇している。

図4

前頭前野から記録された交互パターンニューロンの一例。この細胞は、押す一回すー押す一回す、引く一回すー引く一回す、を遂行する時に細胞活動が上昇している。

図5

前頭前野から記録された交互パターンニューロンの一例。この細胞は、回す—押す—回す—押す、回す—引く—回す—引く、を遂行する時に細胞活動が上昇している。

図6

前頭前野から記録されたペアーパターンニューロンの一例。この細胞は、押す—押す—回す—回す、引く—引く—回す—回す、を遂行する時に細胞活動が上昇している。

図7

前頭前野から記録されたペアーパターンニューロンの一例。この細胞は、回す—回す—押す—押す—、回す—回す—引く—引く、を遂行する時に細胞活動が上昇している。

図8

前頭前野から記録された1種類のパターンのみで活動が上昇するニューロンの一例。この細胞は、回す一回す一回す一回す、を遂行する時に細胞活動が上昇している。本研究ではこのようなタイプの細胞はモノパターンには含めなかった。

図9

前頭前野における細胞活動の記録部位。カテゴリー関連細胞が主溝の上方で多く記録されるのがわかる。前頭眼野の近傍からはカテゴリー関連細胞は記録されなかった。

"Alternate series type"

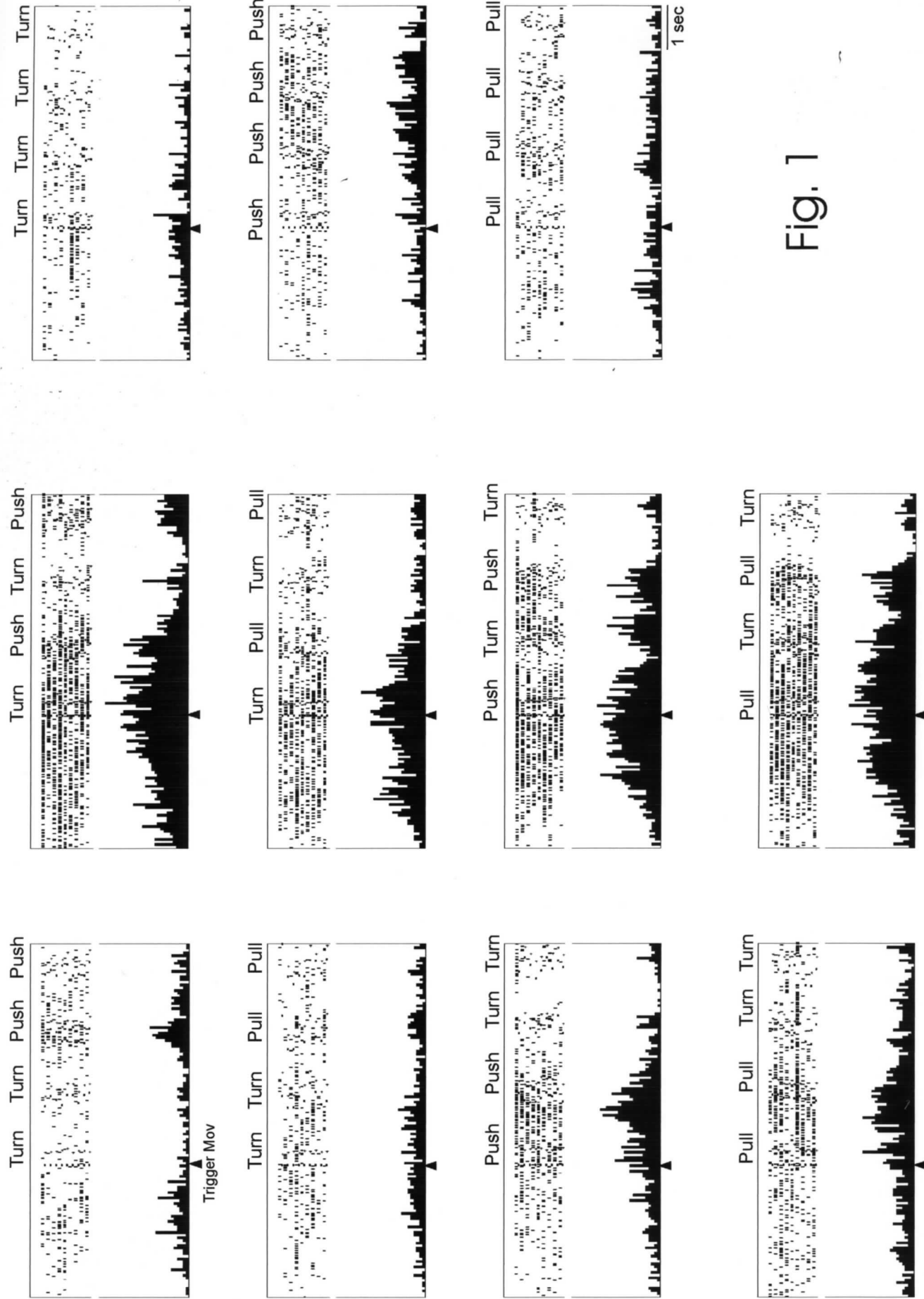


Fig. 1

"Paired series type"

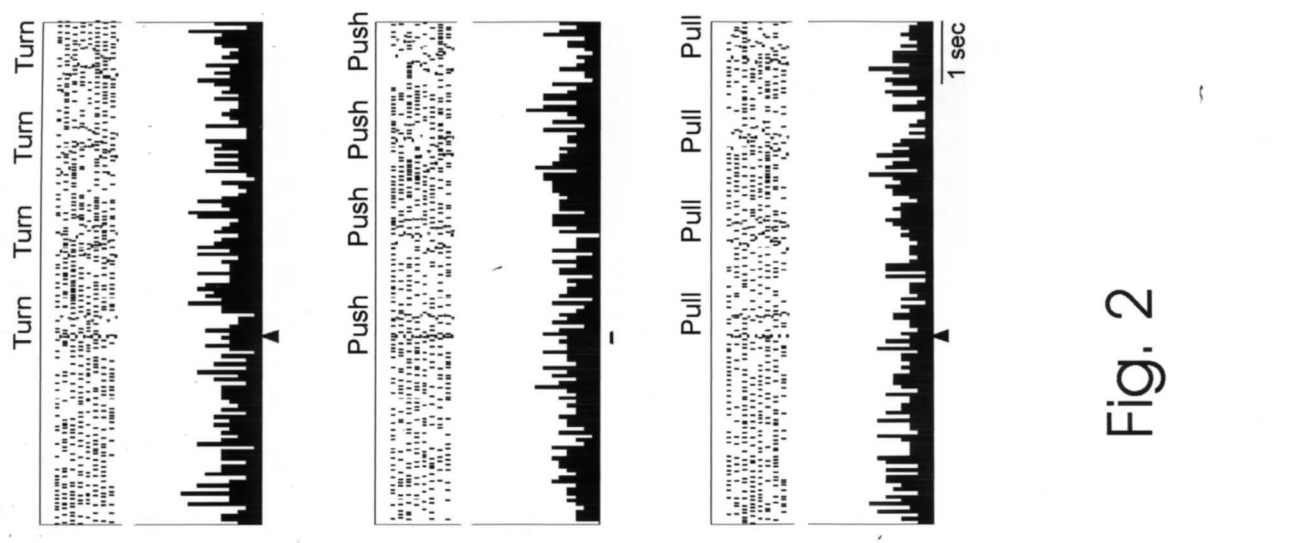
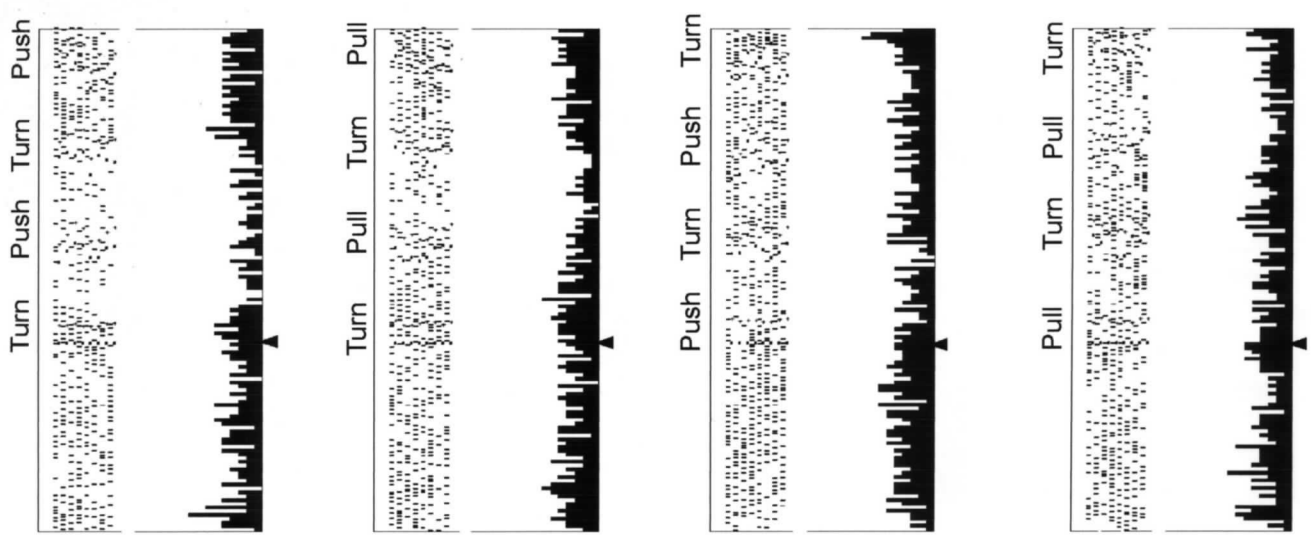
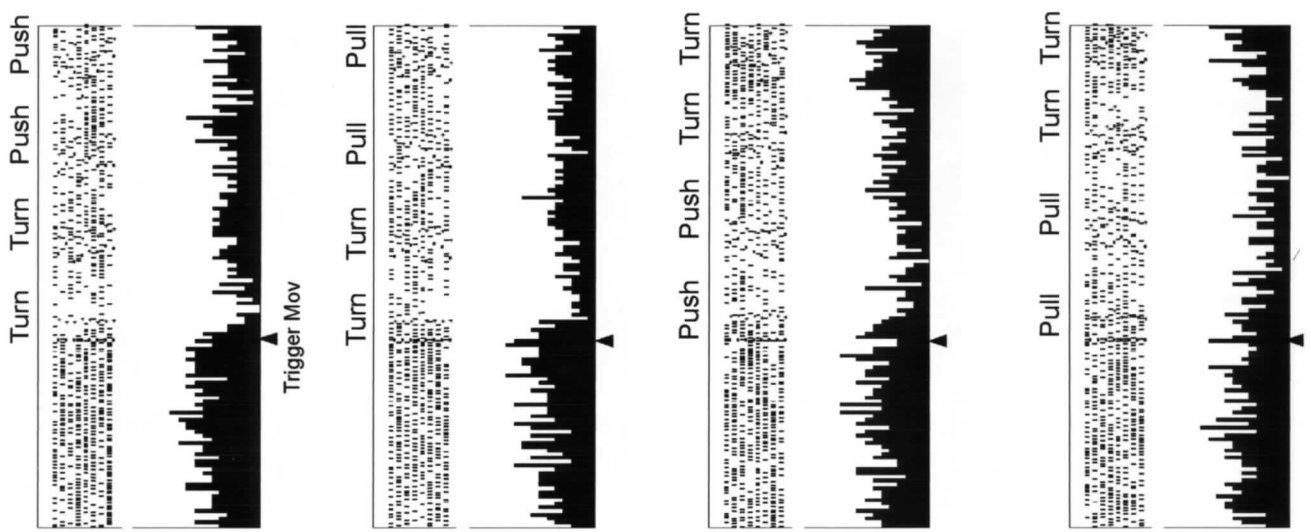


Fig. 2

"Mono-series type"

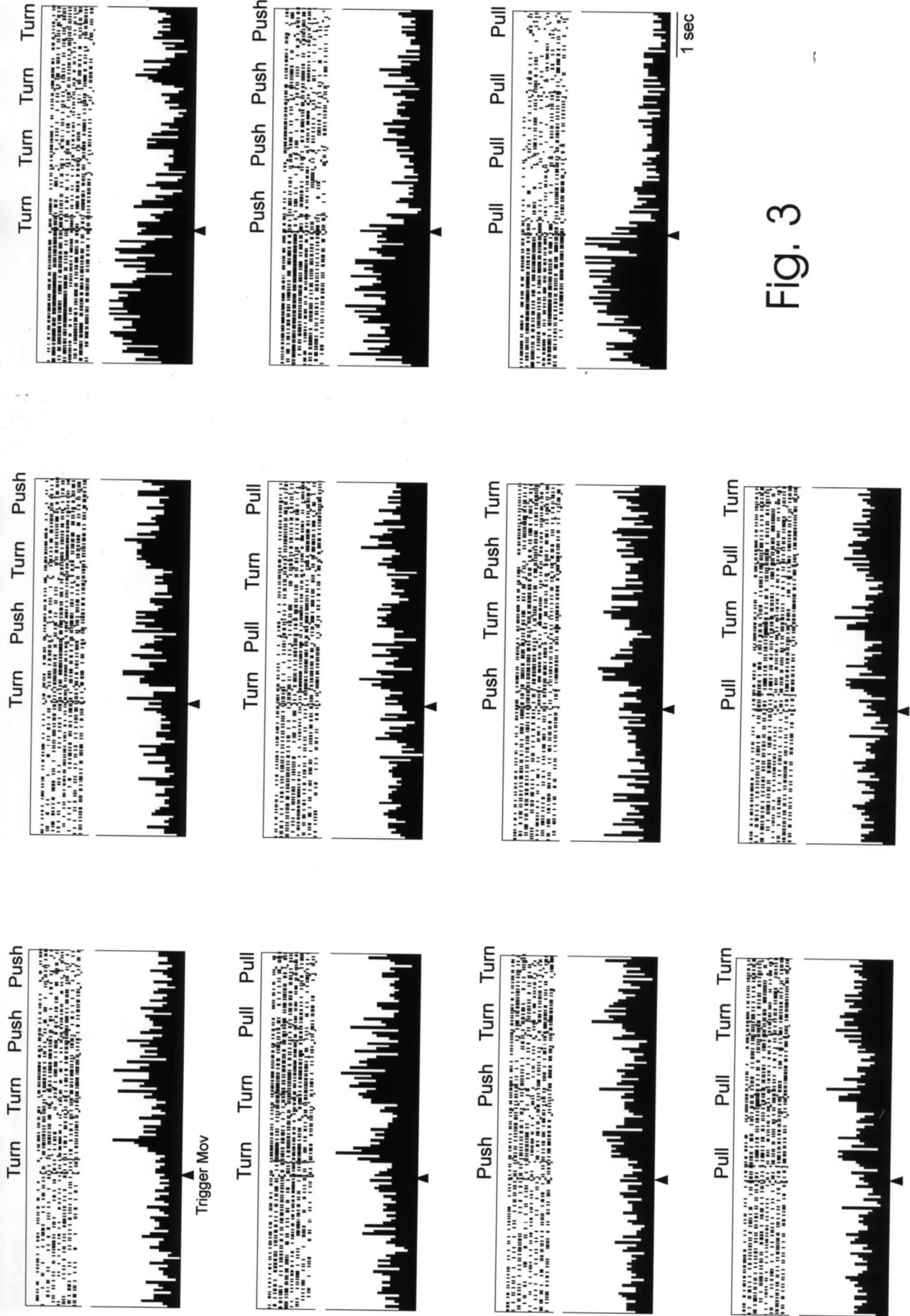


Fig. 3

"Alternate series type"

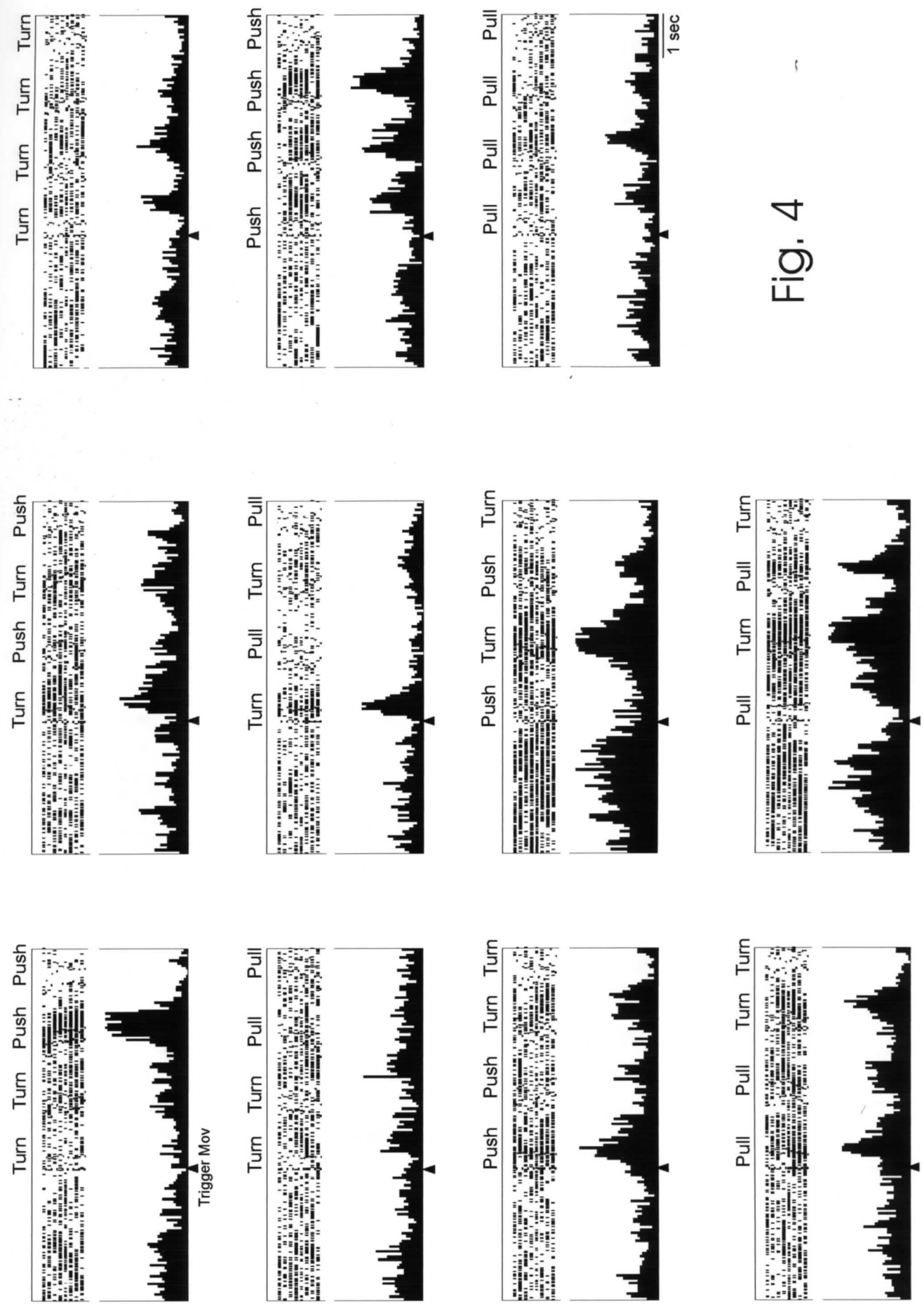


Fig. 4

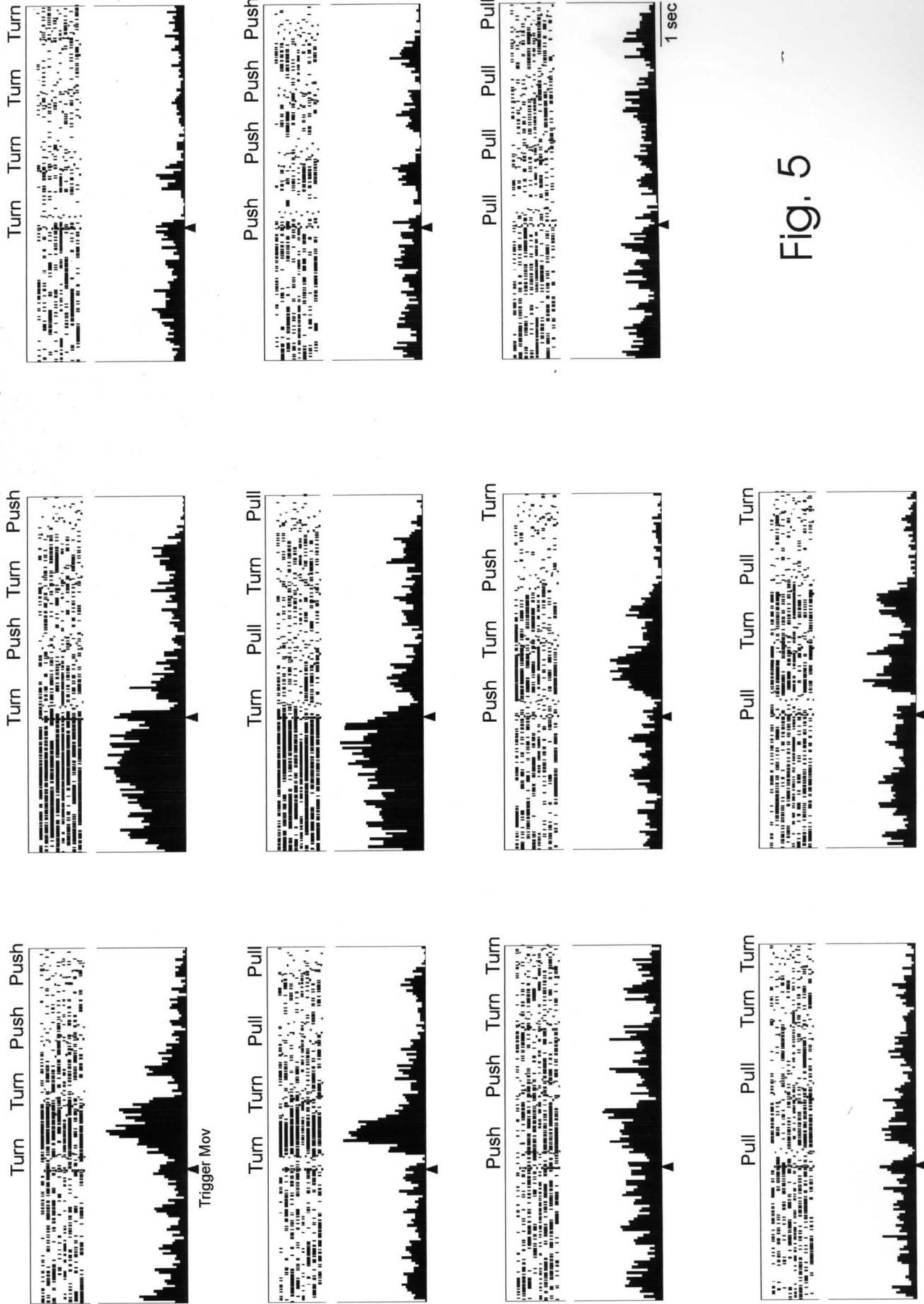


Fig. 5

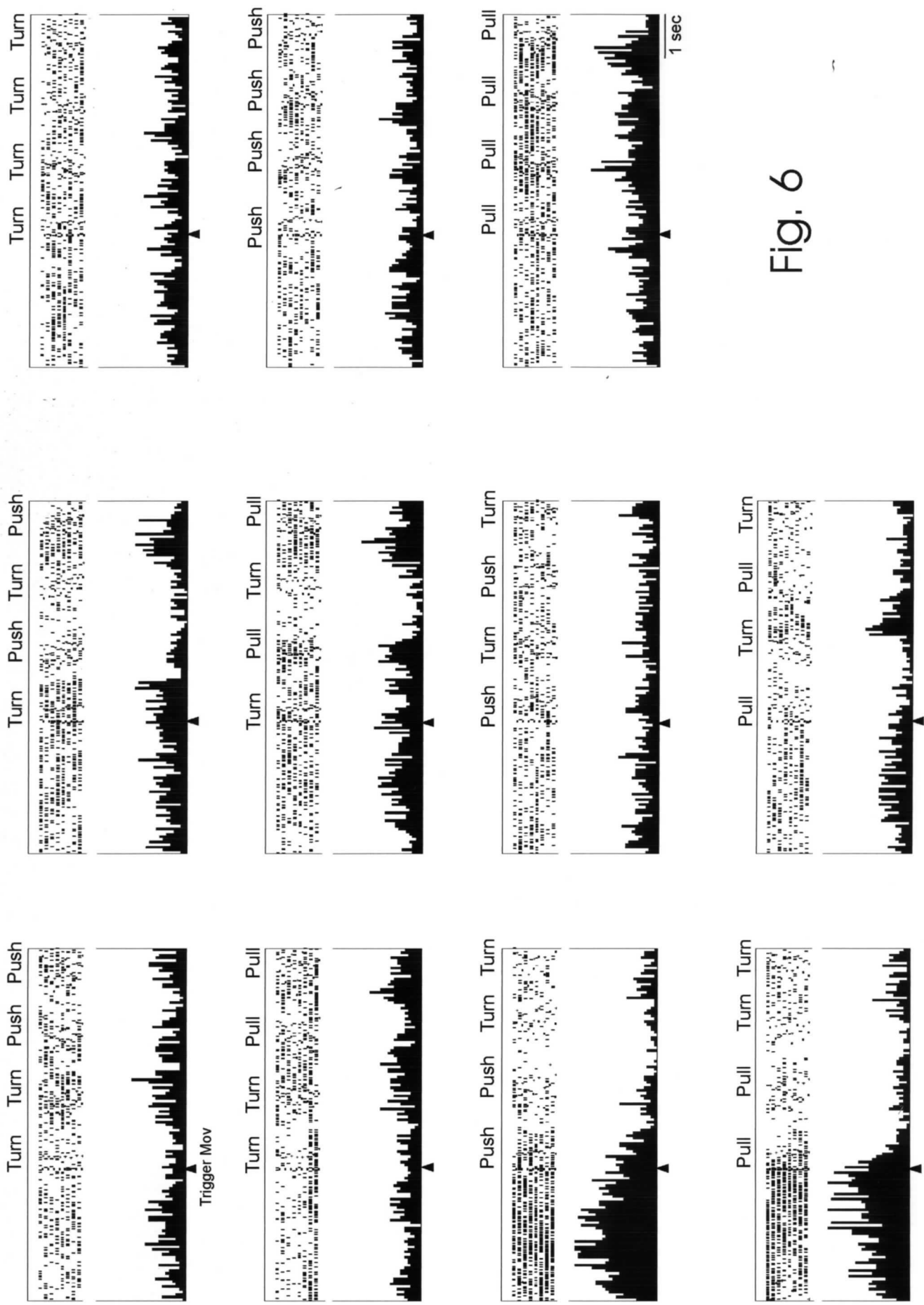


Fig. 6

"Paired series type"

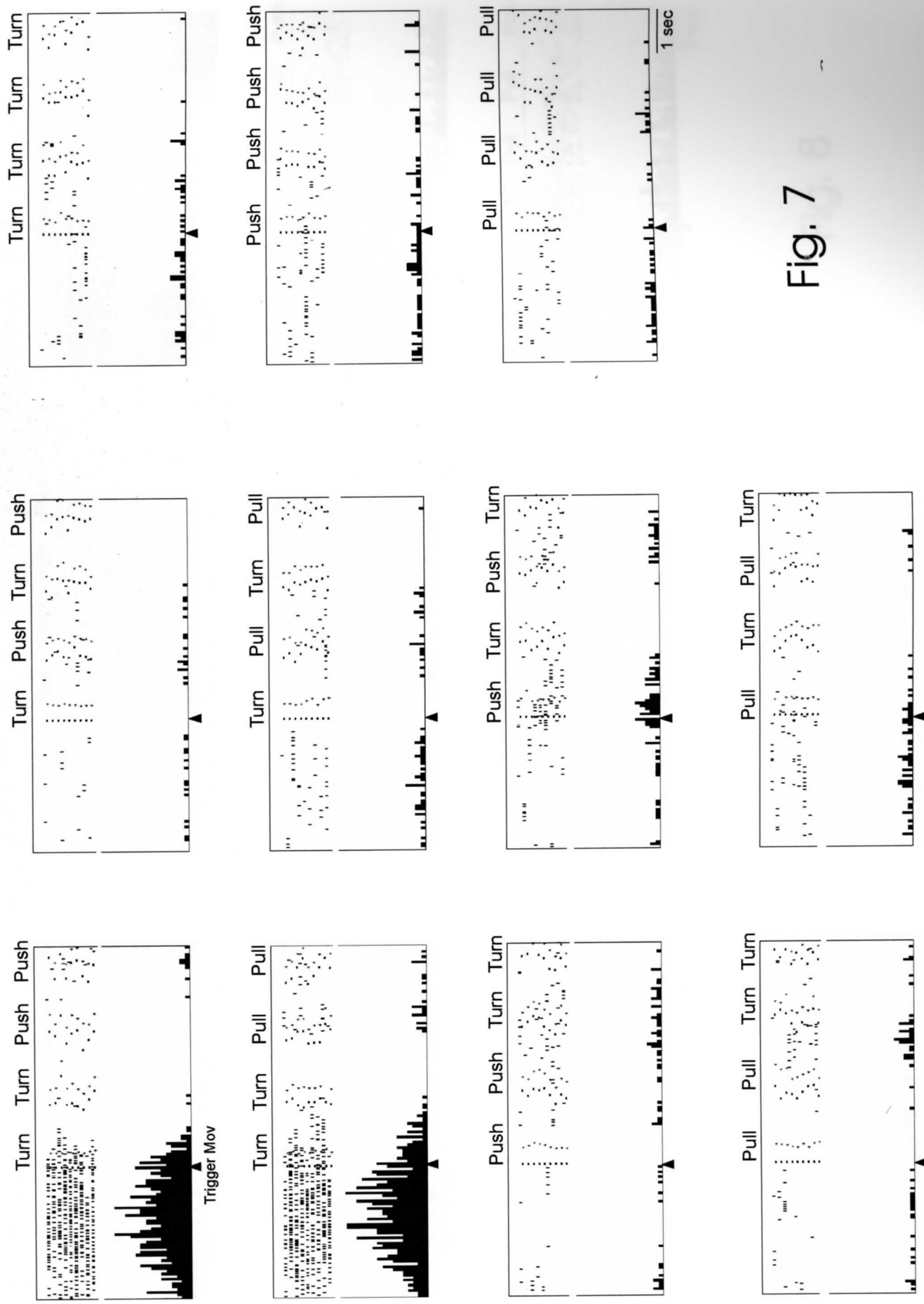
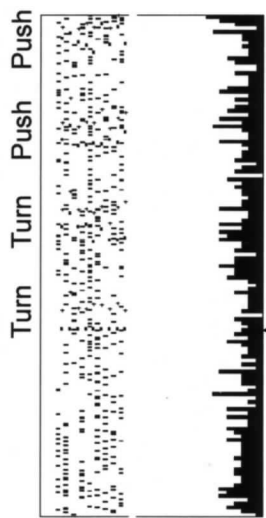
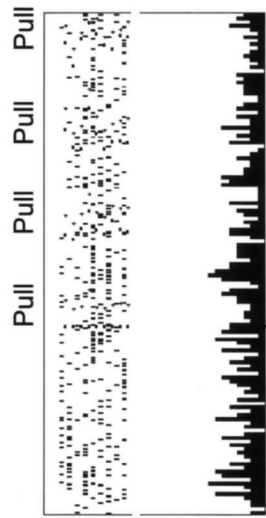
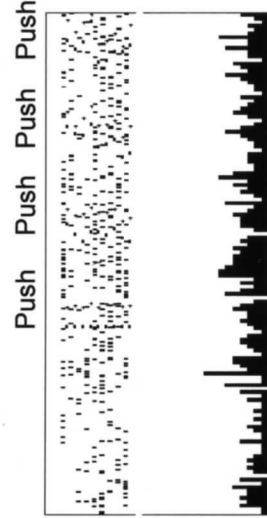
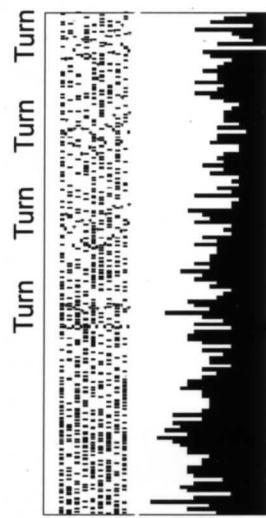
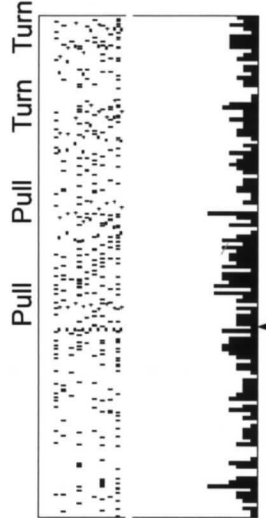
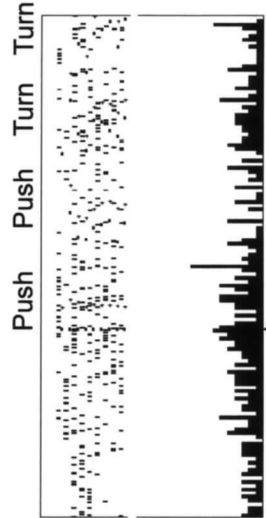
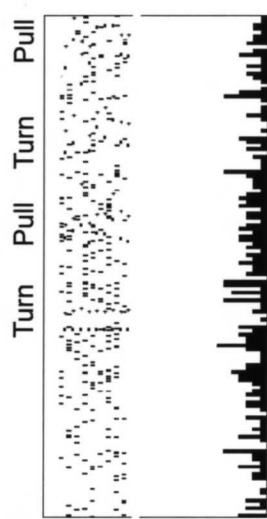
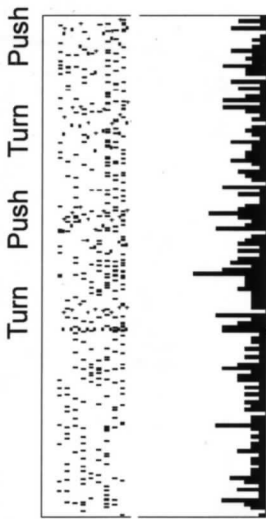
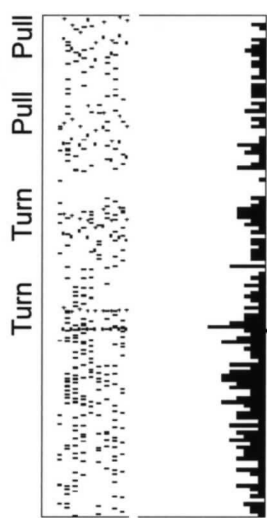


Fig. 7



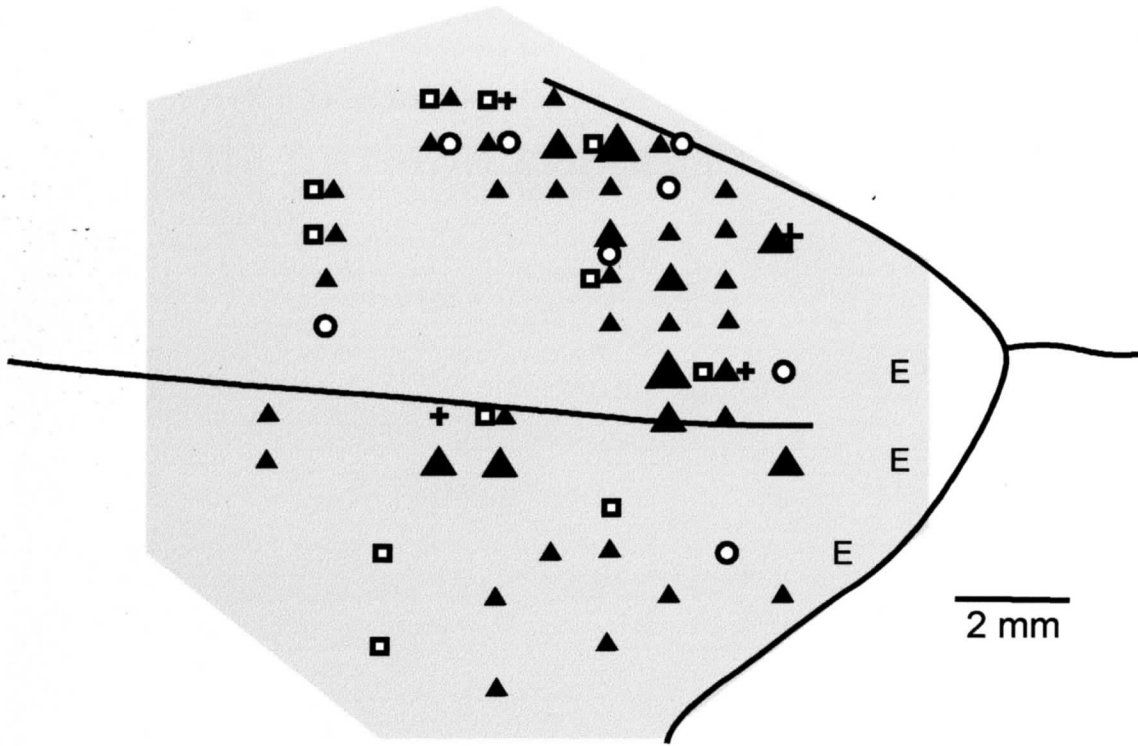
Trigger Mov



1 sec

Fig. 8

Fig. 9



N = 3 2 1
▲ ▲ ▲ : category
+ + : unclassified
■ : 1 sequence
○ : non-selective

■ : recording area

本報告書収録の学術雑誌等発表論文は本ファイルに登録していません。なお、このうち東北大学在籍の研究者の論文で、かつ、出版社等から著作権の許諾が得られた論文は、個別に **TOUR** に登録しております。