
サル帯状皮質運動野の機能的役割

(課題番号08680880)

平成8年度～平成9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10年3月

研究代表者 助手 嶋 啓節

(東北大学医学部生体システム生理学)

はしがき

平成8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「サル帯状皮質運動野の機能的役割」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捗し、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 (東北大学医学部・助手)

研究経費

平成8年度	1.400千円
平成9年度	1.000千円

計	2.400千円
---	---------

東北大学図書



00010174905

附属図書館

研究成果

研究の目的

最近の研究では霊長類の大脳皮質には少なくとも7つの運動野があることが明らかになっており、各領野は運動の発現過程および調節過程においてそれぞれ異なった局面に関与していることが、サルを用い色々な運動課題遂行中の細胞活動を調べた研究から少しずつ明らかになっている(1, 2)。

7つの運動野の中の2つは、これまで大脳辺縁系の一部として考えられてきた帯状皮質に存在することが、解剖学的には Strick 一派(3,4)により、生理学的には申請者ら(5)によって明らかにされている。すなわち、当該研究者らはサルを用い単純な運動課題遂行時の帯状皮質の細胞活動の記録したところ、明らかに運動開始に先行する細胞が数多く存在することが確かめられた。帯状皮質運動野は少なくとも前後二個所に分かれ、それぞれ吻・尾側帯状皮質運動野と呼ばれている(6,7)。帯状皮質運動野の機能的特性について言及した研究はこれまでなく、多種多様な運動遂行のどんな局面に関与しているのかについては全く不明である。

解剖学的に帯状皮質は扁桃核、海馬、視床下部など他の辺縁系に属する部位と密接な神経連絡を有していると同時に前頭前野とも神経連絡があり、この部位は動機づけあるいは個体の内的状態に関する情報を他の部位に送ったり、個体を取り巻く外環境の認知に関与していると考えられている(8)。一方、帯状皮質運動野からは一次および非一次運動野(9)、あるいは脳幹の運動関連部位および脊髄へ出力を送っている(3,4,10)。従って、帯状皮質運動野は動物個体の内的および外的要求にもとづき随意運動の選択を行うための情報処理を行う上で最適の位置にあると考えられる(11,12,13)。例えば、サルが得られる報酬の量を自己評価して複数の運動の中から行う運動を選択するような状況において帯状皮質運動野が関与していることが推測されるが、これまでこのような観点からこ

の部位の機能を明らかにしようとした報告はない。本研究では報酬に基づく運動の自己選択課題遂行時の細胞活動を調べることにより帯状皮質運動野がどのような働きをしているか明らかにする。対照部位として同一個体の一次運動野からも細胞活動を記録し帯状皮質運動野のそれと比較検討する。

本研究には体重が 1.5-2.5 kg の二匹のマウス (Mus musculus) を使用し、視覚トモグラフィ法にして二種類の異なる運動課題 (ハンドリング課題と歩行課題) を行うように訓練した。サルが右足をホールドしてジャンプして、2-3秒間空中に浮いた後、足で踏むように運動のトリガーであるLEDが点灯する。最初の4回は「歩行」あるいは「ジャンプ」のいずれかの動作が自動的に実行された。その後、報酬が提供されたらば自動的にランダムに歩行とジャンプのいずれかを要求される。この間、報酬の量は変化しない。その後、報酬の量がトリアングルに減少する。この時、サルはどちらかの動作を選択してもよい。これ以上で繰り返してより運動とより報酬の獲得も行う。報酬の量が減少する。この運動が歩行とジャンプとを繰り返すように訓練される。この運動は、この運動課題は高レベルの報酬の量を獲得して自発的にこの運動のいずれかを選択できる点にある。

(2) 細胞活動の記録

サルが上述した運動課題を自発的に10分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 (200 mg/kg) とネブテール (30 mg/kg) 麻酔下で行い、細胞活動記録部位に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。細胞活動の記録は電気的な方法で行った(6)。記録部位は前部および後部帯状皮質運動野である。記録部位の主要なところには通電によって微小電流を流すための印とした。

実験方法

(1) 運動課題

本研究には体重 5.5-6.5kg の二匹のニホンザル (*Macaca fuscata*) を使用し、視覚トリガーに反応して二種類の異なる前肢運動 (ハンドルを押すあるいは回す) を行うように訓練した。サルが右手をホールドポジションに保ち、2.5-4.5 秒後にサル正面のパネル上に運動のトリガ信号である LED が点灯する。最初サルは「押す」あるいは「回す」のいずれの動作が正解かを推測して行い、もし正しい運動が選択されていれば報酬としてジュースが得られる (0.1ml)。正解は、1ブロック (5-12 回) 中変化せず、サルは同じ運動を選択することが要求される。この間、報酬の量は変化しない。その後、報酬の量がトライアル毎に 30% ずつ減少する。この時、サルはどちらの運動を選択してもよく、これまで繰り返してきた運動と違うもう一つの運動を行えば報酬の量が元に戻り、この運動が正解の運動となり新たなブロックの始まりとなる。要約すると、この運動課題の主題は動物が報酬の量を判断して自発的に二つの運動のうち一つを選択できる点にある。

(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) とネンプタール (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(5)。記録部位は前部および後部帯状皮質運動野、一次運動野である。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(7,14)。

2. 尾側帯状皮質運動野の細胞活動

尾側帯状皮質運動野では図2および図3でみられたような細胞活動はみられず、117個の課題関連細胞のうち報酬による運動の誘発に反応する細胞活動を示したものはわずか4個(3%)であった。また、そのうちの3個は図4に示す

実験結果

1. 吻側帯状皮質運動野の細胞活動

吻側帯状皮質運動野では報酬の量が減少した時これまで行っていた運動を中止し、異なる運動を実行する前のさまざまな時期に著明な発火活動の増加を示す細胞が多く認められた。図2の左側に4個の典型的な活動例(A-D)を示した。細胞Aは報酬後約200msから600msのあいだ一過性に活動が上昇している。細胞BはAに比較して活動上昇の持続時間が長く、その活動は時間経過とともにゆるやかに元に戻り運動の開始まで持続しない。細胞Cは報酬後約200msから発火活動が増加し、それは運動開始のトリガー信号が出されるまで持続しほとんど減衰はみられなかった。細胞Dは次第に活動が上昇し運動開始直前に最も高い活動となっている。これら4個の細胞は同じ運動が繰り返されている時の遅延期間中はほとんど活動の変化を示さなかった(図2の右側)。

吻側帯状皮質運動野から記録した課題関連細胞131個中37個(28%)は図2で示したような細胞活動を示した。ただし、その多くは選択する運動の種類に応じて活動の程度が異なっていた。その一例を図3に示した。この細胞は報酬の量が減少し行う運動を「回す」から「押す」に変える時には発火頻度が著明に増加しているが、「押す」から「回す」に変える時にはほとんど変化していない。また、同じ運動を繰り返し行う際にも発火頻度の変動は認められなかった。その他吻側帯状皮質運動野で運動の開始に関連し細胞30個、運動の準備期間中(運動の開始にも活動するものも含む)に活動を示す細胞も54個あった(表1)。

2. 尾側帯状皮質運動野の細胞活動

尾側帯状皮質運動野では図2および図3でみられたような細胞はほとんどみられず、117個の課題関連細胞のうち報酬による運動の選択に関連する細胞活動を示したものはわずか4個(3%)であった。また、そのいずれも図2の細胞D

に類似した活動を示した。残り 113 個なか 63 個は特定の運動の開始に関連した活動を、34 個は運動の準備期間中に活動を示した (表 1)。図 4 は尾側帯状皮質運動野の典型的な細胞活動を示したもので、「押す」という運動に関連した活動を示している。その細胞活動は報酬の減少にともなう運動の切り替えとは無関係であった。

3. 一次運動野の細胞活動

一次運動野から 114 個の課題関連活動を示す細胞を記録した。そのほとんどは特定の運動あるいは両方の運動遂行の開始に関連した活動を示し、図 5 および図 6 にその典型例を示した。図 5 の細胞は「回す」という運動に、図 6 の細胞は「押す」という運動に先行して一過性に発火頻度が増加しており、これら発火頻度の増加は先行するトライアルの運動の種類とは無関係であった。一次運動野では報酬による運動の選択に関連して細胞活動の変化を示した細胞は僅か 2 個であった。

考 察

吻側帯状皮質運動野では課題関連活動を示した細胞のうち約 28% (37/131) の細胞は、得られる報酬が減少しこれまで行っていたのと異なった運動を選択する時にのみその発火活動の増加を示した。一方、尾側帯状皮質運動野および一次運動野では選択している運動を変える時に活動の変化を示す細胞はほとんど見られなかった。解剖学的には帯状皮質運動野は帯状回を介して扁桃核および腹側線状体からの入力を受けている (15, 16, 17)。これら辺縁系からの投射はこれから行う運動の選択のための重要な要素である報酬の評価に関する情報をもたらしていると考えられる。一方、前頭前野から吻側帯状皮質運動野への直接あるいは間接の神経連絡 (17, 18, 19, 20) は現時点でサルが遂行している運動の短期記憶にかんする情報をもたらすことができる (21)。このように吻側帯状皮質運動野はこれら二種類の情報の統合に最適の位置にあるように思われ、動物が報酬の量を自己判定し行うべき運動を選択するという状況に吻側帯状皮質運動野が深く関与していることを示している。

運動の選択に関連する吻側帯状皮質運動野の細胞は大きく分けて 4 種類に分類され、各々がほぼ均等に認められた。この知見はサルが運動の選択を変える時、報酬を得てから実際にこれまでと異なる運動を開始する前期間に渡ってこの部位が関与していることを示唆している。尾側帯状皮質運動野でも運動の開始直前に活動が上昇する細胞が少数認められたが、報酬直後に活動する細胞は見られなかった。従って、少なくとも運動の選択それ自体に尾側帯状皮質運動野はあまり関与していないものと考えられる。

本研究で見られた吻側帯状皮質運動野の細胞活動、特に報酬直後に一過性に見られる活動 (図 2 の A) は運動の選択というよりむしろ報酬の評価そのものに関連した活動であることが考えられる。しかし、図 3 に示したように吻側帯状皮質運動野の多くの細胞は選択した運動が何かによってその活動の程度に大きな違いが認められた。従って、報酬の評価というよりむしろ運動の選択に

より関連した活動であると考えられる。

参考文献

1. Tanji, J., Shimizu, K. and Mushinski, H.
Multiple cortical areas and temporal sequencing requirements
for focus and Mind set by M. Inet., pp223-232, (1987).
2. Tanji, J., Shimizu, K., Mushinski, H. and Miyazaki, Y.
Motor areas in the medial frontal cortex of primates: Differences in neuronal
activity
In: *Perceptual, memory and executive: Frontiers in neuroscience* (Eds. Tanji et
al.) pp421-433, (1988).
3. Hattori, K. H., Martini, S. M. and Strick, P. L.
Two regional populations
from the medial wall of the basal ganglia. *Exp. Neurol.* 71, 647-674,
(1980).
4. Mushinski, K. F. and Strick, P. L.
Frontal lobe inputs to primary motor
cortex: evidence for four topographically organized "motor" areas. *Brain
Res.* 177, 178-189, (1989).
5. Shimizu, K., Aya, K., Mushinski, H., Inoue, M., Arisawa, H. and Tanji, J.,
Two movement-related sets in the granule-dysgranule cortex observed in signal-
triggered and self-paced forelimb movements. *J. Neurophysiol.* 65, 188-202,
(1991).
6. Matelli, M., Luppino, G. and Rizzolatti, G.,
Architecture of neocortex and
mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex in the macaque.
Camp. Neurol. 311, 445-462 (1991).

参考文献

1. Tanji, J. , Shima, K. and Mushiake,H.
Multiple cortical areas and temporal sequencing movements.
In: Brain and Mind.(ed by M. Ito) , pp223-232, (1997).
2. Tanji, J. , Shima, K., Mushiake,H. and Matsuzaka, Y.
Motor areas in the medial frontal cortex of primates: Differences in neuronal activity.
In: Perception, memory and emotion: Frontiers in neuroscience.(eds. Ono et al.) pp421-432, (1996).
3. Hutchins, K.D., Martino, A.M. and Strick, P.L., Corticospinal projections from the medial wall of the hemisphere. *Exp. Brain. Res.*, 71, 667-672, (1988).
4. Muakkasa, K.F. and Strick, P.L., Frontal lobe inputs to primate motor cortex: evidence for four somatotopically organized 'premotor' areas., *Brain. Res.* 177, 176-182, (1979).
5. Shima, K. Aya, K. Mushiake, H. Inase, M. Aizawa, H. and Tanji, J., Two movement-related foci in the primate cingulate cortex obserbed in signal-triggered and self-paced forelimb movements, *J. Neurophysiol.*, 65,188-202 (1991).
6. Matelli,M., Luppino, G. and Rizzolatti G., Architecture of superior and mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 311, 445-462 (1991).

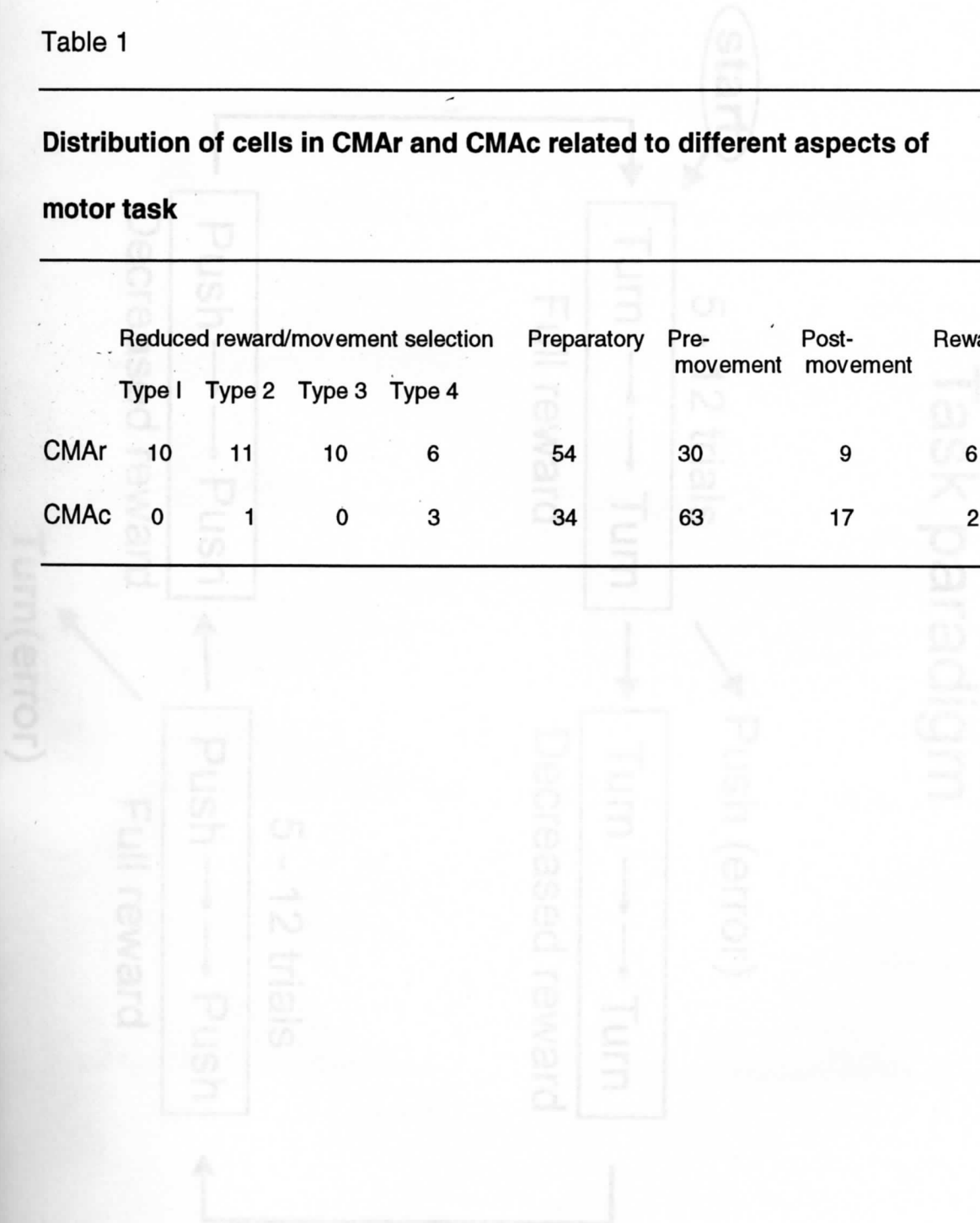
7. Picard, N. and Strick, P.L. Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation., *Cerebral Cortex* 6, 342-353 (1996).
8. Van Hoesen, G.W., Morecraft, R.J. and Vogt, B.A., Connections of the monkey cingulate cortex. in B.A. Vogt & M. Gabriel (eds.), *Neurobiology of Cingulate Cortex and Limbic Thalamus.*, Birkhauser, Boston, 1993, pp.249-284.
9. Morecraft, R.B. and Van Hoesen, G.W., Cingulate input to the primary and supplementary motor cortices in the rhesus monkey: Evidence for somatotopy in area 24c and 23c., *J.Comp.Neurol.*, 322, 471-489 (1992).
10. He, S.Q., Dum, R.P. and Strick, P.L., Topographic organization of corticospinal projections from the frontal lobe: motor areas on the medial surface of the hemisphere., *J. Neurosci.*, 15, 3284-3306, (1995).
11. Vogt, B.A. and Gabriel, M., *Neurobiology of Cingulate Cortex and Limbic Thalamus.*, Birkhauser, Boston, 1993, 1-639pp,
12. Picard, N. and Strick, P.L., Activation on the medial wall during remembered sequences of reaching movements in monkeys. *J. Neurophysiol.*, 77, 2197-2201 (1996).
13. Partiot, A. Grafman, J. Sadato, N. Wachs, J. and Hallett, M., Brain activation during the generation of non-emotional and emotional plans. *Neuroreport* 10, 1397-1400 (1995).
14. Tanji, J., The supplementary motor area in the cerebral cortex., *Neurosci. Res.*, 19, 251-268 (1994).

15. Amaral, D.G. and Price, J.L., Amygdala-cortical projections in the monkey (*Macaca fascicularis*), *J. Comp. Neurol.* 230,465-496 (1984).
16. Baleyrier, C. and Mauguiere, F., The duality of the cingulate gyrus in monkey: Neuroanatomical study and functional hypothesis., *Brain*, 103, 525-554 (1980).
17. Vogt, V.A. and Pandya, D. N., Cingulate cortex of the rhesus monkey: II. cortical afferents., *J. Comp. Neurol.* 262, 271-289 (1987).
18. Bates, J.F. and Goldman-rakic, P.S., prefrontal connections of medial motor areas in the rhesus monkey, *J. Comp. Neurol.* 336, 211-228 (1993).
19. Morecraft, R.J. and Van Hoesen, G.W., Frontal granular cortex input to the cingulate (M3), supplementary (M2), and primary (M1) motor cortices in the rhesus monkey., *J. Comp. Neurol.* 337, 669-689 (1993).
20. Lu, M.-T., Preston, J.B. and Strick, P.L., Interconnections Between the Prefrontal Cortex and the Premotor areas in the Frontal Lobe, *J. Comp. Neurol.*, 341,375-392 (1994).
21. Goldman-Rakic, P.S., Cellular basis of working memory. *Neuron* 14, 477-485, (1995)

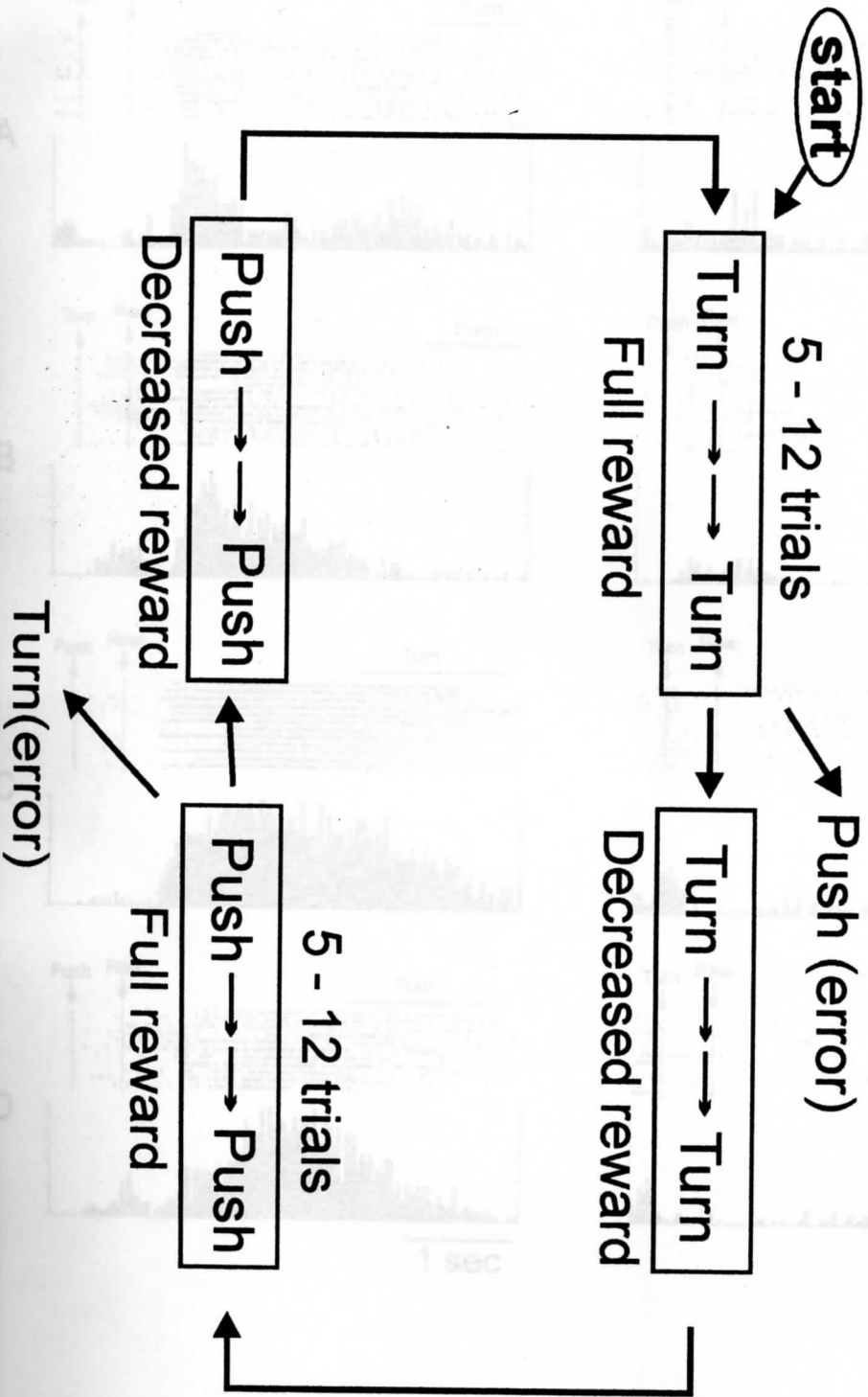
Table 1

Distribution of cells in CMAR and CMAc related to different aspects of motor task

	Reduced reward/movement selection				Preparatory	Pre-movement	Post-movement	Reward	Total
	Type 1	Type 2	Type 3	Type 4					
CMAR	10	11	10	6	54	30	9	6	131
CMAc	0	1	0	3	34	63	17	2	117



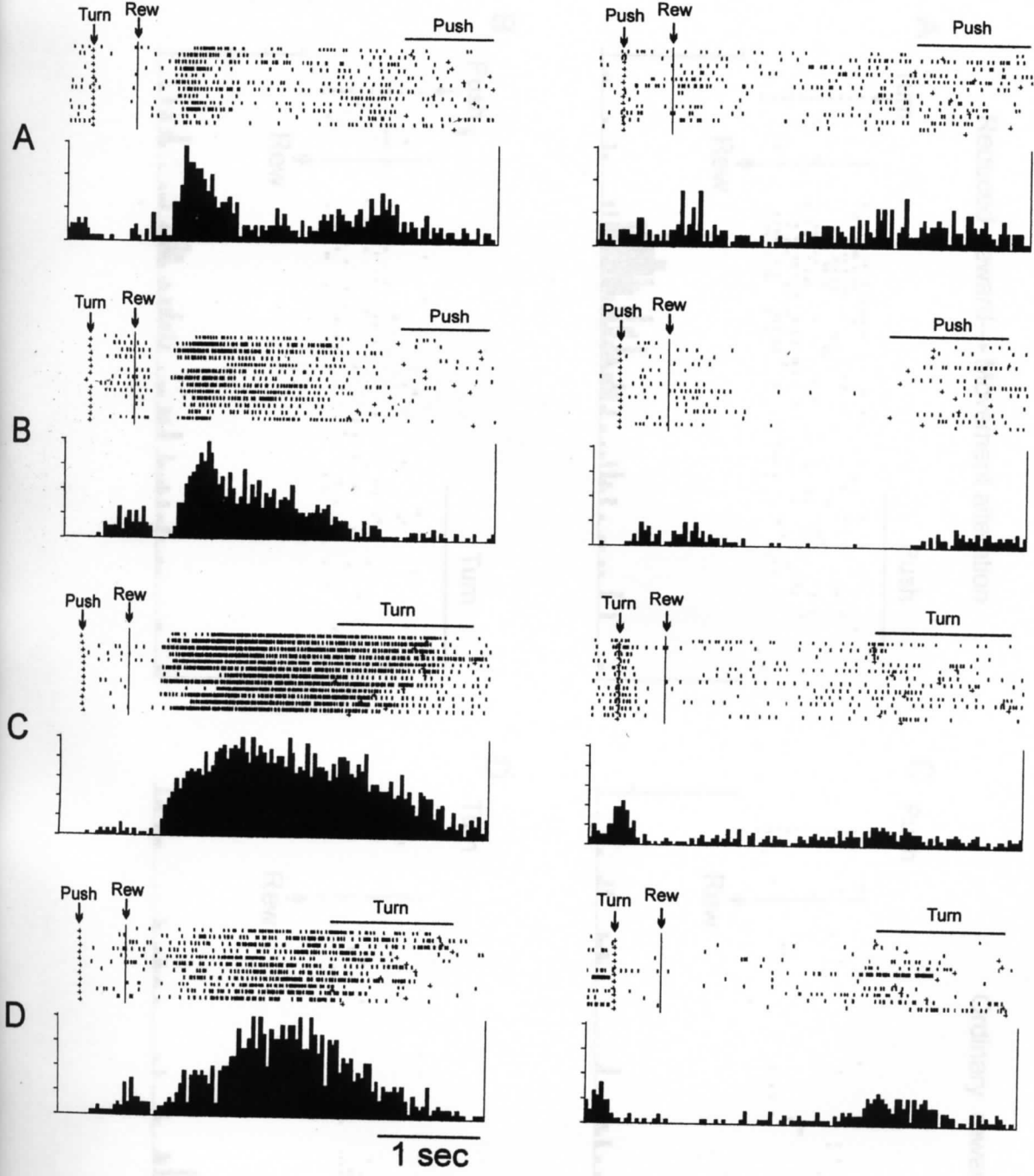
Task paradigm



127

Reduced reward → Movement alteration

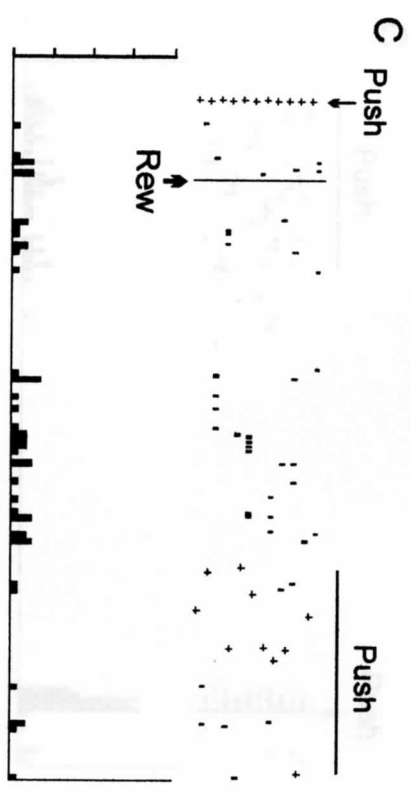
Ordinary reward



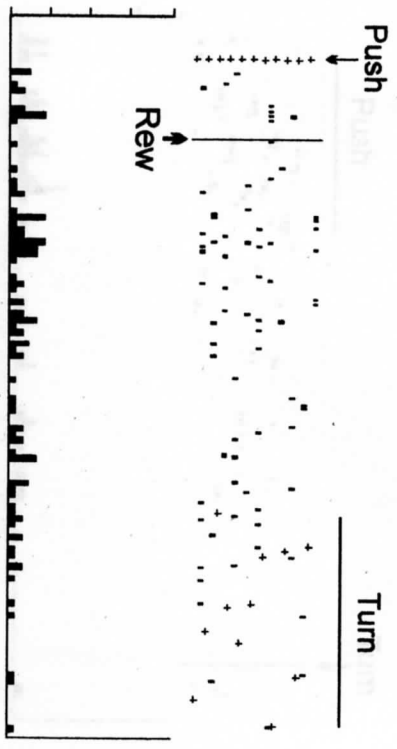
Reduced reward → Movement alteration



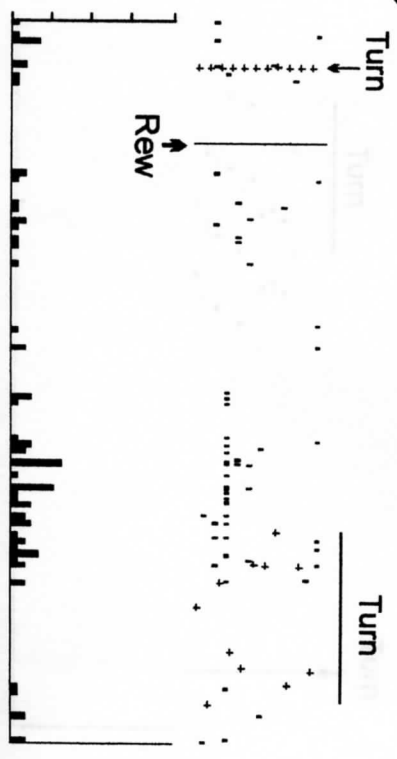
Ordinary reward



B



D



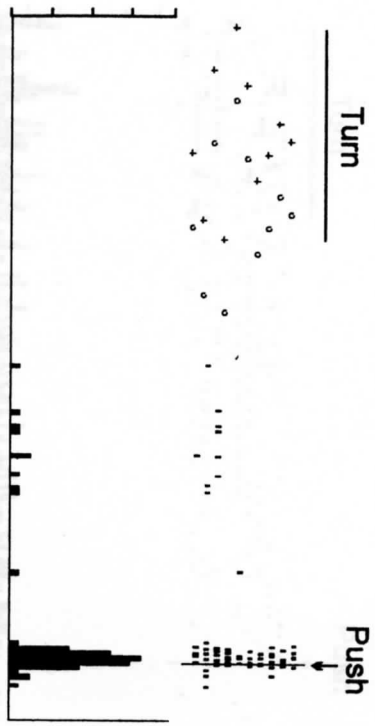
1 sec

3

CMac cell

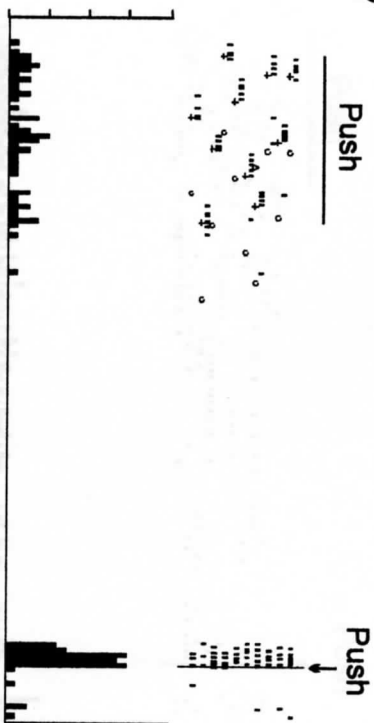
Reduced reward → Movement alteration

A

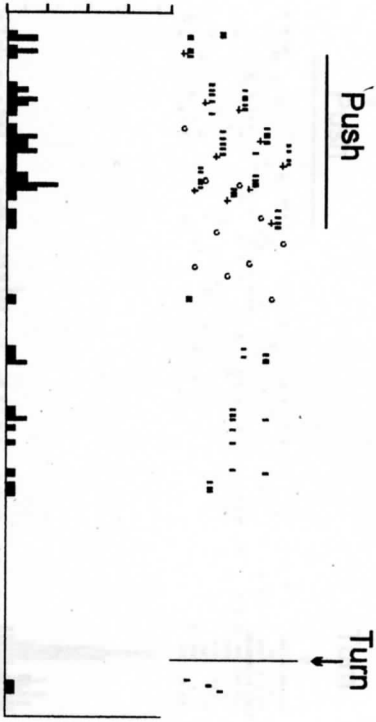


Ordinary reward

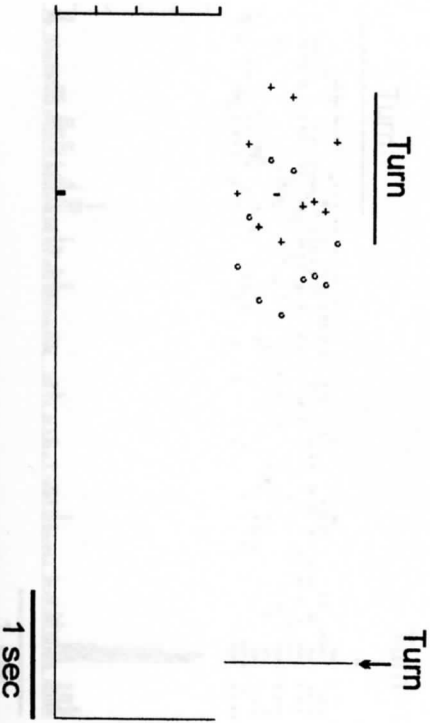
C



B



D



MI cell

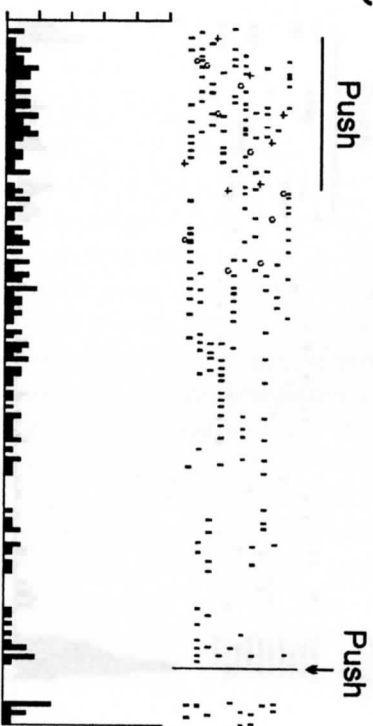
Reduced reward → Movement alteration

A

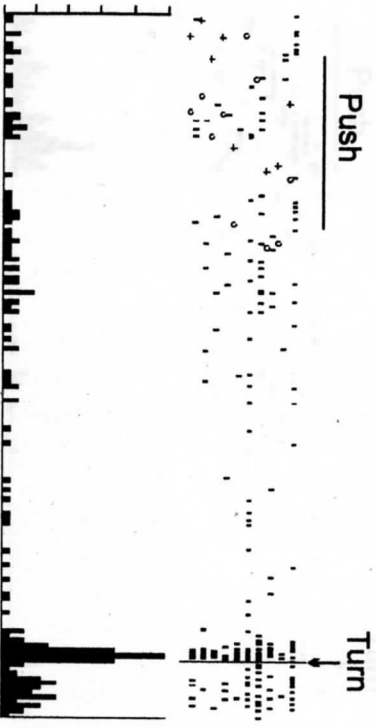


Ordinary reward

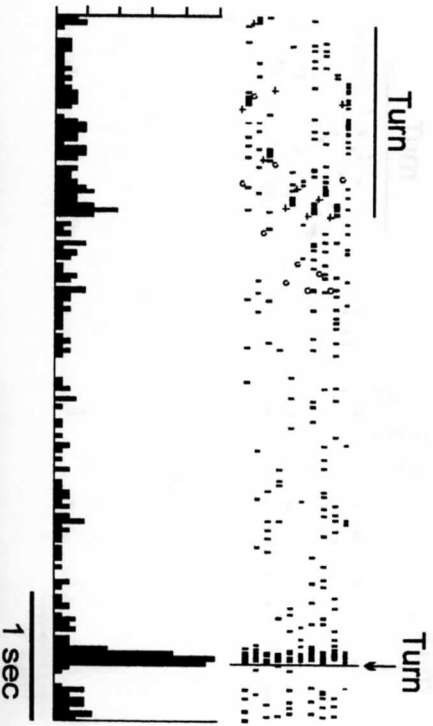
C



B



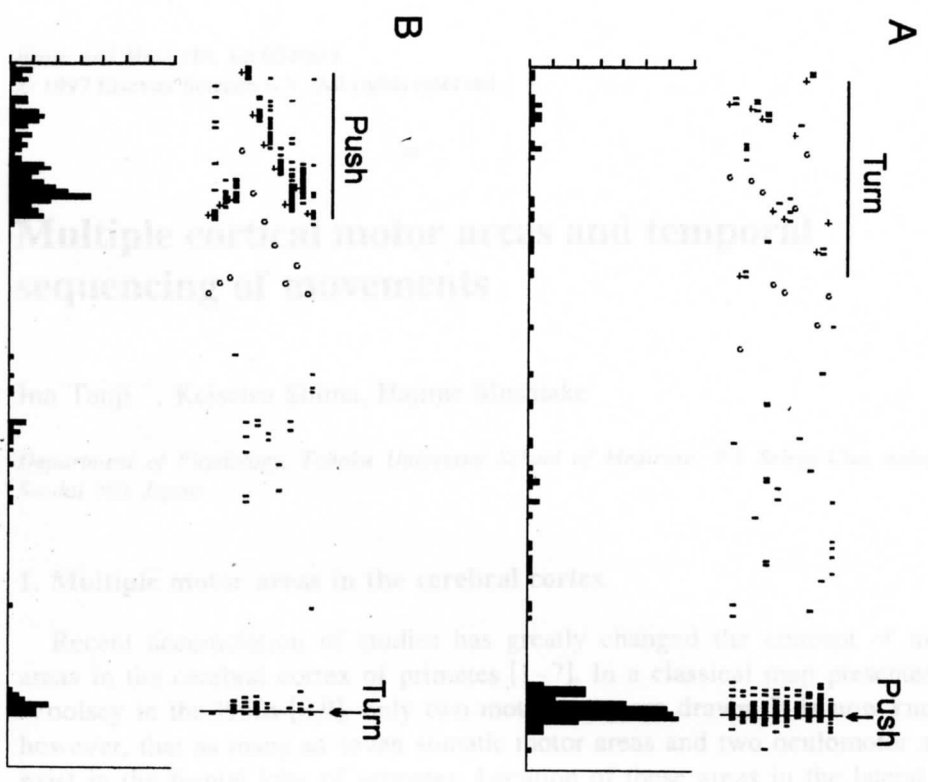
D



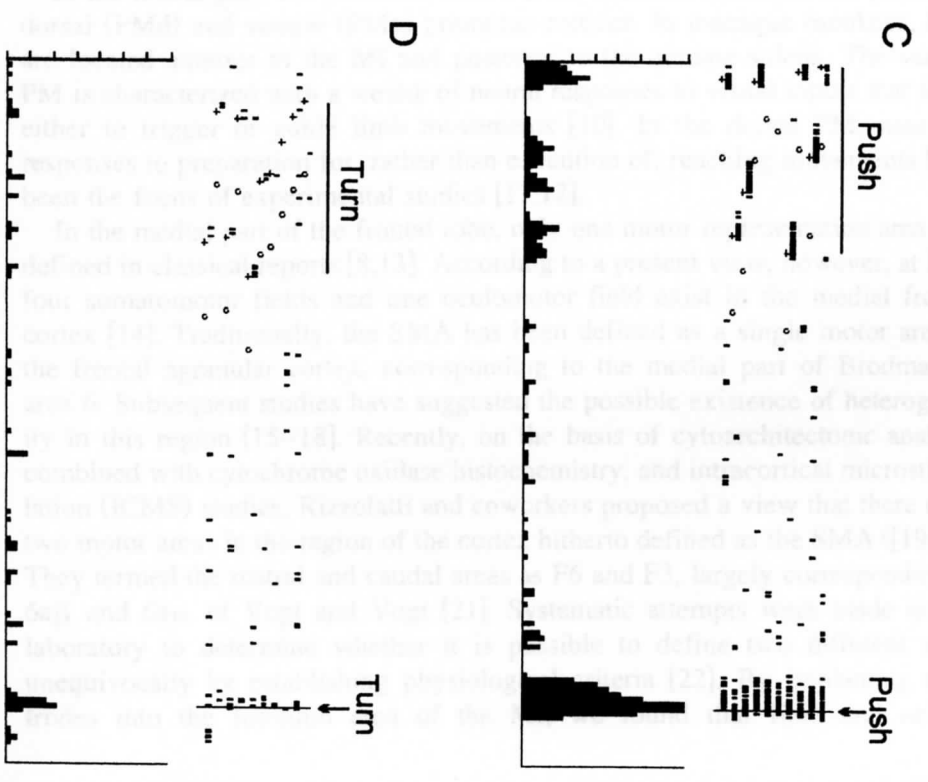
5/27

MI cell

Reduced reward → Movement alteration



Ordinary reward



6 [37]

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。