

「脳を知る」

平成 8 年度採択研究代表者

河野 憲二

(産業技術総合研究所 脳神経情報研究部門 部門長)

「運動指令構築の脳内メカニズム」

1. 研究実施の概要

動物の滑らかで素早い運動がどのようにして実現されているかを明らかにするため、眼球運動系、上肢の到達運動を対象に、電気生理学的実験、脳活動の光計測、機能的 MRI による計測と計算論に基づく解析を組み合わせ研究を進めている。

運動制御の例として、眼球運動をとりあげ、今までの生理学的実験結果をもとに、追従眼球運動の可塑的制御モデルを構築した。また輻輳開散運動の制御機構を調べ、大脳 MST 野のニューロン活動と輻輳開散運動が密接に関係していることが明らかになった。大脳 MST 野に神経細胞毒であるイボテン酸を注入し、神経細胞を破壊すると、追従眼球運動、輻輳開散運動ともに障害されることから、これらの眼球運動のコントロールに MST 野が関係していることが明らかになった。

膜電位感受性色素を用いたリアルタイムオプティカルレコーディング法を開発し、運動準備期付きの上肢到達運動課題を学習させたサルの左右ターゲットへの到達運動と、その時の運動前野の脳神経活動を実時間で光学的に同時記録した。左右のターゲットに対する運動準備期では、それぞれの場合で脳の賦活部位が時間、空間的に明瞭に異なることが明らかになった。

2. 研究実施内容

(1) 追従眼球運動の神経機構の解明

広い視野の視覚刺激の動きは、追従眼球運動を誘発する。これまでの研究から、小脳腹側傍片葉がこの発現経路に含まれていることが示された。そこで、上向きの追従眼球運動中の小脳腹側傍片葉のプルキンエ細胞の発火パターンから外眼筋運動神経核の運動ニューロンの発火パターンにいたる間でどのような情報処理が行われているかをモデルを用いたシミュレーションで検討した。この2つの神経要素の間には、ある種の神経積分器を含んでいて、眼球運動の加速度・速度信号から、速度・位置信号を作り出していると考えられる。そこで、この神経積分のダイアグラムを、ローパス・フィルタを含んだ閉ループ回路として、モデルを提案することができる。このローパス・フィルタは、加速度・速度信号から速度・位置信号を構成することになる。この作り出された速度・位置信号は、追従眼球

運動に関わらず、すべての上向きの眼球運動で共通に使われている最終運動指令と同じものとなる。解剖学的、電気生理学的なデータは、前庭核 - カハール間質核 - 前庭核ループが、このような神経積分器的な働きをしていることを示唆し、このモデルが実際の神経回路で実現されている可能性が十分に考えられる。

(2) 輻輳眼球運動の神経機構の解明

輻輳開散運動は、ある物体を見る時に両眼の網膜像を融合させるために、その物体上に両眼をそろえる重要な眼球運動である。より近くにあるものを見る時には輻輳運動が起こり、一方、より遠いものを見る時には開散運動が起こる。この眼球運動が起こるための重要な手がかりの一つは、両眼の網膜像のわずかな位置のずれである両眼視差である。覚醒しているニホンザルに両眼視差をもつ視覚刺激を与えて短潜時の輻輳開散運動を誘発し、眼球運動を記録すると同時に、その時の MST 野からニューロン活動を記録した。

記録した MST の単一ニューロン活動のうち20%の細胞が視差の変化に反応し、眼球運動に関係した発火の増加は輻輳開散運動に先行していた。様々な視差を与えた直後のニューロン活動の変化に基づいた視差のチューニング・カーブを求め、それぞれのサルから記録されたニューロンの視差のチューニング・カーブを加算して、そのサルの輻輳開散運動と比較した。加算されたニューロンの視差のチューニング・カーブは、それぞれのサルの輻輳開散運動の視差のチューニング・カーブと非常によく似ていた。

左右の眼に見えるランダムドット像の図 - 地の白黒を反転させた像を用いると、奥行き知覚は起こらないが、輻輳開散運動は起こる。このような刺激に対しても、MST ニューロンは反応し、ニューロンの視差のチューニング・カーブを加算すると、それぞれのサルの輻輳開散運動の視差のチューニング・カーブと非常によく似ていた。この結果は、記録された MST 野のニューロン全体の活動と、視差によって誘発される短潜時の輻輳開散運動の密接な関係が示している。

大脳 MST 野に神経細胞毒であるイボテン酸を注入し、神経細胞を破壊すると、追従眼球運動、輻輳開散運動ともに障害されることから、これらの眼球運動のコントロールに MST 野が関係していることが明らかになった。

(3) 脳活動の光学的計測による運動制御機構の解明

運動準備期付きの上肢の目標到達運動課題において、右、又は左ターゲットへの到達運動にたいする運動準備期中の脳活動を運動前野からそれぞれ、膜電位感受性色素を用いた光学的計測法により記録した。左右のターゲットに対する運動準備期では、それぞれの場合で脳の賦活部位が時間、空間的に明瞭に異なることが明らかになった。このことは左右の目標への運動に関わる脳内プログラムの少なくとも一部が空間的に分離して存在していることを示している。これら、空間

的に分離して存在する運動のサブプログラムの選定には前頭連合野が関与している可能性が考えられる。

(4) fMRI 法による運動制御機構の解明

MRI 研究では信号損失の補正可能な functional MRI 画像の収集・解析システムを実現した。従来より functional MRI 研究においては、より強い MR 信号を得るという観点から静磁場強度の高い MRI 装置ほど有利であり、また、神経活動に伴って起こる磁場強度の局所的な変化をより感度良く捕らえるという観点から磁場不均一性に、より敏感な撮影シーケンスが有利とされてきた。しかし、これらの要因は、磁化率の異なる組織の境界領域で信号の損失を招くという重大な欠点があった。そこで、この信号損失を補正する z-shim 法を応用した新たな撮影シーケンスを開発した。また、収集された生データを再構築、体動補正、撮影タイミング補正等の処理を施した後に種々の統計解析を行なう解析ソフトウェアを開発した。これらを用いて、従来法では信号損失が著しく、被験者の課題遂行に伴う脳活動を計測することが困難であった下側頭回や前頭葉眼窩部等における脳活動の計測が可能となった。

(5) 上肢運動制御機構の計算論的研究

骨格運動においては、関節にあるトルクを発生させるためにいくつもの可能な筋活動の組み合わせが存在し、その中から 1 つを選択している。筋の preferred direction を評価基準として、様々な方向へ手先力を発生したときの各筋の実際の活動と、いくつかの最適原理によって予測した筋張力の変化を比較したところ、「筋ストレス二乗和最小規範」がもっとも良く筋優先方向を再現することが明らかになり、筋の大きさに応じて複数の筋に発生力を分散する計算メカニズムが中枢系にあることが示された。

(6) 免疫組織化学的手法によるサル皮質脊髄路の神経回路の解析

皮質脊髄路は運動の精密な制御に関係する神経路で、進化的には霊長類で特に発達している。さらに個体発達においても他の神経系に比べて軸索発達が生後遅くまで続くことが頸髄尾側を調べた研究で知られていた。異なる筋群を支配するレベルでの軸索発達についても調べるため、発達期及び成体において頸髄吻側、頸髄尾側、胸髄、腰髄の各レベルで伸長中の軸索終末のマーカである GAP-43 に対する免疫組織化学的検証を行った。皮質脊髄路の発達はどのレベルでも同時進行的に起こること、皮質脊髄路自体が上肢の運動を司る頸膨大部で発達していることが確認できた。

3. 主な研究成果の発表（論文発表）

Y. Inoue, A. Takemura, K. Kawano, M. J. Musutari : Role of the pretectal nucleus of the optic tract in short-latency ocular following responses in monkeys. Exp.

Brain Res., 68, 169-180 (2000)

K. Yamamoto, Y. Kobayashi, A. Takemura, K. Kawano and M. Kawato : A Mathematical analysis of the characteristics of the system connecting the cerebellar ventral paraflocculus and extraoculomotor nucleus of alert monkeys during upward ocular following responses. Neuroscience Research, 38, 425-435 (2000)

Y. Otsu, E. Maru, H. Ohata, I. Takasima, M. Ichikawa and T. Iijima, : Optical recording study of granule cell activities in the hippocampal dentate gyrus of kainate-treated rats., J. Neurophysiol., 38, 2421-2430 (2000)

T. Tsukiura, T. Fujii, T. Takahashi, R. Xiao, M. Inase, T. Iijima, A. Yamadori, J. Okuda : Neuroanatomical discrimination between manipulating and maintaining processes involved in verbal working memory : A functional MRI study. Cognitive Brain Research., 11, 13-21 (2001)