

運動制御ラボ (Motor Control Lab.)

研究項目：運動指令構築の脳内メカニズム

研究期間：平成8年度～13年度

1. これまでの研究経過と現状

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、眼球運動系を対象に、電気生理学的実験と計算論に基づく解析を組み合わせ研究を進めている。

1.1 追従眼球運動について

"追従眼球運動"は広い視野全体が突然動く事によって誘発され、体が動いた時などに起こる視界のぶれを防ぎ、視覚機能を常によい状態に保つのに役立っていると考えられる。この眼球運動は視野の動きの情報(感覚情報)によって生じるが、脳内における情報処理過程の詳細は明らかではない。サルを用いたこれまでの実験から、この追従眼球運動の発現に、頭頂連合野の一部であるMST野(Medial Superior Temporal Area)、背外側橋核(Dorsolateral Pontine Nucleus, DLPN)、小脳腹側傍片葉(Ventral Paraflocculus, VPFL)を含む経路が関与していることが示唆された。そこで、この3つの領域の単一ニューロンの発火パターンが時間的に感覚情報と運動情報をどのようにコードしているかについて解析し、情報処理の異なる段階にあると考えられる脳内領域間の比較を行った。

実験には8頭のニホンザルを用い、小さな視標を注視するようにトレーニングした。実験に先立って、サルの眼に眼球運動計測用のコイルを、頭部に頭部固定用のホルダー、及び、単一ニューロン記録のための記録用チャンバーを取り付けた。視覚刺激にはランダムドット像を用い、サルの目の前に置いた視野全体(約85度×85度)に広がるスクリーンの後ろからスライド・プロジェクターを用いて投影した。ニューロンを単離した後、まず記録しているニューロンが最もよく反応する方向(最適方向)を調べた。次に視覚刺激を、最適方向に一定速度(10, 20, 40, 80, 160度/秒の5速度)で250～300ミリ秒間動かし、その時の眼球の位置、速

度、視覚刺激の速度、そしてニューロンの発火活動を同時に記録した。各速度に対する反応を、サッケードなどにより途中から大きく状態が変化したものを除き、加算平均した。感覚情報である網膜上における像のぶれ(retinal slip)は、視覚刺激の動きから眼の動きを差し引いて求めた。

入力である感覚情報(retinal slip)および出力である運動情報(眼球運動)と発火パターンとの関係を定量的に線形回帰モデルの式(A)を用いて解析した。

$$f(t) = a \cdot x''(t) + b \cdot x'(t) + c \cdot x(t) + d \quad (A)$$

この式で $f(t)$ は、あるニューロンの時刻 t における再構成された平均発火頻度、 $x''(t)$ 、 $x'(t)$ 、 $x(t)$ はそれぞれ時刻 t に実測した眼球運動あるいはretinal slipの加速度、速度、位置、そして a 、 b 、 c 、 d はそれぞれ加速度感受性係数、速度感受性係数、位置感受性係数、定数項を表しており、 d が時間遅れを表している。 a 、 b 、 c 、 d のパラメーターは、この式で再構成した発火頻度と実際のニューロンの発火頻度との累積二乗誤差が最小になるように求めた。

出力情報である眼球運動を用いて解析した結果、小脳のVPFLの出力細胞であるプルキンエ細胞の単純スパイク発火パターンは、眼球運動の加速度、速度、位置の線形加算によって再構成できることが明らかになった。この時に推定された加速度感受性係数、速度感受性係数の比は、外眼筋運動ニューロンの値と近い値であった。一方、MST、DLPNのニューロンの発火パターンの多くは、眼球運動から再構成することができなかった。比較的うまく再構成できた発火パターンについても、推定された加速度感受性係数、速度感受性係数の比の値は、外眼筋運動ニューロンと比べ小さく、運動指令に比べ発火パターンに占める加速度成分の割合が速度成分よりも強いことが示唆された。次に、入力情報であるretinal slipを用いて解析すると、

MST、DLPNニューロンの発火パターンは、眼球運動よりも retinal slip の加速度、速度、位置の線形加算によって有意によく再構成できることが明らかになった。プルキンエ細胞の単純スパイク発火パターンも retinal slip から再構成することができたが、眼球運動を用いた再構成と有為な差はなかった。

VPFLのプルキンエ細胞の単純スパイク発火パターンの解析結果から、追従眼球運動時に視覚刺激速度の変化に応じて、眼球運動と細胞活動の関係は大域的にはほぼ線形関係で記述できるが、順方向と逆方向の刺激で感度に多少差があること、刺激速度が遅い場合に速度、加速度に対する感度が下がることがわかった。また多数の細胞の活動と運動との関係においては、多少細胞毎に個性があり、感度にばらつきはあるものの、ダイナミック成分についてはほぼ眼球運動のダイナミクスと近く、小脳が眼球の運動指令をコードしているという説を強くサポートする結果を得た。しかしこれに反してスタティックな成分に対しては眼球運動ニューロンのそれと大きく異なり、運動成分に応じて担当する脳の部位が異なり、一種類の運動でも複数の脳部位が関わっていることを示唆している。さらにプルキンエ細胞における単純スパイクと複雑スパイクの関係を解析した結果、単純スパイクと複雑スパイクの眼球運動に対する感度特性は個々の細胞毎に対応していることが明らかになった。この結果は、下オリーブ核からの誤差信号に基づいてプルキンエ細胞出力ゲインの調整が行われることにより、眼球運動のダイナミクスが小脳に獲得されるという説を支持するものである。一方、MST、DLPNニューロンの発火パターンの結果は、プルキンエ細胞への入力の前段階であるMST、DLPNの領域で1つ1つのニューロンがコードしている情報は、まだ最終的な運動コマンドではなく、感覚情報 (retinal slipの情報)であることを示唆していた。これまでの、広い視野の視覚刺激の動きに対するニューロン活動の記録実験から、MSTニューロンとDLPNニューロンは方向選択性や速度選択性の性質が非常に良く似ているが、VPFLのプルキンエ細胞とは定性的に異なっていることが報告されている。これらの知見と今回の研究結果により、視野が動いた時に、感覚情報 (retinal slip) から "視野の動きの検出" が行われ、MSTやDLPNの1つ1つのニューロンがその情報をコードし、これらのニューロン活動が、小脳のプ

ルキンエ細胞で収束して眼球運動指令が構築され、このプルキンエ細胞からの出力によって眼が動き、追従眼球運動 (眼球運動が誘発されていると考えられる)。

この生理学実験によって得られたデータをもとにして、追従眼球運動時に、視覚刺激を与えると生理実験と同じプルキンエ細胞単純スパイク発火、眼球運動の得られるコンピュータシミュレーション系を確立した。

1.2 輻輳眼球運動について

両眼性の眼球運動として、輻輳開散運動の制御機構を対象とし研究を行った。輻輳開散運動 (vergence eye movement) 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 (binocular disparity) である。これまでの輻輳開散運動の実験では、被験者から異なる距離に置いた小さな視標を用いて、一つの視標から他の視標へと視線を移すことによって、輻輳開散運動を生じさせていた。このようにして誘発される輻輳開散運動では、視覚刺激から眼球運動が生じるまでの時間 (潜時) が約160ミリ秒であった。しかし、Busettiniら (1991) が、視野の大部分を覆うような大きな刺激を用いて、視野全体の水平方向の視差を突然、変化させることによって、これまでの報告よりも100ミリ秒も短い潜時60ミリ秒の輻輳開散運動が生じることを示した。本研究では、この短潜時で生じる輻輳開散運動に関係する脳内の神経機構を調べるために、MST野のニューロン活動を解析した。

覚醒しているニホンザルに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。サル目の前に視野全体を覆うスクリーンを置き、偏光板を用いることによって、左右の眼にそれぞれ独立に全く同一のランダムドット像 (85度×85度) が見えるように投影した。サルが視野の中心のLEDに向かって、右10度のLEDから視野の中心に向かうサッケード (急速眼球運動) をした50ミリ秒後、左眼のみに見えるように投影したランダムドット像を右に、右眼

のみに見えるように投影したランダムドット像を左に、急激に動かすことによって交差視差を作りだし、輻輳運動を誘発した。開散運動を誘発するためには、それぞれの眼のランダムドット像を逆に動かすことによって非交差視差を作り出した。なお、視差は-6度(非交差視差)から+6度(交差視差)の範囲で与えた。このような視覚刺激に反応するMST野の単一ニューロン活動を記録した。

本実験において観察されたサルの眼球運動は、Busettiniら(1991)が報告したものと基本的に同じであった。視差の大きさに関わらず、刺激から眼球運動までの潜時は約60ミリ秒であった。刺激から100ミリ秒までの間に動いた眼球の位置の変化に基づいた視差に対する感覚曲線チューニング・カーブ(tuning curve)は、特徴的なS字状を描き、その両端はある値(デフォルト値)に収束した。-1度から+2度の範囲では、交差視差によって輻輳運動が、非交差視差によって開散運動が、すべてのサルにおいて誘発された。3度以上の大きな視差を与えると、その視差が交差視差(+)であろうが非交差視差(-)であろうが極性に関わらず、誘発される眼球運動はある一定の輻輳開散運動(デフォルト反応)のレベルに近づいていった。非常に大きな視差によって誘発される眼球運動は、それぞれサルによって異なり、5頭中4頭は輻輳運動、残り1頭は開散運動であった。

さらに、行動実験を行った5頭のサルを用いて、大脳皮質MST野からニューロン活動の記録を行った。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102個の細胞で求めた。細胞により様々な視差のチューニング・カーブを持つことが明らかになった。ファジー・クラスター分析法を用いて、この102個のチューニング・カーブをまとめて、グループ化とすると、以下の4つのグループに分かれた。(1)非交差視差に対して発火が増加する遠方細胞グループ(Far Neuron)。(2)極性に関わらず視差が大きいほど最も発火が増加する同調抑制細胞グループ(Tuned Inhibitory Neuron)。(3)交差視差に対して発火が増加する近接細胞グループ(Near Neuron)。(4)交差視差に対して発火が増加し、かつ、特定の同調する交差視差を

もつ同調近接細胞グループ(Tuned Near Neuron)。さらに、ファジー・メンバーシップ値の計算から、これらの4つのグループは、独立したものではなく、連続していて、特に(2)(3)(4)のグループ間では徐々に性質が移行していることが明らかになった。次に、ニューロン活動と輻輳開散運動の関係を調べるため5頭の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。この時、グループ(1)の遠方細胞グループ(Far Neuron)に属するニューロンについては、交差視差で興奮、非交差視差で抑制の効果を持つように極性を反転させてから加算した。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。この結果は、記録されたMST野のニューロン全体の活動が、視差によって誘発される短潜時の輻輳開散運動のコントロールに関係していることを示唆している。

さらに、反相関(anti-correlated)の視覚刺激(左右の眼で見るランダムドット像の黒と白を反転させたもの)を用いて、ニューロン活動と輻輳開散運動の関係をより詳しく調べた。反相関視覚刺激パターンに両眼視差を付けたものを視覚刺激として用いると、交差視差で開散運動、非交差視差で輻輳運動が起こることが報告されているが、MST野の視差の変化に反応するニューロンのほとんどが、反相関の視覚刺激(anti-correlated pattern)の視差のチューニング・カーブと普通の視覚刺激(anti-correlated pattern)の視差のチューニング・カーブが逆位相を示すことが明らかになった。反相関視覚刺激パターンの視差は奥行き知覚を生じさせないことが知られており、この結果は、MST野の視差の変化に反応するニューロンが奥行き知覚よりは輻輳開散運動のコントロールに関係していることを示唆している。

本研究は、電気生理学的な単一ニューロン活動記録実験と計算論に基づく解析を組み合わせ、動物の滑らかで素早い運動がいかんして実行されているか、その運動指令構築のメカニズムを解明することを目指している。動物の運動制御機構の研究は神経科学の大きなテーマの一つであり、長年にわたって多くの研究が行われてきている。また、近年の計算論的神経科学の発展とともに、生理学的な実験結果を計算論に基づ

いて解析するという研究が国内外で行われるようになってきている。しかしながら、このような計算論に基づいた生理学的な実験結果の解析は、現状では感覚系や運動系など、脳への入り口の部分、あるいは出力の部分に限定されている。本研究のように、感覚から運動まで運動指令が脳の中でどのように構築されているかを、生理学的な実験結果を計算論に基づいて解析し、脳の働きの全体像を見る試みは他に例をみない。

また、本研究の中心テーマである眼球運動の神経機構の解明に注目すると、今までの研究では、1970年代に行われた、出力の最終段階である外眼筋運動ニューロンのレベルでの研究が、眼球運動の動特性とニューロン活動の関係を記述するのに成功しているが、それ以降の、より中枢の神経系での研究は、毎年多くの研究論文が出版されるにも関わらず、ニューロン活動が反映するものが運動を制御するための入力であるのか、出力である眼球運動の結果のフィードバックであるのかを明らかにすることができず、ニューロンの発火パターンを記載するにとどまっていた。本研究では、追従眼球運動、輻輳眼球運動ともに短潜時で起こる眼球運動に注目し、オープンループ期間のニューロン活動に限局して解析を行うことで、感覚入力から運動出力への変換過程をとらえ、数理科学的手法で解析することを可能にしたと考えている。

2. 今後の研究展開の方向

今後の研究展開の方向としては、脳・神経・情報領域にて以下の研究を継続発展させていく計画である。

2.1 追従眼球運動について

追従眼球運動のゲインや方向が可塑的を変化させる運動学習課題を用いて、逆ダイナミクスの獲得、そして、その特性の可塑的変化の神経機構を明らかにする。

円滑追跡眼球運動 (smooth pursuit) の神経機構を明らかにする。追従眼球運動が視覚刺激の動きで反射的に起こるのに対し、円滑追跡眼球運動は、小さな対象物に注意を集め、随意的に行う運動である。円滑追跡眼球運動と追従眼球運動の運動指令構築の違いが明らかになることにより、随意運動と反射運動の基本的な神経機構の相違が明らかになると考えている。

2.2 輻輳眼球運動について

輻輳眼球運動は追従眼球運動と異なり、左右の眼が逆の方向へ動くことから、追従眼球運動が異なる神経回路で制御されていると考えられる。輻輳眼球運動についても、大脳から外眼筋運動ニューロンまでの神経回路を明らかにし、次にそのそれぞれの脳部位で、どのような情報変換が行われているのかを解析していくことにより、輻輳眼球運動制御の神経機構の全貌を明らかにする。

最終的にはこれら眼球運動と上肢運動の研究を統合的に捉え、モデル化して記載し、運動毎に異なる神経機構、共通する神経機構を調べ、動物の滑らかで素早い運動を実現するための最も基本にある機構を明らかにすることを目指す。

参考文献

- 1) K. Kawano : Ocular tracking : behavior and neurophysiology, Current Opinion in Neurobiology, 9, 467-473, 1999
- 2) K. Kawano, Y. Inoue, A. Takemura, Y. Kodaka, F. A. Miles : The Role of MST Neurons During Ocular Tracking In 3D Space, International Review of Neurobiology, 44, 49-63, 2000
- 3) Y. Inoue, A. Takemura, K. Kawano, M. J. Mustari : Role of the Pretectal Nucleus of the Optic Tract in Short-latency Ocular Following Responses in Monkeys, Exp. Brain Res., 131, 269-281, 2000

当該研究担当者等

1) ラボ構成員(総数18名)

職員(10名) 河野憲二*(首席研究官)、設楽宗孝、北澤

茂、大石高生、松田圭司、小高 泰(情報科学部)、飯島敏夫、高島一郎、秋山修二、梶原利一(超分子部)

職員以外(8名) 竹村 文(科学技術振興事業団)、神作憲司(千葉大学)、肥後範行(筑波大学)、塚田 薫(特別技術補助職員)、高橋俊光(科学技術振興事業団)、肖瑞亭(科学技術振興事業団)、山本慎也(筑波大学)、橋本幸紀(筑波大学)

2) その他の研究協力者

稲瀬正彦(近畿大学)、五味 裕(NTT基礎研究所)、井上由香(生理学研究所)、末広和代(科学技術振興事業団)、三浦健一(科学技術振興事業団)

*ラボリーダー