

運動が上達する際に脳内で上流から下流へと
情報が引き継がれるようになることを発見
——前頭葉における情報の伝達過程をこれまでにない精度で解明——

1. 発表者：

寺田 晋一郎（東京大学大学院医学系研究科 機能生物学専攻 細胞分子生理学分野 助教）
松崎 政紀（東京大学大学院医学系研究科 機能生物学専攻 細胞分子生理学分野 教授）

2. 発表のポイント：

- ◆自発的もしくは外発的に運動を開始した際の前頭葉における神経活動を情報の経路に沿って密に計測し、抽象的な活動が具体的な運動へと変換される過程の詳細を明らかにしました。
- ◆前頭葉前方に位置する高次運動野は抽象度が高く、後方に位置する一次運動野は抽象度が低い情報を持つと考えられていましたが、一次運動野浅層部では情報の抽象度が運動の習熟度に応じ動的に変化する事を発見しました。
- ◆将来的に脳の領野間において行われている情報処理原理の解明による高性能な人工知能アルゴリズムの開発や、運動疾患の病態解明にも貢献することが期待されます。

3. 発表概要：

前頭葉は脳新皮質の前部分に位置する脳領域で、ヒトの思考、言語、運動等を制御する領域です。前頭葉は前方から後方へ向かう前後軸に沿って、処理する情報が抽象的な内容から具体的な動作へと移り変わっていくことが知られていますが、いつ、どこで、どのようにそうした情報の変換がなされているかについての詳細は不明でした。

今回、東京大学大学院医学系研究科 寺田晋一郎 助教、松崎政紀 教授、自然科学研究機構 生理学研究所 小林憲太 准教授らの共同研究グループは、自発的もしくは音キューに応じて外発的に運動を開始するという、ふたつの異なった文脈に基づき同じ運動を開始する課題を行っているマウスの脳活動を、前頭葉前方に位置する高次運動野とその後方に位置する一次運動野（注1）において単一細胞レベルで詳細に測定しました。その結果、高次運動野浅層部の神経細胞は文脈情報という抽象度の高い活動を、一次運動野深層部の神経細胞は具体的な動作と一致した抽象度の低い活動を安定して示すのに対し、その中間に位置する一次運動野浅層部の神経細胞や高次運動野から一次運動野へと入力する神経細胞では、個体の運動成績の向上に伴い、抽象度の低い活動から高い活動へと動的に変化することを発見しました。本研究成果は脳における情報処理原理の一端を明らかにするもののみならず、運動学習や制御メカニズムの解明により運動疾患の病態解明にも貢献することが期待されます。

本研究成果は、2022年10月18日（米国東部時間）に米国科学誌「Cell Reports」のオンライン版に掲載されました。

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科研費（17H06309, 19H01037, 19K23772, 20K15927, 22H05160）、日本医療研究開発機構（AMED）（JP17dm0107053, JP18dm0107150, JP22dm0207001）、中谷医工計測技術振興財団、東京医学会の支援により実施されました。

4. 発表内容：

短距離走の練習を行う際、自分のタイミングで走り出す場合もあれば、ピストルの音を合図に走り出す場合もあります。我々が日々行っている様々な動作は、自発的な開始による「内発性」の運動と、視覚や聴覚などの感覚刺激によって開始する「外発性」の運動とに分けることができます（図1）。パーキンソン病患者では自発的には運動開始が困難だが、外発的な刺激に対しては比較的頑健に運動開始が可能であることが知られており、両者の脳内での情報処理経路は大きく異なっていると想定されています。先行研究において、高次運動野では各開始信号依存的な神経活動が見られるのに対し、一次運動野では同一の活動が生じることが報告されていましたが、領野間で実際にどのような情報が送られているのか、どのようにして異なった活動は同一の活動へと収斂するのか、またそれらは個体の学習状況に依存するのか等は依然として不明でした。

研究グループはまず、マウスにおける内発性・外発性運動課題を構築しました（図1）。この課題では、マウスは自発的、もしくは音キューに応じてレバーを引くことで報酬を得ることができます。次に、訓練後のマウスにおいて、薬理学および光遺伝学（注2）により神経活動の抑制を行うことで、マウスの高次運動野（M2）、そして一次運動野（M1）の課題への関与について調べました。M2、M1 どちらの領野も常に活動を抑制した場合、成功数が内発性・外発性に関わらず減少しました。一方、運動開始後に一過的に抑制した場合、M1 への抑制のみが運動障害を引き起こしました。これらの結果は、M2 も M1 も課題の遂行に必要なものの、運動を開始した後では M1 へと運動実行機能は移行しており、2 領野が階層的に情報処理を担っている可能性を示唆しています。

次に、どのような情報が神経活動に表現されているか調べるため、2光子顕微鏡（注3）によるカルシウムイメージング（注4）を実施しました。M2 と M1 がどのように相互作用しているかを明らかにするためには、2つの領野の神経活動を同時に計測することが重要です。本研究グループでは以前に、独自に開発した小型光学素子を用いることで離れた領野の神経活動を単一細胞解像度で密に計測可能とする「超視野2光子顕微鏡」（注5）と呼ばれる顕微鏡を開発しています。本研究ではこの顕微鏡に対しさらなる改良を加えることで、これまで秒間6枚程度であった画像取得速度を倍近い秒間10枚程度にまで高速化し、より詳細な活動変化を取得可能としました。

この顕微鏡を用いて、M2 と M1 の浅層部の活動を調べたところ、内発性・外発性という開始信号の差異に応答する神経活動の存在が確認されました（図2）。領野間で伝達される情報をさらに詳しく調べるために、大脳皮質の下に位置する視床と呼ばれる構造から M2 へと投射する軸索（注6）、M2 から M1 へと投射する軸索、M1 深層部に位置する皮質脊髄路細胞（注7）のイメージングも加えて、M2 への入力から M1 の出力までの網羅的な計測を実施しました（図3左）。機械学習を用いたデコーディング解析（注8）によって、各構造が集団レベルで持つ、運動開始が内発性か外発性かという情報を、「文脈依存性」として定量化しました。その結果、M2 浅層部は常に高い文脈依存性を、M1 皮質脊髄路細胞は常に低い文脈依存性をそれぞれ示すのに対し、M2 から M1 へと投射する軸索や、M1 浅層部の細胞の文脈依存性は実験日間や動物間で大きくばらつくことが明らかとなりました（図3右）。このばらつきについて詳しく解析を行ったところ、両構造における文脈依存性が高くなるほど、成功率や音への反応時間といった課題成績が良くなっていました。さらに、M1 浅層部の文脈依存性が高くなるほど、レバーを引く速度や時間、レバー軌道の再現性など運動の巧緻性が向上していました（図4）。個々の細胞レベルで見た場合、運動巧緻性が高い時には、M1 浅層部では高い文脈情報と高い運動情報の両方を持つ細胞が増加しており、このことで、集団レベルでの高い

文脈依存性と運動巧緻性の連動した増加が生じていたと考えられます。このような活動の再編成が M1 浅層部で起きていた際にも、同時に計測を行っていた M2 浅層部の細胞では、集団レベルや個々の細胞レベルでも情報表現に大きな差異は生じておらず、その下流で、各文脈に特化して運動指令を生成する細胞群が再編成されることで高い運動機能が実現したと考えられます (図 5)。

文脈に依存した神経活動の再編成の様式と運動巧緻性との関連性が前頭葉の中でも領域や層によって大きく異なり、文脈入力と運動出力の間の神経ネットワークが動的に変化するという今回の発見は、大脳皮質の適応力の高い情報処理能力を示すもので、他の脳領域においても一般的に見られる現象の可能性がります。今後さらなる研究が進むことで、脳を模倣した高性能な人工知能アルゴリズムの開発に寄与する可能性があります。また、内発性・外発性運動のメカニズムを解明することはパーキンソン病の理解にも重要であり、新たな治療方法への発展も期待されます。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「Cell Reports」 (オンライン版：2022 年 10 月 18 日)

論文タイトル：Transition of distinct context-dependent ensembles from secondary to primary motor cortex in skilled motor performance

著者：Shin-Ichiro Terada, Kenta Kobayashi, and Masanori Matsuzaki*

(*は責任著者)

6. 問い合わせ先：

東京大学 大学院医学系研究科 機能生物学専攻 細胞分子生理学分野

教授 松崎 政紀 (まつざき まさのり)

Tel: 03-5841-3471

E-mail: physiol2@m.u-tokyo.ac.jp

7. 用語解説：

(注 1) 高次運動野と一次運動野

どちらも脳の表面部分である大脳皮質の中の運動機能に関与する領域。電気刺激によって運動が誘発されるが、高次運動野のほうがより高い閾値を持つ。高次運動野は一次運動野より前方に位置し、直接的な筋活動制御より、適切な運動の選択や準備といったより高次のレベルでの制御に関与していると考えられている。

(注 2) 光遺伝学

チャンネルロドプシン-2 やハロロドプシンなどの光活性化タンパク質を神経細胞に導入し、これに光を照射することによって、神経細胞を興奮または抑制させる方法。

(注 3) 2 光子顕微鏡

フェムト秒レーザーと呼ばれる特殊なレーザーを用いることで、生体深部にある蛍光分子を観察する事ができ、空間解像度にも優れた顕微鏡。

(注 4) カルシウムイメージング

カルシウムイオンと結合したときに蛍光を発するタンパク質を細胞に遺伝子導入することで、

細胞内のカルシウム濃度を光に変換する。その光の強度を顕微鏡で計測することで、細胞内のカルシウム濃度を定量する方法。神経細胞が活動すると、同時に細胞内のカルシウム濃度が上昇するため、この方法により個々の神経細胞の活動を測定することができる。

(注5) 超視野2光子顕微鏡

顕微鏡の視野を高速に移動させる小型光学装置を組み込んだ2光子顕微鏡。最大6mm程度離れた位置まで視野を移動させることが可能となる。以前のプレスリリース（「離れた脳領域の神経活動の大規模同時計測に成功」）も参照。

URL: https://www.m.u-tokyo.ac.jp/news/admin/release_20180903.pdf

(注6) 軸索

神経細胞の細胞体から伸びた構造で、他の神経細胞まで神経活動を伝搬させる出力部位。軸索をカルシウムイメージングすることによって、他の領域から送られてきている情報を直接的に計測することが可能となる。

(注7) 皮質脊髄路細胞

運動野に存在する脊髄へと軸索投射を持つ錐体細胞であり、主に深層部（第V層）に偏在している。

(注8) デコーディング解析

神経の活動パターンによって、外部の感覚刺激や内部の心的状態、運動出力等を予測することで、脳活動に表現されている詳細な情報を読み出す手法。

8. 添付資料：

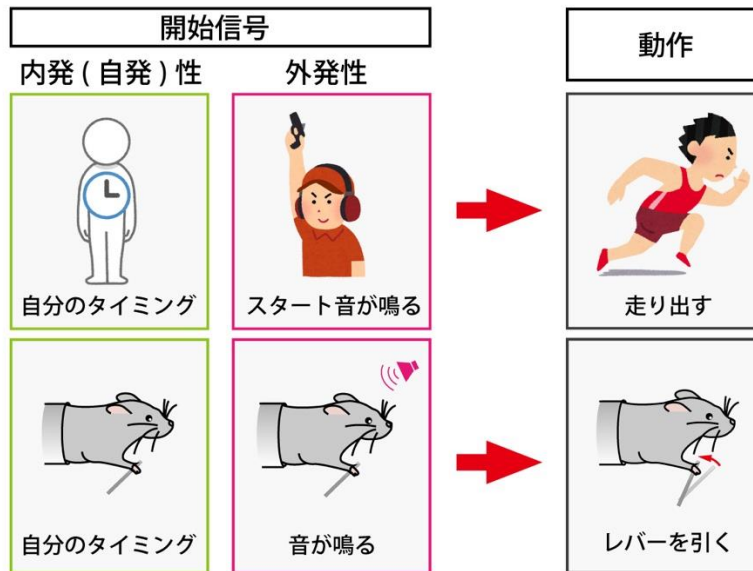


図1. 内発性および外発性運動と本研究でマウスにおいて開発した課題

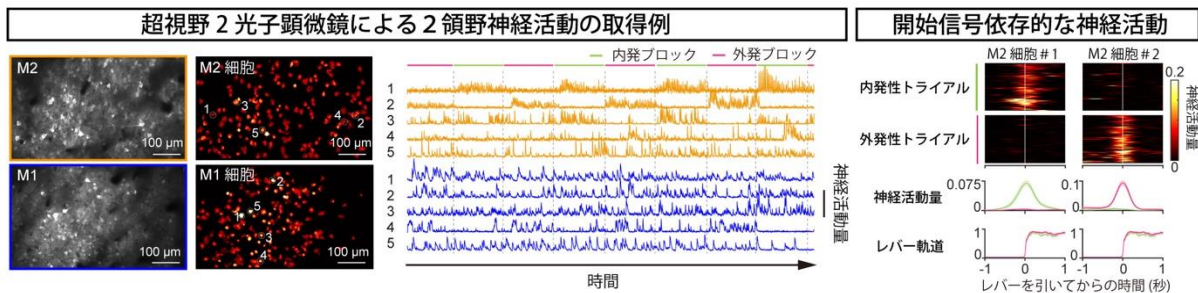


図2. 課題を行っているマウスの2領野イメージング

左：超視野2光子顕微鏡を用いてイメージングしたM2およびM1の神経活動。各視野100-200個程度の神経細胞から活動を記録することが可能（左から2番目の画像の個々の赤い点がイメージングした画像から抽出された神経細胞）。

右：内発性・外発性という開始信号の差異に応じて大きく異なった活動を示す神経細胞の例。左の図のM2の1番目と2番目の細胞に対応している。上2列の色付きの図は各レバー引きに伴う神経活動を示しており、1列目は内発性にレバーを引いた際の活動を、2列目は外発性にレバーを引いた際の活動をそれぞれ示している。M2細胞#1は内発性のとき、M2細胞#2は外発性のときに鋭く反応している。

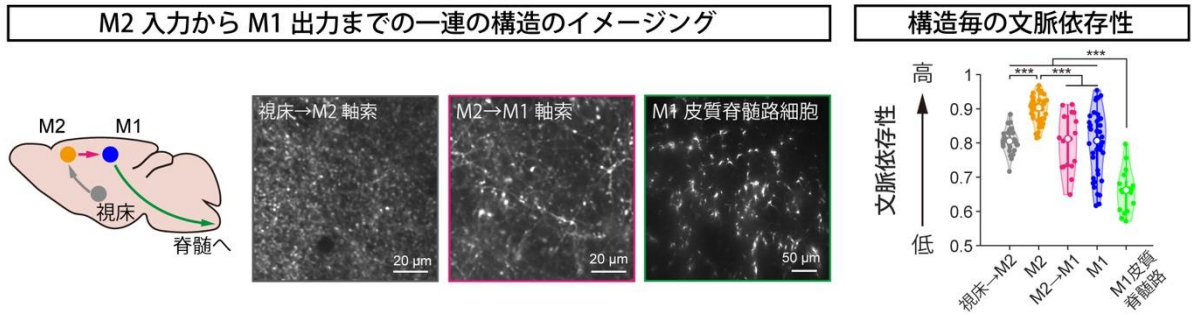


図 3. M2 と M1 の入出力構造のイメージングとデコーディング解析の結果
 左：今回の研究で計測した経路の一覧。右の 3 つの画像は左から、視床から M2 へと投射している軸索を M2 の表面近くで計測した画像、M2 から M1 へと投射している軸索を M1 の表面近くで計測した画像、M1 の皮質脊髄路細胞が脳の表面へと伸ばしている樹状突起の画像である。
 右：デコーディング解析によって定量化された各構造の文脈依存性のプロット。

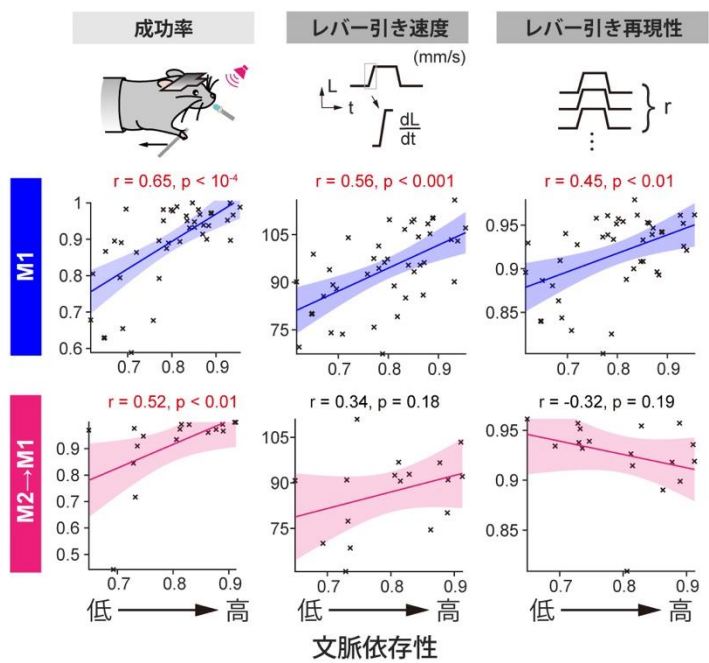


図 4. M1 および M1 投射 M2 軸索の文脈依存性と行動指標との関係性
 外発性レバー引き課題の成功率と文脈依存性は M1 および M1 投射 M2 軸索いずれにおいても正の相関関係が見られている。一方、レバーを引く速度や、レバーの軌道が各トライアルでどの程度安定しているかというレバー引き再現性といった運動の巧緻性とは M1 のみで有意な正の相関関係が見られている。

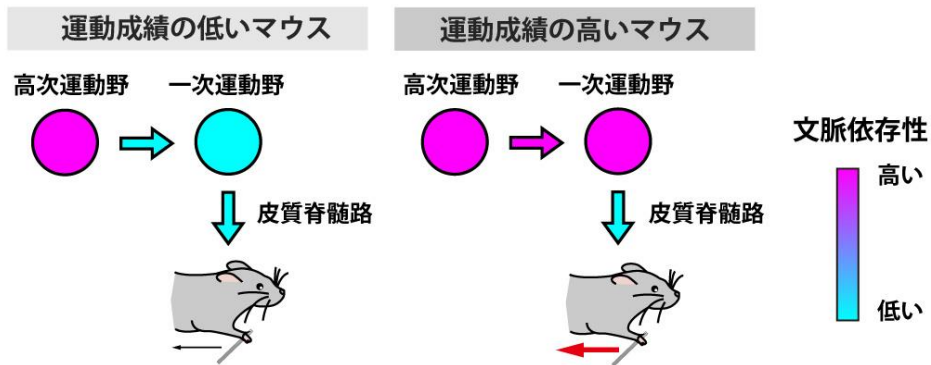


図5. 本研究のまとめ

高次（二次）運動野は内発性・外発性という開始信号の差異に応じた高い文脈依存性を持った活動を示す。これら活動は運動成績が低いマウスでは下流へと伝達されず、一次運動野、皮質脊髓路と向かい運動出力へと繋がるが、運動成績が高いマウスでは、高い文脈依存性は下流の一次運動野にまで伝達されるようになり、高い文脈情報と高い運動情報の両方を持つ細胞が生じる。それら細胞は同一の皮質脊髓路細胞を活性化することで高い運動機能が実現されている可能性が示唆された。