

氏名（本籍）	<small>さいき あきこ</small> 齊木 愛希子（新潟県）
学位の種類	博士（工学）
学位記番号	甲 第 143 号
学位記授与年月日	平成 26 年 3 月 16 日
学位の授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻の名称	玉川大学大学院脳情報研究科 脳情報専攻博士課程後期
学位論文題目名	随意運動の発現と制御を担う大脳皮質の回路機構
論文審査委員（主査）	教授 相原 威
（副査）	教授 坂上 雅道
（副査）	准教授 鮫島 和行

# 平成 25 年度 学位論文（博士）要旨

玉川大学大学院脳情報研究科

論文題目	随意運動の発現と制御を担う大脳皮質の回路機構
氏名	齊木 愛希子

## 論文要旨

随意運動の発現と制御には大脳皮質の運動野が大きく関わっている。げっ歯類には 2 か所の異なる運動野（一次運動野 M1、二次運動野 M2）が同定されており、それらの運動野は皮質内微小電気刺激（ICMS: intracortical microstimulation）によって体部位局在が確認され、双方向的な結合がある。また脊髄への直接投射も両領野に存在する。そして実際に随意運動を行う際に両領野が活動することも確認されている。

それでは、げっ歯類の M1 と M2 は異なる運動機能をもつのだろうか。この問いに答えるためには、ラットに巧緻運動を効率よく学習させる実験系の構築が不可欠である。そのため、我々はまず頭部固定ラットに前肢の巧緻運動を必要とするレバー押し課題を効率よく学習させる、水（報酬）を得る飲み口（強化子）とレバー（オペラダム）が一体となった『スパウトレバー』を開発した。次に、このスパウトレバーを用いて、M1 と M2 の中でも ICMS によって前肢領域だと確認された領域（CFA: caudal forelimb area, RFA: rostral forelimb area）についてマルチニューロン記録実験を行い、CFA と RFA の基本発火特性や前肢の巧緻運動をする際の機能的活動を定量的に解析した。さらに、Go/No-go 弁別課題を用いて、同じ前肢運動でも異なる行動条件下では両領域の神経活動はどのような修飾を受けるのかを検討した。

スパウトレバーを使用した結果、ラットは訓練 1-3 日でレバーを巧みに操作するようになり、この操作の学習を完了させたラットについては、約半数のラットが 1 日で Go/No-go 弁別課題を学習することができた。これは、本研究のマルチニューロン記録実験だけでなく、2 光子顕微鏡観察や傍細胞記録実験など、最新の生理学技術にも応用可能な、非常に効率のよい実験系である。そしてこの実験系を用いて、レバーを操作するラットの CFA と RFA の第 5 層からマルチニューロン記録を行い、記録した細胞を RS (regular-spiking) 細胞と FS (fast-spiking) 細胞に分類した。解析の結果 CFA と RFA の両領域において、基本発火特性だけでなく、前肢運動に関連した活動の時間的経過や振幅、方向選好性についても RS 細胞、FS 細胞共に大きな違いはないことを見出した。一方、CFA の RS 細胞と比べ、RFA の RS 細胞は運動する際の状況変化により影響を受けやすいことが明らかとなった。RFA の RS 細胞におけるレバー保持の際の活動は、No-go 信号提示によりレバー保持期間が延長されると減弱し、レバー引きの際の活動は、内部状態（注意や意欲）に応じて様々に増強または減弱した。そして CFA 細胞と RFA 細胞は、より高次の認知・行動機能を示唆するような No-go 信号特異的な活動を示さなかった。

以上のことから、CFA 細胞と RFA 細胞は前肢の巧緻運動をコントロールする基本的な運動情報を共有しているが、RFA 細胞は CFA 細胞と比べ、注意や意欲などの内部状態に関する情報を用いて運動情報を修飾するという違いがある可能性を指摘した。この知見はげっ歯類の M1 と M2 の特定領域に関して、異なる調節が行われていることを初めて示したものである。

本研究で CFA と RFA の細胞が両方とも単純な巧緻運動に関わっていたという結果と、げっ歯類の M1 と M2 の細胞が両方とも脊髄に投射し、また相方向的な皮質間投射があるという知見から、M1 と M2 は階層的ではなく、並行してそれぞれ随意運動の調節に関わると考えられる。また近年、前肢の動きに対応して CFA の速いオシレーションが増大するという観察結果が報告されており (Igarashi et al. 2013)、それが CFA と RFA の両領域でも起こることが観察されている (Samura et al., 未発表データ)。そのため、M1 と M2 の細胞集団が協調して随意運動を発現している可能性が高い。また、RFA 細胞は CFA 細胞よりも内部状態の変化に応じて修飾を受けやすかったという結果に対し、CFA 細胞は RFA 細胞よりもフィードバックによる体性感覚情報をより多く受けるという報告がある (Donoghue 1985)。よって、我々はげっ歯類の M1 と M2 は基本的な運動情報と外部情報・内部情報を統合して随意運動を制御する、デュアルシステムの構成要素であると推測した。M1 の細胞は主に運動情報と外部情報 (体性感覚のフィードバック) を統合させ、M2 の細胞は行動する状況に対応するために運動情報と内部情報 (注意や意欲、感情など) を統合させていると考えられる。

#### 参考文献:

Kimura R\*, Saiki A\*, Fujiwara-Tsukamoto Y\*, Ohkubo F, Kitamura K, Matsuzaki M, Sakai Y, Isomura Y.

Reinforcing operandum: rapid and reliable learning of skilled forelimb movements by head-fixed rodents.

*J Neurophysiol* 108: 1781-1792, 2012. \*equal contribution

平成 25 年度 学位論文（博士）審査票

玉川大学大学院 脳情報研究科											脳情報専攻 博士課程後期		
学籍番号	1	1	2	7	1	5	0	0	4	氏名	齊木 愛希子		
論文題目	随意運動の発現と制御を担う大脳皮質の回路機構												
指導教員	磯村 宜和												
<p>審査要旨</p> <p>本研究は、げっ歯類において随意運動の発現と制御に関わる運動野である M1 と M2 の運動機能に関して、その役割と相互関係を明らかにし、運動情報と他の入力情報の統合に関する理解へと繋げることを目的としたものである。</p> <p>始めに研究上の必要性から、頭部固定ラットに前肢の巧緻運動を必要とするレバー押し課題を効率よく学習させるため、強化子とオペラダムを一体化したスパウトレバー装置を開発し、実験系の効率を高めた。そしてその実験系を用い、ラットの M1 と M2 の中でも ICMS によって前肢領域だと確認した CFA と RFA について、マルチニューロン記録実験を行い、基本的発火特性・運動時の神経活動、および状況変化による神経活動の変化について定量的に解析し、2 領野の機能における違いと関わりを明らかにした。</p> <p>本研究で特出している点は、</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) CFA と RFA において、2 種の神経細胞（興奮性; regular-spiking 細胞、抑制性 fast-spiking 細胞）の基本発火特性や巧緻運動をする際の機能的活動が両野で大きな差はないことが明らかになり、2 領野が基本的に運動そのものを担う領域であることが示唆された。</li> <li>(2) RFA の regular-spiking 細胞は、CFA に比べ運動する際の状況変化により影響を受けやすいことが明らかになり、RFA の方が運動をする際に文脈に応じた複雑な運動情報を表現し、ラットの内部状態（注意や動機づけなど）に関与することが示唆された。</li> </ol> <p>本知見は、げっ歯類の M1 と M2 の特定領域に関して、異なる調節が行われていることを始めて示したものである。</p> <p>本研究において、上記の結果と現在までの知見を考察し、げっ歯類の M1 と M2 は、基本的な運動情報と外部情報・内部情報を統合して随意運動を制御するデュアルシステムの構成要素であると結論付けられた。そして M1 の細胞は主に運動情報と外部情報(体性感覚のフィードバック)を統合させ、M2 の細胞は行動する状況に対応するために運動情報と内部情報(注意や意欲、感情など)を統合させているという機能的意義までも示唆されることを研究結果より見出している。</p> <p>以上のように、本研究は、いまだ未知であったラットの運動野 M1 と M2 における細胞の機能的活動とその役割を明らかにし、随意運動に関する運動野ニューロンの機能とその情報統合を理解することに重要な貢献をした。よって、本研究は博士（工学）の学位に相応しいと判断し、博士論文として合格とする。</p>													
審査委員	主査	相原 威									印		
	副査	坂上 雅道									印	副査	印
	副査	鮫島 和行									印	副査	印