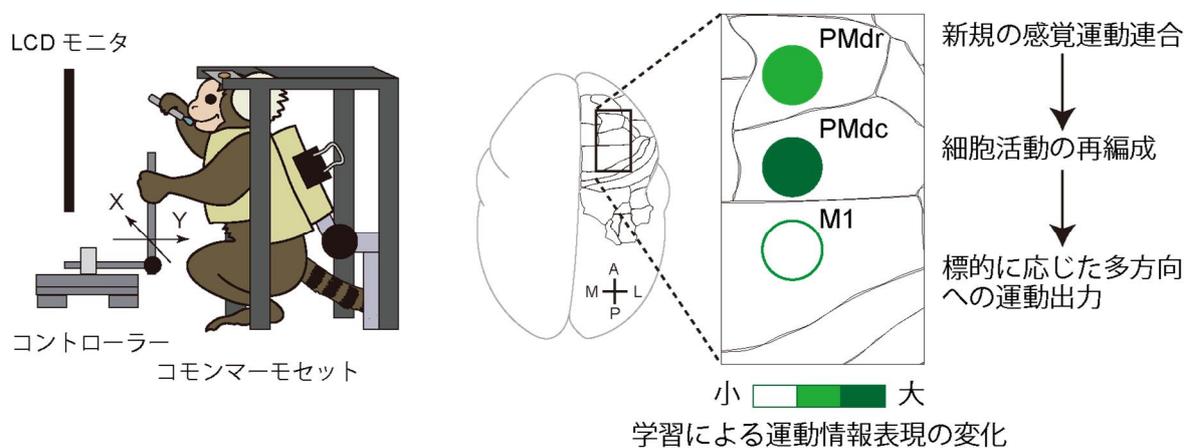


東京大学
理化学研究所

霊長類での感覚運動学習を可能とする 大脳皮質運動野の動的活動変化を解明

発表のポイント

- ◆感覚運動学習によって霊長類大脳皮質運動野の神経活動が変化することが知られていますが、個々の運動野領域に特徴的な神経活動の変化や同一神経細胞の活動の変化については明らかになっていませんでした。
- ◆霊長類コモンマーモセットの運動野を対象としたカルシウムイメージング法を開発することで、新規の感覚運動連合の学習中に背側運動前野で大きな運動情報表現の変化が生じていること、その一方で一次運動野での表現は比較的安定に保たれていることを明らかにしました。
- ◆これらの知見をもとに、生体脳型の学習を可能にする新規 AI の開発につながることを期待されます。また、今回確立したカルシウムイメージング技術によって疾患モデルマーモセットを対象に神経活動の変動を計測することで病態脳における神経ネットワーク変容の理解が進み、新たな治療方法の開発につながることを期待できます。



新規の感覚運動学習による霊長類大脳皮質運動前野・一次運動野での情報表現の変化

概要

東京大学大学院医学系研究科細胞分子生理学分野の蝦名鉄平講師と松崎政紀教授（理化学研究所脳神経科学研究センター脳機能動態学連携研究チーム チームリーダー、東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻教授兼担）、自然科学研究機構生理学研究所の小林憲太准教授、東京大学大学院医学系研究科統合生理学分野の大木研一教授、理化学研究所脳神経科学研究センター高次脳機能分子解析チームの山森哲雄チームリーダー（研究当時、現 触知覚生理学研究チーム 客員主管研究員）、理化学研究所脳神経科学研究センター触知覚生理学研究チームの村山正宜チームリーダーらによる研究グループは、小型霊長類コモンマーモセット（注1）の大脳皮質運動野の神経活動を長期的に高い空間解像度でイメージングする方法を確立することで、新規の感覚運動学習によって高次の運動野である背側運動前野で大きな運動情報表現の変化が

生じていること、その一方で低次の運動野である一次運動野での表現は比較的安定に保たれていることを明らかにしました。

本研究の結果は、霊長類脳における感覚運動連合学習のメカニズム解明へつながり、これらの知見を基にした脳型人工知能の開発が期待されます。また、今回確立したイメージング技術によって、疾患モデルマウスを対象とした同様の計測を実施することで病態脳における神経ネットワーク変容の理解が進み、神経疾患に対する新たな治療方法の開発が期待できます。

発表内容

例えば飛んでくるボールをバットで打ち返す動作には、ボールの軌道や自身の姿勢といった視覚や体性感覚等の情報をもとにバットをどのように動かすべきかを決めて、正確なタイミングで適切に体を動作させる必要があります。このようにある感覚入力からその感覚に特異的な運動を行う学習（感覚運動学習）中には大脳皮質の運動野で学習に関連した神経活動の変化が起きることが知られています。しかし、学習による個々の運動野領域に特徴的な神経活動の変化や同一神経細胞の活動の変化についてはこれまで明らかになっていませんでした。そこで本研究では、小型霊長類コモンマウスに新規の視覚入力に対して特定の運動を実行させる課題を学習させ、この感覚運動学習の最中に大脳皮質運動野（図 1 A）を対象として高い空間解像度で神経活動を計測できるカルシウムイメージング（注 2）を適用する方法を開発しました（図 1 B、C）。

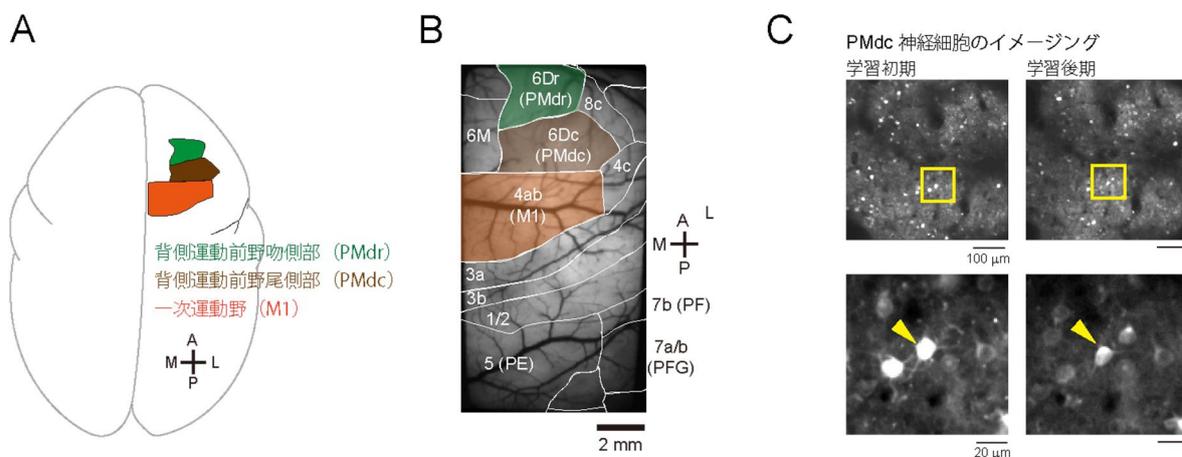


図 1 : コモンマウス PM と M1 のカルシウムイメージング

- 右大脳半球における PM と M1 の配置図
- 広域 1 光子イメージングによるコモンマウス背側大脳皮質の神経活動計測。広域 1 光子イメージングでは 200 μm 程度の空間解像度で複数の領域の神経活動を同時に計測できる。
- 2 光子イメージングによる PMdc の単一神経細胞活動計測。2 光子イメージングでは、大脳皮質の神経活動を単一細胞レベルの空間分解能で計測することができる。また、黄色の矢印で示したように別々の計測日に取得したデータから同じ細胞集団を同定することも出来る。

はじめに、マウスに、左前肢を用いてボールを動かすと、ボールと連動して画面上のカーソルが動く装置で、ボールを引いてカーソルを下側に提示した標的へ移動させる到達運動課題を学習させました（図 2）。この課題を習得した後に、下側だけでなく上側にも標的を提示するようにして、上側の標的（上標的）が提示された場合にはボールを押す必要があることを学習させます。この新しい感覚運動連合（上標的-ボール押し）の学習期間中、高次の運動野

である背側運動前野 (PM) と低次の運動野である一次運動野 (M1) の神経活動を広域 1 光子イメージング (注 3) によって計測し続けました (図 1B)。

画像データを解析した結果、神経活動の流れの向きは学習期間中安定して、PM 吻側部 (PMdr) → PM 尾側部 (PMdc) → M1 となっていました。次に、神経活動がどのくらいカーソルの動きを表現しているかという運動情報量をデコーディング解析 (注 4) によって計算してこの変化を調べたところ、PMdr ではポール押しの運動情報量が減少する一方で、PMdc と M1 では学習による運動情報量の変化が見られず、学習期間を通して PMdr よりも高い値を示していました。そこで「引き」と「押し」の運動のどちらをより強く表現しているのか (運動方向選択性) を PMdc と M1 で調べたところ、学習期間中に PMdc で大きな運動方向選択性の変化が生じている一方で、M1 では選択性が比較的安定に保たれていることがわかりました (図 3)。

次に、PMdc や M1 の単一神経細胞の神経活動を 2 光子イメージング (注 5) によって学習中に計測し続け (図 1C)、同一細胞の運動情報表現の変化についても調べたところ、1 光子イメージングで検出された大域的な神経活動の変化と一致した活動変化を個々の単一神経細胞が示すことがわかりました。また、PMdc での運動方向選択性の変化の程度は学習初期の「押し」運動の上手さと関係していました。さらに、理化学研究所で開発された広視野 2 光子イメージング法をマーマセットに適用できるように改良して、PMdc と M1 の神経細胞集団の空間分布と運動方向選択性の関係について調べました (図 4)。その結果、学習の後期では、同じ運動方向選択性を持った神経細胞が空間的に密集したクラスタ構造は PMdc よりも M1 でより強固に形成されていることを見出しました。そこで、このクラスタ構造が学習中に形成されるのかを調べたところ、PMdc では学習初期にはクラスタ構造が強いものの学習中にこれが弱くなること、その一方で M1 では学習に関わらず一定の強いクラスタ構造が形成されていることがわかりました。

これらの結果から、PMdr で上標的 - ポール押しという連合が学習初期に強く起こり、その後、学習が進むにつれて、PMdc においてダイナミックな細胞活動再編成が起こることで、PMdr の新規感覚運動連合の信号を安定的な多方向への運動出力を行う M1 の活動へ変換できるようになることが、新規の感覚運動学習に重要であることが示唆されました。

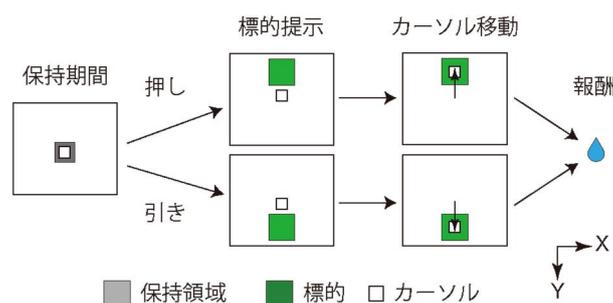


図 2 : コモンマーマセットが学習する課題

コモンマーマセットは標的が保持領域の上に提示された場合にはポールを押しすることで、下に提示された場合には引くことで報酬を得ることができる。本研究でははじめに下方向に標的を提示して、この学習が完了した後に上方向の標的を提示して、ポールを押し学習を行った。

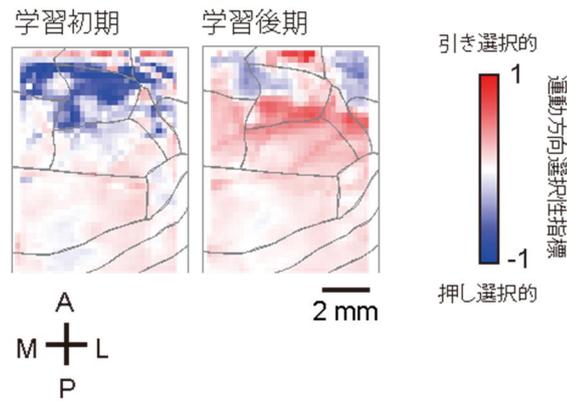


図3：学習の初期と後期における PMdr、PMdc、M1 の運動方向選択性の変化

それぞれの領野の各計測点について、その点の神経活動で表現される「押し」と「引き」運動の運動情報量をデコーディング解析によって算出した。運動方向選択性指標が1になっている場合、その計測点は引き運動の情報のみをコードしており、-1の場合は押し運動の情報のみをコードしていることを示している。

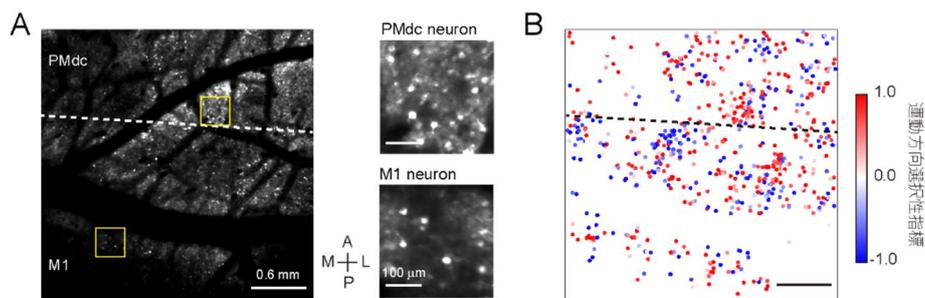


図4：広視野2光子イメージングによる PMdc・M1 神経細胞の神経活動計測と空間分布解析

- A. 広視野2光子イメージングによる PMdc・M1 神経細胞活動の同時記録。広視野2光子顕微鏡を使用することで3 mm x 3 mmの範囲の神経細胞体活動を同時に計測することが可能となる。
- B. 各細胞の運動方向選択性指標とその空間分布。

今回の結果のように、新規の視覚入力に対して特定の運動を実行させる学習中に脳の全ての領域の活動パターンを変化させず、一部の領域のみで活動をダイナミックに変化させることは新しいルールを迅速かつ効率的に学習するために有効だと考えられます。そのため今後のさらなる研究によって霊長類大脳皮質を対象とした感覚運動学習のメカニズム解明が進めば、これらの知見を基にした脳型人工知能の開発が期待されます。また、今回確立したカルシウムイメージング技術によって、疾患モデルマウスを対象とした同様の計測を実施することで病態脳における神経ネットワーク変容の理解が進み、神経疾患に対する新たな治療方法の開発が期待できます。

本研究で解析した画像データは革新脳データポータルサイト、<https://dataportal.brainminds.jp/caimaging-matsuzaki-2> に一般公開しており、CC BY 4.0 ライセンスに基づき、自由にダウンロードして解析することが可能です。

発表者・研究者等情報

東京大学大学院医学系研究科

松崎 政紀 教授

兼：理化学研究所脳神経科学研究センター チームリーダー

蝦名 鉄平 講師

論文情報

雑誌名：「Nature Communications」2024年8月20日

題名：Dynamics of directional motor tuning in the primate premotor and primary motor cortices during sensorimotor learning

著者名：Teppei Ebina, Akitaka Sasagawa, Dokyeong Hong, Rieko Setsuie, Keitaro Obara, Yoshito Masamizu, Masashi Kondo, Shin-Ichiro Terada, Katsuya Ozawa, Masato Uemura, Masafumi Takaji, Akiya Watakabe, Kenta Kobayashi, Kenichi Ohki, Tetsuo Yamamori, Masanori Murayama, and #Masanori Matsuzaki*

DOI: 10.1038/s41467-024-51425-3

URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-024-51425-3>

研究助成

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）「脳とこころの研究推進プログラム（革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト）（課題番号：JP19dm0207069；JP15dm0207001；JP18dm0207027；JP19dm0207085）」、「同（脳科学研究戦略推進プログラム）（JP19dm0107150）」、「同（脳神経科学統合プログラム）（JP23wm0625001）」、科研費「学術変革領域研究（A）（課題番号：22H05160；23H04977）」などの支援により実施されました。

用語解説

（注1）コモンマーモセット

広鼻小目に属するサルで、南米に生息することから新世界ザルとも呼ばれる。小型で繁殖力が高く、飼育が容易なため、近年、生物医学や神経科学における霊長類のモデル動物として研究に用いられている。マーモセットの脳はしわが少なく、マカクサルと違って中心溝を持たない。そのため、運動前野だけでなく、一次運動野の広範囲をイメージングすることが可能となっている。

（注2）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特定の励起光によって蛍光を発するタンパク質（蛍光カルシウムセンサータンパク質）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。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、光強度を顕微鏡でイメージングすることで、神経細胞の活動を推定できる。本研究では単一細胞活動の解像度はないが、大脳皮質背側部の広域で神経活動を計測する1光子イメージング法と、単一細胞活動を解像する2光子イメージング法の両方が使われている。

(注3) 広域1光子イメージング

広域1光子イメージング法では蛍光を低倍率で検出できる蛍光顕微鏡と高速、高感度な sCMOS (scientific-CMOS) カメラを使用することで、大脳皮質の広範囲 (本研究では $\sim 15 \times 15$ mm) の神経活動を同時に計測できる。その一方で、蛍光カルシウムセンサータンパク質の励起に青色の励起光を使用するために生体内での散乱の影響が大きく、単一細胞レベルの空間分解能で神経活動を計測することは難しい。

(注4) デコーディング解析

神経活動のパターンから感覚刺激や運動軌道等を予測する方法。予測精度が高ければ、神経活動に感覚刺激の情報や運動軌道の情報強く表現されている (運動情報量が高い) ことになる。本研究では神経活動から「押し」または「引き」運動の時のポールの位置を予測するデコーディング解析を行っている。

(注5) 2光子イメージング

二つの近赤外光子がほぼ同時に蛍光分子に吸収されることで放出される蛍光を検出するイメージング法。近赤外光を利用するために生体内での散乱の影響を受けにくく、生体内においても励起光密度が高くなる焦点領域 (数 μm 程度) に存在する蛍光分子のみを励起することができる。そのため、生体深部においても単一細胞レベルの空間分解能でイメージングが可能で、最近では生体脳内の数百～数千の神経細胞の活動を同時に計測することも可能となっている。

問合せ先

東京大学大学院医学系研究科

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

東京大学大学院医学系研究科 総務チーム

Tel : 03-5841-3304 E-mail : ishomu@m.u-tokyo.ac.jp

理化学研究所 広報室 報道担当

Tel : 050-3495-0247 E-mail : ex-press@ml.riken.jp