

解 説

ニューロン活動と脳機能

長谷川 健

理化学研究所情報科学研究室、同国際フロンティア研究システム・思考電流研究チーム
〒351-01 和光市広沢 2-1

(1994年10月11日受理)

Recording Single Neuronal Activities to Study Brain Functions

Takeshi HASEGAWA

Information Science Laboratory and Laboratory for Neural Information Processing,
Frontier Research Program, The Institute of Physical and Chemical Research (RIKEN),
2-1, Hirosawa, Wako 351-01

1. はじめに

ヒトや動物は、内外から取り入れた多くの情報に基づいて臨機応変の行動を行い、外界へと適応している。このような個体の行動は、内外から入ってくる多くの感覚情報の処理、知覚の統合に基づく情動の発生、知覚された内容と記憶との照合による外界の対象の認知、行動遂行のための動因の維持と運動出力への連絡などの脳の働きに支えられている。中枢神経系のニューロンの活動は、どのように行動の制御に寄与しているのだろうか。しかしながら、これらの生体の複雑な行動過程に複雑を極める脳内システムの一構成単位にすぎない單一ニューロンの活動をいきなり対応させても、因果関係や相関関係を論ずることは非常に困難であろう。脳機能の解明には、脳の部分破壊や電気刺激の効果を観察する行動実験や、神経解剖学的研究あるいは電気生理学的研究の成果も踏まえ、神経経路に沿って情報がどのように表現され、またその情報がどのように処理されて機能が実現されているのかを明らかにする必要がある。本稿では、脳研究において微小電極法による單一ニューロン活動記録が果たす役割について、具体的な研究例を紹介しながら議論したい。

2. 単一ニューロン活動記録による 領野の特徴付け

脳の研究において、脳のどの部位がどのような機能的役割を果たしているのかを知ることは大切である。歴史

的に見ても、脳の一部に与えた電気刺激の効果や、脳の部分的な損傷によって起こる行動の変化を調べることで、脳の機能局在が示されてきた。しかしながら、脳の中ではっきりとした機能地図が書けるところは未だ少ない。大脳皮質では運動野と感覚野は比較的良くわかっているが、その他の部分、特に連合野の機能分化はほとんど解明されていない。最近の15年間に、領野の区分とその間の解剖学的結合に関する研究がさかんに行われた。これらの研究で得られた解剖学的知見をもとに、それぞれの領野で感覚刺激、あるいは動物の行動のパラメーターとニューロン活動の相関を調べ、また機能的構造を調べることで、その領域の機能を推測する生理学的研究がさかんになりつつある。

2.1 感覚細胞の刺激選択性とその形成機序

ここではまず視覚像の識別に関わる脳内の情報処理を題材として見てみよう。下側頭葉皮質のTE野は物体視を担うと考えられている腹側視覚路の最終段に位置する。この領野を破壊されたサルでは、視力障害や視野欠損を伴うことなしに、対象物の弁別・再認能力が著しく阻害される。物体の形態特徴はTE野でどのように情報処理されるのだろうか。

筆者の所属する研究グループでは、TE野のニューロンにおける刺激選択性の研究を、麻酔・不動化したサルを用いて次のようなアプローチにより進めてきた^{1,2)}。まず動物や植物の三次元モデルをたくさん用意し、その諸侧面をいろいろな傾きで次々に呈示し、細胞が反応する刺激を探す。次に有効刺激の中のどの要素が細胞の活

動に必要であるのか決定するために、物体の像をビデオカメラで記録して画像処理コンピューターに取り込み、部分特徴を少しづつ取り除いて像を単純化していく（図1A）。細胞に最大応答を引き起こす限りで最も単純な图形を、その細胞が応じている图形特徴とした。このアプローチにより、TE野の細胞の抽出する图形特徴は複雑な形、または複雑な形とテクスチャあるいは色の組み合わせであり、線分やスポットなど第一次視覚野（V1）の細胞が抽出する图形特徴に比べてはるかに複雑であることが明らかになった（図1B）。しかしながら、個々の細胞が反応する图形特徴は一つの自然物体を特定するほどの情報は含んでいなかった。

TE野はV1から伝えられる視覚情報を、視覚前野のV2野、V4野を介して、あるいはさらにTE野と視覚前野領域との間に位置するTEO野を介して受け取る。TE野の場合と同様の方法を用いて、これらの中継領野の細胞の图形選択性を検討すると、V4野やTEO野においてすでに複雑な图形特徴にのみ反応する細胞が存在することが示された³⁾。しかしこれらの領野ではTE野と異なり、多くの細胞が複雑な图形特徴ばかりではなく線分やスポットのような単純な特徴にもある程度の反応を示すのに加え、いろいろなレベルの刺激選択性を持った細胞が入り混じって存在することが示された。

ある脳領域での細胞の性質は、そこで行われている情

報処理の様式を反映していると考えられる。たとえば HubelとWieselがV1において見いだした方位選択性や左右の眼からの情報の統合という性質は、網膜や外側膝状体の細胞には見られないものであり、大脳での脳内情報処理の産物と考えられる⁴⁾。また彼らがV1における方位選択性や単純細胞・複雑細胞の受容野の形成のメカニズムとして、下位の細胞からの階層的な情報の集束を提倡したように、情報処理過程の各段階におけるニューロン活動の解析により、階層的に行われる情報処理の内容を細胞レベルで推察することも可能になる。TEO野やV4野における様々な程度の刺激選択性を持つ細胞の存在は、これらの領域の局所回路で単純な特徴を統合して複雑な图形特徴を形成する作業が行われ、ここで作られた複雑な图形特徴に対する選択性がTE野に伝えられることを示唆している。

この研究は複雑ではあるが自然な視覚刺激への反応を手がかりとして、各領野の多くの細胞の刺激選択性を丹念に検討していく独自のアプローチにより、神経経路に沿って複雑な图形特徴に対する選択性が徐々に形成されていく情報処理過程の一端を明らかにした成功例である。

2.2 無麻酔行動動物を用いた随意運動の研究

無麻酔正常動物の行動遂行中の単一ニューロン活動を記録・解析し、行動との相関ないしは因果関係を探求す

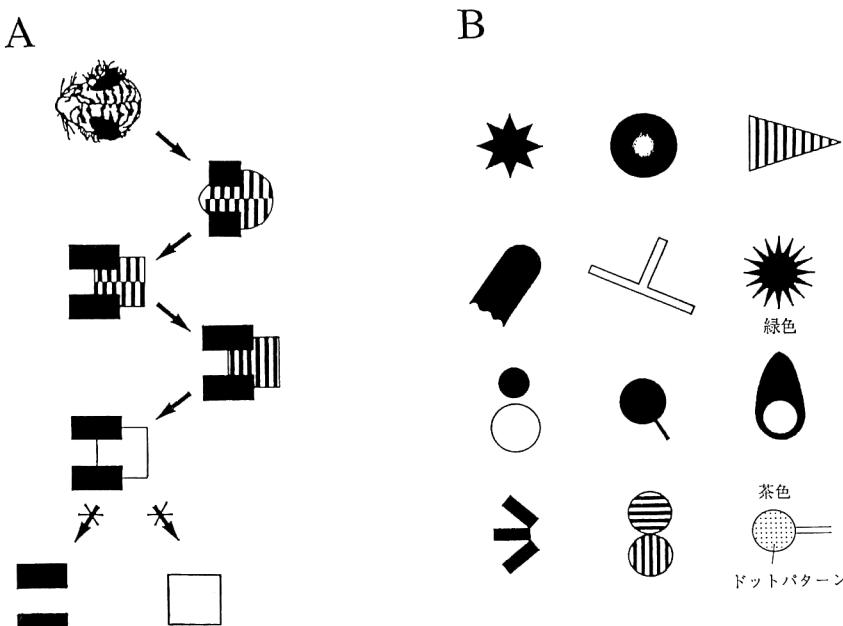


図1 A：一つのニューロンが抽出する图形特徴を調べる過程
B：側頭葉TE野のニューロンが抽出する图形特徴の12個の例

る方法論は、注意・認識・記憶・運動立案などの高次脳機能の問題解明に極めて有効な手段である。この方法は Jasper らによって大脳皮質のニューロン活動と意識の覚醒水準との相関を見るために考案され、Evarts によって改良・発展がなされた⁵⁾。ニューロン活動と動物の行動との関連を詳細に解析するためには、動物の行動ないしは状態が反復再現されるものでなければならないが、Evarts はオペラント条件付けという実験心理学の手法を応用して動物に一定の動作を繰り返し行うように訓練し、それまで全く手がついていなかった随意運動の研究への道を開いた。この基本的アイディアはその後、発達したコンピューターや制御理論を駆使することにより、精密な実験を無麻酔行動動物で行うことを可能にし、特に高次機能を司る大脳皮質連合野の研究はこの方法によって著しい発展を遂げた。

Evarts による先駆的研究は、大脳皮質運動野のニューロン活動の変化が実際の運動開始に先行することや、活動電位の発射頻度が運動の際に生ずる筋の張力とパラメトリックな関係にあることを明らかにした。脊髄や脳幹に線維投射する運動野は大脳からの運動指令の出口として、その活動は運動の開始あるいはその遂行に深く関わっていると考えられる。一方、実際の運動の開始に先行して、外界の情報や体内情報、あるいはといったん脳の中に貯えられた記憶情報などをもとに、運動の選択・企図・構成を行い、状況に適応した運動の情報として変換する過程には、運動野のさらに前方に位置する運動前野および補足運動野と呼ばれる領野が関与すると考えられている。ヒトにおける臨床報告や動物を用いた切除実験の結果から、運動前野が外界の感覚情報依存性の運動調節に関与するのに対し、補足運動野は脳内にいったん蓄えられた内的情報依存性の運動調節に主要な役割を持つ分業系を構成するという二分仮説が提唱されている。

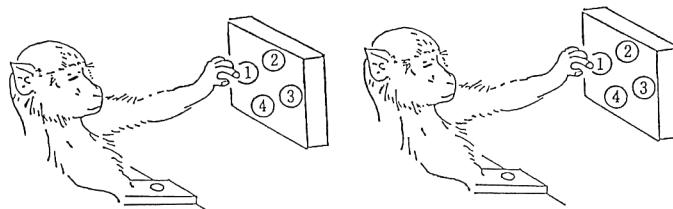
この仮説の検証のために丹治らはサルに一連の動作（眼の前の押しボタンをいろいろ順番で押す、図2参照）を、第一の条件ではボタンが順次点灯するのに従って視覚情報誘導性に、第二の条件ではあらかじめ覚えておいた一定の順序で脳内情報を手がかりにして行わせ、それぞれの条件下で運動前野と補足運動野の細胞の活動を調べた⁶⁾。運動前野には第一の視覚誘導性の行動条件で活動する細胞が多いのに対し、補足運動野には第二の内的記憶に基づく行動条件で活動する細胞が多いことが明らかになった。一方、出力先である一次運動野の細胞にはこうした条件選択性は見られず、動作に伴うニューロン活動は動作を行う枠組みにかかわらずほぼ一定の変化を示した。また補足運動野には、特定の順序でボタンを押すときに特異的に活動する、連続動作の順序の情報を有する細胞も見つかった。

この研究は二つの異なる枠組みにより行動を単純化した条件で設定し、複数の関連領野のニューロン活動を比較検討することで、それぞれの枠組みでの行動を支える脳の中での情報の流れの違いを示した成功例である。

3. 単一ニューロン活動記録による 微小な機能的構造の探索

ひとつの領域の中にいろいろな性質を持った細胞がどのように分布しているかはその領域の果たしている機能を知る上で重要である。個々の領域の中でも似た性質を持つニューロンが集まって存在し、微小な機能的構造を構成することは良く知られている。单一ニューロン活動記録によるマッピングは、これらの機能的構造を生理学的に探索する上で、その時間的・空間的解像力において他の手法の追随を許さない。ここでは TE 野のコラム構造を例に紹介しよう^{2,7)}。

TE 野において先に説明した方法に従って、一本の電



二つの異なる枠組み

1. 視覚誘導性の行動条件
2. 内的記憶に基づく行動条件

実際の課題の進め方

1. ランダムな光点灯
2. 移行時期
3. 記憶された一定の手順

図 2 丹治らの用いた実験課題の様子

極から二つ以上の細胞の活動電位を同時に記録し、その図形選択性を比較すると、隣接する細胞の選択性は似ているが、最適刺激や選択性の程度はわずかに異なった。また隣接する二つの細胞の間で活動の相互相関関数を計算すると、共通のシナプス入力と細胞間のシナプス結合の存在が示された。このことは TE 野の局所領域に似た刺激特徴に反応する細胞が集まって存在することを示す。

また電極を皮質表面に対して、垂直ならびに接線方向に刺入し、このような似た図形選択性を持った細胞の空間分布を調べると、似た図形特徴に反応する細胞は大脳皮質の表面に垂直な方向に伸びた細長い柱状（コラム状）の領域を占めることが示された（図 3）。大脳皮質におけるこのようなコラム構造は Mountcastle によって体性感覚野において初めて報告され、次いで視覚系で Hubel と Wiesel によって V1 での眼優位性コラムおよび方位選択性コラムの存在により明瞭に示された⁴⁾。コラム構造は大脳皮質における情報処理の機能的構造単位として作動すると考えられるが、高次の連合野におけるコラム構造の存在が生理学的記録法により明らかにされたのはこの TE 野の例が初めてである。TE 野のコラムは大脳皮質の 2 mm の厚みのすべてを貫き、大脳皮質の表面に沿った方向では平均 0.4 mm の大きさを持つ。TE 野はこの似ているがわずかに異なる選択性を持つ細胞約 1300 個のコラム状モジュールからなる。

TE 野におけるコラム構造の機能としては未だ仮説の域を出ないが、コラムが物体像の部分特徴を表す単位（図形アルファベット）として機能し、活性化されたコラムの組み合わせが物体像の構成を表現する可能性と、コラムの中の細胞の活動分布の違いが図形特徴の変化（ある特徴群の中での特徴の位置）をパラメトリックに表し、一群の特徴群の中での微妙な違いを強調して表現する可能性が挙げられる²⁾。

今後、コラム構造のような機能的構造をより詳細に研

究するためには、微小電極を用いた従来からの方法と近年著しい発展を見せており光学的計測法との双方をうまく組み合わせたアプローチが威力を發揮すると思われる。

4. 単一ニューロン活動と個体の知覚との相関解析

大脳皮質の感覚性領域には様々な刺激選択性を持つ細胞が見つかっている。1980 年代の研究により大脳には 30 を越える視覚領域があることが明らかにされ、各領野の細胞の示す反応の特徴から領野の機能を推定してきた。しかし細胞の刺激選択性は脳の別の場所で作られたもののコピーであるかもしれないし、その刺激選択性そのものが別的情報処理の副産物である可能性もあるので、細胞の刺激選択性をただちに視知覚過程の基盤と考えることはできない。細胞の刺激選択性と視知覚過程の因果関係を検討する方法として、刺激のパラメーターを変えながら個体の知覚判断の変化と細胞活動の変化との相関を見る研究が行われるようになってきた。

上側頭溝後部の下壁および底を占める MT 野の細胞の 90% 以上が視覚刺激の運動方向に対する選択性を持っている。領野全体としてこれだけ運動方向選択性的な反応をする細胞が集まるのは MT 野が初めてであり、また細胞の最適運動方向が規則的に変化するコラム構造を持つ点で、運動方向、特に視野の各部位に局在する情報の処理が集中的に行われる部位であると考えられてきた。

Newsome らはドットパターンによる視覚刺激（図 4）を用いて MT 野の細胞の活動とサルの知覚判断を比較し、ニューロン活動と個体の知覚との関係について興味深い洞察を行っている⁸⁾。彼らは眼前に置いたテレビモニター上のランダムドットの内の一部のドットを特定の方向に動かし、他のドットはランダムに動くような刺激を視野の一部に呈示し、同期したドットの動く方向を答える行動課題でサルを訓練した。刺激のパラメーターである同期したドットの比率を変えることにより判断

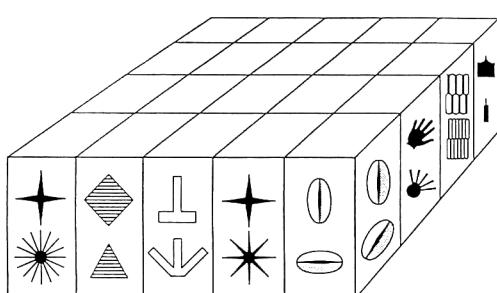


図 3 側頭葉 TE 野のコラム構造

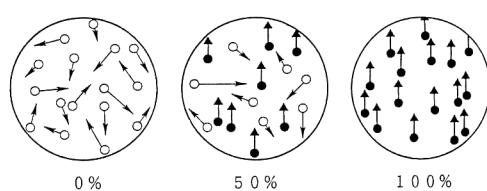


図 4 Newsome らの用いた視覚刺激
数字（%）は同期したドットの比率を示す。

の難易度を設定できるので、運動方向を検知するサルの個体の知覚判断（正しく判断するために必要な同期したドットの比率の閾値を測定する）と課題遂行中に同時記録したニューロンの感受性との相関を検討することができる。刺激の位置は記録された個々の細胞の受容野に合わせ、弁別すべき二つの運動方向は細胞の最適運動方向およびその反対方向とし、ドットのスピードも細胞の好みのスピードに合わせる。

MT野の個々の細胞の反応について信号検出理論を用いた解析を行い、個体の判断と対応させる。まず一回の試行ごとの刺激呈示中の発火数を計算し、その分布を最適運動方向とその反対方向で集める。最適方向での反応の分布から任意に一つの値を取り、反対方向での反応の分布から任意に取った一つの値より大きい組合せとなる確率を計算する。この確率は当該細胞の活動とこれと正反対の活動をする仮装の細胞の活動のみを見て、もとの刺激の方向を推定することのできる確率である。同期して動くドットの割合に対してこの確率をプロットし、これをサル自身の正当率のプロットと比較する。サルの行動は平均的な細胞の活動による推定と一致し、サルの行動を上回る信頼性を持って反応する細胞も多数存在した。この結果は個々の細胞の活動がサルの知覚判断の精度を説明するのに十分な運動方向情報を含んでいることを示している。彼らはまた、MT野内に刺入した電極で微小電気刺激を与えると、サルの運動方向の判断が、刺激部位のコラムのコードする運動方向にずれることも示した^{9,10}。これらの結果はMT野の細胞の活動の変化がサルの知覚判断に影響を及ぼすことを示しており、この課題遂行における視覚刺激の運動方向の知覚判断がMT野の細胞の活動に依存していることを強く示唆している。

今後、個体の知覚とニューロン活動の関係をより詳細に研究するためには、それぞれの領野の機能が最大限に動員されるような複雑な課題を用い、同一の刺激条件で動物の知覚がばらつくような（二通り以上の知覚が引き起こされる）条件下でニューロン活動と動物の知覚判断との相関を比較することが大事と思われる。

5. 細胞集団の活動による情報表現

ここまで、個々のニューロンの活動と感覚刺激、あるいは動物の行動のパラメーターとの相関を調べる仕事を紹介してきたが、脳における情報表現は必ずしも単一ニューロンのレベルで行われるものではない。脳の中では重複した性質のニューロンが集まっていることが多

く、ひとつの感覚刺激に対する反応、あるいは運動出力に関する情報は、これらの性質の異なる多くのニューロン群の間に分布した活動により表現されている可能性がある。細胞集団による情報表現の実験的検証は難しいが、これを支持する研究結果が現れつつある。

Georgopoulosらは運動野における手の運動方向の表現に集団ベクトルという概念を提案して説明を試みている¹¹⁻¹³。彼らはサルに点灯した押しボタンに手を伸ばし、これを押すことを訓練した。ボタンはサルの眼の前の肩のレベルにひとつと、それを取り囲むように等間隔・等距離に配置された八つの標的ボタンの計九つからなる。まず中央のボタンが点灯すると、サルはこれに手を伸ばし、しばらく押し続けなければならない。次いで中央のボタンは消灯し、八つの標的ボタンの内の一つがランダムに点灯する。サルは制限時間内にこの標的に向かって手を伸ばし、ボタンを押すことで報酬を得る。この課題遂行に伴う三次元空間の中での手の動きに連れて、第一次運動野の手領域のニューロンの80%以上が動きの方向に選択的な反応を示す¹¹。最大の反応を示す動きの方向は細胞ごとに異なり、細胞集団全体としてすべての方向がカバーされている。個々の細胞は特定の動きの方向にのみ反応するのではなく、むしろ実際の運動方向と細胞の最適運動方向の角度差の余弦関数に従って、いろいろな動きの方向に広く分布して反応する。このことは現実に行われている運動の方向が多くの細胞の活動の集合として表現されていることを示唆する。

集団ベクトル法では、それぞれの細胞が刻々担う情報をベクトルで表し、すべての細胞ベクトルの総和で細胞集団の担う情報を表す。個々の細胞ベクトルの方向はそ

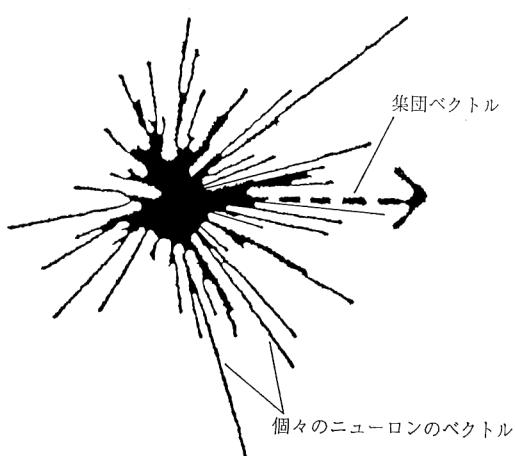


図5 運動野のニューロンから得られた集団ベクトルの例

の細胞の最適運動方向とし、ベクトルの大きさはある運動方向での刻々の発火頻度とする（図5）。この方法では少しでも発火している細胞は細胞集団全体としての情報表現に参加することになる。彼らは運動野の個々の細胞の示す方向選択性はブロードでも、記録した細胞集団から得た集団ベクトルで表される運動方向はサルの実際の運動方向と良く一致することを示した¹²⁾。さらに彼らは、視覚的に与えられた手がかり刺激から90度ずれた方向に手を動かす課題をサルに訓練すると、手がかり刺激が与えられてから実際の運動が遂行されるまでの間に、集団ベクトルが手がかり刺激の方向から90度ずれた方向へ次第に回転していくことを示し、課題遂行に伴うダイナミックな認知過程を見事に画像化している¹³⁾。

Georgopoulosらの研究ではサルが同一の課題を遂行している間に集めた多くの細胞のデータのプールを利用して解析しているが、最近 Wilson と McNaughton は一匹のラットから同時に記録した多数の海馬ニューロンについて集団ベクトルを計算し、細胞集団による空間情報の表出を調べた¹⁴⁾。以前の研究で海馬にはラットの場所に特異的な反応を示す細胞が存在することが報告されていた。彼らはラットを大きな箱型の装置の片側の領域（箱A）に置かれた餌を探しながら動き回るようにトレーニングした。この実験装置は仕切りで二つに区切られており、ラットはもう片方の隠された領域（箱B）へは入れない。まず10分間の箱Aでの探索の後、仕切りを取り去り、ラットに箱A、B双方の探索をさせる。20分後、再び仕切りを戻し、ラットは以前と同様に箱Aの中のみを10分間探索する。彼らはこの課題を遂行中のラットから73～143個の海馬のニューロン活動を同時に記録して集団ベクトルを計算し、細胞集団から計算される複合ベクトルが単一細胞よりもはるかに正確にラットの移動軌道の情報を伝えうることを報告している。またラットがそれまで馴染みのなかった箱Bの領域の探索を始めると、もとの馴染みの領域である箱Aに対するコード様式の変化を伴わずに、新たな領域に対するコーディングが発達していく極めて興味深い過程が明らかになった。これらの実験結果は海馬において空間情報のコードが細胞集団によって行われていることを示唆するとともに、学習に伴う海馬ニューロンの空間情報コードの可塑的変化を鮮やかに示した点で注目に値する。

6. おわりに

以上、脳研究における微小電極法による単一ニューロン活動記録の役割について考察してみた。ひとつひとつ

のニューロンの活動を丹念に記録・解析するこの方法は多大の時間と労力を必要とし、また研究対象となる脳機能を動物の行動の形で適切に表現するための巧妙な実験パラダイムの開発・設定にその成否が大きく依存する。PET や f-MRI などの非侵襲的計測法が発達したとはいえ、時間的・空間的解像力は未だ不十分で、背後にある神経機構を明らかにするためにはもっと微視的なデータが望まれる。このためには依然、単一ニューロン活動を記録・解析する手法が有力と考えられる。複雑な脳機能も実験パラダイムを具体的に設定しその答を得ていくことを通じ、その一断面を再現性のある形で客観的に示していくことが可能である。これをひとつひとつ積み重ねていくことにより、脳の使われ方・必要な情報の流れが少しずつわかってくるのではなかろうか。ここまで紹介してきた単一ニューロン活動の記録を中心とする神經生理学的知見ばかりでなく、行動学的・心理物理学的研究や神經解剖学の知見、さらには理論的考察をも組み合わせた学際的なアプローチにより、ニューロンの形成する神經回路網全体の動作原理の解明が進むことを期待する。

文 献

- 1) K. Tanaka, H. Saito, Y. Fukada and M. Moriya: "Coding visual images of objects in the inferotemporal cortex of the macaque monkey," *J. Neurophysiol.*, **66** (1991) 170-189.
- 2) K. Tanaka: "Neuronal mechanisms of object recognition," *Science*, **262** (1993) 685-688.
- 3) E. Kobatake and K. Tanaka: "Neuronal selectivities to complex object features in the ventral visual pathway of the macaque cerebral cortex," *J. Neurophysiol.*, **71** (1994) 856-867.
- 4) D. H. Hubel and T. N. Wiesel: "Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex," *J. Physiol.*, **160** (1962) 106-154.
- 5) E. V. Evarts: "A technique for recording activity of subcortical neurons in moving animals," *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **24** (1968) 83-86.
- 6) H. Mushiake, M. Inase and J. Tanji: "Neuronal activity in the primate premotor, supplementary, and precentral motor cortex during visually guided and internally determined sequential movements," *J. Neurophysiol.*, **66** (1991) 705-718.
- 7) I. Fujita, K. Tanaka, M. Ito and K. Cheng: "Columns for visual features of objects in monkey inferotemporal cortex," *Nature*, **360** (1992) 343-346.
- 8) K. H. Britten, M. N. Shadlen, W. T. Newsome and J. A. Movshon: "The analysis of visual motion: A comparison of neuronal and psychophysical performance," *J. Neurosci.*, **12** (1992) 4745-4765.
- 9) C. D. Salzman, C. M. Murasugi, K. H. Britten and W. T. Newsome: "Microstimulation in visual area MT: Effects on direction discrimination perfor-

- mance," *J. Neurosci.*, **12** (1992) 2331-2355.
- 10) C. M. Murasugi, C. D. Salzman and W. T. Newsome: "Microstimulation in visual area MT: Effects of varying pulse amplitude and frequency," *J. Neurosci.*, **13** (1993) 1719-1729.
- 11) A. B. Schwarz, R. E. Kettner and A. P. Georgopoulos: "Primate motor cortex and free arm movement to visual targets in three-dimensional space. I. Relations between single cell discharge and direction of movement," *J. Neurosci.*, **8** (1988) 2913-2927.
- 12) A. P. Georgopoulos, R. E. Kettner and A. B. Schwarz: "Primate motor cortex and free arm movement to visual targets in three-dimensional space. II. Coding of the direction of movement by a neuronal population," *J. Neurosci.*, **8** (1988) 2928-2937.
- 13) J. T. Lurito, T. Georgakopoulos and A. P. Georgopoulos: "Cognitive spatial-motor processes. 7. The making of movements at an angle from a stimulus directions: studies of motor cortical activity at the single cell and population levels," *Exp. Brain Res.*, **87** (1991) 562-580.
- 14) M. A. Wilson and B. L. McNaughton: "Dynamics of the hippocampal ensemble code for space," *Science*, **261** (1993) 1055-1058.