

2 | 運動制御システムとしての前頭葉皮質

ここ数年、日本人の脳に対する興味はかつて想像できなかったほどに高まっている。脳を扱った書籍、雑誌、テレビ番組も激増し、「前頭葉」という言葉もしばしば聞かれるようになった。このことは、前頭葉を研究する研究者の一人である筆者にとっては、正直に言って、とてもうれしいことである。しかしながら、最近どうも、前頭葉が過度に神秘的なものとして扱われているのではないかという一抹の不安もある。すなわち、「前頭葉は人間の創造性の根源である」「前頭葉の働きは神秘に満ちている」といった話から「前頭葉を活性化させれば呆けない」といった霊験あらたかな話。さらには「恋愛と前頭葉」のような話まで出てくると、これはまるで古事記かギリシャ神話に出てくる神様のようである。

筆者がこの項で展開する議論は、こういった神秘的な前頭葉像とは全く異なる。「前頭葉は運動制御のシステムである」というのが、この項の結論である。実をいうとこれは、多くの神経科学者にとっては、半ば常識である。ただし、彼らの多くは、これを「前頭葉は行動制御のシステムである」と言い換えるであろう。この「行動」という言葉には、身体の実行やプランニングに加えて、判断など、より「高次」の精神機能も含まれる。筆者は敢えて「運動制御」という言葉を用いる。むしろ筆者は、前頭葉が情動や記憶など、一見体の運動と直接は関係なさそうな事象に深く関わって活動することを知っている。しかし、これらの活動を含めて、あくまで前頭葉を、体の運動を効率的に統御するためのシステムとして捉えようとするのが、本稿での筆者の態度である。

■動物の進化と神経系の発達

動物は、各種感覚器によって捉えられた外界の情報に基づき、運動を選択している。これは、かなり下等な生物にも見られることである。たとえば、サルモネラ菌は、セリンの濃度の高い方へ泳ぎ、反対にフェノールからは逃避する。細菌は単細胞生物であるから、このような走化性もすべて一つの細胞内に共存する化学物質受容体と運動タンパクによって制御される。感知できる刺激の種類はわずかで、運動の種類も、鞭毛を使った遊泳のみである。特定の刺激（化学物質）に

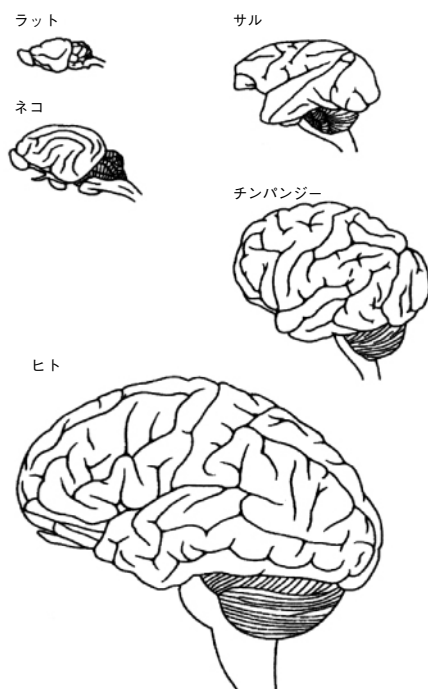


図1 哺乳類の脳の外観（等縮尺）

対する反応（近づくか離れるか）は常に一定であり，経験による行動の変化（学習）などはない。動物（多細胞生物）になると，感覚に特化した感覚細胞と運動に特化した筋細胞，また両者をつなぐ神経細胞が現れる。これらの細胞の協調により，動物はより複雑な行動をとることができる。すなわち，複数の筋肉の運動を協調させたり，状況に応じて運動を選択することができる。海に住む軟体動物の一種アメフラシは，少数（約十万个）の神経細胞で構成される単純な神経系を持ち，かつ外界からの刺激に応じて古典的条件付け学習をすることが知られている。アメフラシを用いた研究により，学習のシナプスレベルの基本メカニズムがかなり詳細にわかってきた。しかし，当然ながらアメフラシの単純な神経系では，扱える感覚や運動の種類は非常に限られている。

動物の進化に伴って神経系も次第に複雑さを増していく。脳と呼ばれる神経細胞の集合体が現れ，特に脊椎動物で高度に発達する。哺乳類においては，大脳，小脳，脳幹といった，ヒトと共通する脳の構造が分化し，次第に大きく複雑な脳を持つようになる（図1）。とくに注目すべきは，大脳表面を被う大脳皮質の発達

である。ラットにおいては脳自体も小さく、表面にはしわがない。霊長類では、脳が大きくなり、しわの数も増えるので、表面積は飛躍的に大きくなる。ヒトの脳皮質には約 140 億個の神経細胞があると言われている^[1]。中でも脳皮質の最も前方部を占める前頭葉の割合が、ヒトにおいては他の動物に比べて極端に大きくなっている。このようなことから、脳皮質、特に前頭葉皮質こそが知性の座ではないかと想像できる。実際、これまでの研究によって、認知、記憶、判断、行動のプランニングなど、あらゆる種類の所謂「高次機能」に脳皮質、特に前頭葉が重要な役割を果たしていることが明らかになってきている。

■脳皮質の機能局在

では、脳皮質とはどのような物か、まずその概略を見ていこう。ホルマリン固定された脳の標本を切断すると、表面が厚さ数ミリのやや茶色がかった灰色の層（灰白質＝神経細胞体の集合）で覆われているのが見えるが、これが脳皮質である（図 2A）。その内側は白くなっている（白質）。灰白質が細胞体の集まりであ

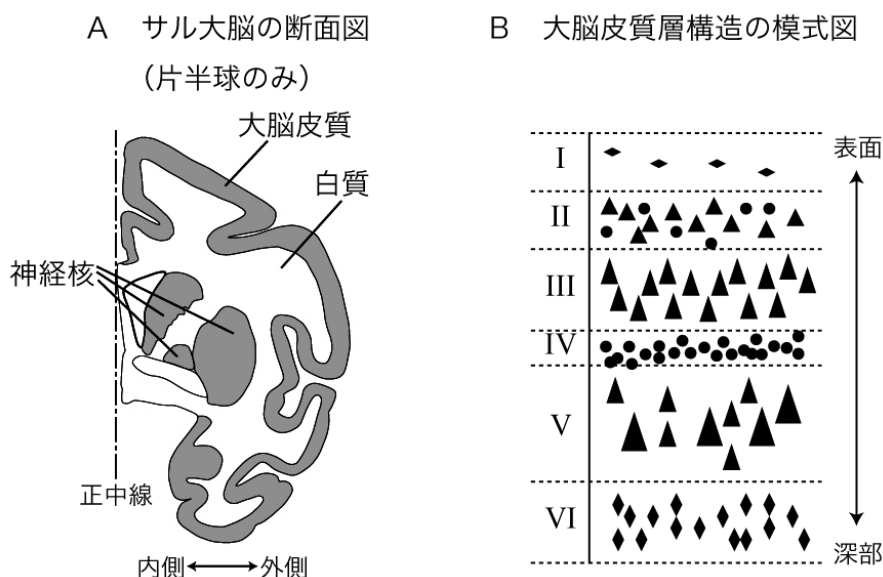
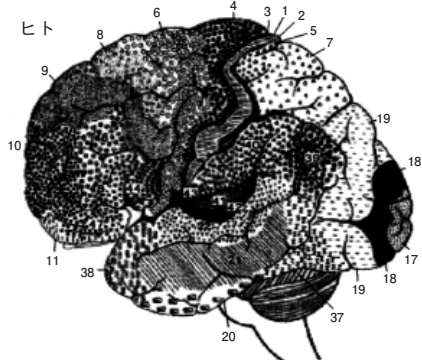
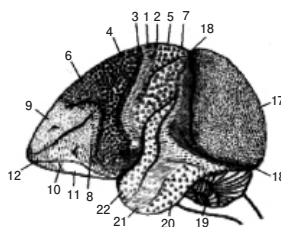


図 2 脳皮質

A ブロードマンの脳地図。数字は皮質領野の番号。



サル



B 前頭葉，頭頂葉，側頭葉，後頭葉の位置関係。

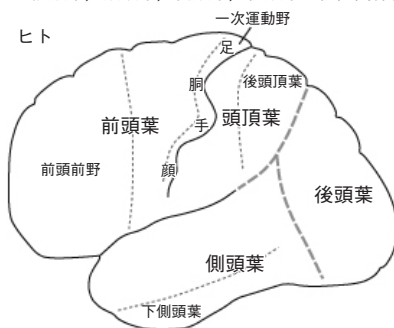


図3 大脳皮質の区分

るのに対し、白質は神経繊維（軸索）の集合である。すなわち、灰白質にある神経細胞は、軸索を白質の中に長くのばして他の領域の神経細胞とつながっているのである。その白質の中に、さらにいくつかの灰白質（神経核）がある。では、大脳皮質の構造をさらに詳しく観察するとどうなっているだろうか。脳の切片を細胞体を染める染色液で染色し、顕微鏡下で観察すると、大脳皮質では異なる大きさ、形の神経細胞が層を成して分布している様子が分かる（図2B）。また、大脳皮質の様々な領域を見比べると、場所によって細胞の並び方が異なっていることが分かる。19世紀の解剖学者ブロードマンは、この細胞の並び方（細胞構築）に着目し、ヒトの大脳皮質を50あまりの部分（領野）に分類した。彼はまたサルの大脳皮質も観察し、ヒトの皮質とほぼ同じ領野がそろっていることを報告している（図3）。後の研究で、細胞構築によって定められた皮質領野が、実は脳の機能単位になっていることがわかってきた。例えば、後頭葉にある17野は「一

次視覚野」と呼ばれ、ここが破壊されると、物が見えなくなる。前頭葉の一番後ろにある4野は、「一次運動野」と呼ばれ、ここが壊れると体の麻痺が生じる。皮質機能についてのさらに詳しい知見が、サルを用いた電気生理学的研究によって得られてきた。その実験方法の概略を、一次運動野を例にとって説明しよう。脳に微小金属電極（先端以外を絶縁体で覆った針のようなもの）を刺入すると、電極先端の近傍にある神経細胞の活動電位を測定することができる。微小な電位変化の波はアンプで増幅され、オシロスコープに表示されるとともに、スピーカーを通して音として流される。神経細胞が活動電位を発すると、その活動パターンによって、「パリパリ」とか「ザーッザーッ」とか、特有の音がスピーカーから聞こえるのである。一次運動野のある領域に電極を刺すと、肘の曲げのばしにに応じて「ザーッ」という音が聞こえ、また別の場所では足の動きに応じて音がする。また、それらの場所を微小電流で刺激すると、対応する身体部位が動く。このようにして、一次運動野には、体の各部位に対応する場所があることがわかった。一次運動野の最も背側^{はいそく} ⁽¹⁾の領域は足に対応し、胴、腕、手と続き、最も腹側^{ふくそく}の領域は顔に対応する。このようなパターンを、身体部位対応地図、あるいはホームンクルス（ラテン語で「小人」の意）と呼ぶ。この対応関係は、ヒトでもサルでも、ネズミでも基本的に同じである。脳の機能をさらに詳細に調べるためには、行動課題を訓練したサルで実験を行う。たとえば、指示された方向（上下左右あるいは斜め）に腕や手首を動かすようサルを訓練し、その課題遂行中の一次運動野の神経活動を調べると、特定の筋肉の収縮をコードする細胞、特定の関節の動きの方向（屈曲か伸展か）をコードする細胞、全体としての動きの方向（右か左か上か下か）をコードする細胞の3種類があることが確認された^[2, 3]。大脳皮質の機能に関する多くの知見は、このようなサルを被験体とした電気生理学的研究によって得られている。脳に微小電極を刺入しての神経活動の測定は、脳外科手術中の患者でも局所麻酔下で行われるが、このような場合は手術の目的を逸脱することは許されないので、神経活動データのほとんどは動物実験から得られている。このほか、脳損傷患者の協力による神経心理学的研究（特定の脳損傷によってどのような機能が障害されるかを調べる研究）や、最近では健常者を被験者とした脳機能

(1) 脳内の相対的な位置を表すのに、背側、腹側、内側、外側、吻側、尾側などの用語を用いる。背側は上、腹側は下、吻側は前、尾側は後ろである。左右半球の真ん中に近いのが内側、遠いのが外側である。また、これらを組み合わせて、背外側、腹内側などということもある。

イメージングの研究の貢献も少なくない。

さて、これら独自の機能を持つ個々の皮質領野は、神経繊維によってほかの皮質領野や皮質下の神経核と結びつき、複雑な回路を形成している。むろん、各領野の内部では膨大な数の様々な種類の神経細胞が局所回路を構成しているのだが、このような局所回路の構成や情報処理過程については、未だにあまり多くのことがわかっておらず、今後の研究が待たれる。筆者を含む多くの研究者は、各皮質領野を一個の機能単位（あるいは素子）と考え、各領野の機能、および領野間の神経連絡について研究している。脳内の神経連絡を調べるには、神経トレーシング法という手法が用いられる。この手法では、ある種の色素やタンパク（神経トレーサーと総称される）をごく小さな注射器を使って脳内のある領域に微量（1～数マイクロリットル）注入する。トレーサーは神経終末から取り込まれ、軸索内を運ばれ、数日から数週間すると細胞体に達する⁽²⁾。脳の切片標本を作成し、トレーサーで染まった細胞体の分布を調べれば、トレーサー注入部位とつながっている脳の部位がわかる。このような実験は、ヒトを被験者として行うことは不可能なので、もっぱらサルなどの動物で研究が行われている。

■感覚情報から運動情報へ——前頭前野による行動決定

さて、大脳皮質の機能は、おおざっぱに言うと、感覚情報の処理とそれに引き続く認知、判断と行動決定、運動の制御と捉えることができる。各皮質領野は、神経繊維のシナプス結合を介して情報をやり取りし、段階的に感覚情報の分析や、判断、運動のプランニングなどを行なっている。感覚の中で最もよく研究されている視覚と運動の中で最もよく研究されている手の運動を例にとり、大脳皮質内の情報の流れを見てみよう。

網膜からの信号は、皮質下の神経核を経て後頭葉の一次視覚野に入る。ここでは視野内の各小領域における線分の有無、傾きなどの情報が抽出される。一次視覚野の細胞は、ある瞬間に視野のどの方向にどのような傾きの線分が見えるかは「知っている」が、それがどのような物体であり、どの距離にあってどちらに動いているかは「知らない」。二次視覚野を経て視覚情報の流れは、後頭頂葉皮質

(2) 神経終末から取り込まれて細胞体へ広がるトレーサーを逆行性トレーサーと言う。逆に、細胞体から取り込まれて神経終末へ広がるものは順行性トレーサーと呼ばれる。

の「背側視覚路」と下側頭葉皮質の「腹側視覚路」に分かれる。背側視覚路では主に物体の位置や運動に関する情報が順次抽出され、腹側視覚路では物体の形状やアイデンティティーに関する情報が抽出される。これらの背側および腹側視覚路からは前頭葉皮質、特に最も吻側に位置する前頭前野に情報が送られ、視覚情報に基づく行動決定がなされる。前頭前野からは、複数の運動関連領域を介して一次運動野に情報が伝えられ、そこから脊髄を介して筋肉に指令が送られ、運動が実行に移される。

前頭前野の機能はこれまで、これら背側、腹側視覚路や情動を司る辺縁系領域からの入力との関連で議論されることが多かった。前頭前野のうち、背外側部は背側視覚路から、腹外側部は腹側視覚路からの入力を強く受ける。内側前頭前野および前頭眼窩野は辺縁系の入力を強く受ける。これらの入力の違いが、前頭前野内部の各領域の機能の違いに反映されているというのである。例えば、前頭前野の重要な機能に「作業記憶」（今から実行する行動のために必要な事柄を比較的短時間覚えている記憶）がある。ウィルソンらは作業記憶課題遂行中のサルの前外側および腹外側前頭前野の神経活動を調べた^[4]。彼らの課題では、サルは、課題条件により、コンピュータ画面上に現れる図形の位置あるいは形のどちらかを記憶しなければならない。画面の図形が一旦消えた後、数秒して画面上にいくつかの図形が現れる。サルが、先ほど見たのと同じ形の図形（あるいは同じ位置にある図形）を選べば、報酬が与えられる。実験の結果、背外側前頭前野の多くの神経細胞は、物の位置を記憶している間に選択的に活動し、腹外側前頭前野では物の形を覚えている間に活動する細胞が多かった。また、他の研究グループは、前頭眼窩野の神経活動を調べてきたが、多くの神経細胞は、課題遂行によって得られる報酬（ジュースや果物など）の種類に選択的な活動を示した^[5, 6]。これらの活動は、報酬を得られる喜びや、報酬に対する期待を表していると解釈される。これらの研究の結果を総合すると、背外側前頭前野は後頭頂葉から物の位置の情報を、腹外側前頭前野は下側頭葉から物の形態の情報を、前頭眼窩野は扁桃核など辺縁系から情動の情報を受け取り、それらの情報に基づいて行動決定をしている。すなわち、前頭前野の機能は、入力によって規定されるという訳である。位置から言っても背外側前頭前野は頭頂葉に、腹外側前頭前野は下側頭葉に、前頭眼窩野は扁桃核など辺縁系領域にそれぞれ近いので、この結論には非常に説得力がある。

しかしながら、この理論では前頭前野からの出力を受けて運動の制御を担う運動関連諸領野や、実際に運動を行う身体部位との関係については完全に無視している。筆者は、前頭前野各領域の機能が、身体部位との関連で規定されている可能性もあると考え、研究を行った。

■前頭葉運動関連領野

さて、筆者自身の研究について述べる前に、前頭葉の運動関連諸領野について簡単に述べる。前述のように、前頭葉の一番後ろには一次運動野（ブロードマンの4野）がある。また、一次運動野内の位置と体の部位の間には非常にはっきりとした対応関係がある（図3）。4野の前方には6野がある。6野は、細胞構築的には単一の領野であるが、機能および神経連絡の面からはさらに補足運動野、前補足運動野、背側運動前野（吻側部と尾側部）、腹側運動前野（吻側部と尾側部）に分けられる（図4A）。これらの領野も、電気刺激すると体の運動が起こるが、一次運動野に比してずっと強い刺激が必要であり、場合によっては、複数の関節を含む複雑な運動が引き起こされる。したがって、これらの領野においてははっきりとした身体部位対応地図を描くことは困難である。6野の尾側部（帯状皮質運動野尾側部、補足運動野、背側および腹側運動前野の尾側部）は一次運動野に直接つながっているが、吻側部は一次運動野との間に連絡はない。反対に、6野吻側部は前頭前野からの直接の入力を受けるが、尾側部は受けない（図4B）。では、

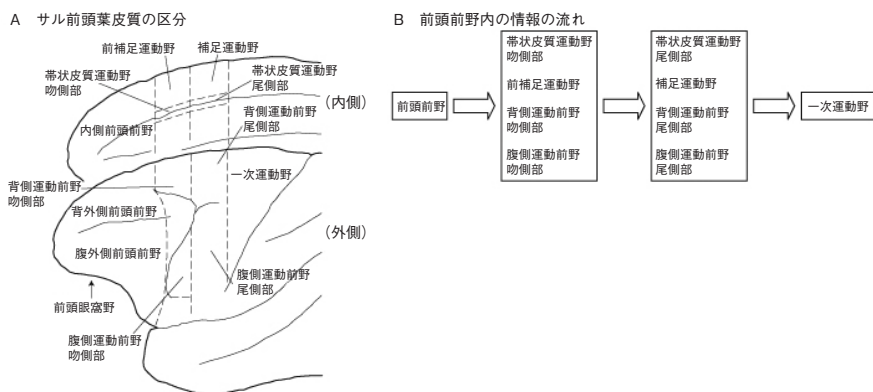


図4 前頭前野各領域の名前と神経連絡

前頭前野の身体部位再現的構成の直接的な証拠は、どうしたら得られるだろうか。前頭前野を電気刺激しても体の運動は起こらない。また、前頭前野と一次運動野の間には、複数の運動関連領野があり、相互に複雑な神経連絡を持っているため、前頭前野内の各領域と個別の身体部位との関係を調べることは非常に困難である。

■前頭前野の身体部位再現的構成

筆者らは、神経細胞に特異的に感染し、シナプスを介して逆行性に（313 ページ脚注2 参照）感染が伝搬する狂犬病ウイルスを越シナプス逆行性神経トレーサーとして用い、マカクザル前頭前野から一次運動野への多シナプス性神経入力のパターンを調べた^[9]。これは、複数のシナプスを介する神経連絡を調べる現在唯一の方法である。一次運動野の身体部位対応地図を電気生理学的に同定し、下肢、上肢、上肢近位部（肘・肩）、上肢遠位部（手首・指）、顔のいずれかの領域にウイルスを注入し、二つのシナプスを越えて逆行性感染が前頭前野に及んだ時点で、脳の薄切切片を作成し、ウイルスでラベルされた神経細胞の前頭前野内での分布を調べた。その結果、前頭前野から一次運動野への多シナプス性神経入力は、身体部位対応的に構成されていることがわかった（図5）。一次運動野の下肢領域にウイルスを注入したケースでは、前頭前野内部のウイルスラベルの多くは内側壁に集まっており、背外側、腹外側前頭前野や前頭眼窩野のラベルは少なかった。上肢近位部領域への注入では背外側前頭前野が、上肢遠位部領域への注入では腹外側前頭前野で、多くのニューロンがラベルされた。顔面領域への注入では、前頭眼窩野に強いラベルが見られた。これらの実験結果は、前頭前野に、運動野と同様の、背内側部から腹側部にかけて下肢、上肢近位部、上肢遠位部、頭部顔面領域が並ぶ身体部位再現地図があることを示す。

以上の結果は何を意味するのであろうか。

■前頭葉は運動制御のために発達した？

脳の中では、機能の似た細胞同士が近くに寄り集まって存在している。一つの領野内にはよく似た機能を持つ細胞が集まっているし、また、隣接した領野同士

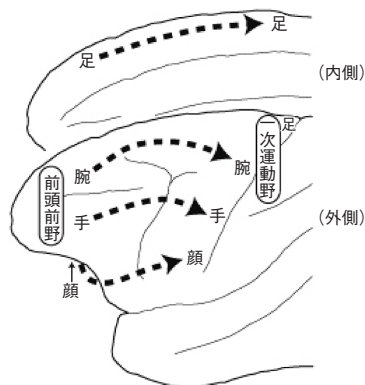


図5 サル前頭前野から一次運動野への身体部位再現的連絡

の機能は強く関連していることが多い。例えば、一次視覚野の周りには視覚関連の領野が集まっているし、一次運動野の吻側がわには運動関連諸領野が並んでいて、尾側がわには一次体性感覚野がある。また、背内側から腹側にかけての体部位再現的構成は、一次運動野と一次体性感覚野でよく一致する。すなわち、一次運動野の手の領域のすぐ隣には、一次体性感覚野の手の領域があるのである。また、運動関連諸領野のうち、より腹側の領域はとくに顔や手の運動との関連が強いことが知られている。このように関連の強い領野同士が隣接して存在することは、情報のやり取りをスムーズに行うために有利であると考えられる。このような観点から見ると、前頭前野と運動野で、よく似た身体部位対応地図があることは非常に自然である。系統発生的に見れば、一次運動野と一次体性感覚野はほ乳類のかなり早い段階で現れ、霊長類に至るまでその身体部位再現的構成はほとんど変化していない。逆立ちしたホムンクルスの姿は、ネズミの脳でもヒトの脳でも基本的には変わらないのである。とすると、後から発達した前頭前野は、一次運動野の身体部位再現地図に合うように配置されたとは考えられないだろうか。では、前頭前野各領域の機能が、側頭連合野、頭頂連合野、辺縁系領域からの入力に関連しているという従来の考え方はどうなるのだろうか？ この点については、各身体部位の機能を考えると説明が可能である。例えば、腕（肘、肩）にとって重要な役割とは何であろうか。それは、目的の物に向かって手を伸ばすことではないだろうか。そのためには、対象物の位置や動きの情報が十分に与えられなければならない。位置と動きの情報なしには、回転寿司の目的の皿を取る

ことはできないのである。また、朝食の食卓で、新聞から目を離さずにコーヒーカップをとるためには、先ほど見たカップの位置情報を記憶から取り出して腕の制御に用いなければならない。このような目的のためには、一次運動野の腕の領域とつながりの深い背外側前頭前野に、後頭頂葉からの物の位置や動きの情報が与えられることが重要である。手（手首、指）の重要な役割というと、物を把持し、操作することだろう。そのためには、対象物の形状の情報が下側頭葉から腹外側前頭前野を介して運動野の手の領域に送られることは、非常に理にかなっている。先ほどの例で言うと、皿やカップを手で上手くつかむには、皿やカップの形がわからなければならない。同様に、辺縁系からの情動の情報が送られる前頭眼窩野からの入力、摂食および表情の表出を行う顔面口腔領域につながっているのもたいへん合理的である。

＊

以上、多少の想像を交えながらの考察であったが、一次運動野（および一次体性感覚野）の身体部位再現的構成が、前頭葉をはじめとする大脳皮質の領野の分布を決める一つの大きな要因であった可能性は十分にあると思われる。体あっての前頭葉。研究者も、書齋で沈黙思考するよりも、手を動かして仕事をするうちに良いアイデアに行き当たることが多いというのは、筆者の個人的な感想である。

- [1] 時実利彦 「脳の話」 (岩波新書)
- [2] Georgopoulos, A.P., Kalaska, J.F., Caminiti, R., Massey, J.T., 1982. On the relations between the direction of two-dimensional arm movements and cell discharge in primate motor cortex. *J Neurosci.* 2, 1527-1537.
- [3] Kakei, S., Hoffman, D.S., Strick, P.L., 1999. Muscle and movement representations in the primary motor cortex. *Science.* 285, 2136-2139.
- [4] Wilson, F.A., Scalaidhe, S.P., Goldman-Rakic, P.S., 1993. Dissociation of object and spatial processing domains in primate prefrontal cortex. *Science.* 260, 1955-1958.
- [5] Tremblay, L., Schultz, W., 1999. Relative reward preference in primate orbitofrontal cortex. *Nature.* 398, 704-708.
- [6] Watanabe, M., 1996. Reward expectancy in primate prefrontal neurons. *Nature.* 382, 629-632.
- [7] Barbas, H., Pandya, D.N., 1987. Architecture and frontal cortical connections of the premotor cortex (area 6) in the rhesus monkey. *J Comp Neurol.* 256, 211-228.
- [8] Tokuno, H., Inase, M., Nambu, A., Akazawa, T., Miyachi, S., Takada, M., 1999. Corticostriatal projections from distal and proximal forelimb representations of the monkey

- primary motor cortex. *Neurosci Lett.* 269, 33-36.
- [9] Miyachi, S., Lu, X., Inoue, S., Iwasaki, T., Koike, S., Nambu, A., Takada, M., 2005. Organization of multisynaptic inputs from prefrontal cortex to primary motor cortex as revealed by retrograde transneuronal transport of rabies virus. *J Neurosci.* 25, 2547-2556.

3 | サルの脳と行動から考えた

われわれが外界の感覚情報の多くを視覚に頼っていることに納得する人は多いだろう。確かに視覚は空間的に有益だ。里山を歩いていて3頭のクマに出くわしたとしよう。「あら、熊さん♡」などと歌っている場合ではない。逃げるのに1秒かかるとする。光は秒速約30万kmなので、クマが遠くにいるうちに見つければ楽に逃げるができる。しかも、3頭が同時に現れたとしても、どれが一番危険そうなのか判断することができる。また、音は秒速約300mなので、3頭が同時に吠えたら聞き分けることはできないかも知れないが、熊の声が聞こえてからでも逃げられるだろう。しかし、クマが囙んでいる圧力を感じてからでは、たとえ首筋と腕と背中の中3箇所に加わっていることが正確にわかっても、もう逃げられない。暗闇では役に立たないが、視覚入力には空間情報が豊富に含まれている。

多くの人は日常的に視覚に頼っている（と思い込んでいる）。視覚像は直感的にわかったような気になる。感覚知覚の研究をしようとしても、感覚知覚のイメージがわからなければ、何をどう調べればいいのかわからない。だから、何を食べても味の違いが分からない人が味覚研究に手を出すことはないだろうし、音楽を道楽にしない人が聴覚研究を専門にすることもないだろう。しかし、絵を観たり写真を撮ったりすることが趣味でなくても、花を見てきれいだと感じなくても、多くの人は円と楕円を区別できるし、黄色と青色の違いが分かる。だから必然的に、感覚知覚研究では、視覚モダリティーが対象になることが多い。

視知覚は直感で分かった気がするため、敢えて知ろうとしないかぎり直感以上に理解されにくい。私自身京都大学霊長類研究所に赴任する前のこと、上司に研究計画を話したところ、「V1なんてもういっぱい論文あるのに今さら何やるんや？もうやることないよ！」と言われた。確かに現在行われている一次視覚野(V1)研究は、非常に多くをヒューベルとウィーゼルの一連の研究に拠っている。