

「脳を創る」

平成10年度採択研究代表者

永雄 総一

(自治医科大学医学部 助教授)

「運動の学習制御における小脳機能の解明」

1. 研究実施の概要

人間や猿を対象にして、滑動性追跡眼運動、サッケード眼球運動、輻輳眼球運動、上肢の運動の学習パラダイムを用いて、学習のダイナミクスを修飾する因子を実験的に明らかにするとともに、そのバックグラウンドとなる神経回路を、系統解剖学的手法や機能的MRIを用いて検索し、キー的役割を演じている脳部位（小脳傍片葉、第VII小葉）を同定した。またその小脳部位に関与する大脳部位を神経生理、薬理学的に推定した。学習のダイナミクスを修飾する複数の因子を考慮した神経ネットワークモデルを推定し、モデルが運動学習の特性をうまく説明できるかを検討した。運動学習に異常が見られる可能性のある代謝型アミノ酸受容体欠損マウスなどの遺伝子操作マウスの眼球反射の適応や、循環反射の条件付けを調べ、小脳のシナプス伝達可塑性「長期抑圧」との機能との関連付けを実験的に検証した。さらに、小脳神経回路形成に関与するタンパク質の同定を試みた。

2. 研究実施内容：

- (1) 永雄ら（自治医大）は、猿の滑動性追跡眼球運動の発現に関する小脳と大脳の役割を、神経生理及び解剖学的方法で検討した。滑動性追跡眼球運動のうち、分時間レベル短期の適応パラダイムによって修飾される成分と、数ヶ月の練習によって修飾される成分に分離し、それぞれに対する大脳と小脳の関与を神経薬理学的に調べたが、前者は小脳傍片葉付近に長期抑圧を阻害する薬物で影響されるのに対して、後者は大脳前頭眼野の神経活動を局所的にブロックすることにより影響を受けた。さらに、この現象を裏付ける神経回路網が大脳前頭葉と小脳傍片葉で形成されているかを系統解剖を用いて山田（東京医大）と共に検討した。永雄ら（自治医大）と糸原（理研脳科学研究センター）らは、長期抑圧の欠損した代謝型グルタミン酸1型（mGluR1）欠損マウスを用いて実験をおこない、眼球反射の適応と長期抑圧の因果関係を示唆する所見を得た。運動学習の記憶の場が小脳皮質であるということを仮説を検証する実験を行い、仮説を支持する結果を得た。
- (2) 藤田（法政大）らは、水平サッケイド眼球運動のゲイン適応がサッケイドの種

類に選択的である以外に、垂直眼位に選択的に干渉されることを見出した。サッケイドの適応には、2次元（振幅・方位）のパラメータ依存性、視覚性や記憶性などのサッケイドの種類依存性、サッケイド開始時眼球位置依存性があり、この3重の依存性を実現する神経機構の推定を行っている。鏡像描写の一般化を課題とする視覚運動学習において、経路色に対応する複数の変換学習が平行して可能であり、認知的切替は、特定の文脈で学習済みの描写運動に限って有効に機能することを示した。

- (3) 板東ら（新潟大）は、衝動性眼球運動に関わる脳領域を、fMRIを用いて検索し、7例の正常被験者全員で小脳虫部 および 小葉が賦活されることを見出した。心理生理的な実験では、立体投影システムを用い、両眼視差のダブルステップパラダイムを用いて誘発される輻輳眼球運動の動的適応の詳細を検討した。その結果、適応的变化が脳幹のダイナミクス生成過程を含む系で行われていることが示唆された。また、中心視差と周辺視差が輻輳運動に与える役割を継続して検討し、周辺視差が輻輳運動初期の開ループ成分の増強効果をもつことを示した。動物実験ではネコ第5次視覚領にムシモールを注入することにより、輻輳運動振幅が減少することを示した。
- (4) 阪口（電気通信大学）は、ステップ型のプリズム変換（プリズム偏位が急激に与えられる条件）とランプ型の変換（偏位が徐々に与えられる条件）において異なるプリズム適応が生じることを説明するための計算モデルを構築した。このモデルは、環境の順モデルを教師あり学習で獲得する内部モデル系と運動成績の向上をめざして強化学習の下で機能する運動指令選択系と文脈決定系から構成されている。そして、内部モデルの学習の進み具合を示す「内部モデルの信頼度」という概念を導入することにより、緩やかな環境変化に追随しつつ、急激な環境変化には文脈切替を行なうという機能を実現した。モデルの振舞いを検証する数値実験を行なったところ、心理実験の結果にほぼ対応する結果が得られた。
- (5) 柳原（豊橋技術科学大）は、小脳の自律神経系の制御について調べた。条件刺激として音刺激、無条件刺激として電気刺激を組み合わせると恐怖条件付けをおこなうと、心拍の除脈が見られた。代謝型グルタミン酸受容体1型（mGluR1）欠損マウスにおいても条件付け除脈は生じたが、除脈の大きさが野生型マウスやmGluR1 rescueマウス（小脳プルキンエ細胞のみにmGluR1が発現しているマウス）と比較して著しく大きかった。mGluR1は条件付け徐脈において条件反応の大きさの調節に関与することが結論された。
- (6) 山口ら（理研脳科学総合研究センター）は、脆弱X症候群関連遺伝子fmr-1ノックアウト動物、およびGキナ - ザの基質であるG-substrate（GS）の遺伝子ノックアウト動物の小脳プルキンエ細胞におけるシナプス長期抑圧（LTD）をスライス

パッチクランプ法で調べ、両者とも正常な長期抑圧が生じる事を明らかにした。また、LTDの基礎的メカニズムであるエンド/エクソサイト - シスの磷酸化による制御機構を、海馬オ - タプスを用いて明らかにした。

- (7) 系原ら（理研脳科学総合研究センター）は、小脳回路の形成機構に關与する分子候補を探索する目的で、シグナルシークエンストラップ法を利用して小脳で発現する膜タンパク質および分泌性タンパク質をコードする遺伝子を解析した。その結果、ネトリン遺伝子群に属する新規の遺伝子ネトリンG1を分離同定した。この遺伝子は脊椎動物に固有であり、古典的ネトリンとは全く異なった機能を有し、脊椎動物の脳を特徴づける神経回路形成およびその機能に役割を果たすと考えられた。

3. 主な研究成果の発表（主な論文発表）

Kitazawa H., Katoh A., Yagi T. and Nagao S. : Dynamic characteristics and adaptability of reflex eye movements of Fyn-deficient mice. *Neurosci. Lett.* 280 : 179-182 (2000)

Katoh A., Kitazawa H., Itohara S. and Nagao S. : Inhibition of nitric oxide synthesis and gene-knockout of neural nitric oxide synthetase impaired adaptation of mouse optokinetic eye movements. *Learning and Memory* 7 : 220-226 (2000)

永雄総一：小脳による眼球運動の適応．*神経研究の進歩* 44 : 748-758(2000)

雨海明博、藤田 昌彦：定常視標に対するサッカードの選択的適応。電子情報通信学会論文誌 D-II, Vol. J83-D-II, No.4, pp. 1187-1191(2000)

藤田昌彦、雨海明博：眼球運動中のアイコニック・メモリの性質(1)。電子情報通信学会技術研究報告(ニューロコンピューティング研究会)NC2000-41(2000年7月)

藤田昌彦、雨海明博：サッカード適応の垂直眼位依存性。電子情報通信学会技術研究報告(ニューロコンピューティング研究会)NC2000-41(2001年2月)

藤田昌彦、雨海明博、菊池絢子、末光正伸、村上健作：視覚運動学習の認知的切替．電子情報通信学会技術研究報告(ニューロコンピューティング研究会)NC2000-121, pp. 141-146(2001年3月)

植栗寛達、中馬俊比古、鈴木淳、雨海明博、藤田昌彦：形状錯視の把持動作への効果に関する検討。電子情報通信学会技術研究報告(ニューロコンピューティング研究会)NC2000-122, pp. 147-153(2001年3月)

萩原越史、八木下哲矢、加藤大三、藤田昌彦：高速逐次提示法による視知覚特性(1)。電子情報通信学会技術研究報告(ニューロコンピューティング研究会)NC2000-123, pp. 155-160(2001年3月)

藤田昌彦：視覚誘導自己回転感覚の下でのサッカードの偏り。電子情報通信学会

- 論文誌 D-II, Vol. J84-D-II, No.3, pp. 590-595(2001)
- 藤田昌彦、雨海明博、皆川双葉、青木美奈：サッカーの選択的適応のデータとモデル。神経回路学会誌 Vol. 8, No.1, pp. 13-25(2001)
- 阪口豊、高野光雄：強化学習と教師あり学習を組み合わせたプリズム適応のモデル。電子情報通信学会技術研究報告(ニューロコンピューティング研究会) NC2000-169(2001)
- Bando T., Hara N., Takagi M., Hasebe H., Takada R. and Toda H. : Vergence eye movement and lens accommodation : cortical processing and neuronal pathway. In O. Franzen, H. Richter and L. Stark (eds.) "Accommodation and vergence mechanisms in the visual system", pp44-50, Birkhaeuser, Basel(2000)
- Takada R., Hara N., Yamamoto K., Toda H., Ando T., Hasebe H., Abe H. and Bando T. : Effects of localized lesions in the lateral suprasylvian cortex on convergence eye movements in cats. Neuroscience Research 36(4) : 275-283 (2000)
- Takagi M., Abe H., Hasegawa S., Usui T., Hasebe H., Miki A. and Zee D. S. : Context-specific adaptation of pursuit initiation in humans. Invest. Ophthalmol., Vis. Sci. 41 : 3763-3769(2000)
- Takagi M., Zee D. S. and Tamargo R. : Effect of lesions of the oculomotor vermis on eye movements in primate : smooth pursuit. J. Neurophysiol., 83 : 2047-2062 (2000)
- Miki A., Nakajima T., Takagi M., Hasebe H., Abe H. and Liu G. T. : Functional magnetic resonance imaging of visual cortex in patient with cerebrovascular insufficiency. Neuro-Ophthalmology 23 : 83-88(2000)
- Hasebe H., Oyamada H., Kinomura S., Kawashima R., Ouchi Y., Nobezawa S., Tsukada H., Yoshikawa E., Ukai K., Takada R., Takagi M., Abe H., Fukuda H. and Bando T. : Human cortical areas activated in relation to vergence eye movements - a PET study. NeuroImage 10(2) : 200-208(1999)
- Ichise T., Kano M., Hashimoto K., Yanagihara D., Nakao K., Shigemoto R., Katsuki M. and Aiba A. : mGluR1 in cerebellar Purkinje cells essential for long-term depression, synapse elimination, and motor coordination. Science 288 : 1832-1835(2000)
- 柳原 大：歩行運動における小脳の役割。神経研究の進歩 44 : 793-800 (2000)
- Nakashiba T., Ikeda T., Nishimura S., Tashiro K., Honjo T., Culotti J. G. and Itohara S. : Netrin-G1 : a novel GPI-linked mammalian netrin that is functionally divergent from classical netrins. J. Neurosci. 20 : 6540-6550(2000)

Fassa, T., Gomi, H., Sun, W., Ikeda, T., Itohara, S. : Identification of Variants and Dual Promoters of Murine Serine/Threonine Kinase KKIAMRE. J. Neurochem. 74 : 1809-1819(2000)

Nakada C., Nozaki M., Yamashita H., Yamaguchi K., Ritchie K., Kusumi A. : Formation of diffusion barrier in the plasma membrane of the initial segments : study on lipid movement at a single-molecular level. Neurosci. Res. Suppl. 24 : S50(2000)

山口和彦 : 中枢シナプスにおける開口放出制御機構 - 海馬培養神経細胞オートプ
スを用いた解析。蛋白質核酸酵素 45 : 442-448(2000)