

「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

小脳による運動学習を特徴付ける実験パラダイムを眼球（滑動性眼球運動、サッカード、輻輳運動）や四肢の運動を用いて作成し、それらを用いて、運動学習の原因が小脳の長期抑圧である実験的根拠を提出するとともに、小脳の中で運動学習とその記憶保持に実際に関与する活性物質の候補を実験的に検索した。また小脳による学習と大脳などの他の脳部位による学習との連関をモデル化するパラダイムを開発するとともに、fMRIや系統解剖を用いて学習の具体的な脳部位を同定する試みをおこなった。

2. 研究実施内容

永雄と北澤は猿の滑動性追跡眼球運動を用いて小脳と大脳の学習の特徴を検討した。まず数ヶ月にわたって一定方向でかつ一定のタイミングで動く視標を追跡する訓練を続けると、通常は視標の動きの開始後100-120ミリ秒で始まる追跡眼球運動の潜時が短縮し、ほぼ視標の動きと同時に追跡眼球運動が始ることを見出した。これは追跡眼球運動の立ち上がりは完全な予想制御で行われることが可能なことを示唆する。また視標の速度を猿が予測できる場合とそうでない場合を比較したところ、追跡眼球運動の初期加速のフェーズに差が見られることがわかった。次にステッパランブ状に動く視標を追跡中に視標の速度に外乱を与えると短期間の試行で追跡眼球運動の速度にも適応が生じるが、完全な予想制御で行われる追跡眼球運動の最初のフェーズには適応は起こらず、むしろ眼球運動が開始してから50ミリ秒以降の眼球運動の速度に選択的に適応が生じた。さらに小脳のシナプス伝達可塑性である長期抑圧を選択的に阻止することが確認されている薬物を傍片葉付近の小脳テント下腔に投与することで追跡眼球運動の速度の適応が阻害することを見出した。このことは猿が視標の動くタイミングを予想して眼をあたかもフライングするがごとく動くように学習するには、傍片葉を含む小脳は関与しないが、視標速度の短期間の変化に対して眼球速度の修正を行うような短期の学習に傍片葉を含む小脳が関与することを見出した。完全な予想制御で行われる追跡眼球運動には小脳よりもむしろ大脳の影響の方が大きいと思われるが、今後実

験的に検討するつもりである。永雄と北澤と理研の加藤は視機性眼球運動の適応の原因が、小脳片葉の長期抑圧であることを、薬理学的方法と神経型一酸化窒素産生酵素（nNOS）欠損マウスを用いた実験により明らかにした。

藤田と青木は、視覚誘導性、記憶誘導性眼球運動、および上肢到達運動の学習制御メカニズムを調べる心理実験を行うための実験装置の構築を引き続き行った。眼球運動系ではサッカードの選択的適応について実験を実施して、選択性に基づく分類を精緻にした。上肢運動系については選択的適応の予備実験を行った。

阪口は、視覚誘導性到達運動のメカニズムに関連して、運動指令計算メカニズムと視覚運動変換の適応メカニズムに関する心理実験をそれぞれ行なった。まず、前者においては、到達運動の遂行中のさまざまな局面で音の高低を判断する課題を同時に行なう二重課題実験を行ない、その結果、音課題の反応時間の平均値や最小値が運動の進行とともに変化することがわかった。このような現象の原因について現在考察を行なっている。一方、後者に関しては、視覚と体性感覚のずれをもたらす「プリズム変換」の実験において、偏位量を連続的に増加させた場合とステップ状に増加させた場合の違いを調べた。その結果、偏位量の増加の仕方がかわらず、被験者が変換の存在に気づくかいないかによって残効量に違いが生じるという結果が得られた。今後、両者の違いについてさらに検討するとともに、これらの違いを説明できる学習モデルを構築する計画である。

板東、高木らは人間を用いて輻輳眼球運動を駆動する視覚入力の特性を検討した。両眼視差にはその絶対的な視角を問題にする絶対視差と、ある距離的基準点を元にして算出される相対視差があるが、基準点を与えると輻輳を起こしやすくなる被検者と逆に起こしにくくなる被検者があることを見出した。前者では基準点の面積を拡大するなどその心理学的刺激量を大きくするとさらに輻輳は大きく誘発され、後者では逆に減弱した。前者の特性を持つ被検者は相対視差を主として用い、後者は絶対視差を主として用いて輻輳運動を起こしているのではないかと考えた。次に、中心視差と周辺視差が輻輳運動に与える役割を検討した。中心視差の接近運動に同期して周辺視差の接近運動を与えると、輻輳の応答速度が速くなる傾向が見られた。また、周辺視差の運動が短時間先行すると輻輳運動の潜時の短縮効果が見られた。さらにfMRIを用いて眼球運動の学習制御と小脳との関連を解明すべく、第一段階として衝動性眼球運動時に活動する脳領域を検討したところ、小脳の後部虫部に活性化が認められた。この領域は衝動性眼球運動や滑動性眼球運動の学習制御に関わることが知られているので、今後学習のパラダイムを用いた実験への発展を検討している。

糸原らは、これまでに瞬目条件反射の獲得に伴ってウサギの小脳深部核で発現が増強される遺伝子としてリン酸化酵素KKIAMREコードする遺伝子を同定して

きた。瞬目条件反射学習の獲得維持と本遺伝子の発現増強との関連を明らかにする一端として、マウスの遺伝子を分離し解析した。その結果、KKIAMREには選択的なスプライシングによって形成される複数のアイソフォームが存在する事、その発現には複数のプロモーターが関与する事を明かした。これらの結果は、本酵素の活性は、転写レベルで複雑に制御されている事を示唆している。さらに本遺伝子の欠損変異マウスを作製した。

山口らは小脳プルキンエ細胞におけるシナプス伝達の長期抑圧の基礎に、アンパ型グルタミン酸受容体のエンド/エキソサイト-シスによる発現制御があることを示し、このメカニズムの時間的、空間的特性を明らかにすることにより、小脳の運動学習機能の特性を調べた。マウス小脳の培養標本およびスライス標本を用い、部分合成ペプチドや抗体等を投与し、長期抑圧の分子機構を解析した。一方、海馬培養神経細胞を用いた予備実験では、蛍光色素FM1-43、FM4-64が独立にシナプス放出サイトに取りこまれることを利用し、サイレントシナプスがcAMP系の活性化により機能的シナプスに変換されることを示した。

柳原は歩行の小脳制御のメカニズムをマウスを用いて検討した。歩行運動や心臓の拍動といった生体が示す周期的運動は、多数の非線形振動子が結合し相互作用することによって生成される。この際、外部環境の変化に伴って常に最適な周期パターンへと自己組織化することが必要であり、小脳による位相制御が行われていると予想される。この仮説を検証するために小脳の障害を有するマウスの歩行解析を行った。個体内の全ての代謝型グルタミン酸受容体1型が欠損するマウス (mGluR1^{-/-}) と、プルキンエ細胞にのみに存在するマウス (mGluR1^{rescue}) において、歩行時の四肢間協調について調べた。mGluR1^{-/-} マウスでは、協調の障害が観察されるが、mGluR1^{rescue} マウスでは、wild typeマウスと同様に四肢間協調に障害は観察されなかった。また、心臓の拍動リズムに対する位相特異的制御をマウスにおいて調べるための条件付け実験パラダイムを開発し、現在小脳の微小破壊による影響を調べている。

山田は永雄らとともに、猿を用いて滑動性追跡眼球運動の神経回路を順行性及び逆行性標識物質を大脳前頭葉に微小注入し系統解剖学的に解析しており、現在データを集積中である。

3. 主な研究成果の発表 (論文発表)

- Nagao S, Kitazawa H. Subdural applications of NO-scavenger or NO-blocker to the cerebellum depress the adaptation of monkey post-saccadic smooth pursuit eye movements. *NeuroReport* 17:131-133, 2000.
- Kitazawa H, Katoh A, Yagi T, Nagao S. Dynamic characteristics and adaptability of reflex eye movements of Fyn-deficient mice. *Neuroscience Letter* 280: 179-182, 2000.

- 藤田昌彦.自己回転感覚下での眼?頭部協調運動の新しい性質 . 日本神経回路学会 第10回全国大会講演論文集, pp.110-111, 1999.
- 藤田昌彦：ローカルフィードバックを含まない脳幹サッカード系のモデル . 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) NC99-54, 1999.
- Yamachika, S. and Sakaguchi, Y.: "Role of visual information during performing ball-juggling",Proc. 1999 IEEE Int.Conf. on SMC", 428-433, 1999.
- 赤司裕一 ,阪口 豊:視覚運動変換におけるステップ型適応とランプ型適応の違い , 電子情報通信学会技術研究報告 , NC99-174, 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 related to ocular convergence - A PETstudy. Neuroimage 10: 200-208, 1999.
- Okamoto K., Ito J., Ogawa R., Fususawa T., Sakai K., Tokiguchi S. and Takagi M.: Bilateral optic neuritis in a child diagnosed with Gd-enhanced MR imaging using Fat-suppression technique. European Radiology 9: 731-733, 1999.
- Osanai, M., Takada, M., Fujiwara, T., Akagawa, K., Yamaguchi, K. Analysis of the regulatory mechanisms of synaptic exocytosis using an autapse of cultured rat hippocampal neuron. In: "Neuronal development" Eds.: Uyemura, K., Kawamura, K., Yazaki, T. pp.481-485. Springer, Tokyo, Berlin , 1999.
- Watanabe, T., Fujiwara, T., Komazaki, S., Yamaguchi, K., Tajima, O., Akagawa, K. HPC-1/syntaxin 1A suppress exocytosis of PC12 cells. J. Biochemistry 125: 685-689, 1999.
- Kogure, M., Tajima, O., Yamaguchi, K. Suppressive effects of serotonin on autaptic transmission in cultured rat hippocampal neuron. Eds.: Kuba, K., Higashida, H., Brown, D.A., Yoshioka, T. pp.266-267. Springer, Tokyo, Berlin, 2000.
- Ito, S., Yuasa, H., Luo, Z-W., Ito, M. and Yanagihara, D., Adaptive locomotion to periodic perturbation. Adaptation mechanism with coupling of oscillator and link dynamics. Artificial Life and Robotics 3: 97-101, 1999.
- 伊藤 聡、湯浅秀男、羅 志偉、伊藤正美、柳原 大、環境の変化に適応する四足歩行ロボットシステム、日本ロボット学会誌17:595-603, 1999.
- 柳原 大、伊藤 聡、歩行運動の適応制御と小脳、生物物理223: 165-171,1999.
- 柳原 大 歩行運動の適応制御：小脳シナプス可塑性から、計算論、ロボットへ バイオメカニクス研究 3:201-210, 1999.