

機関番号：12102

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20500353

研究課題名（和文） 随意運動学習の教師として働く誤差信号の伝達経路とその脳内表現様式の解明

研究課題名（英文） Instructive signals for learning in voluntary movement - their transmission pathway and representation in the brain

研究代表者

岩本 義輝 (IWAMOTO YOSHIKI)

筑波大学・大学院人間総合科学研究科・准教授

研究者番号：50184908

研究成果の概要（和文）： エラーをもとに学ぶという学習過程を調べるため、眼球運動学習であるサッケード適応を取り上げた。サッケードと脳内電気刺激の組合せを反復すると著明な適応が誘発されることが明らかにされた。また、中脳上丘が運動学習の教示信号の出力源であることが示唆された。本研究は運動学習をガイドする脳内教示信号を人工的に生成しうることを示したもので、リハビリテーションへの新たなアプローチの開発につながる可能性を有する。

研究成果の概要（英文）： We learn from mistakes. Saccade adaptation, a simple form of learning in eye movement, provides a unique opportunity to investigate the neural mechanism of learning. Here we report that repetitive pairing of saccades with electrical stimulation of the brain produced robust adaptation and that the midbrain superior colliculus may be a source of neural signals that guide learning. This project has shown that instructive signals for motor learning can be artificially created, thus paving a way to developing a new approach to rehabilitation.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
20年度	1,900,000	570,000	2,470,000
21年度	1,200,000	360,000	1,560,000
22年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：神経生理学

科研費の分科・細目：神経科学・神経筋肉生理学

キーワード：運動学習、可塑性、上丘、サル、誤差情報

1. 研究開始当初の背景

(1) 目標に手を伸ばす、視線を移すなど、我々が日常行う運動の正確さは、運動学習メカニズムに支えられている。運動学習を引き起こす鍵となるのが、教師としての誤差信号である。しかし、随意運動の学習機構を理解する

上で不可欠な、誤差信号に関する知見は乏しいのが現状である。小脳 Purkinje 細胞の複雑スパイク活動が、上肢到達運動における視覚誤差情報を担うことが示されている (Kitazawa ら Nature 1998)。最近、サル小脳の複雑スパイク活動が、サッケード適応中

の視覚誤差の方向を符号化することが示され、下オリブ核を介する誤差信号の伝達が示唆された (Soetedjo ら *J. Neurosci.* 2006)。しかし、複雑スパイク活動は適応中の視覚誤差を表現しないとの報告もあり (Catz ら *Curr. Biol.* 2005)、サッケード適応における登上線維信号の役割に関してはコンセンサスが得られていない。また、大脳皮質 MT 野の電気刺激で追跡眼球運動の適応が誘発されたとの報告 (Carey ら *Nat. Neurosci.* 2005) があるが、刺激で運動が惹起されており刺激と学習の関係は明確でない。また数理モデルの立場から、学習をガイドする信号 (学習信号あるいは教示信号) の起源を運動指令そのものに求める考えが提案されている (Fujita *Neurosci. Res.* 2005)。しかしながら、随意運動学習に関与する誤差信号の起源・経路を明らかにした研究は国内外に見当たらない。

(2) 小脳の可塑性とサッケード教示信号

小脳プルキンエ細胞には平行線維と登上線維の二通りの信号入力があり、登上線維信号の入力タイミングに依存して平行線維プルキンエ細胞間のシナプスの伝達効率が増加することが知られている。一方前庭動眼反射の適応の研究により、登上線維信号は運動の誤差をコードしており、誤差信号入力によって引き起こされる平行線維プルキンエ細胞シナプスの可塑的変化が運動学習の基盤となる、というスキームが提唱されている。サッケード適応においても、運動直後の視覚誤差情報が適応に必須であること、虫部皮質が適応の主たる可塑性の座であることから、視覚誤差情報をもとに虫部皮質に可塑性をもたらす信号が生成され、登上線維系によって同部位に到達する可能性が考えられる。実際、虫部皮質プルキンエ細胞の複雑スパイク (登上線維入力によって引き起こされる複合スパイク発射) による視覚誤差表現を詳細に調べた Soetedjo らの最近の研究により、視覚誤差由来の信号が登上線維系を介して虫部皮質に入力していることが示された。この登上線維入力によってシナプス可塑性が惹起される結果、サッケード適応が成立すると考えられる。視覚誤差から生成され虫部皮質に可塑性をもたらす信号を、ここでは“学習信号”と呼ぶことにする。

サッケード学習信号はどのような経路を通過して虫部皮質に至るのだろうか。小脳プルキンエ細胞に複雑スパイクをもたらす登上線維系は下オリブ核が起始核であることが知られており、サッケード学習信号も下オリブ核 (中でも虫部皮質に投射する内側副オリブ核) を経由する可能性が高い。そうだとすると、下オリブ核より上流の経路はどうなっているのだろうか。1970年代後半の解剖学的研究により、内側副オリブ核は上

丘中間層の細胞から投射を受けていることが明らかにされていたが、この伝導路の機能的意義は長く不明であった。

(3) 研究代表者は、これまでサッケード適応中のサル小脳室頂核から神経活動を連続記録し適応に小脳が関与することを単一ニューロンレベルで明らかにした (*Neurosci. Res.* 2003)。また、室頂核活動の適応に伴う変化が網様体の抑制性バーストニューロンにより運動ニューロンに伝達されることを示し、小脳出力の変化が運動振幅の変化をもたらす道筋を確定した (*J. Neurophysiol.* 2008)。

2. 研究の目的

(1) これらの成果を踏まえ、運動学習の教師としての誤差信号の起源とその伝達経路の解明に取り組むことを計画した。この目標達成の前提条件として、運動を遂行・制御する神経回路の構成・動作様式がよく理解され、主要な学習部位 (可塑性の場) が同定されていることが望ましい。サッケード系は両条件をほぼ満たす。さらに適応をガイドする視覚誤差についても多くの知見があり、誤差信号経路を調べる上で最適の系と考えた。また、方法論として、電気刺激で運動学習を誘発できないかと考えた。

(2) 本研究では誤差信号の起源として上丘に焦点を当てる。上丘の様々な部位の刺激で誘発される適応の性質を明らかにする。また、ニューロン活動記録を併用し、刺激部位の *movement field* と誘発される運動終点シフトの関係を調べ、誤差の2次元マップを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 研究期間の前半では、サッケード課題および適応課題を遂行中のサル上丘に、電気生理学的手法を適用する。ある方向のサッケード終了から約 80ms 後に上丘中間層の微小電流刺激を加える。このサッケードと電気刺激のペアリングを数百回以上のサッケードに亘って繰り返す。上丘における視覚誤差の2次元マップを明らかにするため、神経活動記録を併用し、刺激部位の *movement field* と誘発される適応 (運動ベクトル終点の変化) の関係を詳細に調べる。運動ベクトルの変化を2次元ベクトルとして定量化し、その方向と大きさを求める。

(2) 研究期間の後半では、上丘電気刺激で誘発される適応中のサッケードの動的特性の変化を調べる。

(3) さらに、異なる方向のエラーによって誘発される適応の空間的特性を明らかにする。

4. 研究成果

(1) 上丘電気刺激による適応の誘発
上丘-オリブ路がサッケード学習信号

を運ぶ伝導路であるとの仮説を立て、運動と上丘電気刺激の組み合わせによる適応誘発実験を行い、上丘が学習信号の脳幹起源であることを明らかにした。図1は筆者らが行った実験のロジックを示した図である。

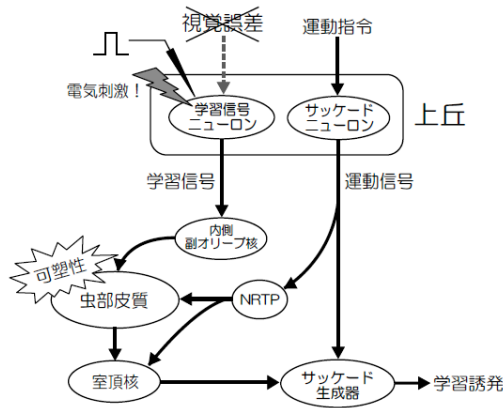


図1

上丘中間層には内側副オリーブ核に投射する学習信号ニューロンが存在し、このニューロンはサッケード直後の視覚誤差情報の入力により活動すると想定する。いまサッケード中にターゲットを消し運動直後の視覚情報を遮断すると、サッケードがいくら不正確であったとしても、学習信号ニューロンが活動しないため適応が起こることはない。しかし運動直後に上丘に電気刺激を与えて学習信号ニューロンを強制的に活動させれば、人工的に惹起された学習信号が虫部皮質に送られ、視覚誤差が与えられていないにもかかわらずサッケード適応が誘発されることが予想される。

実験ではスクリーン上の目標を追視するように訓練したアカゲザルを用い、左右10°にステップする目標に対してサッケードを行わせた。過去の研究により、サッケード終了後の200ミリ秒の間に視覚誤差を与えることで最も効率よく適応が誘発できることが示されている。そこで本実験ではサッケード終了直後（運動終了から60ミリ秒後）に上丘中間層に電気刺激を与えた。運動信号を出力するニューロン群の活性化を最小限に抑えるため、電気刺激はサッケード運動そのものを誘発しない条件で行った。そしてサッケード直後の視覚情報を遮断するため、サッケードと同時に目標を消灯した。

図2は左向きサッケードと右上丘刺激を組み合わせた実験の結果である。試行（＝運動＋刺激）回数が進むにつれて、左向きサッケードの終点が徐々にシフトしていることが分かる（上段）。刺激前後での終点の2次元分布を比較すると、刺激を組み合わせた左サッケードでは（刺激前と同様に左10度の

目標を呈示しているにも関わらず）終点が大きく左上にシフトしていた。（下段）。同様の実験を複数回実施した結果、終点シフトは常に刺激と組み合わせたサッケードのみに起

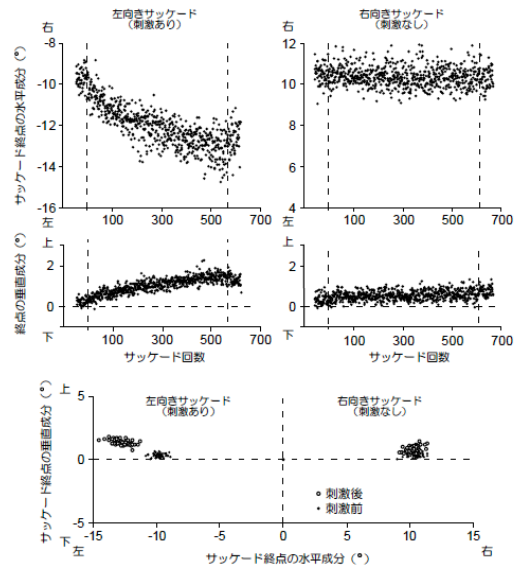


図2

こり、刺激と組み合わせないサッケードの終点は変化しないことが確かめられた。サッケード終点の変化は電気刺激を止めた後も残存しており、サッケード指令生成の神経回路に可塑的変化が生じていることが示された。この結果は、電気刺激により上丘に学習信号が生成されることでサッケード適応が誘発されたことを示しており、サッケード学習信号の脳幹起始核が上丘であることが強く示唆される。

(2) 上丘における学習信号の場所符号化

視覚誤差によるサッケード適応では、終点シフトの方向は視覚誤差の方向に一致する。では上丘刺激による適応では、終点シフトの方向はどのように決められるのだろうか。刺激による終点シフトの方向について詳細に調べた結果、サッケードの水平終点は常に刺激の反対側に向かってシフトするが、垂直成分については一側上丘内でも刺激する部位によってシフトの方向が異なることが明らかになった。上丘にはサッケードの motor map が存在する。刺激による終点シフトの方向（図3縦軸）を刺激部位がコードするサッケードの運動方向（optimal vector、図3横軸）と比較した結果、両者は有意に相関していることが明らかになった。この結果は、上丘にはサッケード適応における学習の内容、すなわち“運動終点がシフトすべき方向”を示した地図が存在し、上丘が適応における教師の役割を担っていることを示唆している。

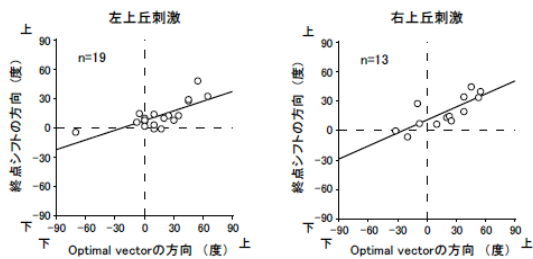


図 3

上丘でコードされるサッケード運動の方向と“運動終点がシフトすべき方向”は相関関係にはあるものの同一とはなっていない。上丘における学習地図の実態や上丘運動地図との関係については更なる研究が必要である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

- ① Iwamoto, Y. and Kaku, Y. Saccade adaptation as a model of learning in voluntary movements. *Exp. Brain Res.* 204: 145-162, 2010.
- ② Kaku, Y., Yoshida, K. and Iwamoto, Y. Learning signals from the superior colliculus for adaptation of saccadic eye movements in the monkey. *J. Neurosci.* 29: 5266-5275, 2009.
- ③ Iwamoto, Y., Kaneko, H., Yoshida, K. and Shimazu, H. Role of glycinergic inhibition in shaping activity of saccadic burst neurons *J. Neurophysiol.* 101: 3063-3074, 2009.
- ④ Kojima, Y., Iwamoto, Y., Robinson, F. R., Noto, C. T. and Yoshida, K. Premotor inhibitory neurons carry signals related to saccade adaptation in the monkey. *J. Neurophysiol.* 99: 220-230, 2008.

[学会発表] (計 7 件)

- ① Haneda Y, Miura M, Yoshida K, Iwamoto Y Effect of learning history on the course of saccade adaptation in the monkey. 33rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (Neuro 2010), P3-h08, 2010.

- ② Ide M, Kaku Y, Yoshida K, Iwamoto Y Spatial characteristics of saccade adaptation in the monkey. 33rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (Neuro 2010), P3-h09, 2010.

- ③ Tano T, Sasaki S, Iwamoto Y, Yoshida K The Muller-Lyer illusion: misevaluation of length or location? 33rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (Neuro 2010), P3-h10, 2010.

- ④ Kaku Y, Yoshida K, Iwamoto Y Changes in saccade metrics associated with adaptation elicited by electrical stimulation of the superior colliculus. 32nd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, P2-g23, 2009.

- ⑤ Kaku Y, Iwamoto Y, Yoshida K Superior colliculus can play a teacher's role in saccade adaptation. Soc Neurosci Abstr 167.2, 2008, Washington DC, USA

- ⑥ Iwamoto Y, Kaku Y, Yoshida K Driving signals for saccade adaptation from the superior colliculus. Neural Mechanisms of Oculomotor and Vestibular Function (symposium). Oct. 6, 2008 Medford, USA

- ⑦ Kaku Y, Iwamoto Y, Yoshida K Signals from the superior colliculus act as a teacher for saccade adaptation. JNSS Symposium Voluntary Movement Control and the Cerebellum. 2008

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩本 義輝 (IWAMOTO YOSHIKI)
筑波大学・大学院人間総合科学研究科・准教授
研究者番号：50184908

(2) 研究分担者

()
研究者番号：

(3) 連携研究者

()
研究者番号：

(4) 研究協力者

角 友起 (KAKU YUKI)
植草学園大学 保健医療学部・助教
研究者番号：50551363