

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：82636

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06448

研究課題名（和文）運動学習における小脳核の機能の解明

研究課題名（英文）Function of cerebellar nucleus in motor learning

研究代表者

井上 雅仁（Masato, Inoue）

国立研究開発法人情報通信研究機構・未来ICT研究所脳情報通信融合研究センター・主任研究員

研究者番号：10423047

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：訓練したサル急死により記録をとることが出来なくなっていたが、他のサルを訓練することにより2024年3月に記録を開始できるようになった。ただ期間が短く解析に十分なデータを得ることが出来なかったが、小脳核のニューロンが誤差情報をコードしていることを示唆する結果が得られつつある。本研究は、分担研究者である大阪大学大学院生命機能研究科 北澤茂教授との連携のもとで実施された。また、本研究の動物実験は日本学術会議が定める「動物実験の適正な実施に関する基本指針」に従って行われた。また本研究は、大阪大学大学院生命機能研究科動物実験倫理審査委員会の承認を受けて行われた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究により、運動の誤差情報処理への小脳核のLTDの関与を明らかにすることができ、大脳皮質のLTPと小脳核のLTDの運動学習へ役割の違いを明らかにすることが出来ると考えられる。この研究により、大脳皮質と小脳核への効果的な刺激方法を開発する事により、効果的なりハビリテーション法や運動の訓練方法の確立に寄与できると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Due to the sudden death of the trained monkeys, recording was no longer possible, but by training another monkey, recording could begin in March 2024. Although the period was too short to obtain sufficient data for analysis, results are now being obtained that suggest that neurons in the cerebellar nuclei encode error information.

This study was conducted in collaboration with a co-researcher, Professor Shigeru Kitazawa of the Graduate School of Frontier Biosciences, Osaka University. Animal experiments in this study were conducted in accordance with the "Basic Guidelines for the Proper Conduct of Animal Experiments" established by the Science Council of Japan. This study was conducted with the approval of the Ethical Review Committee for Animal Experiments of the Graduate School of Frontier Biosciences, Osaka University.

研究分野：神経生理学

キーワード：運動学習 サル リーチング ニューロン活動 小脳

1. 研究開始当初の背景

運動学習、例えば前庭動眼反射の利得の適応、瞬目反射条件付けに小脳が不可欠であることはよく知られている (Ito 2001)。小脳のプルキンエ細胞に接続する小脳核と下オリーブ核を含む神経回路がこの運動学習に関与していると考えられている。この回路 (図1) の入力出力関係は、登上線維が伝える誤差信号により影響を受けていると考えられている。登上線維信号によるプルキンエ細胞の複雑スパイクが単純スパイクと同時に起こると長期抑圧 (LTD) が生じて、プルキンエ細胞による小脳核の抑制が減少し、小脳核からの出力が上昇する。このように、プルキンエ細胞への登上線維入力による誤差信号が運動学習に重要な役割を果たしていると考えられている。腕の到達運動ではプルキンエ細胞の複雑スパイク (登上線維入力) が、腕の到達運動の終点の相対的な誤差をコードしていることが報告されている (Kitazawa et al. 1998)。この誤差信号は解剖学的な知見から運動野から小細胞性赤核、下オリーブ核を介して登上線維信号となっていると考えられる。

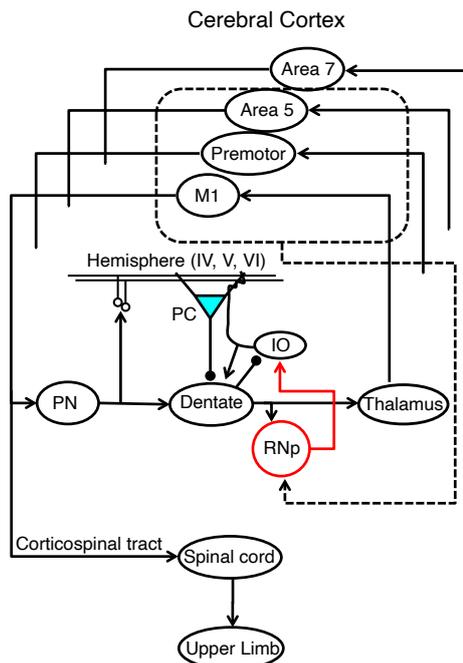


図1 運動学習に関与する神経回路

2010年ごろより、研究代表者は、プリズムを用いて視野をずらすことにより、誤差を視覚性誤差 (標的の位置と運動の終点の視覚情報の差分) と運動性誤差 (標的の位置と意図した運動の終点の差分) を分離することを可能にし (図2)、一次運動野・運動前野には到達運動の終了時に視覚性誤差情報をコードしているニューロン活動が存在すること (図3)、運動の視覚性誤差情報をコードしているニューロンの記録部位を運動終了後に電気刺激すると、運動の誤差が徐々に増加すること (Inoue et al. 2016) を明らかにしている。すなわち、前の試行の視覚性誤差情報に基づいて、次の試行ではどの方向に運動を変化させなければならないかという情報を保持することにより、次の試行を変化させるのに重要な役割を果たしていると考えられる。同様の結果は頭頂葉の5野 (Inoue & Kitazawa 2018)、小脳の登上線維の入力源である小細胞性

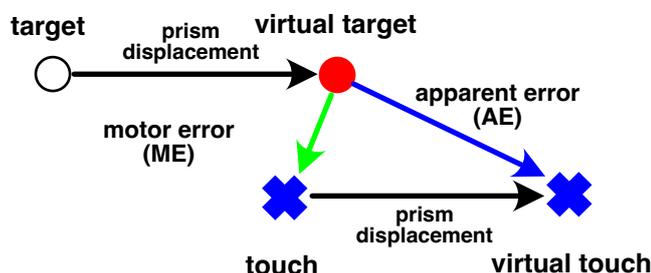


図2 視覚性誤差と運動性誤差を示す図

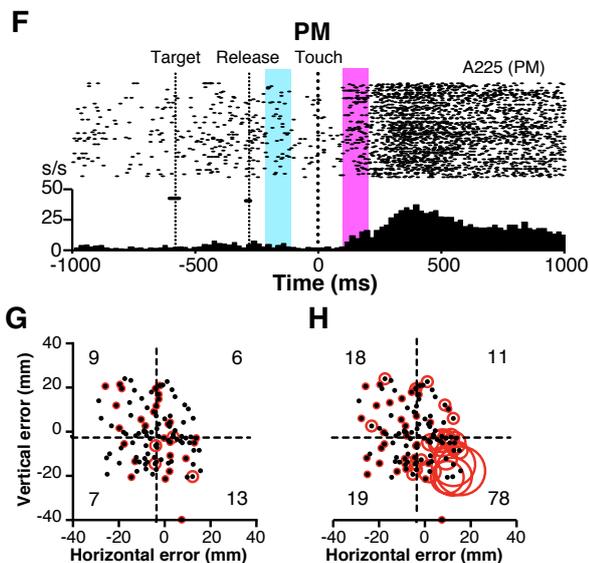


図3 視覚性誤差をコードしている運動前野のニューロン活動

赤核 (Inoue & Kitazawa 2019) から得られている。

しかしながら、Kitazawa ら (1998) の研究では視覚性誤差と運動性誤差の分離が出来ていないので、登上線維信号が視覚性誤差の情報処理にかかわっているのかは不明である。また、小脳のニューロンが運動開始前に直前の運動の誤差情報をコードしているかも明らかにされていない。そこで、次の2つの仮説が考えられる、

1. 運動野に入力した誤差情報が登上線維信号となり、プルキンエ細胞で LTD により単純スパイクの発火頻度の持続的な低下を引き起こし、歯状核そして運動野の持続的な発火頻度の上昇が生じる。
2. 登上線維信号がプルキンエ細胞の単純スパイクの発火頻度を一過性に減少させ、歯状核の発火頻度を一過性に増加させ、運動野で LTP を誘発させ、発火頻度を上昇させる。

仮説 1 が正しければ、小脳歯状核のニューロンは運動終了直後から持続的に誤差情報をコードすると考えられる。一方、仮説 2 が正しければ、小脳歯状核のニューロンは運動直後に一過性に誤差情報をコードすると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、これらの2つの仮説を検証するため、リーチング運動遂行時のサルのニューロン活動を、プルキンエ細胞の出力先である小脳歯状核から記録し、運動の視覚性誤差の情報の時空間的特性(持続的か一過性か)を解析する。また微小電気刺激による行動変化を調べることにより、記録されたニューロンが運動の誤差情報の処理に実際に関与しているかを明らかにする。これらの解析により、持続的な誤差情報への変換への小脳歯状核の役割を明らかにすることにより、運動学習の脳内メカニズムを解明する。

3. 研究の方法

ニホンザルに頭部固定装置を装着し、視覚誘導性リーチング課題 (図 4) を訓練する。視覚誘導性リーチング課題では、サルがモンキーチェアに座り頭部が固定された状態で行う。サルは右目の前の円形の筒を通して前方のモニター画面を見ることが出来る。左目からモニターを見ることは出来ない。筒の中

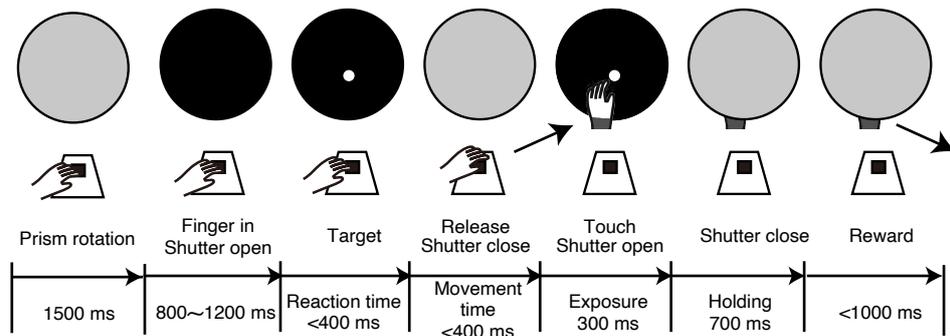


図 4 視覚誘導性リーチング課題

には液晶シャッターと2枚のウェッジプリズムが設置されている。2枚のウェッジプリズムを回転させることにより、サルの視野を自由にずらすことが出来る。

手元のホールドレバーを押し続けると、モニター上に標的刺激が提示される。標的刺激は、モニター上のランダムな位置に提示される。標的刺激が提示されたら、サルはホールドレバーから400ミリ秒以内に手を離し、400ミリ秒以内にモニター上の標的刺激に腕のリーチング運動を行わなければならない。サルはモニター画面に触れたら、その位置で1秒間保持すると報酬が与えられる。サルが触れた位置は、モニター画面上のタッチセンサーにより同定される。試行間隔、およびリーチング運動実行時には、液晶シャッターによりモニター画面、及びサル自身の手を見ることは出来ない。

課題遂行時の単一ニューロン活動を小脳核から記録を行い、運動の誤差情報をコードしている神経細胞が存在するかどうか、そしてその時空間的特性を解析することにより誤差情報の流れを明らかにする。特に、運動終了直後に誤差情報をコードするかどうかを解析する。また運動の誤差情報をコードするニューロンが記録されたならば、その部位に微小電気刺激を運動終了時に行う。運動の誤差が増加するならば、その領域が誤差情報の処理に関与すると考えられる。これらの解析により、運動の誤差の情報がどのように処理されるかを明らかにする。

4. 研究成果

以前に導入した3頭のニホンザルと本課題の予算で導入した3頭のニホンザルに視覚誘導性リーチング課題を訓練し、訓練終了後、小脳核の細胞活動記録用のシリンダーを取り付ける手術を行い、小脳核のニューロン活動の記録および刺激実験を開始する予定であった。しかしながら、このうち2頭のサルが記録直前の2021年11月、2022年12月に急死したこと、残りの2頭が訓練開始直後に死亡し、残りの1頭は2024年3月に記録を開始できるようになった。(残り1頭2024年8月購入、現在訓練中)ただ残りの期間が短く解析に十分なデータを得ることが出来なかった。とわいえ、小脳核のニューロンが誤差情報をコードしていることを示唆する結果が得られつつある。これらの結果は、大脳皮質-赤核-小脳皮質-小脳核の経路が運動誤差の修正に関与していることを示唆している。

本研究は、分担研究者である大阪大学大学院生命機能研究科 北澤茂教授との連携のもとで実施された。また、本研究の動物実験は日本学術会議が定める「動物実験の適正な実施に関する基本指針」に従って行われた。また本研究は、大阪大学大学院生命機能研究科動物実験倫理審査委員会の承認を受けて行われた。

<引用文献>

- ① Ito M. Cerebellar long-term depression: characterization, signal transduction, and functional role. *Physiol. Rev.* 81: 1143-1195, 2001.
- ② Kitazawa S, Kimura T, Yin, P -B. Cerebellar complex spikes encode both destinations and errors in arm movements. *Nature* 392: 494-497, 1998.
- ③ Inoue M, Uchimura M, Kitazawa S. Error signals in motor cortices drive adaptation in reaching. *Neuron* 90: 1114-1126, 2016.
- ④ Inoue M, Kitazawa S. Motor error in parietal area 5 and target error in area 7 drive distinctive adaptation in reaching. *Current Biology* 28: 2250-2262, 2018.
- ⑤ Inoue M, Kitazawa S. “Error signals in the red nucleus drive adaptation in reaching” 第9回アジア・オセアニア生理学連合大会 2019年3月28-30日、神戸

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Inoue M and Kitazawa S.
2. 発表標題 Distinct functions of the parvocellular and magnocellular divisions of red nucleus in compensating for the error in reaching.
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Inoue M and Kitazawa S.
2. 発表標題 The motor and parietal cortices contribute to the online modification of the forthcoming reaching movement based on the memory of the error in the previous trial
3. 学会等名 第100回日本生理学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 井上雅仁、北澤茂
2. 発表標題 小細胞性赤核はリーチング運動における誤差の適応に関与する
3. 学会等名 第115回近畿生理学談話会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	北澤 茂 (Kitazawa Shigeru) (00251231)	大阪大学・大学院生命機能研究科・教授 (14401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------