

令和元年6月21日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K01490

研究課題名(和文) 運動学習の脳内メカニズムの解明

研究課題名(英文) Elucidation of the brain mechanism of motor learning

研究代表者

井上 雅仁 (Inoue, Masato)

大阪大学・国際医工情報センター・特任准教授(常勤)

研究者番号：10423047

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：赤核の誤差信号が運動の適応に実際に関与しているのかを明らかにする目的でリーチング運動を行っているサル(赤核)からニューロン活動を記録した。赤核のニューロンは運動の開始前には運動の標的位置の情報を、運動終了後には運動の終点誤差の情報をコードしていた。この結果は、プルキンエ細胞の複雑スパイクの結果と類似していた。運動の終点誤差の情報をコードしているニューロンが記録された部位に運動終了後に電気刺激を与えると、ニューロンの誤差情報の最適方向の反対側に試行ごとに徐々に終点誤差が増加した。これらの結果は、赤核が運動終了後に終点誤差の情報を伝達し、次の試行の誤差の減少に寄与していることを示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、小細胞性赤核が運動の誤差情報の処理に関与していることを明らかにしている。本研究および過去の研究から運動の誤差情報の処理には大脳皮質運動関連領域(小細胞性赤核-下オリーブ核-小脳皮質登上線維)の経路が重要な役割を果たしていることが明らかになった。このことは、これまで推定されていた運動の誤差情報処理に小脳のLTDが関与していることを実証することができた。この研究の成果により、大脳皮質と小脳への効果的な刺激方法を開発する事が可能になり、効果的なりハビリテーション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)：I aimed at testing whether the error signals in the red nucleus (RN) are causally related to adaptation in reaching. We examined neuronal activities of RN while two monkeys made rapid reaching movements toward a visual target. Approximately half of the RN neurons encoded information on target positions before the onset of movement and/or visual errors after the end of movement. These results were similar to those of complex spikes of Purkinje cells. We then delivered electrical microstimulation after the touch by using the same electrode. Repetitive pairing of reaching movements with microstimulation produced a gradual and significant increase of the endpoint error opposite to the preferred direction of visual errors. These results suggest that the RN provide error signals that drive trial-by-trial adaptation in reaching movement.

研究分野：神経生理学

キーワード：運動学習 リーチング サル 赤核

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

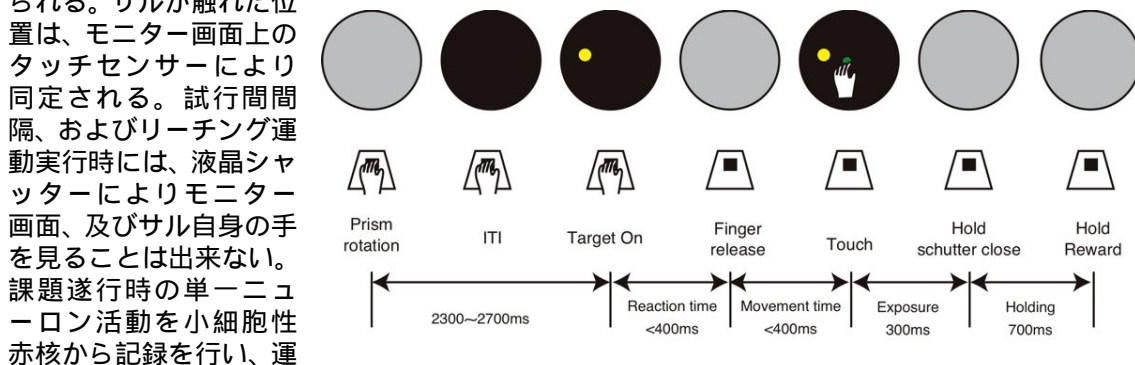
運動学習、例えば前庭動眼反射の利得の適応、瞬目反射条件付けに小脳が不可欠であることはよく知られている (Ito 2001)。小脳のプルキンエ細胞に接続する小脳核と下オリーブ核を含む神経回路がこの運動学習に関与していると考えられている。この回路の入力出力関係は、登上線維が伝える誤差信号により影響を受けていると考えられている。登上線維信号によるプルキンエ細胞の複雑スパイクが単純スパイクと同時に起こると長期抑圧(LTD)が生じて、プルキンエ細胞による小脳核の抑制が減少し、小脳核からの出力が上昇する。このように、プルキンエ細胞への登上線維入力による誤差信号が運動学習に重要な役割を果たしていると考えられている。腕のリーチング運動ではプルキンエ細胞の複雑スパイクが、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)。また、大脳皮質においては運動野 (1次運動野・運動前野)、頭頂連合野がリーチング運動の誤差情報をコードしていることが報告されている (Inoue et al. 2016, Inoue and Kitazawa 2018)。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。

2. 研究の目的

本研究では、こ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、登上信号入力の信号源である赤核から記録し、運動の視覚性誤差の情報の時空間的特性 (運動の終了直後、運動の開始前) 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、誤差情報の赤核-下オリーブ核-登上線維の役割を明らかにすることができ、運動学習の脳内メカニズムを解明できる。

3. 研究の方法

二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 (下図) 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細胞性赤核から記録を行い、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。



課題遂行時の単一ニューロン活動を小細胞性赤核から記録を行い、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

視覚誘導性リーチング課題を遂行中の2頭の二ホンザルの小細胞性赤核から82個のニューロン活動を記録し、解析を行った。図1は運動開始前に標的的位置を、運動終了後に終点誤差の位置の情報をコードしている赤核のニューロン活動の例を示している。このニューロンは標的の刺激提示後と運動終了後に発火頻度の増加が見られている (A)。Bは標的的位置とニューロンの発火の関係を示している。黒点は各試行での標的的位置を、赤丸の大きさは運動終了前の-350~-250ミリ秒 (Aの赤の区間) のスパイク数を示している。このニューロンは左上に標的が提示されたときに

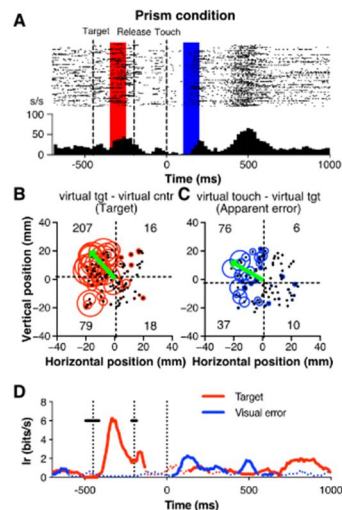


図1 典型的な赤核のニューロンの発火パターン。

発火が有意に増加している(標的位置の情報をコードしている)ことを示している。同様の解析を運動の終点誤差位置についても行った(C)。運動の終了の100~200ミリ秒間(Aの青の区間)では、左上にエラーして試行で発火が増加した(終点誤差の情報をコードしている)ことを示している。運動の標的位置と終点誤差の情報量の変化の時間経過を明らかにする目的で、10ミリ秒ごとに100ミリ秒の時間幅で情報量の計算を計算した(D)。標的位置の情報は標的提示から運動開始までの間にコードされ、終点誤差の情報は運動終了後にコードされている。

図2は記録された82個のニューロンの運動の目標位置の情報量(赤線)と終点誤差の情報量(青線)を加算したものである。情報量のピークは標的位置では運動終了前320ミリ秒、終点位置では運動終了後230ミリ秒であった。これらの結果はKitazawa et al. (1998)による小脳皮質のプルキンエ細胞の複雑スパイクの結果と類似であり、運動の終点誤差の情報が小脳皮質の運動関連領域から赤核を介して小脳のプルキンエ細胞に地上線維入力として送られていることを示している。

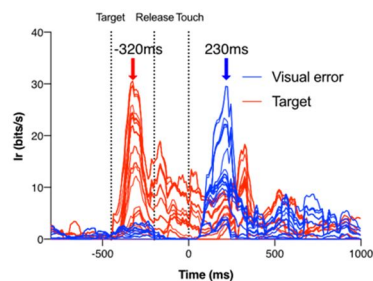


図2 運動の目標位置(赤線)と運動の終点誤差(青線)の情報量の時間経過。

赤核の運動の終点誤差をコードしているニューロンがリーチング運動の修正に実際に関係しているかどうかを明らかにするために、運動の誤差情報をコードするニューロンが記録された時、その部位に微小電気刺激を運動終了時に与えた。図1のような左上の終点誤差をコードしているニューロンが運動の修正に関与しているのならば、電気刺激によりサルは左上にエラーしたと知覚されるので右下(ニューロンの終点誤差の最適方向の反対側)に誤差が増加すると予想される。図3は刺激実験の結果に一例を示している。この図のYaeの正がニューロンの終点誤差の最適方向になる。電気刺激がないpre-testの期間では誤差は0周辺に分布しているが、運動終了後200ミリ秒電気刺激を与えると試行ごとに徐々にYaeの負の方向に終点誤差が増加していた(赤丸)。再び電気刺激をなしにすると(post-test)終点誤差は再び0周辺に集束した。

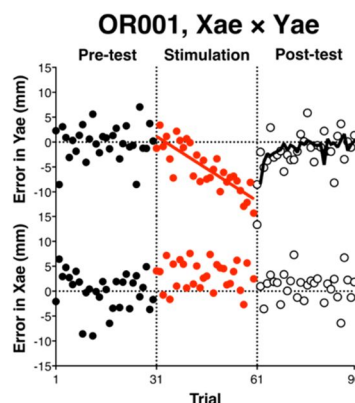


図3 運動終了後に電気刺激を与えた結果。

図4は32ヶ所の刺激部位での結果を示している。32ヶ所の刺激部位のうち18ヶ所の刺激で、記録されたニューロンの終点誤差の最適方向の反対方向への終点誤差の有意な増加が観察された。この結果は、赤核の終点誤差の情報をコードしているニューロン活動が、リーチング運動の修正に寄与していることを示唆している。

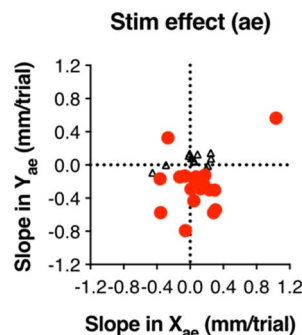


図4 運動終了後に電気刺激を与えた際の誤差の増加量の全ての刺激部位の結果

本研究では、小細胞性赤核が運動の誤差情報の処理に関与していることを明らかにしている。本研究および過去の研究から運動の誤差情報の処理には小脳皮質運動関連領域、小細胞性赤核-下オリーブ核-小脳皮質地上線維の経路が重要な役割を果たしていることが明らかになった。このことは、これまで推定されていた運動の誤差情報処理に小脳のLTDが関与していることを実証することができた。この研究の成果により、小脳皮質と小脳への効果的な刺激方法を開発する事が可能になり、効果的なりハビリテーション法の確立に寄与できると考えられる。

<引用文献>

Ito M. Cerebellar long-term depression: characterization, signal transduction, and functional role. *Physiol. Rev.* 81: 1143-1195, 2001.
 Kitazawa S, Kimura T, Yin, P -B. Cerebellar complex spikes encode both destinations and errors in arm movements. *Nature* 392: 494-497, 1998.
 Inoue M, Uchimura M, Kitazawa S. Error signals in motor cortices drive adaptation in reaching. *Neuron* 90: 1114-1126, 2016.
 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 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 件)

[学会発表](計 3件)

Inoue Masato, Kitazawa Shigeru. “Motor and target errors in the red nucleus drive adaptation in reaching” 第42回日本神経科学大会, 2019.

Inoue Masato, Kitazawa Shigeru. “Error signals in the red nucleus drive adaptation in reaching” 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress, 2019.

Inoue Masato, Kitazawa Shigeru. “Increase of end-point errors in reaching induced by microstimulation to the red nucleus” The 75th FUJIHARA seminar, Cerebellum as a CNS hub -from its evolution to therapeutic strategy, 2018.

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：北澤 茂

ローマ字氏名：Kitazawa Shigeru

所属研究機関名：大阪大学

部局名：生命機能研究科

職名：教授

研究者番号(8桁)：00251231

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。