

小脳を起点とした大脳機能連関による行動戦略のアップデート機構の解明

研究代表者	北海道大学・医学研究院・教授	
	田中 真樹 (たなか まさき)	研究者番号：90301887
研究課題情報	課題番号：24H00064	研究期間：2024年度～2028年度
	キーワード：エラー関連電位、適応制御、小脳大脳連関、皮質線条体経路、霊長類	

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

小脳は運動の遂行に関与するだけではなく、大脳と連携することでその企画にも関わることが示唆されている。難しい課題に遭遇すると、私たちは「落ち着いてゆっくりやる」ことで乗り切ろうとする。例えばボレーで打球に失敗すると、次はもっと慎重に投げるようになる。こうした状況適応的な行動制御には、①行動上のエラーを検出し、②行動戦略を切り替え、③最適な行動を慎重に選択する、といった一連の過程が必要となる。私たちはこれまで、眼球運動課題を訓練したサルの小脳から神経活動を記録し、失敗の直後や難度の高い課題で活動が増大することを報告してきた。薬剤を注入して小脳の活動を抑えると失敗が増えて反応時間が短縮し、行動が「拙速」になることから、これらの信号は行動戦略の更新とその後の行動制御に関与する可能性があり、最近の症例研究や機能画像研究もこれを支持している。本研究では、行動結果の予測に基づくエラー確率を小脳が計算し、その情報が前頭葉皮質に送られて行動戦略が更新され、これに応じて大脳皮質—線条体経路の機能結合が変化して慎重な制御が可能になる、という独自の仮説を包括的に検証する。これにより、小脳を起点とした大規模ネットワークによる適応的な行動制御のメカニズムを解明する。

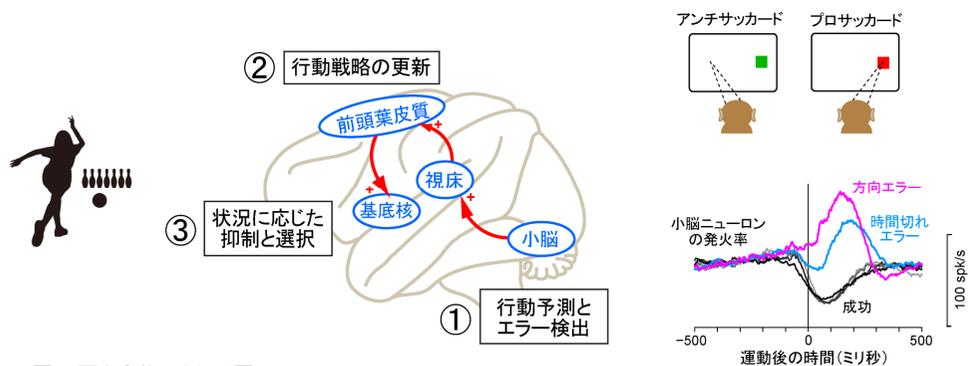


図1 研究全体のイメージ図

●行動のモニタリングとエラー関連電位

ボールを投げた瞬間、球筋を見るまでもなく失敗したことが分かることがある。大脳の前頭葉皮質から記録される脳波成分であるエラー関連電位は、誤った行動の直後（0.1秒以内）、つまり行動の結果を見極める前に生じ、その大きさは次の試行で反応時間が延長する程度と相関する。このエラー関連電位は小脳の損傷で著しく減少し、とくに小脳外側部の容積と比例することが知られている。これまでの私たちの研究で、小脳半球の出力部である歯状核の神経細胞がエラー直後に活動すること、同部の電気刺激で前頭葉皮質に短潜時の応答が認められることを見出している。

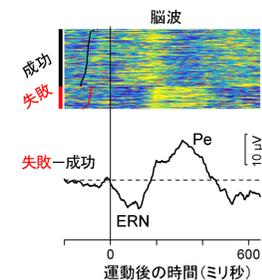


図2 前頭葉のエラー関連電位

●小脳回路による計算

小脳は皮質と核に分かれていて、主な計算は小脳皮質で行われ、その結果は小脳核を通して出力される。小脳皮質の唯一の出力は大型で抑制性のプルキンエ細胞であり、この細胞は起源の異なるふたつの入力に対して形の違うスパイクを発生させる。それらの相対的なタイミングが小脳回路の可塑性に重要と考えられており、自身の行動から失敗確率を予測するための学習にも関与する可能性がある。

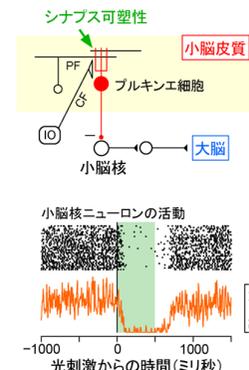


図3 小脳回路と機能操作

●光遺伝学的手法による神経活動の操作

通常、神経細胞は光に反応しないが、ウイルスベクターを用いた遺伝子導入によって、特定の神経細胞に光感受性の分子を発現させることができる。例えば、小脳皮質のプルキンエ細胞を光刺激で興奮させて小脳核を一時的に抑制したり、線条体に投射する神経を活動させて一過性にドパミンを増加させるなど、様々な応用が考えられる。

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

●小脳出力の特性と経路を明らかにし、エラー関連電位の生成機構を解明する

小脳の出力部である小脳核の神経細胞がもつ情報を明らかにし、同部の電気刺激で応答のみられる大脳皮質層と、エラー関連電位を生成する皮質層との関係を明確にする。また、小脳の活動を実験的に操作し、脳波律動や次試行への影響を調べる。これらにより、小脳のもつ情報と適応行動の因果性を明らかにする。

●自身の行動をモニターし、失敗確率を予測する神経機構を明らかにする

小脳核の上流に位置する小脳皮質プルキンエ細胞の活動がシナプス可塑性に重要であることが知られている。小脳核の神経活動と比較することで、状況に応じて自身の行動から失敗確率を計算する神経機構を探る。

●行動戦略に応じて大脳—線条体経路の機能結合を柔軟に変化させる仕組み

困難な試行の後、大脳の電気刺激に対する線条体の応答が変化することを見出している。失敗の後、大脳—線条体経路の機能結合が変化することで、行動の慎重な制御が実現している可能性が考えられる。機能結合と局所の脳波律動との関係を調べるとともに、線条体に豊富に存在するドパミンの役割を明らかにする。

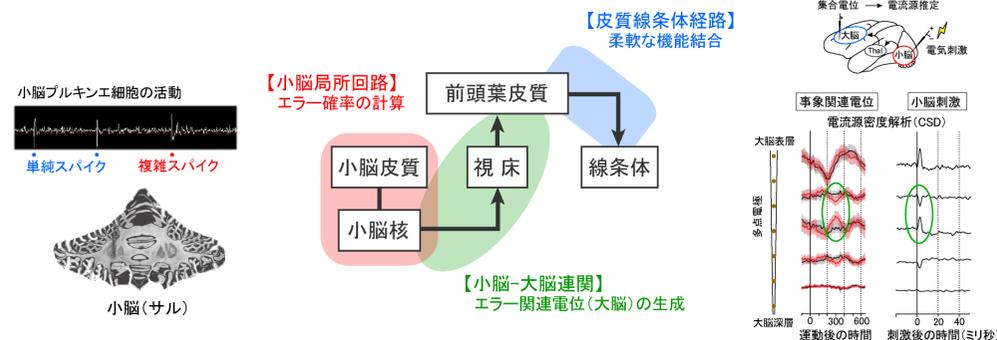


図4 研究計画のイメージ

●研究の意義

小脳が高次脳機能に関与する仕組みを明らかにしようとする点で学術的に重要であり、従来の小脳の生理学研究を大きく前進させる。状況適応的な行動制御のメカニズムを解明することで、前頭葉皮質の機能不全によって衝動性が亢進し、行動選択やその学習に支障を来す種々の精神神経疾患の病態の理解が進むことが期待される。