

自治医科大学医学部、助教授

永雄 総一

「運動の学習制御における小脳機能の解明」

研究期間：平成10年12月1日～平成15年11月30日

1. 研究実施の概要

小脳が手続き記憶 (procedural memory) のもとになる運動学習に関与しているのは周知の事実であるが、その具体的なメカニズムについては、2つの対立する仮説が提出され20年間にわたり論争が続けられ脳研究の大きなトピックスとなっている。そのひとつは、長期抑圧(Long-term Depression, LTD)と呼ばれる小脳のシナプス伝達可塑性が運動学習の原因であるという Marr-Albus-伊藤の仮説であり、それに対立しているのが、運動学習の源は小脳以外にあり、小脳はそれに必要な信号源としての副次的役割を演じているという Lisberger らの考え方である。我々のグループは前庭動眼反射の適応をモデルとした動物実験の所見や、コンピュータによるシミュレーションの結果から伊藤らの仮説を支持している。本研究は、まず両グループで結果の異なる具体的な実験事実を再検討し、その争点の原因を明らかにするとともに、さらに新しい実験パラダイムを開発し、多様な側面から小脳が運動学習の主体であるという仮説を支持する実験根拠を提出することを試みた。次に、大脳皮質 小脳連関がメインとなる随意運動や認知学習に、従来の反射や条件付けのような単純なシステムにおける小脳の制御に関する研究成果を拡張できるかどうかを実験的に検討した。そのために、生理ないし心理実験パラダイムを作成し、それに関与する神経回路網を新たに同定し、その中での長期抑圧の位置付けを実験的に検討した。さらに、生理や心理実験の結果から推定される高次機能における小脳の学習制御のアルゴリズムが工学的に実証可能かを、具体的な運動モデルを設定して理論付けをした。さらに、多関節と複数の筋を駆動する運動を単純化したモデルとしての眼球運動から、より複雑な上肢運動や心臓の拍動のような律動的な運動における小脳の役割を検討した。小脳の生理機能を検討する新しい実験方法を、遺伝子操作マウスを用いて開発した。小脳による運動学習の基礎となるシナプスの神経伝達物質受容体の動的変化の実体を、電気生理と画像解析の方法を併用して明らかにした。

1 短期運動学習における小脳の役割

LTDの生理学的意義を検証するための実験モデルとして、眼球反射(前庭動眼反射や視機性眼球運動)の適応(眼球反射の利得(頭もしくは周りの視野の動きに対して眼が動いた割合)が、数時間程度の練習によって柔軟に変化する現象)を用いた。眼球反射の適応に関与する小脳皮質である片葉の役割を、猿とマウスの2種の動物を用いて検討したが、数時間程度の練習によって生じる適応の原因は小脳皮質のLTDであるという仮説を支持する結果が得られた。例えば、LTDが遺伝的に消失している遺伝子操作マウス

(神経型一酸化窒素合成酵素や1型代謝型グルタミン酸受容体の欠損マウス)の眼球運動の適応を調べると、1時間の練習では眼球反射の適応は生じなかった。小脳の運動学習の役割に関する論争の重要なポイントは、運動学習の記憶が小脳皮質に保持されているかである。もし小脳皮質に運動学習の原因があるならば、学習の記憶は皮質に保持されているので、学習が成立後に小脳皮質の出力を遮断すれば適応は速やかに消去される。しかし、もし小脳(前庭)核に原因があるならば、小脳皮質の出力を遮断しても適応は影響されないことになる。猿とマウスにおいて、適応が生じた直後の片葉を、局所麻酔剤により遮断した。いずれも数時間の練習で生じた適応は直ちに消去され、利得は練習の前のレベルに戻った。この結果は数時間レベルでの運動学習の記憶が小脳皮質に保持されていることを示唆する。遺伝子操作を利用したマウスの小脳遮断の実験系も開発し、瞬膜反射の条件付けの実験系に応用した。短期適応のもとになるLTDで、グルタミン酸受容体の細胞内在化が重要な役割を演じていることを電気生理学と形態学方法を併用して示した。

2 長期運動学習における小脳の役割

運動学習には短期と長期のものがあり、それぞれ異なった特徴を持つ。長期の運動学習の実験パラダイムを、マウスを使って新たに開発し、LTDと小脳の役割を検討した。マウスに1日1時間正弦波状に動くチェックパターンのスクリーンを1時間持続して見せる練習を行うと、視機性眼球反応の利得に短期の適応が生じる。この短期の適応は24時間以内に消失するが、1日1時間の練習を4-5日にわたり毎日行くと、練習を行う前の利得が徐々に増加し長期の適応が生じた。このパラダイムにより、数時間単位でおこる短期の学習と、数日から1週の単位でおこる長期の学習を分離して定量評価できるようになった。次に、長期学習の記憶の貯蔵の場が片葉であるかを、片葉の遮断実験により検討したが、1時間の練習で生じた短期適応は完全に消去されたが、5日間の練習で生じた長期適応による利得の変化には変化が見られなかった。そこで、時間単位の練習によって生じた短期学習の記憶は小脳皮質にあるが、数日-週単位の練習によって生じる長期学習記憶は別の脳部位にあることになる。長期適応においては、前庭動眼反射にも適応が生じて利得が増加する。視機性眼球反応と前庭動眼反射の神経回路は同定されており、オーバーラップするのは小脳片葉とその出力先である前庭神経核である。従って、視機性眼球反応の長期適応の記憶は小脳核に相当する前庭神経核に貯えられている可能性が高いと結論した。次に、短期適応が生じそれから長期適応が形成されるのか、それとも両者はもともと独立に生成されその時間経過が違うだけなのかを調べた。片葉

や LTD に必要な信号を供給する下オリブ核を破壊したマウスでは短期適応も長期適応もともに消失した。LTD の阻害剤は短期と長期の適応をともに阻害する作用があることを確認した。さらに LTD の欠損マウスでは、長期適応に異常があることを見出した。これらの所見から、練習により LTD によって小脳皮質に短期運動学習の記憶がまず形成され、練習が長期間に及ぶと二次的に小脳皮質の出力先の小脳(前庭)核に長期記憶が形成されるのではと考えられる。

3 随意運動における小脳の運動学習機構

大脳がイニシアティブをとる随意運動において小脳がどのような役割を演じているかを、霊長類の滑動性追跡眼球運動(Smooth Pursuit)とサッケード眼球運動をモデルとして検討した。まず眼球運動に関係のある前頭葉の前頭眼野、頭頂葉の MT/MST 野と結合している小脳の領域を系統解剖と非侵襲的画像診断法を用いて同定した。その結果小脳の傍片葉(岩様小葉) - 対側の MT/MST、半球第 VII 小葉 - 対側の前頭眼野、傍虫部 VII 小葉 - 対側の MT/MST と前頭眼野に橋核・橋被蓋網様核を介して特異的結合があり、この結合が障害されると、猿では、滑動性追跡眼球運動の動特性が低下することを見出した。この3つの大脳 小脳ループの機能を評価するために、滑動性追跡眼球運動の開始直後に視標を加速させて眼球速度に適応が生じるような短期適応のパラダイムを開発した。次に、LTD の阻害剤を投与し短期適応への影響を、猿を用いた行動実験で調べたが、短期適応は減弱することから、LTD が随意運動の短期適応にも関与していることを示した。さらに損傷実験から、傍虫部と半球が短期適応の小脳の間であることを同定した。傍虫部と半球はともに前頭眼野からの直接入力を受ける。従って、前頭眼野から出力された信号が LTD によって修飾されることにより短期適応が生じることが示唆される。猿を用いた一側の前頭眼野の不活化の薬理学的実験から、この考え方を強く支持する結果を得た。随意運動では、小脳が大脳の出力信号を LTD により最適化することが重要な役割であると考えられる。サッケード眼球運動にも視線と視標に位置ズレを人工的に与えると適応が生じる。その場は(傍)虫部を中心とする小脳であり、網膜部位によって表現された位置情報による誤差によって LTD が生じることを前提とした理論モデルを提案し、適応の空間・時間特性を説明することができた。小脳は心拍などの自律神経系や歩行などの生体リズム形成にも深く関与しており、LTD による学習機構が利用されていることもマウスの実験結果により示した。

2. 研究構想

小脳と運動学習の因果関係について、2つの対立する仮説が提出され論争が続けられている。ひとつは、長期抑圧と呼ばれる小脳の神経伝達可塑性が運動学習の原因であるという考え方であり、もう1つは運動学習の源は小脳以外にあり、小脳はそれに必要な信号源としての副次的役割を演じているという考え方である。本研究では、この2つの見解のもとになっている実験事実を再検討し、その争点の原因を明らかにするとともに、さらに新しい実験パラダイムを開発し、多様な側面から小脳が運動学習の主体であるという仮説を支持する実験根拠を提出することを目標とした。また並行して、大脳皮質 小脳連関がメインとなる随意運動や認知学習に、従来の反射や条件付けのような単純なシステムにおける小脳の制御に関する研究成果を拡張できる生理ないし心理実験パラダイムを作成し、いわゆる高次機能における小脳の長期抑圧の位置付けを検討することを目指した。このような視点から、多関節と複数の筋を駆動する運動を単純化したモデルとしての眼球運動や上肢運動、さらに歩行のような律動的な運動を具体的な研究対象とした。チーム内のグループの担当項目は以下のごとくである。

	担当項目	研究対象
永雄グループ (自治医大)	長期抑圧と運動学習に関する生理学	眼球運動 (眼球反射と随意眼球運動)
藤田グループ (法政大)	高次行動実験科学 生理実験の理論化	サッケード眼球運動 上肢の運動
板東グループ (新潟大)	高次行動実験科学 PET, f-MRIを用いた人間の 脳機構	高次眼球運動 (サッケード、パシュート、 輻輳眼球運動)
糸原グループ (理研BSI)	運動学習に関与する遺伝子 の探索	遺伝子ノックアウトマウス 古典的条件付け
山口グループ (理研BSI)	長期抑圧の分子メカニズム の検討	培養及び切片標本の電気生理学
柳原グループ (豊橋技術科学大)	生体リズム形成における運 動学習の生理学	歩行運動 心拍、循環調節系
山田グループ (東京医大)	運動学習に関与する小脳 大脳神経回路の同定	眼球運動系の系統解剖 (反射と随意運動)

3. 研究成果

3.1 小脳による眼球運動制御機構（永雄総一グループ）

(1) 研究内容及び成果

小脳皮質のプルキンエ細胞には平行線維と登上線維が入力する。長期抑圧(LTD)とは平行線維-プルキンエ細胞のシナプス伝達効率が同じプルキンエ細胞に入力する登上線維の信号によって長期間減弱するという可塑的变化 (Ito et al., 1981) であり、その本体は、プルキンエ細胞の樹状突起のシナプス後膜に存在するAMPA型グルタミン酸受容体の細胞膜の外在化と内在化の動的平衡の内在化シフト (図1) であるとされている。

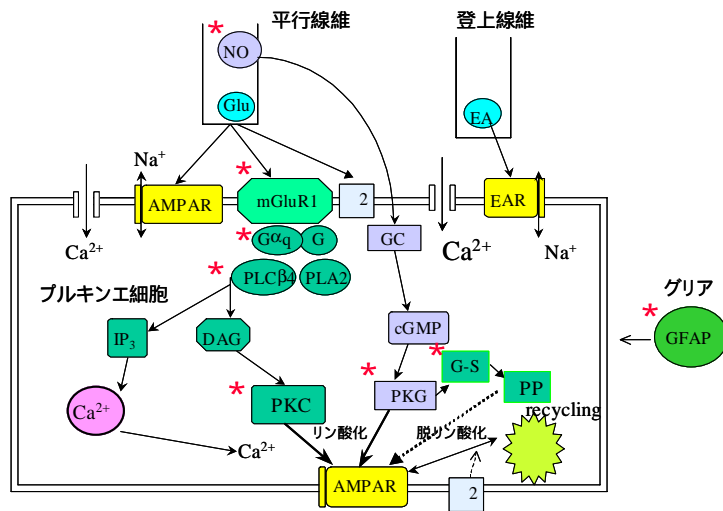


図1. 長期抑圧(LTD)の分子機構 (Ito,2002 より) AMPAR, AMPA型グルタミン酸受容体。δ2, δ2型グルタミン酸受容体。Gαq, Gタンパクαqサブユニット。mGluR1, 1型代謝型グルタミン酸受容体。PLCβ4, β4型 phospholipase C。PLA2,A2型 phospholipase。IP3, イノシトール3リン酸。DAG, diacyl glycerol。cGMP,cyclic GMP。PKG, protein kinase C。G-S, G基質。PP, proteinphosphatase。NO, nitric oxide。EA, 興奮性アミノ酸。Glu, グルタミン酸。

1) LTDと短期運動学習との因果関係

LTDの生理学的意義を検証するための実験モデルとして、眼球反射(前庭動眼反射や視機性眼球運動の適応のパラダイムを用いた。これは眼球反射の利得(頭もしくは周りの視野の動きに対して眼が動いた割合)が、練習によって柔軟に変化する現象であり、魚類から人間まで共通にみられる。眼球反射に関与する小脳皮質は片葉であるが、片葉の適応における役割については2つの異なった仮説が提唱されている。1つは片葉が適応の場で、LTDがそのシナプス機構であるというItoの片葉仮説(図2A)である。もう1つは、小脳は適応に必要な情報の供給源であり、適応の原因となる変化は小脳皮質の出力先であるという考え方(図2B)である。この2つの仮説のどちらが妥当であるかを、様々な動物を用いて生理や薬理実験で検討したが、いずれも数時間程度の練習によって生じる適応の原因は小脳皮質のLTDであるという仮説を支持するものである。その例を紹介すると、LTD欠損遺伝子操作マウ

この眼球運動の適応を調べると、大部分のマウスでは1時間の練習で生じる眼球反射の適応が欠損していた（図3）。

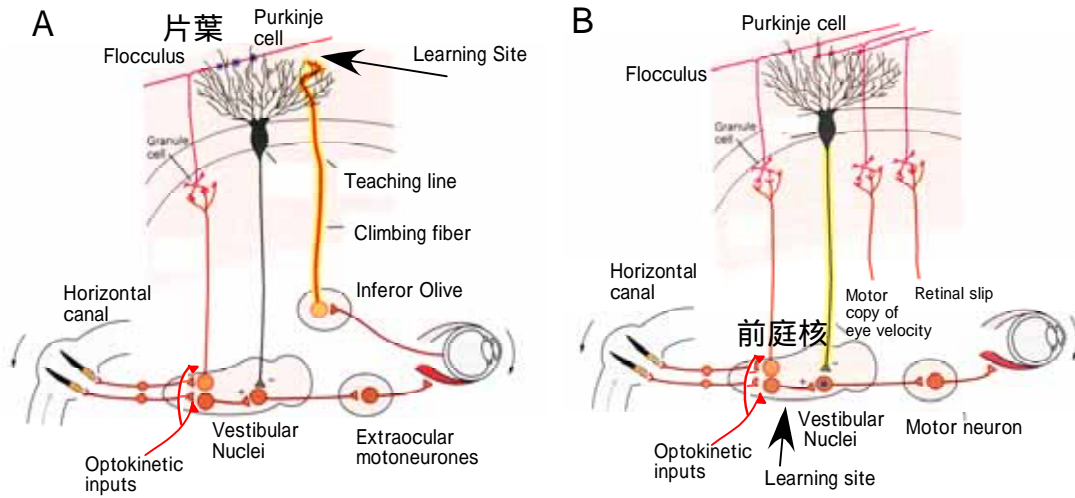


図2 A, 片葉仮説. B, 反対仮説

小脳の運動学習の役割に関する論争の重要なポイントは、運動学習の記憶が小脳皮質に保持されているかどうかである。もし小脳皮質に運動学習の原因があるならば、学習の記憶は皮質に保持されているので、学習が成立後に小脳皮質の出力を遮断すれば適応は速やかに消去されるはずである。しかし、もし小脳（前庭）核に原因があるならば、小脳皮質の出力を遮断しても適応は影響されないことになる。

	LTD	眼球反射の短期適応	眼球反射の長期適応
n-NOS	障害	廃絶	
PKC inhibitor transgenic	障害	廃絶	
PKG	障害	正常	低下
G-substrate	障害	正常	低下
m-GluR1	障害	廃絶	
GFAP	障害	正常	
PKC γ	正常	正常(誤差依存性の変化)	
PLC β 4	障害	廃絶	

図3 LTDに異常のある遺伝子ノックアウトの眼球反射の適応。図1の*には遺伝子操作マウスが造られており、そのうち6種は本研究で明らかにされた。

猿に2倍の拡大レンズを装着し前庭動眼反射の練習を2時間持続的に行い、適応をおこした。適応が生じた直後に、片葉に局所麻酔剤を投与し両側の片葉の出力を遮断すると、適応はたちどころに消去され、利得は練習の前のレベルに戻った。この実験結果は数時間レベルでの運動学習の記憶が小脳皮質に保持されていることを示している。

2) LTDと長期運動学習の因果関係

自転車に乗ることを体得すると、たとえ練習しなくともいつでも自転車に乗るこ

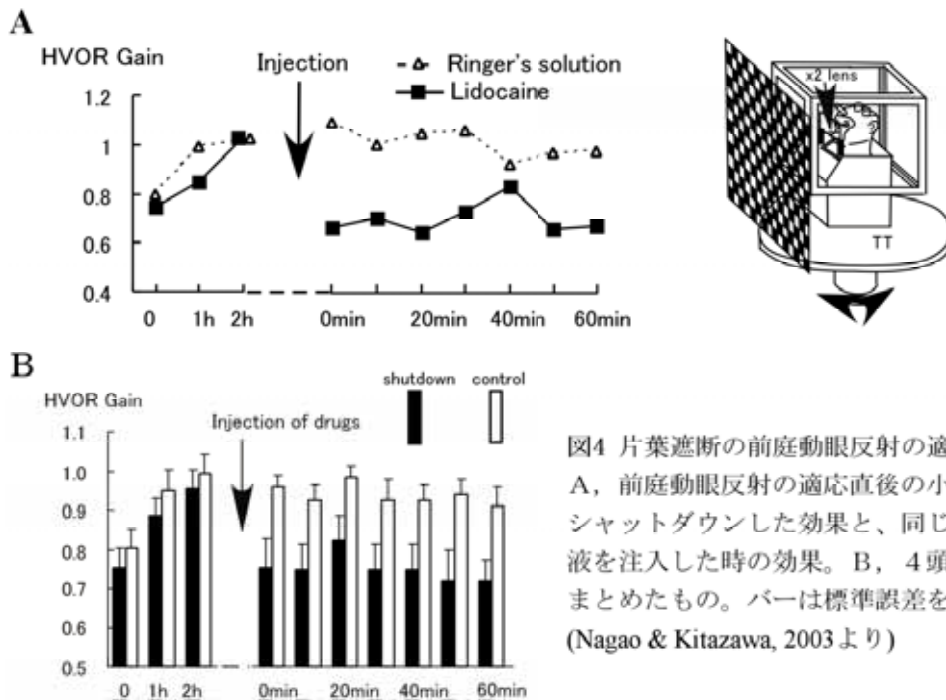


図4 片葉遮断の前庭動眼反射の適応に対する影響
 A, 前庭動眼反射の適応直後の小脳片葉をリドカインでシャットダウンした効果と、同じ猴で対照としてリンゲル液を注入した時の効果。B, 4頭の猴で得られた結果をまとめたもの。バーは標準誤差を示す。
 (Nagao & Kitazawa, 2003より)

とができる。このような長期の運動学習の神経機構にアプローチできる実験パラダイムを、マウスを使って新たに開発した。

マウスに1日1時間正弦波状に動くチェックパターンのスクリーンを1時間持続して見せるトレーニングを行うと、視機性眼球反応の利得に短期の適応が生じる。この短期の適応は24時間以内に消失するが、1日1時間のトレーニングを4-5日にわたり毎日行くと、トレーニングを行う前の利得が徐々に増加し長期の適応がおこる。この長期の適応による利得の増加はトレーニング終了後、同じように週単位の時間経過でもとのレベルに戻った。このパラダイムにより、数時間単位でおこる短期の学習と、数日から1週の単位でおこる長期の学習を分離して定量評価できるようになった。次に長期学習の記憶が短期学習と同じ脳部位に貯えられているか検討した。5日間の1日1時間の視覚トレーニングを行ったマウスにトレーニング終了直後に両側の片葉に局所麻酔剤を投与して出力を遮断したところ1時間のトレーニングで生じた短期適応は完全に消去されたが、5日間のトレーニングで生じた長期適応による利得の変化には変化が見られなかった(図5)。

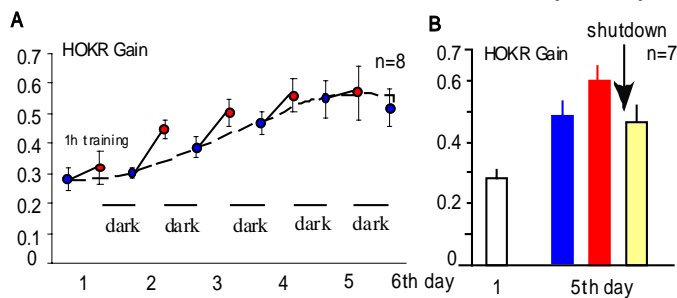


図5 マウスの視機性眼球反応の長期適応(A)と小脳遮断の効果(B)
 (Shutoh et al., 準備中)

そこで、時間単位の練習によって生じた短期学習記憶は小脳皮質に貯えられるが、数日-週単位の練習によって生じる長期学習記憶は別の脳部位に貯えられることに

なる。そこで、長期適応の記憶が貯えられている可能性のある神経部位を検討した。視機性眼球反応の利得に長期適応と同時に前庭動眼反射にも適応が生じて利得が増加する。視機性眼球反応と前庭動眼反射の神経回路は同定されており、オーバーラップするのは小脳片葉とその出力先である前庭神経核である(図2)。従って、視機性眼球反応の長期適応の記憶は小脳核に相当する前庭神経核に貯えられている可能性が強いことになる。

短期適応の記憶はLTDによって小脳皮質に形成されるが、長期適応の記憶は小脳(前庭)核にどのように形成されるのであろうか。この問いを解くために、短期適応が生じそれから長期適応が形成されるのか、それとも両者はもともと独立に生成されその時間経過が違うだけなのかを実験的に調べた。片葉や登上線維の起始核である下オリブ核を破壊したマウスでは短期適応が生じないことは知られているが、長期適応も生じないことを新たに見出した。さらに適応を起こすのに有効な視覚トレーニングのパラメーターが短期と長期の適応でほぼ同じであることを確認した。また、LTDの欠損を有する遺伝子操作マウスの一部には、長期適応に異常があることを見出した(図3)。これらの所見を総合すると、練習することによりLTDによって小脳皮質に短期運動学習の記憶がまず形成され、練習が長期間にわたると、何らかのメカニズムが作用して二次的に小脳皮質の出力先の小脳(前庭)核に長期記憶が生成されるのではと考えられる。

3) LTDと随意運動制御

大脳がイニシアティブをとる随意運動において小脳がどのような役割を演じているか、霊長類の滑動性追跡眼球運動(Smooth Pursuit)をモデルとして検討した。まず眼球運動に関係のある前頭葉の前頭眼野、頭頂葉のMT/MST野と結合している小脳の領域を系統解剖の手法を用いて同定した。その結果、小脳の傍片葉(岩様小葉) - 対側のMT/MST、半球第VII小葉 - 対側の前頭眼野、傍虫部VII小葉 - 対側のMT/MSTと前頭眼野に橋核・橋被蓋網様核を介して特異的結合があること、これら3つの小脳の領域に登上線維入力を送る下オリブ核の起始部がそれぞれ異なることを見出した。図6に本研究で明らかにされた滑動性追跡眼球運動の大脳 - 小脳神経回路を示す。

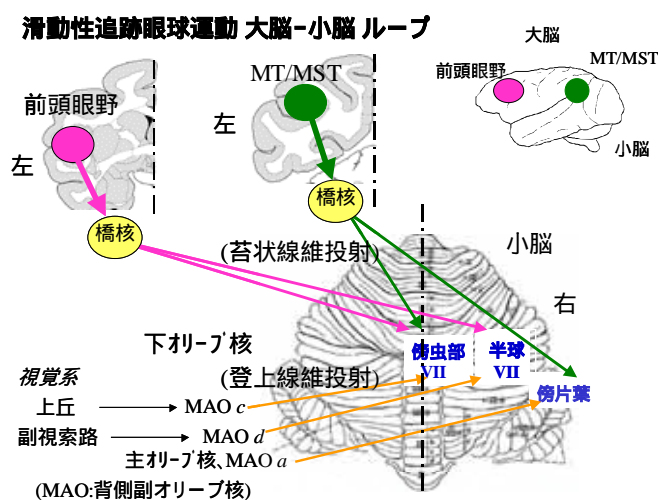


図6 滑動性追跡眼球運動の大脳小脳回路

Xiong & Nagao (2002),
Xiong, Hiramatsu & Nagao (2002),
Nagao et al. (2003)をもとに作成。

滑動性追跡眼球運動の開始直後の短期間(100-300ms)に視標の動きを加速することを数十回繰り返すと短期の適応が生じ運動開始時の眼球速度が増加する。この短期の適応は小脳テント下腔にLTDの阻害剤を前もって投与しておくことで減弱するので、LTDが関与していると考えられる(図7)。

滑動性追跡眼球運動の適応と長期抑圧

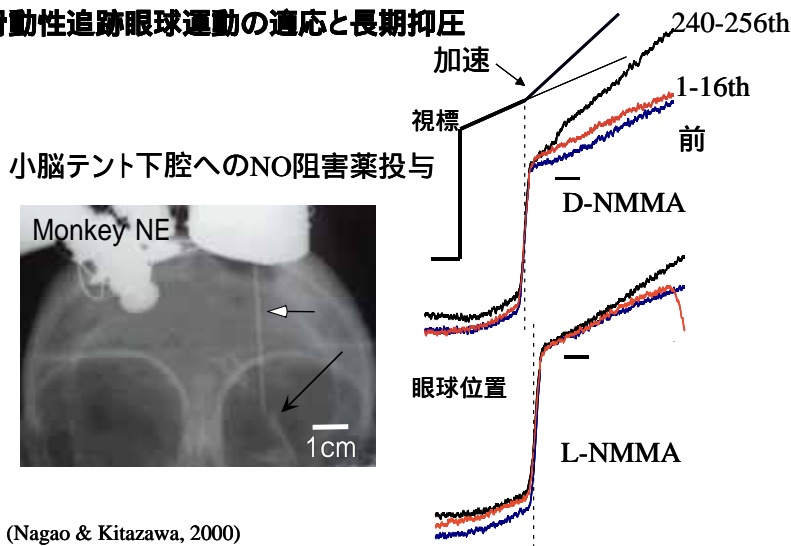


図7 LTDと滑動性追跡眼球運動の適応。眼球運動開始直後に視標を加速することを繰り返すと眼球速度に適応が生じる。LTDの阻害作用のあるL-NMMAを投与すると適応は消失するが、阻害作用のないD-NMMAは適応に影響しない。

(Nagao & Kitazawa, 2000)

次に、短期適応の小脳の責任部位を、猿を用いた損傷実験から同定した。傍虫部、半球、傍片葉の損傷直後、滑動性追跡眼球運動の利得はいずれも30%前後減弱した。短期適応は、傍虫部と半球の損傷後はともに50%前後減弱したが、傍片葉の損傷後には減弱しなかった(表1)。

表1 小脳損傷の滑動性追跡眼球運動への影響

	滑動性眼球運動速度	運動開始のタイミング	短期適応
傍虫部VII葉	軽度低下	不変	低下
半球VII葉	中等度低下	遅れる	低下
傍片葉岩様部	低下	不変	不変

Takagi, Zee, Tamargo (2000), Ohki et al. (2003), Hiramatsu et al. (2003)より

従って、短期適応の場は傍虫部VII葉と半球VII葉にあることになる。傍虫部と半球はともに前頭眼野からの入力を受けるので、前頭眼野から出力された信号がLTDによって修飾されることにより短期適応が生じると考え、神経薬理的に検討した。一側の猿の前頭眼野にムシモールを局所投与し不活化すると、不活化した前頭眼野と同側及び対側向きの滑動性追跡眼球運動の利得はともに20 - 30%減弱した。また、同側方向の眼球運動の短期適応には全く影響がないにも関わらず、対側方向の眼球運動の短期適応はほぼ完全に消失した。この所見は次のように解釈される

(図 8 A)。前頭眼野から出た滑動性追跡眼球運動の司令信号の半分は橋を経て対側の小脳傍虫部と半球に伝えられ、そこで修飾されて対側の小脳核から眼球運動神経核に伝わり対側向きの眼球運動を駆動する。一方、残りの半分は同側の脳幹を下降し同側の眼球運動神経核に伝えられ同側向きの眼球運動を駆動するが、小脳による修飾を受けない。健常側の前頭眼野から出た運動司令は小脳によって修飾され同側方向に眼球運動の短期適応をおこなうことができるのに対して、不活化によって対側方向への眼球運動を駆動する信号のうち小脳を経由するものは遮断されてしまうので対側方向への短期適応は生じなくなるのである(図 8 B)。このように滑動性追跡眼球運動の短期適応は前頭眼野から出た運動司令信号が小脳により修飾を受けることによって生じると考えられる。本研究の結果は、随意運動では、小脳が大脳の出力信号をLTDにより最適化していることを示唆する。

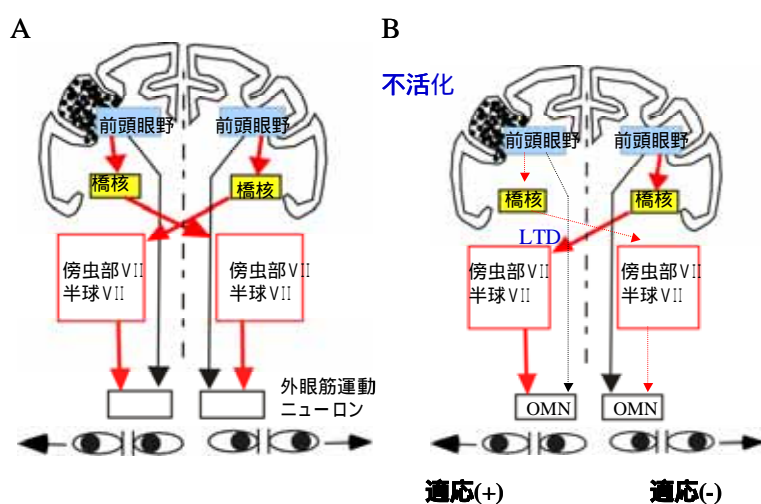


図 8 滑動性眼球運動の適応に対する一側性前頭眼野の不活化の影響 (Kitazawa & Nagao, 投稿準備中)

4) 運動学習に關与するProtein kinase C (PKC) subtypeの同定

理研の系原グループとMITの利根川進研との共同研究を行い、小脳依存性運動学習に關与するPKCのサブタイプを同定した。利根川研で作成された Protein Kinase C γ サブタイプ欠損マウスに見られた眼球運動の運動学習の異常から、細胞内の主要なセカンドメッセンジャーであるC-kinaseの小脳の神経細胞における重要な役割を解明した。Protein Kinase C (PKC)は、c-AMP依存性Protein Kinase (PKA)と並ぶ細胞内の主要なセカンドメッセンジャーである。Ca²⁺依存性のあるPKCはLTDに必須である(図 1)。Ca²⁺依存性のあるPKCにはいくつかのサブタイプがあるが、 α (PKC α)と γ (PKC γ)型サブタイプはいずれも小脳の神経細胞に存在している。PKC γ 欠損マウスの眼球運動HOKRの適応を調べたが、運動学習自体には異常は見られないが運動学習をおこなう条件設定に異常が認められた。運動学習には運動の結果生じた誤差のフィードバック情報が不可欠である。PKC γ 欠損マウスでは、学習が本来起こり易い条件の誤差が十分に大きいときには学習はおこらず、むしろ誤差が比較的小さい時にのみ学習がおこることがわかった(図 9)。さらにPKCサブタイプ非特異的阻害剤をPKC γ 欠損マウスの小脳に局所投与すると、誤差が比較的小さい時にのみ見られた学習も消失した。

これらの結果は、運動学習に必須な役割を演じているのは α サブタイプであり、 γ サブタイプは学習の条件設定に関与していることを示唆する。PKCは細胞内情報伝達のキー的な酵素であるが、そのサブタイプの生理学的機能はまったく知られておらず、この結果は細胞生物学的にも重要な所見である。

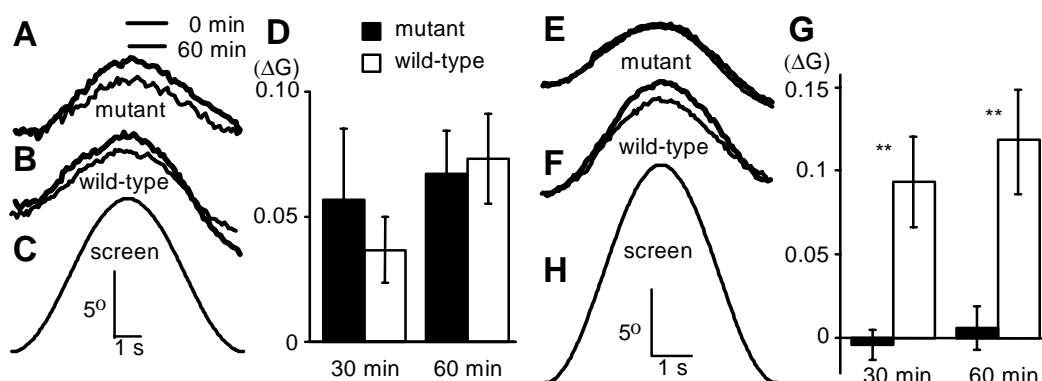


図9 PKC γ 欠損マウスで見られた誤差依存性学習の異常。A-D, 誤差(retinal slip)が小さい時のHOKRの適応。E-G, 誤差が大きい時のHOKRの適応。(Shutoh et al., 2003)

(2) 研究成果の今後期待される効果

本研究により、小脳が関与する手続き(運動)記憶において、短期と長期の運動学習の記憶の場が別の部位に存在することが明らかにされた。20年以上にわたるニューロサイエンスの大きなトピックスであった小脳と運動学習の因果関係に関する論争をこのような形でほぼ決着させたことは意義深く、脳における記憶形成の解明が一步進んだのではないと思われる。今後、マウスのみならず霊長類を使った実験でさらに検討したいと思う。小脳皮質にLTDによって形成された短期運動記憶が、どのようなメカニズムを経て、前庭(小脳)核の長期記憶に変換されるのか、電気生理や電子顕微鏡レベルの形態学を駆使しての研究がさらに進むと思われる。なお現在、生理学研究所 重本教授(平成11年度採択「脳を知る」の研究代表者)と運動学習とシナプス微細構造の定量的解析を共同で行っているが、重要な所見が見出されている。海馬が強く関与する陳述記憶においても短期と長期の記憶がそれぞれ海馬と大脳皮質によって保持されていることが想定されており、脳においては短期の記憶が形成された後、別のところに長期記憶が作成されることは普遍的なルールではないかと考えられ、その生物学的意義を理論的にも考察すべきであると考えている。長期記憶はどのように形成されるのか、短期記憶から長期記憶の変換のメカニズムは何か。これらは今後のこの分野の大きな研究課題である。

3.2 サッケード眼球運動と上肢運動の小脳制御機構（藤田昌彦グループ）

(1) 研究内容及び成果

1) サッケード眼球運動系における文脈依存性学習及び遅延学習

文脈依存性学習は上肢運動に先行する形で、サッケード眼球運動で見出された。本グループの大きな寄与は、記憶誘導性サッケードにおいてもstep-back型適応が生じることを見出したこと、これが他の視覚誘導性サッケードの適応に対して一定の独立性を持つことを示したことである。また視標の視覚フィードバックに時間遅延を入れると適応の進行が遅くなり、最大600 msの遅延で止まることを見出した。これはサルでの適応でも同様な結果が得られている。適応の文脈を構成する要件として、他に水平サッケードにおける垂直眼位、垂直サッケードにおける水平眼位なども確認した。このように多様な文脈依存性を持ってサッケード適応は進行することが判明した。責任部位は恐らく小脳であるが直接的な証明は未解決である。ところで運動学習の進行でサッケードに振幅に変化が出た段階で、果たして空間知覚系も完璧に視標の転移に欺かれているのかという問題が研究期間の最後になって提起された。これは運動系と知覚系の学習過程における関連を問うものとして重要な意義を持つ。今後、展開する予定である。

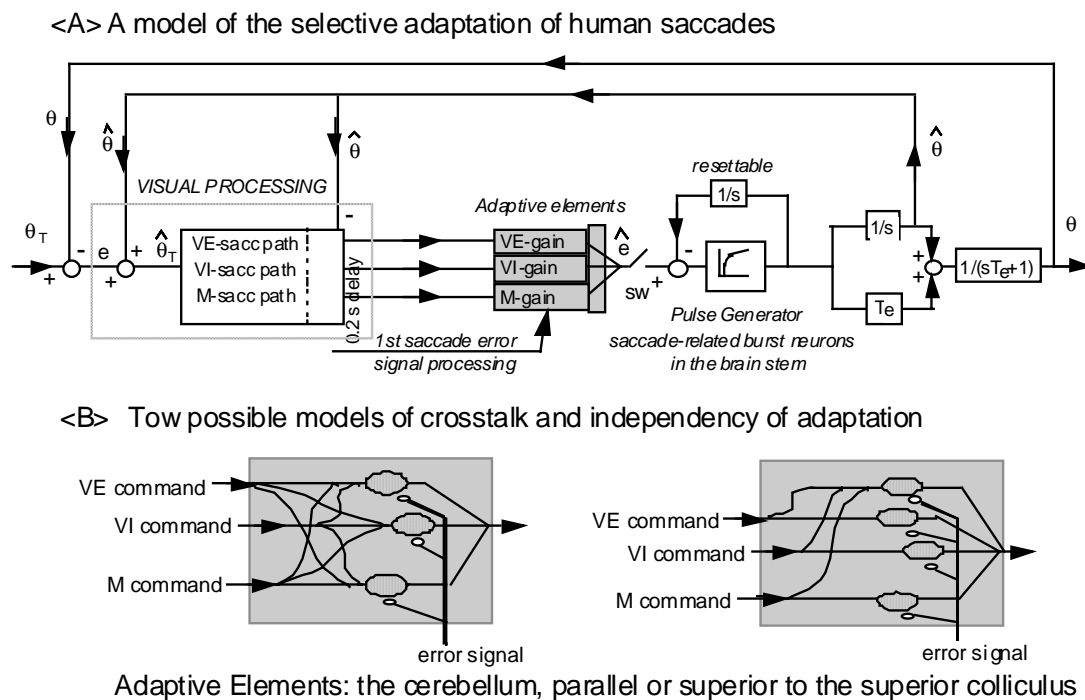


Figure 1. Model of selective adaptation of human saccades. Saccade commands were modified by corresponding adaptive gain elements, then fed into a feedback-control system equipped with a resettable integrator, which was introduced by Jürgens et al., for the modification of Robinson's model. Input lines to the adaptive elements have crosstalk so that gain adaptation in one type of adaptive element evokes a gain change transfer to unadapted saccades (Fig. 9. in Fujita et al., 2002).

[関連文献]

- 青木美奈, 藤田昌彦: 走査サッカードと記憶誘導性サッカードの適応の転移について. 電子情報通信学会論文誌, J82-D-II, 1, pp. 91-99 (1999)
- 雨海 明博, 藤田 昌彦: 定常視標に対するサッカードの選択的適応. 電子情報通信学会論文誌 D-II, J83-D-II, 4, pp.1187-1191 (2000)
- Fujita M. and Amagai A.: Gaze height-dependent gain adaptation of the human horizontal saccades. Society for Neuroscience Abstract 71.33 (2001)
- Fujita M., Amagai A., Minakawa F. and Aoki M.: Selective and delay adaptation of human saccades. Cognitive Brain Research, 13, 1, pp. 41-52 (2002)
- 青木美奈: 視標なしの修正サッカードについて. 脳と心のメカニズム第4回夏のワークショップポスター発表(2003)

2) LTD をベースにした視覚誘導性サッケード眼球運動適応の理論

サッケード適応の責任部位が小脳であることは切除実験などから明らかであったが、muscimol で室頂核を抑えた間に施した適応試行の効果が、muscimol が消失した段階で出現することが確認されたことから (Robinson et al., 2002) 小脳皮質で学習が進行しているという予測が高まり、小脳皮質のシナプス伝達可塑性が注目されている。我が国の伊藤正男らによって約 30 年前から提唱されてきた小脳学習仮説が saccade 系においても実験的に証明されようとしている。ところが、多くの理論家の健闘にも拘わらずこれまで LTD をベースにしたサッケード学習系の一貫した理論的枠組みが提供されてこなかった。これがネックとなって実験の進め方、実験データの解釈が混迷している。研究期間の最後の年度に、この問題に対して基本的な解決となる理論を我々は提出した。これは 4 つの基礎仮説 (1) 直接経路と小脳を通過する間接経路の二つの指令信号のベクトル和がサッケードの metric を決定 (2) 眼球運動虫部皮質と室長核眼球運動領域の運動地図 (3) 登上線維応答の中心興奮 <LTD>、周辺抑制 <de-LTD> (4) 登上線維入力の網膜部位再現性、をベースにして、サッケード適応の空間的特性、時間的特性をこれまでの生理学、解剖学データの総合的解釈を与えながら首尾一貫した論理で説明することに成功した。ただし今回、提出した理論は視覚誘導性サッケードであり、Figure 1 の適応モデルでは VE-saccade 適応要素に相当する。これ以外の記憶誘導性などの適応要素がどのように実現されているかは未解決である。

[関連文献]

- Fujita M.: A model of the cerebellar function for the adaptive control of saccades. Neuroscience Research, 46, Suppl. 1, S159 (2003)
- Fujita M.: A theory of saccade adaptation by the cerebellum. Society for Neuroscience Abstract 441.7 (2003)

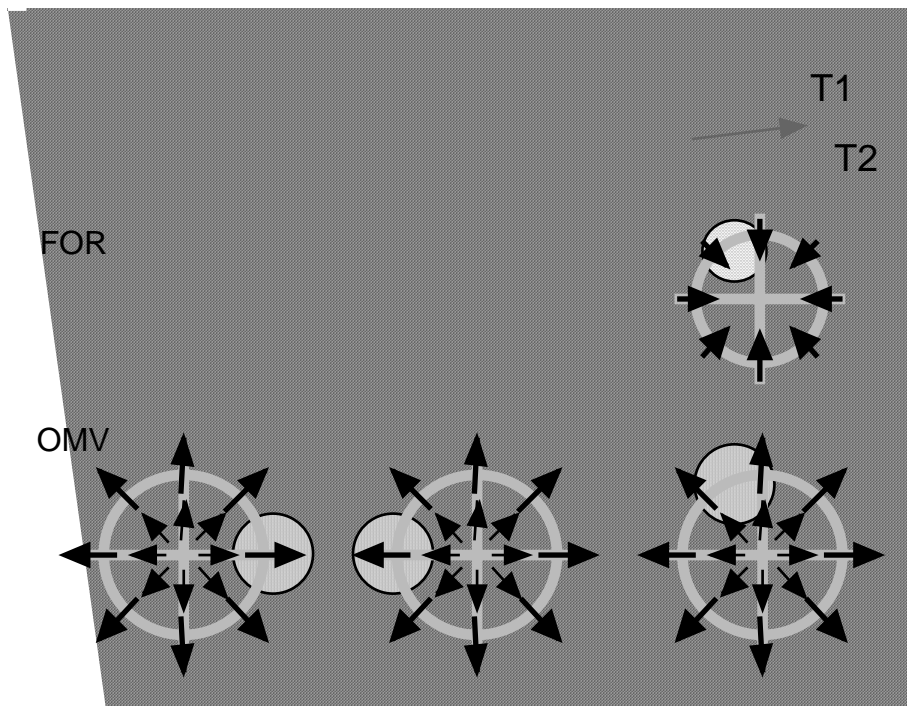


Figure 2 A proposed adaptive mechanism of saccade based on the conceptual motor maps of stimulus-driven saccades in the cerebellum. Arrows in the motor maps of the fastigial oculomotor region (FOR, middle panel) and oculomotor vermis (OMV, lower panel) indicate the direction of saccades evoked at each site by stimulation. Saccade size will decrease as the stimulus site approaches the center on the OMV. The FOR disinhibited (hatched) area that results from LTD-induction in the (hatched) OMV during adaptation (upper panel) will add a purposeful component to the same size as that of the previous saccade, thus adaptation proceeds successfully in either case, (a) amplitude decrease, (b) increase, and (c) oblique saccade adaptation, where a target at T1 is displaced intrasaccadically to T2.

3) 上肢運動系における随意運動学習の行動実験と計算理論

上肢運動系における学習としてプリズム学習が良く知られている。この発展として、上肢運動学習の文脈依存性と誤差コードについて計算論、実験の両面から調べた。

グラフィック・タブレット上でペンを動かすとディスプレイ上で対応するカーソルが動く。ペンとカーソルの間に座標変換を入れると、人はその座標変換を学習しないと思うようにディスプレイ上でカーソルが動かさない。複数の経路色に異なる変換を対応させて径路を辿る学習を行わせるという方法で文脈依存性学習を調べたところ、各経路色に対応する学習が進むこと、その対応の切り替えのためにも学習が必要なこと、さらに十分な練習の後では色と変換の交換は瞬時に切り替わるが、変換を消去するにも一定の学習が必要であることが判明した。我々は同じ手足を用いて異なる運動に習熟するが、その切り替えの獲得及び消去にも学習が関与していることが分かった。責任部位が小脳であるか否か、非侵襲的計測法を用いる計画があるが未実施である。(藤田)

[関連文献]

Fujita M. and Amagai A.: Cognitive switching of the adapted visuo-motor tasks of image-tracing. Society for Neuroscience, Abstract 278.11 (2002. 11)

雨海明博, 藤田昌彦: 視覚運動統合学習の認知的切替. 電子情報通信学会論文誌 D-II, Vol. J86-D-II, No.10, pp. 1480 - 1489 (2003)

被験者は自然な空間的広がりの中に眼前の視覚を得ているが、前方一定の範囲はカメラで取り込んで処理した状況がスクリーンに提示されている。手先の動きとして被験者に見えるものは座標変換を施されたものであり、目標に到達するには学習が必要となる。このようにして従来のプリズム適応実験よりはるかに自由度の高い研究が可能となった。二つの環境の下で環境変化を検出して運動の切り替えを行っていること、また学習を進める要因である到達運動後の視覚情報を統制したところ、目標が見えなくても手先さえフィードバックされていれば学習が進むことが判明した。これは運動結果の予測機構が絶えず運動をモニターしていることを示唆し、この情報だけでも運動学習が進むことを示している。計算論的な展開が今後の課題である。(阪口)

[関連文献]

- Sakaguchi Y., Akashi Y. and Takano M.: Visuo-motor adaptation to stepwise and gradual changes in the environment: Relationship between consciousness and adaptation. *Journal of Robotics and Mechatronics*, 13, 601-613 (2001)
- Sakaguchi Y. and Takano M.: Learning to Switch Behaviors for Different Environments: A Computational Model for Incremental Modular Learning. *Proceedings of 2001 International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications (NOLTA-2001)*, 383- 386 (2001)
- 阪口 豊：プリズム適応における視覚情報の役割．日本神経回路学会第 13 回全国大会講演論文集，200-201 (2003)

(2) 研究成果の今後期待される効果

LTD をベースにしてサッケード適応を説明する理論は今後、世界の主なラボで実験的に検討されることになると思われる。理論で予測した 4 つの基礎仮説はそれぞれに重要な意味を持つことが認識されるものと期待している。小脳の運動学習理論はこれまで前庭動眼反射系、視機性眼球応答、瞬膜応答古典的条件づけのように低次な反射系で研究が蓄積されてきた。本プロジェクトでも行動レベルで研究した文脈依存性学習などの高次機能での小脳の具体的な動作論理の解明が期待されるが、サッケードという随意運動における適応を扱った本理論はその第一歩として、今後の展開の基礎となることを期待する。



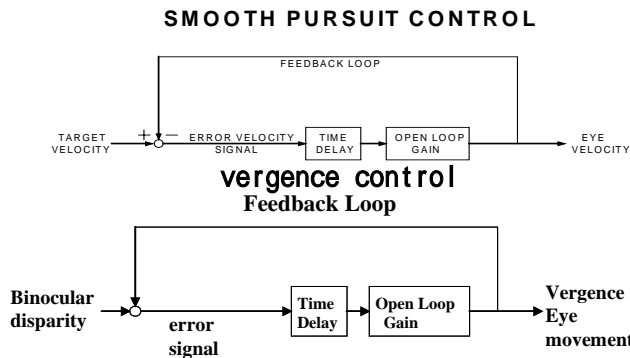
本研究に用いた眼球運動計測装置(eyelink, 左)と上肢運動実験システム(Phantom, 右)

3.3 神経可塑性と眼球運動コントロールの研究 (板東武彦グループ)

(1) 研究内容及び成果

猿と人間の滑動性追跡運動と輻輳眼球運動の学習制御の様式を行動実験および脳機能画像を用いて調べ、小脳機能との関連を研究した。

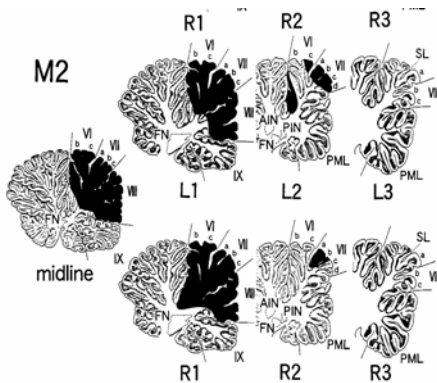
滑動性追跡眼球運動と輻輳運動はフィードバック制御とされる。誤差信号を用いて運動するため学習制御は必要ないと考えられがちではあるが、実際には、運動の立ち上がり部分は、視標の速度に対して適切な速度で運動を立ち上げるという開ループ特性を保有している。これは、運動が始まってフィードバックが制御系に帰還するまでの期間：最初の100数十ミリ秒はフィードバック情報なしに運動を開始していることを意味する。実際に、視標の速度と運動立ち上がり速度の間には直線的な関係があることが知られている。このように立ち上がり部分が開ループ的性格を持つがために、学習制御を要する。



< 実験1：サルの小脳虫部破壊実験による学習制御に関わる機能脱落实験 >

目的: 小脳皮質の虫部が、眼球運動の学習制御に直接関わっているかどうか調べるために、サルの小脳虫部を破壊し、滑動性追跡眼球運動に対する効果を調べた。合わせてサッケード眼球運動の学習制御と比較検討した。

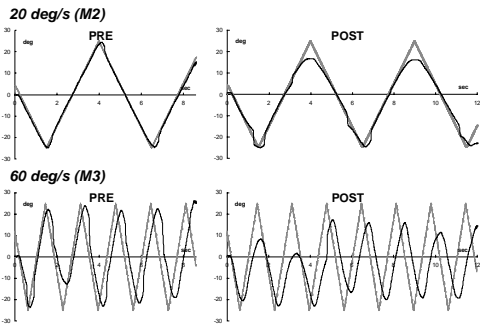
方法: サル3頭を用いて小脳虫部を破壊した。視標の等速運動(三角波) step-ramp paradigm を用いて、滑動性追跡眼球運動への効果を検討した。学習については、視標速度の double step paradigm を用いて、眼球運動の立ち上がり速度の適応を調べた。サッケードについても位置の double step paradigm を用いて振幅の適応を調べた。



小脳虫部破壊の例

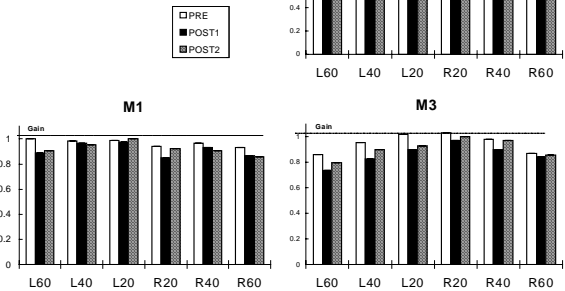
結果: 等速の滑動性追跡眼球運動に対する虫部の破壊効果はあまり大きくはなく、定常的速度の軽度の低下にとどまった。ただし繰り返し三角波刺激を行うと、位相が後にずれる傾向があった。それに対して、step-ramp paradigm で滑動性追跡眼球運動の立ち上がり部分を検討したところ、運動開始の120ミリ秒の平均速度には、大きな変化が見られた。

PURSUIT EYE MOVEMENT (TRIANGULAR TRACKING)

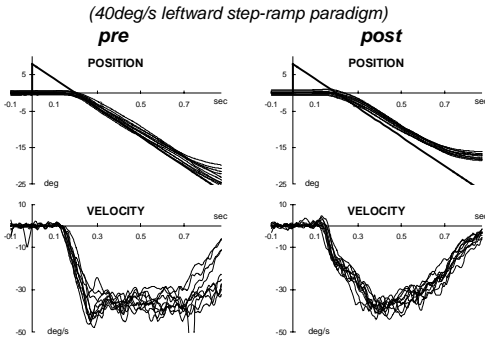


左：三角波への追従の障害の例；右：定常的な追従時の利得の変化。

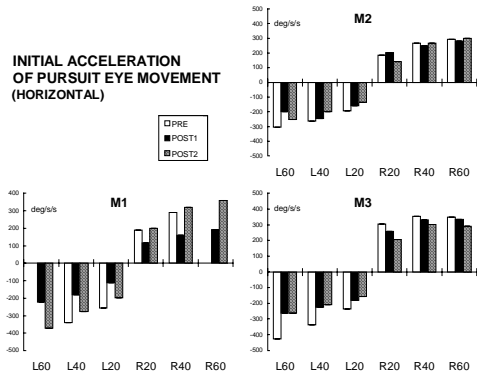
STEADY STATE GAIN OF PURSUIT EYE MOVEMENT (HORIZONTAL)



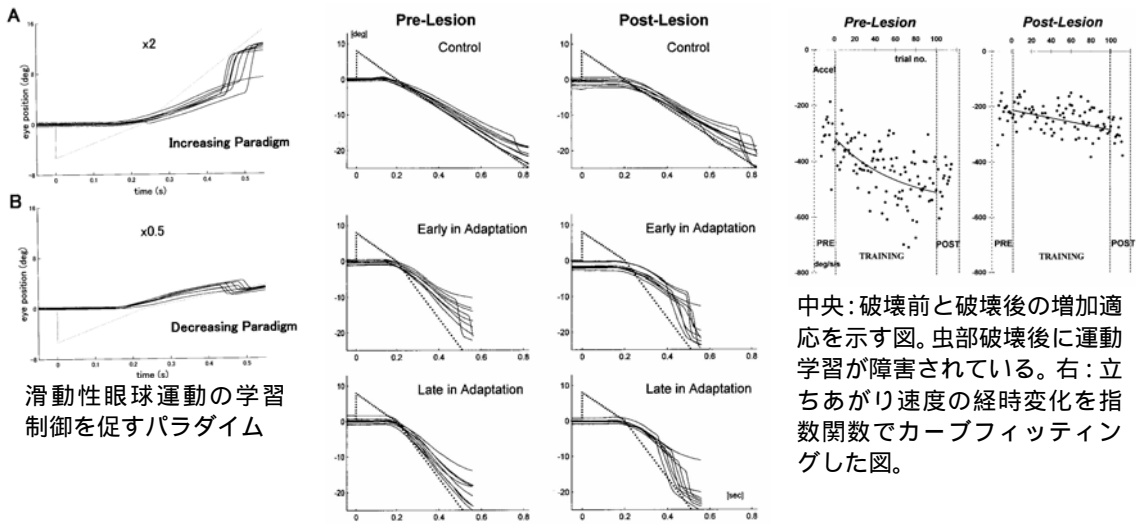
PURSUIT EYE MOVEMENT TRACES



INITIAL ACCELERATION OF PURSUIT EYE MOVEMENT (HORIZONTAL)

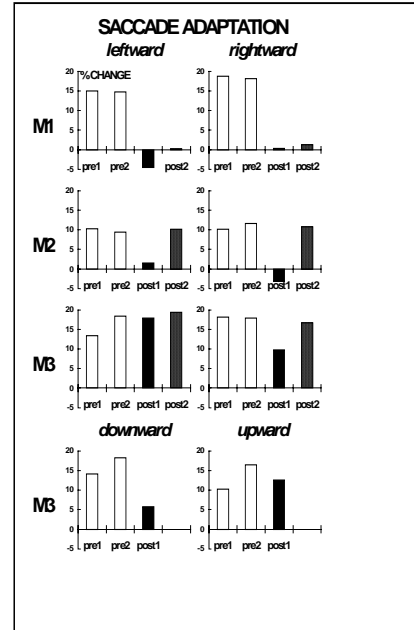
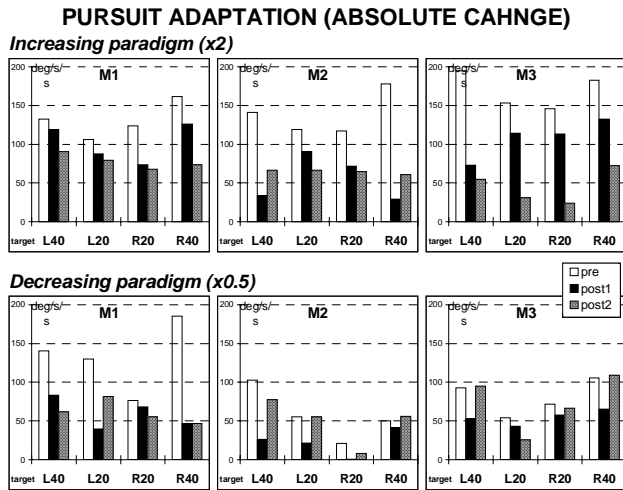


次に視標速度の double step paradigm に対する運動学習に関して検討を行った。眼球運動が立ちあがる時に、視標速度を 2 倍あるいは半分にし、増加適応と減少適応を検討した。その結果、虫部破壊により、適応は約半分に減弱した。これはサッケード眼球運動の適応に対する障害の効果がほとんど 100% であるのと対照的であり、滑動性追跡眼球運動の運動学習は小脳虫部が約半分を担うものの、残りの約半分は他の部位が関与することが推定された。



滑動性眼球運動の学習制御を促すパラダイム

中央：破壊前と破壊後の増加適応を示す図。虫部破壊後に運動学習が障害されている。右：立ち上がり速度の経時変化を指数関数でカーブフィッティングした図。



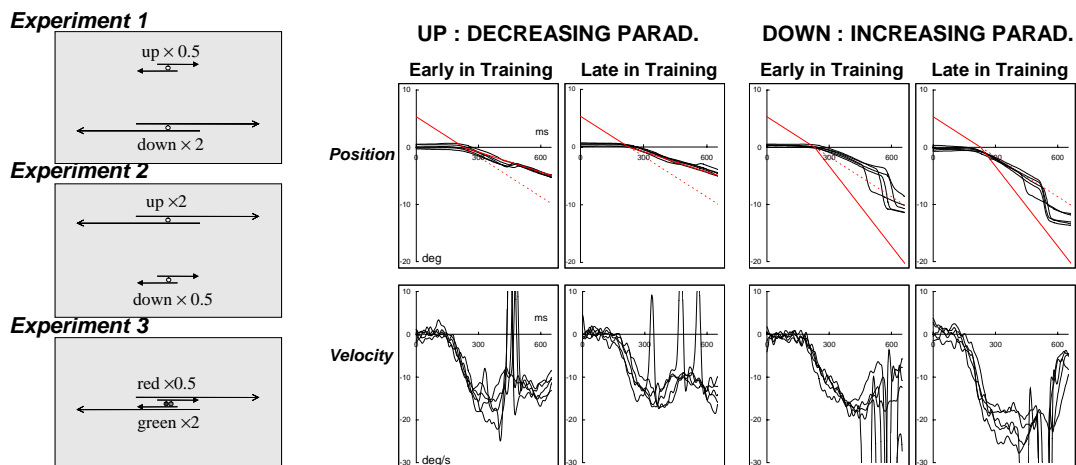
左：虫部破壊による滑動性眼球運動の学習の変化。右：サッケード眼球運動の学習の変化。

結論：小脳虫部は眼球運動の適応に必須の構造である。滑動性追跡眼球運動にもサッケードにも関わるが、滑動性追跡眼球運動の学習には、小脳虫部の他の脳部位も運動学習に関わることが推定される。

< 実験 2：人間の滑動性追跡眼球運動の学習制御：眼位依存性適応 >

目的：人間の目の視線方向（眼位）により、同じだけ滑動性追跡運動を起こさせるとしても眼窩の粘弾性抵抗には違いがあり、周辺からさらに周辺に運動させるには、周辺から中心に向かって運動させるよりもより強い信号が必要となる。従って眼窩内位置を基準とした、即ち眼位に依存した信号の強さの調整を行っているか調べるために、異なる眼位に応じて文脈選択的適応が起こるかどうか検討した。また併せて、色など高次の視覚認識により文脈選択的適応が起こるかどうか調べた。

方法：5度上方視では増加的学习制御、5度下方視では減少的学习制御、またはその逆というパラダイムを用いた。赤であれば増加適応で緑であれば減少適応、あるいはその逆の適応実験を行った。



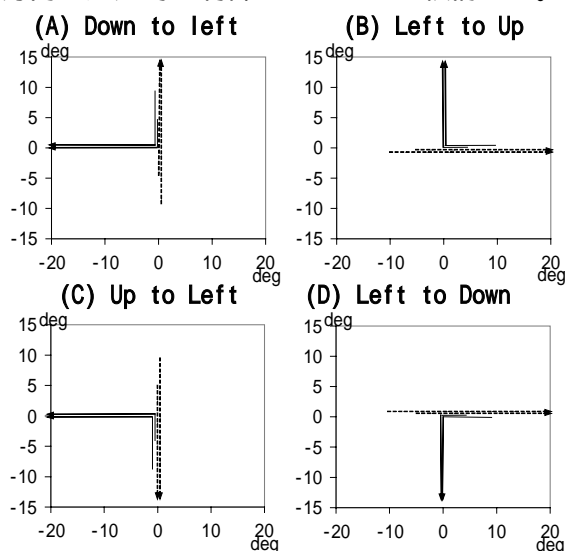
左：実験の視覚刺激。実験 1 では上方視で減少適応・下方視では増加適応、実験 2 では上方視で増加適応・下方視で減少適応、実験 3 では中心に視標が現れるが赤では減少適応・緑では増加適応。このように1つの個体に異なる複数の利得が獲得できるか実験した。右：実際の応答波形。上方視で減少適応、下方視で増加適応が導かれている様子が表される。

結果：4名の被検者に対して、上方視で増加適応・下方視で減少適応、あるいはその逆といった、垂直眼位に依存した文脈選択的適応が証明された。しかし、今回の実験範囲では、色の違いに応じた文脈選択的適応は生じなかった。

考察：眼位に応じて信号の強さが調整されていることが証明された。眼位によって異なる眼窩の粘弾性抵抗に対して信号の強さを補正する働きが推測される。このような運動信号生成により近い文脈選択的適応は起こったが、より視覚情報処理に近い文脈選択的適応は今回の範囲では見られず、眼位依存性文脈選択的適応は小脳や脳幹などの運動生成過程に近い部分で起こっているのではないかと考えた。これは、今回最終的な総括で述べたような、短期の運動学習、また長期の運動学習の二つの異なるメカニズムに関連しているのかもしれない。

< 実験3：人間の滑動性追跡眼球運動の学習制御：方向適応 >

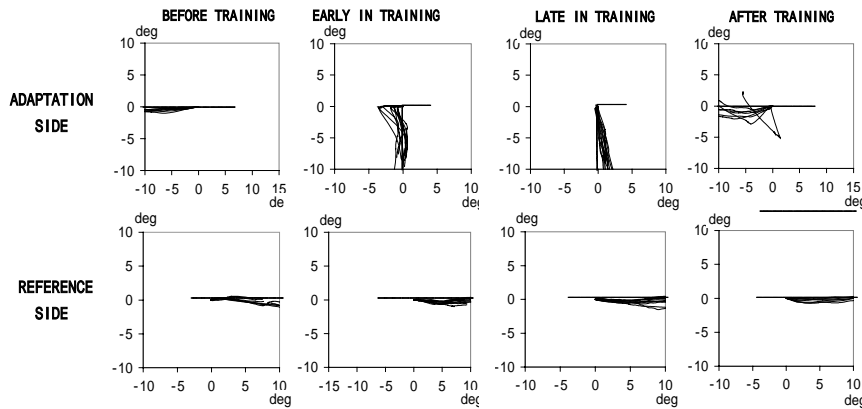
目的：逆転プリズムを使った実験で前庭動眼反射のゲインに適応が起こることはよく知られている。滑動性追跡眼球運動を用いても初期の立ち上がりの開ループ部分、即ち運動開始方向が適応的に制御されているか検討した。



方法：実験に同意を得た正常被験者4名を対象とした。方向適応のパラダイムとして改変 step-ramp パラダイムを用いた。通常の step-ramp パラダイムでは、注視点を一方にジャンプさせ、その後中心方向に一定速度で運動させることにより、被験者はサッケード眼球運動を起こさずに滑動性追跡眼球運動を起こすことができる。この改変した step-ramp パラダイムでは、ある一方向への ramp 運動が中心を横切る直後（230 ミリ秒）に 90 度方向が変化する視標を用いた。即ち視標は、眼球運動が立ち上がった直後にすでに運動方向を変え、方向としての運動誤差を人工的に与えることができる。視標の速度は 15.6deg/s と

22.3deg/s の 2 種類を用いた。対照として、対側に向う視標の方向は変化しなかった。視標の方向ならびに速度の順はランダムに設定され、被験者の予測の影響を排除した。同一被験者について、下→左、左→上、上→左、左→下と視標の方向が変化する 4 種類の方向適応のパラダイムを日を変えて実験した。課題遂行中、眼球運動の測定は Infraredsystem Ober2 (Iota AB, Sweden) を用い、両眼水平垂直同時に 600Hz にて連続記録した。速度 3deg/s を越えた時点を滑動性追跡眼球運動の運動開始と定義した。約 30 分の適応セッションの前後、および訓練中の滑動性追跡眼球運動の立ち上がり部分の変化を、潜時・加速・方向について検討した。適応訓練中の方向の変化については指数関数を fit させてその変化の速さや量を検討した。2 次元的な校正は約 5 分毎に被験者がモニター上の格子状に配置された 17 点の固視点を順に固視することにより行った。

結果：4 例全例について、約 30 分の訓練の後にパラダイムで導かれた方向へ 90 度近い滑動性追跡眼球運動の立ち上がり方向の変化が起こった。これは純粋な方向の変化であり、立ち上がりの潜時や加速などの運動の性質には大きな変化はなかった。30 分の訓練中には指数関数的な経過で方向が次第に変化することが観察された。2 つの視標速度で適応の量にはほとんど差がなかった。対照である対側運動には方向の変化は起こらなかった。適応現象は視標の方向に特異的であり、2 種類の視標の速度には関係がなかった。

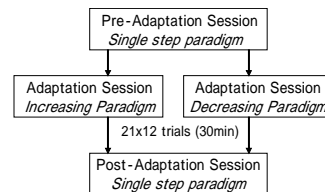
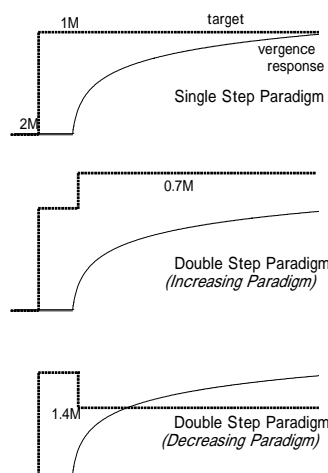


滑動性眼球運動の方向適応の実例

< 実験 4 : 人間の視差の double step パラダイムによる輻輳運動の動的適応 >

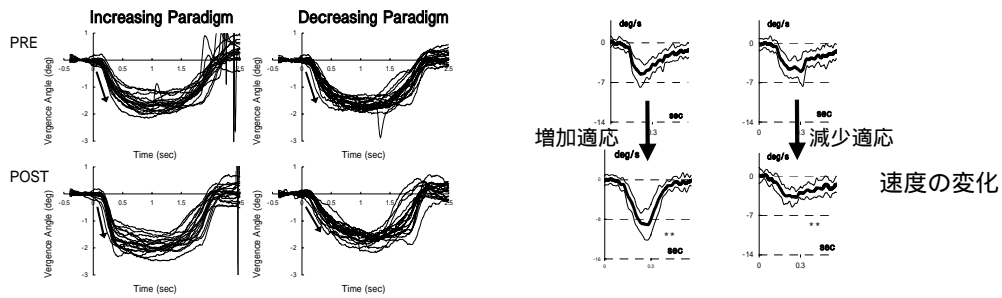
目的: 輻輳眼球運動は、滑動性追跡眼球運動と同様に緩徐な眼球運動であり、またフィードバック制御とされる。しかしそのフィードバックの情報が帰還する前の立ち上がり部分が開ループ制御である点は、滑動性追跡眼球運動と性質が同じである。私たちは既に両眼視差の double step パラダイムを用いて輻輳運動の立ち上がり部分の動的適応が起こることを報告した。今回はさらに増加適応と減少適応のメカニズムを検討した。

方法: 同意を得た正常被験者 4 名に head mounted display で両眼視差を呈示した。最初に single step 刺激 (視差変化 2m 1m) で輻輳運動を記録。次に約 30 分間、double step 刺激 (1mへステップ運動した 0.2 秒後に次の視差位置へ変化: 増加パラダイム 2m 1m 0.7m、減少パラダイム 2m 1m 1.4m) を与えて輻輳立ち上がり速度の適応的变化を誘発した。その後 single step 刺激で輻輳運動を再測定した。赤外線リンバストラッカー (半田屋) で両眼の水平眼球運動を記録し 500Hz でデータを取得保存した。



左: 両眼視差のダブルステップパラダイム。増加適応と減少適応の 2 種類がある。右: 最初に適応前のコントロールデータを取り、約 30 分の学習を行わせ、学習後の運動を記録した。

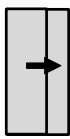
結果: パラダイムに応じて輻輳運動の立ち上がり速度の増加・減少が認められ、そのダイナミクスの変化の詳細を検討した。S/N の問題で加速度トレースの直接解析が困難なため次の解析を行った。輻輳角に対して輻輳速度をプロットし位相解析したところ、増加適応においては輻輳最大速度に達する点がトレースのより遅い部分へ移動していたが減少適応では変化していなかった。特に開ループ部分の main sequence の変化を見るために輻輳開始後 150ms 時の輻輳振幅に対して最大速度をプロットした所、適応の程度に応じて main sequence にも変化が現れていた。0.01 秒ごとの時間帯に区切って適応訓練の進行に伴う速度変化を調べた所、減少パラダイムでは輻輳開始直後の速度成分が減少したのに対して増加パラダイムではそれより 30-40ms 遅い速度成分が有意な上昇を示した。



考察：増加パラダイムでは輻輳の立ち上がり時の加速度の持続が延長することにより、減少パラダイムでは加速度の振幅が減少することにより適応変化が起こっていることが示唆

増加適応

減少適応



加速度の
持続の延長



加速度の
大きさの減少

される。同様の変化はサッケード眼球運動や滑動性追跡眼球運動の利得の適応にも観察されており、適応的变化に一般的なメカニズムである可能性がある。適応に際して単に視覚系から運動系へ受け渡される情報の大きさが変化するのではなく、運動系においてダイナミクス生成のパターンの変化が起こっていることを示しており、

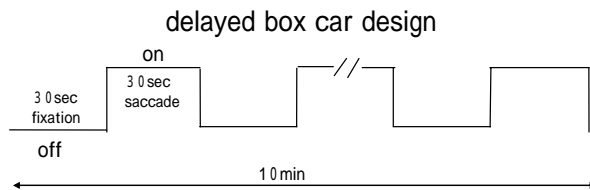
小脳-脳幹における神経活動の修飾により輻輳適応が起こっていると推定される。これは衝動性眼球運動における変化 (Abel, 1978; Scudder, 1998) および滑動性追跡眼球運動における変化 (Takagi, 2000) に対応したものと考えられ、眼球運動の学習制御に一般的なパターンと考えられる。

< 実験 5：脳機能画像による眼球運動における小脳機能の解明：fMRI >

目的：動物実験で、小脳虫部 - 室頂核系が眼球運動の学習制御に重要な構造であることが示されている。しかし、人間において、この部位が眼球運動の制御に関わっているのか、まだ明らかでない。fMRI 画像を用いて、サッケードに関わる小脳部位の詳細を検討した。

タスク

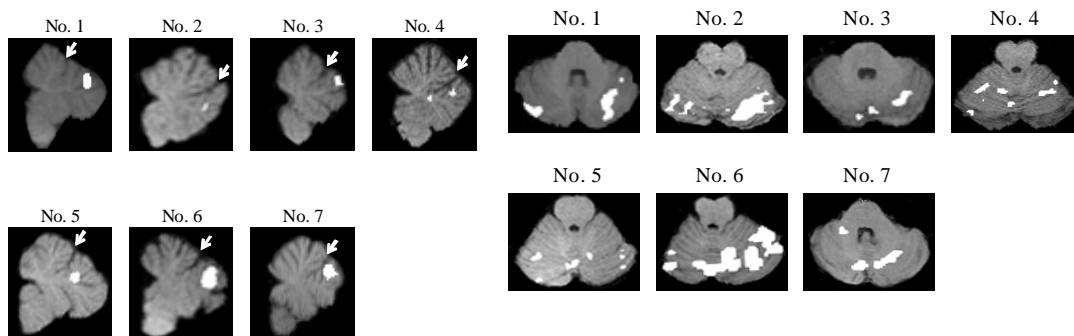
30秒間の サッケードタスクと、30秒間の 固視タスクを10回繰り返した。タスクを忠実に実行していることは眼球運動記録データで確認した。



方法：被検者：右効きの正常被検者 7名 (18 - 34 歳)。視覚刺激：コンピュータ制御の視標運動をスクリーンに液晶プロジェクタで投影し、被検者は MRI ガントリーの中で鏡を用いてスクリーン上の視標を追視した。赤外線記録装置 (Ober2, Iota, Sweden) を用いて眼球運動を記録した。MRI 装置は犀潟療養所の EPIOS15 (島津製作所) を用いた。EPI 画像の取得条件は、TR=10s、

TE=56.05ms、flip angle=90°、FOV=320 × 160 mm、matrix size=128 × 64 mm、width and pitch=5mmである。データを Statistical Parametric Mapping (SPM99, P<0.001, uncorrected) で統計処理し活性部位を見出した。機能画像は個人の T1 強調画像に重ね合わせて解剖学的部位を検討した。

結果：大脳では FEF、SEF、PEF が活性化された。これらの結果は過去の人間の脳機能画像のデータと一致した。小脳では、後部虫部 posterior vermis (小葉) 半球では上半月小葉 superior semilunar lobule、四角小葉後部 posterior quadrangulate lobule の一部、下半月小葉 inferior semilunar lobule の一部が活性化された。これらの結果は動物実験のデータと一致していた。



7例の被検者の小脳虫部活性化部位 (sagittal section)。小葉の構造には解剖学的 variation が大きいですが、いずれの被検者でも後部虫部 (葉) の部位に活性化が見られた。7例の被検者の小脳半球活性化部位(axial section)。両側の半球の superior semilunar lobule、posterior quadrangulate lobuleの一部、inferior semilunar lobule の一部が活性化された。

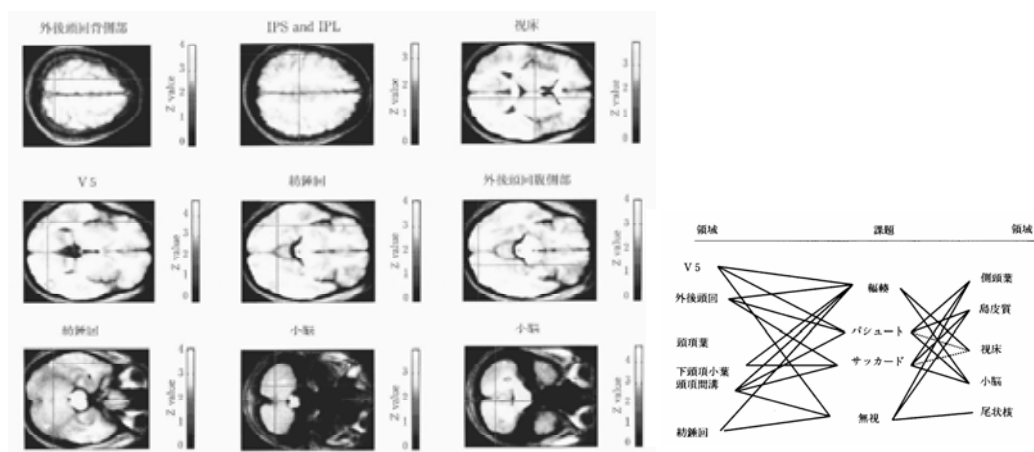
考察：fMRI を用いた脳機能画像による検討では、サッケード眼球運動に際して後部小脳虫部に活性化が見られ、滑動性追跡眼球運動に際してもほぼ同様なデータが得られた。またそれに連続した小脳半球も活性化された。特に後部虫部は動物 (サル) 実験で学習制御との関連が強く示唆されている部位であり、人間においても同様の機能が推定される。

< 実験 6 : 脳機能画像による眼球運動における小脳機能の解明 : PET >

目的：fMRI で小脳虫部および半球がサッケード眼球運動に深く関わることを示されたが、さらに滑動性追跡眼球運動および輻輳眼球運動の関わりを、脳全体をスキャンするのに優れる PET を用いて調べた。

方法：被検者は右利きの男性 8 名 (18 ~ 46 歳) である。視覚刺激は head mounted display を用いて、接近する指標および水平運動する視標を被検者に提示した。また眼球運動は、半田屋製リンバストラッカーで記録した。課題は 1 力所を固視する「固視課題」、接近する視標を無視する「無視課題」、接近する視標を追従する「輻輳課題」、ついで「サッケード」と「滑動性追跡眼球運動」の課題である。タスクを行わせた直後から ¹⁵O 標識水 (15mCi) を静注し Siemens 社製 PET カメラで脳血流を評価した。

結果：輻輳に関連した賦活化部位が、小脳虫部 (primary fissure の後ろ側の第 6-7 小葉)、小脳半球部に認められた。その他の輻輳関連領域が大脳皮質の V5 (MT)、外側後頭回、紡錘回、頭頂葉の一部と前頭葉の一部にみられた。なお、大脳外側後頭回における賦活部位はサッケード眼球運動、滑動性追跡眼球運動の時にも賦活され、輻輳眼球運動に特異的に賦活される領域はそれよりも腹側に独立した領域として同定された。これら脳の活性化領域と眼球運動との対応を考察すると右下の図のごとくに総括される。



(2) 研究成果の今後期待される効果

本研究により、眼球運動、とくに遅い眼球運動の適応学習の共通性が示され、その場としての小脳の重要性が示唆された。一方で、脳機能イメージングおよび動物実験により、遅い眼球運動に関わる神経経路の分析が進められ、知見が加えられた。これらの研究により、運動の適応制御に関する脳機構について、今後の研究の進展の基礎が作られた。これらの研究で得られた知識は、堅実な基盤を持った運動適応についての理論構築について有用であろう。

[関連文献]

- Tanimoto N., Takagi M., Bando T., Abe H., Hasegawa S., Usui T., Miki A. and Zee D.S.: Central and peripheral visual interactions in disparity-induced vergence eye movements: I. Spatial interaction, *Investigative Ophthalmology and Visual Science* (in press)
- Takagi M., Tamargo R. and Zee D.S.: Effects of lesions of the cerebellar oculomotor vermis on eye movements in primate: binocular control. *Progress in Brain Res.*, 142: 19-33 (2003)
- Ando T., Tanaka A., Fukasaku S., Takada R., Okada M., Ukai K., Shizuka K., Oyamada H., Toda T., Taniyama T., Usui T., Yoshizawa M., Kiryu T., Takagi M., Saida S. and Bando T.: Pupillary and cardiovascular responses to a video movie in senior human subjects. *Autonomic Neuroscience*, 97 (2): 129-135 (2002)
- Kojima M., Shioiri T., Hosoki T., Sakai M., Bando T. and Someya T.: Blink rate variability in patients with panic disorder: new trial using audiovisual stimulation. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 56: 545-549 (2002)
- Hayakawa Y., Nakajima T., Takagi M., Fukuhara N. and Abe H.: Human cerebellar activation in relation to saccadic eye movements: A functional magnetic resonance imaging study. *Ophthalmologica* 216: 399-405 (2002)
- Hayakawa Y., Takagi M., Abe H., Hasegawa S., Usui T., Hasebe H. and Miki A.: Cross-axis adaptation of pursuit initiation in humans. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 42 (3): 668-674 (2001)
- Takagi M., Abe H., Hasegawa S., Usui T., Hasebe H., Miki A. and Zee D.S.: Context-specific adaptation of pursuit initiation in humans. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 41 (12): 3763-3769 (2001)
- Takagi M., Oyamada H., Abe H., Zee D.S., Hasebe H., Miki A., Usui T., Hasegawa S. and Bando T.: Adaptive change in dynamic properties of human disparity-induced vergence. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 41 (12): 3763-3769 (2001)
- Takagi M., Trillenber P. and Zee D.S.: Adaptive control of pursuit, vergence and eye torsion in humans: basic and clinical implications. *Vision Research*, 41: 3331-3344 (2001)
- Toda H., Yoshizawa T., Takagi M. and Bando T.: The properties of convergence eye movements evoked from the rostral and caudal lateral suprasylvian cortex in the cat. *Neuroscience Research*, 39: 359-367 (2001)
- Bando T., Hara N., Takagi M., Hasebe H., Takada R. and Toda H.: Vergence eye movement and lens accommodation: cortical processing and neuronal pathway. In Franzen, O., Richter, H., Stark, L. (eds.) "Accommodation and vergence mechanisms in the visual system", pp. 43-45, Birkhauser, Basel (2000)
- Takada R., Hara N., Yamamoto K., Toda H., Ando T., Hasebe H., Abe H. and Bando T.: Effects of localized lesions in the lateral suprasylvian cortex on convergence eye movements in cats. *Neuroscience Research*, 36 (4): 275-283 (2000)
- Takagi M., Oyamada H., Abe H., Zee D.S., Hasebe H., Miki A., Usui T., Hasegawa S. and Bando T.: Adaptive change in dynamic properties of human disparity-induced vergence. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 46 (7): 1479-1486 (2000)
- Takagi M., Zee D.S. and Tamargo R.: Effect of lesions of the oculomotor vermis on eye movements in primate: smooth pursuit. *Journal of Neurophysiology* 83: 2047-2062 (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 activated in relation to vergence eye movements - a PET study. *NeuroImage*, 10 (2): 200-208 (1999)
- Takagi M., Zee D.S. and Tamargo R.: Effects of lesions of the oculomotor vermis on eye movements in primate: saccades. *Journal of Neurophysiology*, 80: 1911-1930 (1998)

3.4 瞬目条件反射神経回路の形成および可塑性の分子機構 (糸原重美グループ)

(1) 研究内容および成果

古典的条件反射学習の一つである瞬目条件反射学習は、眼球運動の適応学習とともに最も確立された運動学習のパラダイムである。瞬目条件反射学習において、眼瞼に加えられる無条件刺激(空気の吹き付けもしくは電気刺激)と条件刺激(音もしくは光)の繰り返し対提示は、条件刺激への瞬き反応を誘導する。この条件反射学習に關与する主な神経回路は多様な角度・手法により解析され、小脳が重要な役割を果たす事が明らかにされている(図1)。その学習の細胞機構には小脳皮質平行繊維・プルキンエ細胞間シナプスの長期抑圧現象(LTD)が深く関わっている事が示唆されている。その一方で、記憶の貯蔵場所については明確ではない。プルキンエ細胞の投射先である小脳深部核に記憶が貯蔵される可能性も示唆されている。この研究では、瞬目条件反射学習における学習獲得と記憶保持あるいは記憶の発現において果たす小脳皮質と小脳深部核の役割および分子機構を明らかとする事を目的とし、以下の三つの観点から実験を行った。1)マウスのプルキンエ細胞を選択的に、かつ任意の時間軸で破壊する遺伝学的システムを構築し、学習の獲得と記憶の発現におけるプルキンエ細胞の役割を明らかにする。2)小脳深部核が記憶の場である事と、その記憶形成には遺伝子の発現調節が重要な役割をすることの二つの仮定に立脚し、学習に伴って小脳深部核で発現が増加する遺伝子の探索と、その機能解析。3)小脳の神経回路形成に關わる分子の探索と機能解析。

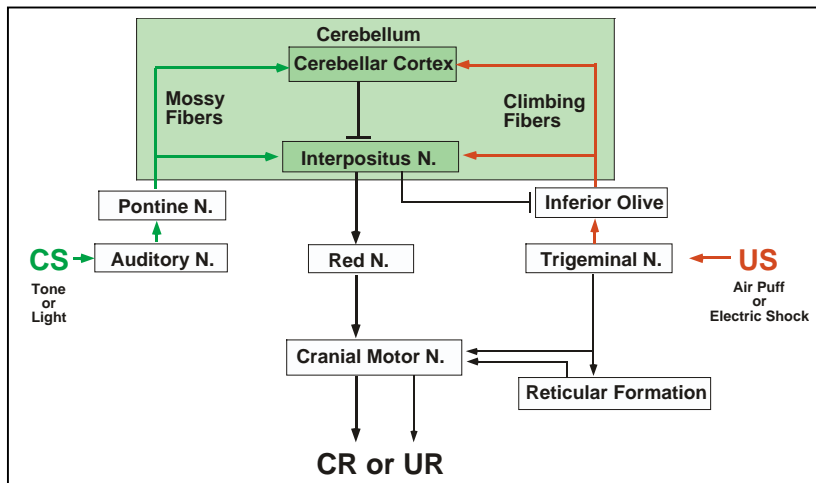


図1
瞬目条件反射学習
の主要神経回路

1) マウスのプルキンエ細胞を選択的に、かつ任意の時間軸で破壊する遺伝学的システム: 本システムは、二つのトランスジーンを持つマウスを利用する。第一のトランスジーンは、汎神経細胞で発現する事が知られているニューロン特異的エノラーゼ遺伝子の3'非翻訳領域にloxP-STOP-loxP-IRES-DTA遺伝子カセットを相同性組み換え機構で導入したものである(図2)。第二のトランスジーンは、プルキンエ細胞選択的にプロゲステロン受容体由来のリガンド結合配列と融合したCre遺伝子が発現する特性を持っている。CreはloxP配列を基質とする組み換え酵素であるが、この融合型Cre酵

素は、蛋白質として発現しても熱ショック蛋白質などと複合体を形成し、酵素活性が疎外されている。しかし、脂溶性リガンドRU486がリガンド結合配列に結合すると、複合体が解離され、酵素活性が活性化される。その結果、プルキンエ細胞で特異的にloxP-STOP-loxP配列が除去されることにより、ジフテリア毒素A断片の発現が誘導され、その細胞は自殺する（図2）。プルキンエ細胞の破壊程度はリガンド投与量により、制御することが可能である。このシステムを構築する事により、瞬目条件反射学習の学習獲得および記憶の発現に及ぼすプルキンエ細胞の役割を時間軸の要素を加味して解析する事が可能となった。その結果は、プルキンエ細胞は学習の獲得のみならず、記憶の発現にも必須な役割を果たす事を示唆した（論文準備中）。

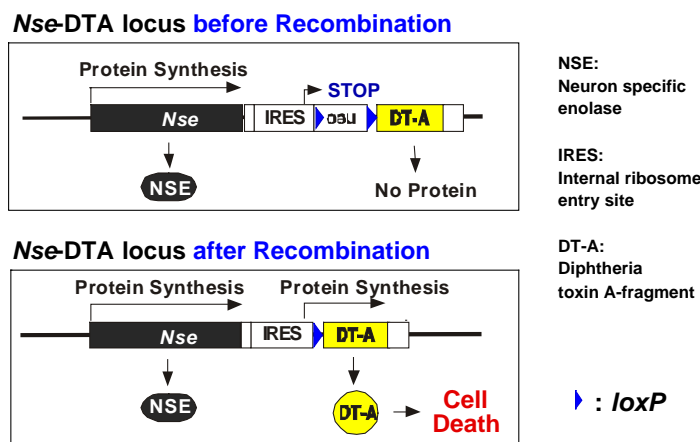


図2
 遺伝的細胞破壊システム
 Cre 組み換え酵素により一対のloxP配列に挟まれたSTOP配列が除去されると、その細胞ではジフテリア毒素A断片が発現し、その細胞は自殺する。この毒素断片は細胞外からは取り込まれないので、周辺の細胞は障害されない。

2) 脳深部核において瞬目条件反射学習の成立に伴い発現が亢進する遺伝子の探索：

我々はSouthern California UniversityのRichard F. Thompson博士との共同研究として、ウサギの小脳深部（中位）核にRNA合成阻害剤Actinomycin Dを投与する事により瞬目条件反射学習の獲得が阻害される事、さらに瞬目条件反射の獲得に伴いウサギの小脳深部核で増加したmRNAからリン酸化酵素KKIAMRE(Cdk12)をコードする遺伝子を同定したことを報告した（Gomi et al., J. Neurosci., 1999）。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機能的関連を明らかにするため、本酵素のマウス遺伝子を単離し（Sassa et al., J. Neurochem., 2000）、欠損変異マウスを作製した。事実、マウス遺伝子も小脳深部核で発現するが（図3）、マウスにおける本遺伝子の発現量は瞬目条件反射学習の獲得と関連して変化する証拠は得られなかった。また、本遺伝子欠損変異マウスも野生型と同様に学習したので、その機能が瞬目条件反射学習の獲得に必須で無いと考えられた。一方、この変異マウスは海馬依存的学習のパラダイムで不全を示した。これらの結果は、学習に伴って生じる可塑性の分子機構に種差が存在する可能性を示唆しているのかも知れない（Sassa et al., Tissue Cell Res., 2003; および未発表データ）。このような可能性を避けるために、機能的解析が容易なマウス実験系から種間保存性の検証に戦略変更し、まず最初に

瞬目条件反射学習に伴って小脳深部核で発現レベルが変化する遺伝子をマウスで探索することとした。この実験では、ペア刺激を提示した個体、アンペア刺激を提示した個体、非刺激個体から中位核を中心とした小脳深部核をくり抜き、RNAを抽出し、量的変化を示すmRNAを、Affymetrix社のGeneChipを利用して検出した。その結果は、さらに個別の候補遺伝子に対応したプライマーセットを用いた定量的逆転写遺伝子増幅法(RT-PCR)で確認した。現在までに、このようにして選択された遺伝子が複数あり、今後の機能的検証が待たれる(未発表)。

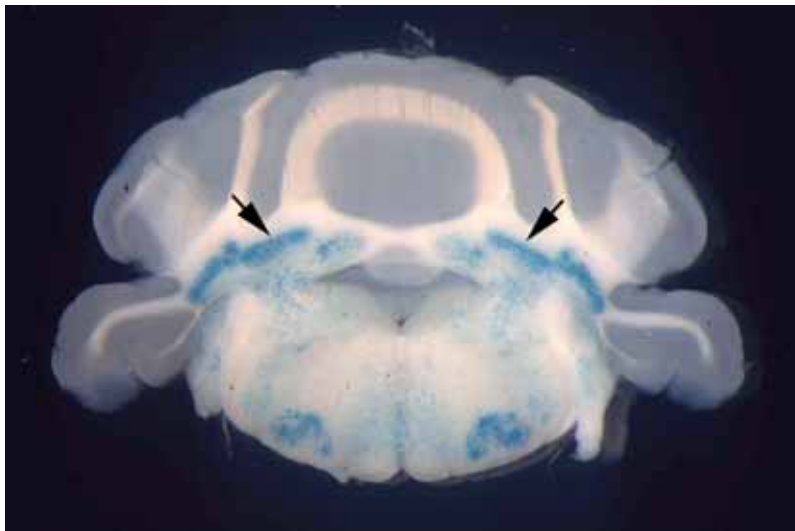


図 3
Cdkl2 の小脳深部核での発現
Cdkl2 遺伝子座に *LacZ* を置換挿入したマウスの小脳冠状断。小脳中位核(矢印)

3) 小脳の神経回路形成に関わる分子の探索と機能解析:

小脳回路の形成機構に関与する分子候補を探索する目的で、シグナルシーケンストラップ法を利用して小脳で発現する膜タンパク質および分泌性タンパク質をコードする遺伝子を解析した。その結果、ネトリン遺伝子群に属する新規の遺伝子ネトリンG1を分離同定した(Nakashiba et al., J. Neurosci., 2000)。この遺伝子は脊椎動物に固有であり、以下の点で古典的ネトリンとは異なった機能を有している。古典的ネトリンが分泌蛋白質であるのに対して、ネトリンG1はGPIアンカーにより膜に結合される。したがって、近距離作動性因子として働く。ネトリンG1は古典的ネトリンの受容体と結合しない。古典的ネトリンのようにコラーゲンゲル中での組織片培養で神経突起の伸長誘導活性を示さない。この遺伝子は小脳深部核に加えて、下オリーブ核および赤核で発現する。これらの核は、瞬目条件反射学習に関わる神経回路(図1)に属しており、機能的関連が興味深い。また、本遺伝子は視床や嗅球でも強く発現する。本遺伝子は、脊椎動物の神経回路の精緻化およびその機能発現に役割を果たすと考えられる。本遺伝子の機能については、遺伝子欠損変異マウスの作製およびその他の手段によって解析中である。

(2) 研究成果の今後期待される効果

永雄グループの研究は、視機性眼球運動の長期記憶にブルキンエ細胞の投射先である前庭核が重要な役割を果たす事を示唆した。瞬目条件反射学習における小脳深部核の役割と類似性が認められる事は注目に値する。両神経核における可塑性の分子および細胞機構の比較解析は、学習記憶の不偏原理を理解する上で重要な位置を占めることが期待される。また、ネトリンG1の発見は、特異的神経回路を選択的に機能修飾する新たな手段を提供し、システムレベルでの神経機構の解析を加速する事が期待される。

[関連文献]

- Sassa T., Gomi H. and Itohara S.: Postnatal expression of Cdkl2 in mouse brain revealed by LacZ inserted into the Cdkl2 locus. *Cell Tissue Res.* (in press)
- Shutoh F., Katoh A., Ohki M., Itohara S., Tonegawa S. and Nagao S.: Role of protein kinase C family in the cerebellum-dependent adaptive learning of horizontal optokinetic response eye movements in mice. *Eur. J. Neurosci.*, 18: 134-142 (2003)
- Shutoh F., Katoh A., Kitazawa H., Aiba A., Itohara S. and Nagao S.: Loss of adaptability of horizontal optokinetic response eye movements in mGluR1 knockout mice. *Neurosci. Res.*, 42: 141-145 (2002)
- Nakashiba T., Ikeda T., Nishimura S., Tashiro K., Honjo T., Culotti J.G. and Itohara S.: Netrin-G1: a novel GPI-linked mammalian netrin that is functionally divergent from classical netrins. *J. Neurosci.*, 20: 6540-6550 (2000)
- Katoh A., Kitazawa, H., Itohara, S. and Nagao S.: Impairment of mouse reflex eye movements by inhibition of nitric oxide inhibition synthesis and gene-knockout of neuronal nitric oxide synthase. *Learn. Memory* 7: 220-226 (2000)
- Sassa T., Gomi H., Sun W., Ikeda T., Thompson R.F. and Itohara S.: Identification of Variants and Dual Promoters of Murine Serine/Threonine Kinase KKIAMRE. *J. Neurochem.* 74: 1809-1819 (2000)
- Gomi H., Sun W., Finch C.E., Itohara S., Yoshimi K. and Thompson R.F.: Learning induces a cdc-2 related protein kinase, KKIAMRE. *J. Neurosci.*, 19 (21): 9530-9537 (1999)
- Katoh A., Kitazawa H., Itohara S. and Nagao S.: Dynamic characteristics and adaptability of mouse vestibulo-ocular and optokinetic response eye movements and the role of the flocculo-olivary system revealed by chemical lesions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95: 7705-7710 (1998)

3.5 小脳シナプスにおけるグルタミン酸受容体発現調節（山口和彦グループ）

（1）研究内容及び成果

小脳皮質は運動学習において、中心的な役割を果たしていると考えられている。平行線維-プルキンエ細胞間のシナプスには、平行線維、登上線維同時刺激による興奮性シナプス電位 EPSP の長期抑圧 (LTD) が存在し、運動学習の基礎過程と考えられている。LTD の誘導には protein kinase C, IP₃, NO, protein kinase G, MAP kinase 等、様々な細胞内情報伝達系の関与が報告されているが、最終的な発現機構としては、平行線維の AMPA 型グルタミン酸受容体 (AMPA-R) が endocytosis によって細胞内に内在化されるメカニズムが有力視されている。しかし AMPA-R のシナプス膜表面発現の調節機構については、AMPA-R 内在化に先立つ外在化の調節機構はじめ、殆ど知られていない。また AMPA-R を可視化し、LTD を誘発する刺激よっての AMPA-R の内在化を画像解析した研究は、プルキンエ細胞では知られていない。本研究ではプルキンエ細胞における平行線維シナプス膜の AMPA-R の動態について解析し、AMPA-R の内在化を画像として示すことを目的とした。

1) 小脳プルキンエ細胞平行線維シナプスにおける AMPA-R 活性の exo/endocytosis による調節

ラット小脳スライスを用い、プルキンエ細胞に whole-cell patch-clamp 法を適用し、平行線維刺激による興奮性シナプス電流 EPSC の振幅に及ぼす exo/endocytosis の関与を解析した。まず一般に exocytosis に必要な vesicular SNARE 蛋白質、VAMP に対する阻害剤である tetanus toxin を記録電極より細胞内投与したところ、平行線維 EPSC の振幅は徐々に減少し、約 20 分後に定常になった。

一方、endocytosis を阻害するために、非加水分解型 GTP である GTP・S を電極より細胞内投与し、endocytosis に必須な酵素である dynamin の作用を阻害した。GTP・S 単独の投与では平行線維 EPSC 振幅に対する効果はなかったが、LTD 誘発に必要と考えられる代謝型グルタミン酸受容体 1 型 (mGluR1) の阻害剤、CPCOEt を細胞外液に入れ投与することにより、平行線維 EPSC 振幅は徐々に増加し、約 20 分後に定常になった。この EPSC 振幅の増加は tetanus toxin を同時に細胞内投与することで阻害された。

これらの結果は平行線維シナプスにおいて、AMPA-R は構成性 exocytosis により定常的に VAMP の関与のもとに外在化されていること、さらに AMPA-R の外在化は常時は構成性 endocytosis による AMPA-R の内在化と平衡していることを示す。LTD との関係から、LTD においては AMPA-R の動的平衡がより AMPA-R が内在化する方向へシフトするものと考えられた。このような exo/endocytosis を介した動的平衡によるシナプス表面への AMPA-R 発現調節メカニズムは登上線維シナプスでは認められなかったことから、平行線維シナプスにおいて特徴的な調節機構と考えられた。

2) LTD 誘発刺激による小脳プルキンエ細胞 GluR2 内在化の画像解析

小脳プルキンエ細胞平行線維シナプスにおいては、AMPA-R は exo/endocytosis により動的に表面発現を制御されていることが生理学的実験から示唆された。また、LTD においては AMPA-R の外在化と内在化の平衡が、内在化側にシフトするように調節されることが示唆された。しかしこれらの AMPA-R 内在化の予想は AMPA-R を蛍光ラベルにより可視化し、画像として解析、検証されなくてはならない。そこで培養したプルキンエ細胞において、蛍光抗体法により AMPA-R を可視化し、LTD を引き起こす刺激を与えた場合の AMPA-R の動態について、共焦点レザ顕微鏡を用いて解析した。

培養したラットプルキンエ細胞では約 3 週間の培養で顆粒細胞との間のシナプス（平行線維シナプスに相当）が成熟する。この時期に AMPA-R の構成要素のひとつ、GluR2 の細胞外ドメインを認識する monoclonal 抗体を用いて GluR2 の局在を調べた。GluR2 は Purkinje 細胞、樹状突起のスパン上に局在して表面発現しており、細胞体表面での発現は少なかった。次に、この monoclonal 抗体を用いて、生きた状態で培養プルキンエ細胞の AMPA-R をラベルすることが可能か否か、培養中のプルキンエ細胞にこの抗 GluR2 monoclonal 抗体を結合させ、蛍光抗体法で調べた。その結果、条件により固定後抗体投与の場合と同様の GluR2 の局在パターンが認められた。よって、この monoclonal 抗体は生きた Purkinje 細胞においても、条件によって表面発現した AMPA-R をラベル化し、AMPA-R 内在化の実験に使用可能であると確認できた。

プルキンエ細胞が産生した GluR2 全体のうち、極一部が表面発現しているのか、それとも大多数の GluR2 が表面発現しているのかを調べた。GluR2 細胞外ドメインを認識する抗体を固定したプルキンエ細胞に結合させ 2 次抗体 (Alexa488) を結合させた後、膜を permeabilize して GluR2 の細胞内ドメインを認識する抗体を結合させ可視化した (Alexa568)。その結果、大半の GluR2 は細胞内に貯蔵されており、ごく一部が樹状突起スパン上に発現していた。GluR2 は樹状突起細胞膜直下において膜に平行した構造物、おそらくは submembranous cistern に貯蔵されていると考えられる。

GluR2 が LTD を誘起する刺激で内在化するか否かを蛍光抗体法により調べた。培養 Purkinje 細胞に生きた状態で GluR2 細胞外ドメインを認識する monoclonal 抗体を結合させ、次いで LTD を誘導する刺激をテトロドトキシン存在下で与え、固定後、表面発現している GluR2 に結合した monoclonal 抗体を 2 次抗体 (Alexa488) で可視化した。次いで細胞膜を permeabilize した後、細胞内に存在する monoclonal 抗体、即ち内在化した GluR2 に結合している monoclonal 抗体を別の 2 次抗体 (Alexa568) で可視化した。LTD を誘起させる刺激としては以下のものを用いた。グルタミン酸 + KCl (30mM)、キスカル酸 + KCl、Phorbol 12,13-diacetate。これらの刺激 (37℃, 20min) により、内在化を示す蛍光は、コントロールに比べて強くなり、LTD を誘起する刺激により GluR2 が細胞内に内在化することが示された。

(2) 研究成果の今後期待される効果

以上の研究から小脳プルキンエ細胞における LTD の基礎メカニズムは AMPA-R の内在化であることが証明された。AMPA-R の動的平衡を維持している分子機構、およびこの動的平衡をシフトさせる分子機構は神経細胞における情報処理の本質的なところであり、今後も多くの研究がなされると思われる。

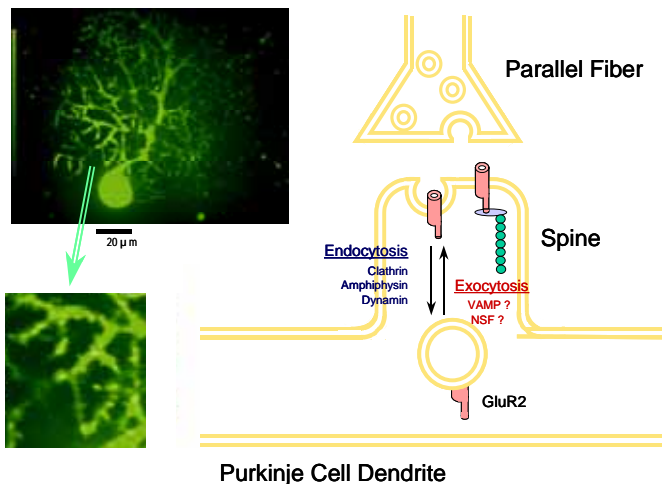


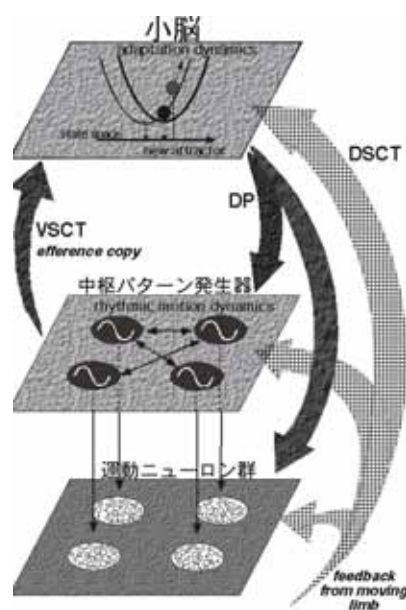
図 プルキンエ細胞スパンにおけるグルタミン酸受容体の表面発現の調節。(左) ラット小脳スライス標本のプルキンエ細胞と樹状突起上のスパン。パッチ電極より蛍光色素を細胞内注入した。(右) プルキンエ細胞スパンシナプスにおける exo/endocytosis によるグルタミン酸受容体発現の制御 (模式図)。

3.6 パターン形成における小脳の役割 (柳原 大グループ)

(1) 研究内容および成果

1) 歩行運動の神経制御

脊髄を上位中枢から切り離れた動物でも、肢に歩行様周期運動が現れることはよく知られている。脊髄において抑制性介在ニューロンを含む神経回路網は歩行運動の基本となる左右肢の交代性運動に必要なパターン化された出力を運動ニューロンに与える。この神経回路網は Central Pattern Generator (CPG) と呼ばれており、ネコ、マウスなどの四足動物の場合、4つの非線形神経振動子の結合系として数理的に記述することができる。歩行中、脊髄の CPG の活動は efference copy として腹側脊髄小脳路を介して小脳にフィードバックされる。また、各種体性感覚系の受容器からの情報も背側脊髄小脳路を介して小脳にフィードバックされる。苔状線維系として小脳に送られてくるこれらの情報は顆粒細胞とその軸索である平行線維を経由してプルキンエ細胞に伝達される。プルキンエ細胞はこの苔状線維-平行線維系の入力を出力に変換し、その出力先である小脳核および前庭核のニューロン活動を修飾している。現在までに我々は、小脳におけるシナプス可塑性が歩行運動の適応制御に重要な役割を果たしていることを示唆する実験結果を報告している。また、CPG を非線形振動子の結合系としてモデル化し、その制御様式を四足歩行ロボットに組み込んだ研究から、四肢の位相差を中枢性に制御する必要性を指摘した。そこで我々は、小脳プルキンエ細胞に強く発現しているグルタミン酸受容体に注目し、遺伝子変異や阻害抗体によるグルタミン酸受容体の不活性化を引き起こし、歩行における肢間協調 (interlimb coordination) と適応学習への影響を調べた。



代謝型グルタミン酸受容体は G タンパクと結合し細胞内情報伝達系に連結する、そのため学習や記憶の細胞レベルでの基礎過程として考えられているシナプス伝達の長期増強や長期抑圧をはじめとする多様な生理機能に関わっている。しかしながら、イオンチャネルと結合したイオントロピック型受容体と比較して代謝型受容体の機能については未だ多くの不明な点がある。代謝型グルタミン酸受容体 1 型 (mGluR1) は、小脳プルキンエ細胞に強く発現し、平行線維の活動によって活性化され、プルキンエ細胞内においてイノシトール 3 リン酸を介した Ca^{2+} 濃度の上昇と、ジアシルグリセロールによるプロテインキナーゼ C の活性化を起こす。この mGluR1 は小脳長期抑圧の発現や下オリーブ核を起始とする登上線維シナプスの正常な発達に必要である。本研究では、神戸大学大学院医学系研究科の饗場博士

より、mGluR1 を遺伝子操作により個体内で完全に発現できないようにした mGluR1 ノックアウトマウス (mGluR1^{-/-})、さらに小脳プルキンエ細胞のみに特異的に発現する L7 タンパク質遺伝子プロモーターを用いて、mGluR1 ノックアウトマウスに mGluR1 遺伝子を導入し、小脳プルキンエ細胞のみに mGluR1 が発現している mGluR1 レスキューマウスを作製・提供してもらい、その歩行について詳細に解析した。その結果、mGluR1^{-/-} マウスでは、四肢間協調の障害が観察されるが、mGluR1 レスキューマウスでは、wild type マウスと同様に四

肢間協調に障害は観察されず、小脳プルキンエ細胞における mGluR1 が歩行の制御に重要な役割を果たしていることが証明された。

2型グルタミン酸受容体は中枢神経系において、小脳プルキンエ細胞に特異的に発現している。このグルタミン酸受容体サブユニットをアフリカツメガエル卵母細胞や培養細胞に単独発現させても、あるいは他のサブユニットと共発現させてもチャンネル活性を検出することはできず、その機能は全く謎であった。ところが、2型グルタミン酸受容体ノックアウトマウスは、多くの小脳障害を呈し、平行線維シナプスの減少、登上線維シナプス不全、長期抑圧の欠損、歩行失調とその本質的メカニズムは分からないが、生理機能に深く関与していることは示唆されていた。我々は、理化学研究所（現在、さきがけ研究員）の平井博士との共同研究により、2型グルタミン酸受容体阻害抗体を作製し、成熟した脳におけるこの受容体の機能を明らかにした。成熟し、正常な小脳神経回路においても、

2型グルタミン酸受容体の活性化がAMPA型グルタミン酸受容体のクラスタリングの調節、長期抑圧の発現に必要とされることが証明された。マウスの歩行における適応・学習について解析するため、回転棒課題（rotating rod test）をマウスに課し、この学習における2受容体の阻害による影響を調べた。その結果、2型グルタミン酸受容体の活性化が運動の学習と記憶の固定化（consolidation）に関わることが示された。

2) 心拍条件付け学習における小脳の役割

小脳は中枢神経系において、主に運動制御に関与する重要な器官であるが、その一方で、心拍や呼吸といった自律神経系にも関与していることが破壊実験等で示されている。本研究では小脳が関与する自律神経系のひとつとして、心臓拍動リズムの制御系を実験モデルとし、心拍条件付け学習における小脳プルキンエ細胞の mGluR1 の役割を調べた。野生型マウス、mGluR1 ノックアウトマウス、および小脳プルキンエ細胞にのみ mGluR1 を発現させた mGluR1 レスキューマウスを用いて心拍条件付け学習を行った。さらに、成熟した野生型マウスの小脳虫部へ mGluR1 特異的阻害抗体を注入することで、正常な神経回路が形成された状態で可逆的な mGluR1 の不活性化を誘導させ、心拍条件付け学習における反応への影響を調べた。その結果、実験で用いたすべてのマウスにおいて、条件刺激に対する徐脈反応の発現・保持・消去を観察した。しかしながら、徐脈反応の大きさに注目すると、野生型マウスおよび mGluR1 レスキューマウスの反応は同様であったが、mGluR1 ノックアウトマウスにおいては前者よりも顕著に大きな反応を示した。さらに mGluR1 阻害抗体を注入した野生型マウスにおいては、注入した日のみ mGluR1 ノックアウトマウスに類似した大きな徐脈反応を示し、それ以外の日には野生型マウスおよび mGluR1 レスキューマウスの反応と同様であった。以上の結果より、小脳プルキンエ細胞の代謝型グルタミン酸受容体1型（mGluR1）の活性化が心拍条件付け学習における徐脈反応の大きさの調節に関与していることが示唆された。

(2) 研究成果の今後期待される効果

本研究における研究成果は、ロボット工学などの分野において、歩行ロボットの制御系に適用されることが期待される。特に外乱などの予期せぬ環境の変化に素早く適応し、安定な歩行が実現されるためには、小脳シナプス可塑性のような特性の導入が必要であろうと推測される。また、心拍条件付け学習は小脳が関わる機能を多面的に理解し、脳における情動制御系に対する小脳機能を探る重要な実験系として発展することが期待される。

3.7 眼球運動制御に関する大脳 小脳ループの解剖学的研究 (山田仁三グループ)

(1) 研究内容及び成果

猿(アカゲザル)とラットを用いて、眼球反射と随意眼球運動に関係する大脳と小脳の神経回路を、biotin dextran (BD)、fast blue (FB) などの順行性及び逆行性トレーサーをもちいた系統解剖学的研究により同定した。トレーサーの注入実験は主に自治医大の永雄グループの実験室で行い、標本作成とデータ整理を東京医大の山田研究室で行った。大脳皮質の前頭眼野と頭頂葉のMT/MST野の眼球運動関連野に順行性トレーサーBD、滑動性追跡眼球運動やサッケード眼球運動に関連する小脳の傍虫部VII葉、半球VII葉及び傍片葉に逆行性トレーサーFBを注入した後に、橋核で逆行性に標識された細胞と順行性に標識された神経終末の分布を、蛍光顕微鏡を用いて調べ、大脳と小脳の神経結合を調べた。

小脳傍虫部に、前頭眼野とMT/MST野由来の信号がそれぞれ内側橋核(橋被蓋網様核)と(背)外側橋核を経由して入力している。

小脳半球部には、主に前頭眼野由来の信号が橋核を経由して入力する。

傍片葉(岩様部)には、主にMT/MST由来の信号が橋核を経由して入力する。

傍虫部は小脳内側核(室頂核)、半球部と傍片葉はともに小脳中位核と外側核(歯状核)の同じような部位に出力する。

傍虫部には内側副オリブ核のc-細胞群由来の登上線維、半球部には内側副オリブ核のd-細胞群由来の登上線維、傍片葉には内側副オリブ核のa-細胞群と主オリブ核由来の登上線維がそれぞれ入力することがわかった。

これらの解剖学的特徴の差は、眼球運動制御上の機能の差を反映していることを示唆する。

(2) 研究成果の今後期待される効果

随意眼球運動の障害は、小脳疾患に高率に見られるが、その病態生理はほとんど解明されていない。本研究で同定されたアカゲザルの随意眼球運動の大脳 小脳神経回路は人間でも共通であると考えられる。機能的MRIを用いて、猿の小脳の各部位に相当する人間の脳部位を同定する試みがなされ、小脳疾患に伴う眼球運動障害の病態が明らかにされ、臨床診断やリハビリテーションに応用されることが期待される。

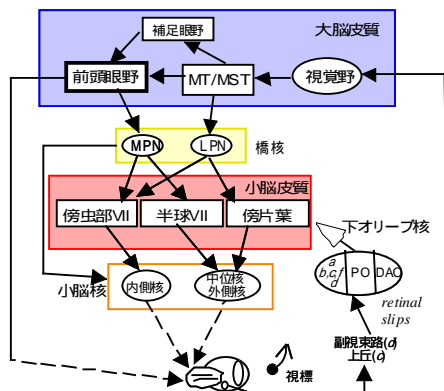
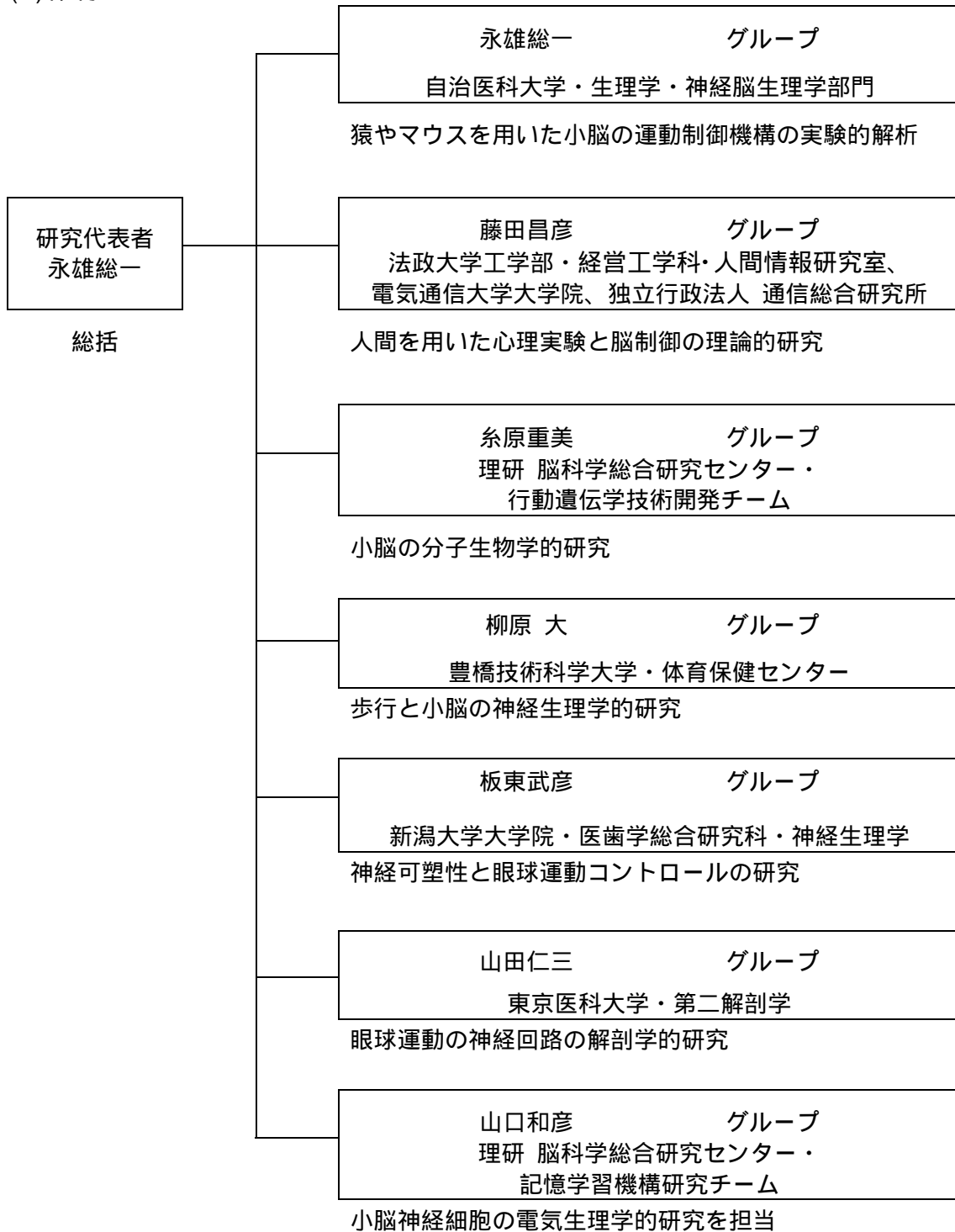


図 系統解剖学的研究で同定された滑動性追跡眼球運動の神経回路網。

4. 研究実施体制

(1) 体制



(2)メンバー表

永雄グループ(永雄総一)

氏名	所属	役職	担当する研究項目	参加時期	備考	
永雄総一	自治医科大学・生理学・神経脳生理学	助教授	研究統括。 猿やマウスを用いた生理実験を担当する。	H10年12月 - H15年11月	CREST 時給制	
北澤宏理	同上	助手	猿やマウスを用いた生理実験を担当する。	同上		
首藤文洋	同上	助手	同上	H12年5月 - H15年11月		
平松敬人	自治医科大学大学院・医学博士課程	大学院生	同上	H13年4月 - H15年11月		
大木雅文	同上	大学院生	同上	同上		
熊 国祥	科学技術振興事業団	研究員	同上	H12年4月 - H14年2月		CREST 研究員
高嶋 聡	同上	研究員	同上	H12年4月 - H12年5月		CREST 研究員
小野剛史	自治医科大学医学部	学生	実験補助、動物管理	H14年4月 - H15年11月		CREST 時給制
平野由美子	自治医科大学・生理学・神経脳生理学	研究補助員	研究、事務の補助全般	H10年12月 - H15年11月		

藤田グループ(藤田昌彦)

氏名	所属	役職	担当する研究項目	参加時期	備考
藤田昌彦	法政大学工学部・経営工学科・人間情報研究室	教授	人間を用いた心理実験と、脳制御の理論的研究を担当する。	H10年12月 - H15年11月	CREST 研究員
雨海明博	科学技術振興事業団	研究員	同上	H11年4月 - H15年11月	
植栗寛達	法政大学院・工学研究科システム工学専攻修士課程	大学院生	同上	H13年12月 - H15年11月	
萩原越史	同上	大学院生	同上	同上	
青木美奈	独立行政法人 通信総合研究所・情報通	主任 研究官	同上	H10年12月 - H15年11月	

阪口 豊	総合研究所・情報通信部門 電気通信大学大学院・情報システム学研究科	官 助教授	同上	同上	
関根道昭	同上	助手	同上	同上	
木下和子	科学技術振興事業団	研究補助員	研究の補助全般	H11年4月 - H14年7月	CREST 研究補助員 CREST 時給制
滝口二葉	同上	同上	同上	H14年8月 - H15年11月	

糸原グループ (糸原重美)

氏名	所属	役職	担当する研究項目	参加時期	備考
糸原重美	理研・脳科学総合研究センター・行動遺伝学技術開発チーム	チームリーダー	小脳に関係する分子生物学的研究。	H10年12月 - H15年11月	CREST 時給制
池田敏男	同上	研究員	同上	同上	
井上敬一	東京大学大学院・農学生命科学研究科博士課程	大学院生	同上	H13年4月 - H15年11月	
朴 鎮晟	同上	大学院生	同上	同上	
佐野良威	北海道大学院・薬学研究科ゲノム博士課程	大学院生	同上	同上	

柳原グループ (柳原 大)

氏名	所属	役職	担当する研究項目	参加時期	備考
柳原 大	豊橋技術科学大学・体育保健センター	助教授	小脳と歩行および心拍条件付け学習における神経生理学的研究。	H10年12月 - H15年11月	CREST 時給制
芦田源一郎	豊橋技術科学大学大学院	大学院生	心拍条件付け学習における研究	H11年6月 - H12年3月	

板東グループ (板東武彦)

氏名	所属	役職	担当する研究項目	参加時期	備考
板東武彦	新潟大学大学院・医歯学総合研究科・神経生理学	教授	神経可塑性と眼球運動コントロールの研究を行う。	H10年12月 - H15年11月	

戸田春男	同上	助手	同上	同上	
高木峰夫	新潟大学大学院・医 歯学総合研究科・眼 科学	講師	同上	同上	
高田律子	同上	助手	同上	同上	
早川祐貴	同上	助手	同上	同上	
谷本直之	同上	助手	同上	同上	

山口グループ(山口和彦)

氏名	所属	役職	担当する研究項目	参加時期	備考
山口和彦	理研・脳科学総合研 究センター・記憶学 習機構研究チーム	副チーム リーダー・ 上級研究 員	小脳の神経細胞の 電気生理学的研究 を行う。	H10年12月 - H15年11月	
小野寺加代 子	同上	テクニカ ルアドバ イザ-	同上	H12年10月 - H15年11月	
田中めぐみ	同上	テクニカ ルスタッフ	同上	H13年4月 - H15年11月	
立川哲也	東京薬科大院・生命 科学	大学院生	同上	H15年4月 - H15年11月	

山田グループ(山田仁三)

氏名	所属	役職	担当する研究項目	参加時期	備考
山田仁三	東京医科大学・第二 解剖	教授	眼球運動の神経回路 の解剖学的研究を行 う。	H10年12月 - H15年11月	
北村泰子	同上	講師	同上	同上	
渡辺リサ	同上	研究補助 員	同上	H15年4月 - H15年6月	CREST 時給制

5. 研究期間中の主な活動

(1) ワークショップ・シンポジウム等

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2002年7月9日	第25回日本神経科学学会国際シンポジウム運動学習の場としての小脳の役割	東京ビッグサイト	100名	小脳の運動学習の場としての役割を眼球運動や行動実験、機能的MRIの研究結果をもとに議論した。
2001年10月2日	グループ内ミーティング	脳を創る事務所内会議室	8名	研究の中間報告を行い、研究の今後の進め方を議論した。
2003年10月9日	グループ内ミーティング	脳を創る事務所内会議室	13名	研究とりまとめ報告書の内容を検討し、最終案をまとめた。

(2) 招聘した研究者等

氏名(所属、役職)	招聘の目的	滞在先	滞在期間
Dr. David Samuel Zee (Johns Hopkins University, Dept. of Neurology, Professor)	第25回日本神経科学大会国際シンポジウムで講演し、研究結果を討論。	東京及び自治医科大学	2002年7月6日 13日
Dr. Farrel Richard Robinson (Washington University, School of Med. Dept. of Structural Biology, Associate Professor)	第25回日本神経科学大会国際シンポジウムで講演し、研究結果を討論。	東京及び自治医科大学	2002年7月6日 15日

6 . 主な研究成果物、発表等

(1)論文発表 (国内 9 件、海外 54 件)

- Nagao S. and Kitazawa H.: Effects of reversible shutdown of the monkey flocculus on the retention of adaptation of the horizontal vestibulo-ocular reflex. **Neuroscience** 118: 563-570 (2003)
- Shutoh F., Katoh A., Ohki M., Itohara S., Tonegawa S. and Nagao S.: Role of protein kinase C family in the cerebellum-dependent adaptive learning of horizontal optokinetic response eye movements in mice. **Eur J Neurosci** 18: 134-142 (2003)
- Hirai H., Launey T., Mikawa S., Torashima T., Yanagihara D., Kasaura T., Miyamaoto A. and Yuzaki M.: New role of $\delta 2$ -glutamate receptors in trafficking and cerebellar function. **Nature Neurosci** 6: 869-876 (2003)
- Nagao S.: The pontine nuclei mediated cerbello-cerebral interactions and its functional role. **The Cerebellum** (2003 in press)
- Sassa T., Gomi H. and Itohara S.: Postnatal expression of *Cdkl2* in mouse brain revealed by *LacZ* inserted into the *Cdkl2* locus. **Cell Tissue Res** (2003 in press)
- Tanimoto T., Takagi M., Bando T., Abe H., Hasegawa S., Usui T., Miki A. and Zee D.S.: Central and peripheral visual interactions in disparity-induced vergence eye movements: I. Spatial interaction. **Invest Ophthalmol Vis Sci** (in press)
- Nakayama T., Momoki-Soga T., Yamaguchi K. and Inoue N.: Efficient production of neural stem cells and neurons from embryonic stem cells. **NeuroReport** (in press)
- Takagi M., Zee D.S. and Tamargo R.J.: Effect of dorsal cerebellar vermal lesions on binocular eye movement control. **Progress in Brain Research** 142: 19-33 (2003)
- Fujita M.: A model of the cerebellar function for the adaptive control of saccades. **Neurosci Res Suppl** 46: S159 (2003)
- Fujita M.: A theory of saccade adaptation by the cerebellum. **Soc for Neurosci Abstr** 441.7 (2003)
- Shutoh F. and Nagao S.: Effects of acute flocculus shutdown on the long-term adaptation of mouse optokinetic response eye movements. **Neurosci Res Suppl** 46: S165 (2003)
- Nagao S., Hiramatsu T., Ohki M., Kitazawa H., Kitamura T. and Yamada J.: Anatomical characteristics of primate oculomotor vermal lobule VII revealed by double-staining methods. **Neurosci Res Suppl** 46: S84 (2003)
- Ohki M., Kitazawa H., Hiramatsu T. and Nagao S.: Participation of hemispheric lobule VII in monkey smooth pursuit eye movement control. **Neurosci Res Suppl** 46: S164 (2003)
- Hiramatsu T., Ohki M., Xiong G.X. and Nagao S.: Involvement of parafloccular petrosal lobulus in the control of smooth pursuit in primate. **Neurosci Res Suppl** 46: S165 (2003)
- 永雄総一, 北澤宏理, 首藤文洋: 小脳による眼球運動制御. **脳の科学** 25: 643-652 (2003)
- 永雄総一, 北澤宏理, 首藤文洋: ニューロトロフィンと神経伝達可塑性: 長期抑圧. **脳の科学** 25: 75-80 (2003)
- 阪口 豊: プリズム適応における視覚情報の役割. **日本神経回路学会 第13回全国大会講演論文集**, 200-201 (2003)
- 雨海明博, 藤田昌彦: 視覚運動統合学習の認知的切替. **電子情報通信学会論文誌 D-II**, Vol. J86-D-II, No.10, pp. 1480-1489 (2003)
- Shutoh F., Katoh A., Kitazawa H., Aiba A., Itohara S. and Nagao S.: Loss of adaptability of horizontal optokinetic response eye movements in *mGluR1* mutant mice. **Neurosci Res** 42: 141-145 (2002)
- Xiong G.X., Hiramatsu T. and Nagao S.: Corticopontocerebellar pathway from the prearcuate region to hemispheric lobule VII of the cerebellum: An anterograde and retrograde tracing study in the monkey. **Neurosci Lett** 322: 173-176 (2002)

- Xiong G.X. and Nagao S.: The Lobulus Petrosus of Monkey Paraflocculus Relays Visual Inputs to the Cerebellar Nuclear Complex, an Anterograde and Retrograde Tracing Study. **Exp Brain Res** 147: 252-263 (2002)
- Fujita M., Amagai A., Minakawa F. and Aoki M.: Selective and delay adaptation of human saccades. **Cognitive Brain Res** 13: 41-52 (2002)
- Yamaguchi K., Tanaka M., Mizoguchi A., Hirata Y., Ishizaki H., Kaneko K., Miyoshi J. and Takai Y.: A GDP/GTP exchange protein for the Rab3 small G-protein family up-regulates a postdocking step of synaptic exocytosis in central synapse. **Proc Natl Acad Sci USA** 99: 14536 - 14541 (2002)
- Hayakawa Y., Nakajima T., Takagi M., Fukuhara N. and Abe H.: Human cerebellar activation in relation to saccadic eye movements: an fMRI study. **Ophthalmologica** 216: 399-405 (2002)
- Ando T., Tanaka A., Fukasaku S., Takada R., Okada M., Ukai K., Shizuka K., Oyamada H., Toda H., Taniyama T., Usui T., Yoshizawa M., Kiryuu T., Takagi M., Saida S. and Bando T.: Pupillary and cardiovascular responses to a video movie in senior human subjects. **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical** 97: 129-135 (2002)
- Kitazawa H. and Nagao S.: Effects of acute shutdown of the monkey flocculus on the memory trace for horizontal vestibule-ocular reflex. **Soc Neurosci Abstr** 28: 766.13 (2002)
- Fujita M. and Amagai A.: Cognitive switching of the adapted visuo-motor tasks of image-tracing. **Soc Neurosci Abstr** 278.11 (2002)
- Kitamura T., Nagao S., Kunimoto K., Shirama K. and Yamada J.: Cytoarchitectonic subdivisions of the parabrachial nucleus in the Japanese monkey (*Macaca fuscata*) with special reference to spinoparabrachial fiber terminals. **Neurosci Res** 39: 95-108 (2001)
- Kohara K., Ogura A., Akagawa K. and Yamaguchi K.: Increase in number of functional release sites by cyclic AMP-dependent protein kinase incultured neurons isolated from hippocampal dentate gyrus. **Neurosci Res** 41: 79-88 (2001)
- Takagi M., Trillenber P. and Zee D.S.: Adaptive control of eye movements in humans: control of smooth pursuit, vergence and eye torsion. **Vision Res** 41: 3329-3342 (2001)
- Toda H., Yoshizawa T., Takagi M. and Bando T.: The properties of convergence eye movement evoked from the rostral and caudal suprasylvian cortex in the cat. **Neurosci Res** 39: 359-367 (2001)
- Takagi M., Oyamada H., Abe H., Zee D.S., Hasebe H., Miki A., Usui T., Hasegawa S. and Bando T.: Adaptive change in dynamic properties of human disparity-induced vergence. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 42: 1479-1486 (2001)
- Sakaguchi Y., Akashi Y. and Takano M.: Visuo-motor adaptation to stepwise and gradual changes in the environment: Relationship between consciousness and adaptation. **J Robotics and Mechatronics** 13: 601-613 (2001)
- Fujita M. and Amagai A.: Gaze height-dependent gain adaptation of the human horizontal saccades. **Soc for Neurosci Abstr** 71.33 (2001)
- Sakaguchi Y. and Takano M.: Learning to Switch Behaviors for Different Environments: A Computational Model for Incremental Modular Learning. Proceedings of 2001 International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications (NOLTA-2001), 383- 386 (2001)
- Nagao S. and 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. and Nagao S.: Dynamic characteristics and adaptability of reflex eye movements of Fyn-deficient mice. **Neurosci Lett** 280: 179-182 (2000)
- Katoh A., Kitazawa H., Itohara S. and Nagao S.: Inhibition of nirtic oxide synthesis and gene-knockout of neural nitric oxide synthetase impaired adaptation of mouse of mouse optokinetic eye movements. **Learning and Memory** 7: 220-226 (2000)

- Bando T., Hara N., Takagi M., Hasebe H., Takada R. and Toda H.: Vergence eye movement and lens accommodation: cortical processing and neuronal pathway. In Franzen O., Richter H. and Stark L. (eds.), "Accommodation and vergence mechanisms in the visual system", Birkhaeuser, Basel, pp 44-50 (2000)
- Takada R., Hara N., Yamamoto K., Toda H., Ando T., Hasebe H., Abe H. and Bando T.: Effects of localized lesions in the lateral suprasylvian cortex on convergence eye movements in cats. **Neurosci Res** 36: 275-283 (2000)
- Takagi M., Abe H., Hasegawa S., Usui T., Hasebe H., Miki A. and Zee D.S.: Context-specific adaptation of pursuit initiation in humans. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 41: 3763-3769 (2000)
- Hayakawa Y., Takagi M., Abe H., Hasegawa S., Usui T., Hasebe H. and Miki A.: Cross-axis adaptation of pursuit initiation in humans. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 42: 668-674 (2001)
- Miki A., Nakajima T., Takagi M., Hasebe H., Abe H. and Liu G.T.: Functional magnetic resonance imaging of visual cortex in a patient with cerebrovascular insufficiency. **Neuro-Ophthalmology** 23: 83-88 (2000)
- Takagi M., Zee D.S. and Tamargo R.: Effect of lesions of the oculomotor vermis on eye movements in primate: smooth pursuit. **J Neurophysiol** 83: 2047-2062 (2000)
- Ichise T., Kano M., Hashimoto K., Yanagihara D., Nakao K., Shigemoto R., Katsuki M. and Aiba A.: mGluR1 in cerebellar Purkinje cells essential for long-term depression, synapse elimination, and motor coordination. **Science** 288: 1832-1835 (2000)
- Fassa T., Gomi H., Sun W., Ikeda T. and Itohara S.: Identification of variants and dual promoters of murine serine/threonine kinase KKIAMRE. **J Neurochem** 74: 1809 -1819 (2000)
- Nakashiba T., Ikeda T., Nishimura S., Tashiro K., Honjo T., Culotti J.G. and Itohara S.: Netrin-G1: a novel GPI-linked mammalian netrin that is functionally divergent from classical netrins. **J Neurosci** 20: 6540-6550 (2000)
- Miki A., Nakajima T., Takagi M., Hasebe H., Abe H. and Liu G.T.: Functional magnetic resonance imaging of visual cortex in patient with cerebrovascular insufficiency. **Neuro-Ophthalmology** 23: 83-88 (2000)
- Bando T., Hara N., Takagi M., Hasebe H., Takada R. and Toda H.: Vergence eye movement and lens accommodation: cortical processing and neuronal pathway. In Accommodation and vergence mechanisms in the visual system. (edited by Franzèn O., Richter H. and Stark L.), Birkhäuser Verlag, Basel, pp 43-50 (2000)
- Kogure M., Tajima O. and Yamaguchi K.: Suppressive effects of serotonin on the autaptic transmission in the cultured rat hippocampal neurons. In Slow synaptic responses and modulation. (edited by Kuba K. et al.), Springer, 266-267 (2000)
- 永雄総一：小脳による眼球運動の適応. **神経研究の進歩** 44: 748 -758 (2000)
- 柳原 大：歩行運動における小脳の役割. **神経研究の進歩** 44: 793 - 800 (2000)
- 雨海明博, 藤田昌彦：定常視標に対するサッカーボールの選択的適応. **電子情報通信学会論文誌 D-II, J83-D-II, 4**, pp.1187-1191 (2000)
- Osanai R., Nagao S., Kitamura T., Kawabata I. and Yamada J.: Differences of afferent input organization between the flocculus and paraflocculus in the rat. **Exp Brain Res** 124: 248-264 (1999)
- 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 PET study. **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. **Eur Radiol** 9: 731-733 (1999)
- 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)

- Osanai M., Takada M., Fujiwara T., Akagawa K. and Yamaguchi K.: Analysis of the regulatory mechanisms of synaptic exocytosis using anautapse of cultured rat hippocampal neuron. In Uyemura K., Kawamura K. and Yazaki T. (eds.) "Neural development" Springer, Tokyo, Berlin, pp 481-485 (1999)
- 青木美奈, 藤田昌彦: 走査サッカードと記憶誘導性サッカードの適応の転移について. **電子情報通信学会論文誌** D-II Vol. J82-D-II, No.1, pp 91-99 (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)
- Nagao S. and Kitazawa H.: Adaptive modifications of the post-saccadic pursuit eye movements and its interactions with saccade and vestibulo-ocular reflex in the primate. **Neurosci Res** 32: 157-169 (1998)
- Katoh A., Kitazawa H., Itohara S. and Nagao S.: Dynamic characteristics and adaptability of mouse vestibulo-ocular and optokinetic reflex eye movements and the role of flocculo-olivary system revealed by chemical lesions. **Proc Natl Acad Sci USA** 95: 7705-7710 (1998)
- Takagi M., Zee D.S. and Tamargo R.J.: Effects of lesions of the oculomotor vermis on eye movements in primate: saccades. **J Neurophysiol** 80: 1911-1930 (1998)

(2) 口頭発表

招待、口頭発表： 国内22件 海外0件

- 板東武彦：映像社会と健康安全．臨床眼科学会シンポジウム（IT眼症と環境因子）．第57回日本臨床眼科学会，名古屋，2003年10月30日-11月3日．
- 小林倫丈，木竜 徹，板東武彦：システム同定を用いた自己運動感をともなう映像が与える自律神経活動の予測．第56回日本自律神経学会，新潟，2003年10月30-31日．
- 野村恵理，木竜 徹，中村亨弥，板東武彦：動きベクトルのパラメータ変化が与える自律神経系への影響評価．第56回日本自律神経学会，新潟，2003年10月30-31日．
- 山口和彦：中枢シナプス機能におけるエクソ/エンドサイト-シスの調節．第26回日本神経科学大会シンポジウム「シナプス機能におけるCa²⁺依存性の分子シグナリング研究の最新展開」．名古屋，2003年7月23日．
- 柳原 大：運動の学習・記憶に関わる受容体タンパク質を遺伝子変異動物を用いて明らかにする．第11回日本運動生理学会大会，名古屋市，2003年8月3日．
- 柳原 大：脳とスポーツ．第14回日本臨床スポーツ医学会，千葉市，2003年11月15日．
- Nagao S.: Role of cerebellum in adaptive eye movement control. 25th Annual Meeting of Neurosci. Res., Suppl. 26: S23-2, Tokyo, 9 Jul. 2002.
- 永雄総一：眼球運動の適応制御と小脳の長期抑圧．平成14年度生理学研究所研究会(2)「抑制性ニューロンの役割」．岡崎市，2002年12月4日．
- Nagao S., Katoh A., Shutoh F., Kitazawa H. and Itohara S.: Role of NO in the adaptation of ocular reflexes. Jpn J. Physiol. Suppl. 51: S242, 2001.
- 板東武彦：健康医学と新しい診断技術．臨床眼科学会シンポジウム．第55回日本臨床眼科学会，京都，2001年10月11-13日．
- Kasaura T., Ashida G., Aiba A. and Yanagihara D.: The role of metabotropic glutamate receptor-subtype 1 (mGluR1) activation in cerebellar function. The 2001 International Technical Conference on Circuits/Systems, Computers and Communications. Tokushima, Japan, July 2001.
- Yanagihara D.: The role of cerebellum in adaptive control of locomotion. International Workshop on Gerontechnology: Age-related Change in Human Factors and Application Technology, Tsukuba, Japan, March 2001.
- 高田律子，高木峰夫，臼井知聡，阿部春樹，板東武彦，小山田浩，深作貞文，戸田春男，田中 明，吉沢 誠：映像の生体への影響の基礎的研究 - 瞳孔と血圧・心拍数を指標に用いて - ．第38回神経眼科学会総会，東京，2000年11月9-11日．
- 高木峰夫，谷本直之，早川祐貴，長谷部日，高田律子，臼井知聡，長谷川茂，阿部春樹，板東武彦，Zee D.S.: 視差のdouble stepパラダイムによる輻輳運動の動的適応．第38回神経眼科学会総会，東京，2000年11月9-11日．
- 柳原 大：歩行運動の適応制御における小脳の役割．第39回日本エム・イー学会大会，東京，2000年5月19日．
- 永雄総一：遺伝子ノックアウトマウスは我々に何をおしえてくれたか．第58回日本平衡神経学会 特別講演「分子生物学の進歩と平衡神経科学」．横浜，1999年11月25日．
- 高木峰夫，長谷部日，長谷川茂，阿部春樹，小山田浩，板東武彦，杉浦元亮，川島隆太，鶴飼一彦，伊藤健吾：PETを用いたヒト輻輳眼球関連領域の描出．第103回日本眼科学会，千葉市，1999．
- 早川祐貴，高田律子，阿部春樹，板東武彦，杉浦元亮，川島隆太，鶴飼一彦，中村昭範，伊藤健吾：輻輳運動と衝動性ならびに滑動性眼球運動についての脳内賦活部位の比較(PET的研究)．第103回日本眼科学会，千葉市，1999．
- 高木峰夫，早川祐貴，長谷部日，高田律子，臼井知聡，長谷川茂，阿部春樹，板東武彦，小山田浩：視差のdouble stepパラダイムによる輻輳運動の動的適応．第二報：増加適応と減少適応の差異．第53回日本臨床眼科学会，東京都，1999．
- 高木峰夫，早川祐貴，長谷部日，高田律子，臼井知聡，長谷川茂，阿部春樹，板東武彦，小山田浩：輻輳運動に与える背景移動範囲の影響．第37回日本神経眼科学会，松江市，1999．
- 早川祐貴，高木峰夫，高田律子，長谷部日，長谷川茂，阿部春樹，小山田浩，板東武彦，杉浦元亮，川島隆太，鶴飼一彦，中村昭範，伊藤健吾，Zilles, K, Schormann. T.: 輻輳、

サッカー、パシュート課題による大脳・小脳の賦活 (PET study) . 第37回日本神経眼科学会, 松江市, 1999.

小山田浩, 早川祐貴, 杉浦元亮, 高田律子, 延澤秀二, 吉川悦次, 高木峰夫, 川島隆太, 尾内康臣, 岡田裕之, 鶴飼一彦, 海老沢嘉伸, 塚田秀夫, 長谷部日, 阿部春樹, 福田 寛, 板東武彦: 実物視標運動による視覚刺激とHMDを用いた仮想的刺激による脳内活動. 視覚科学フォーラム第3回研究会, 筑波, 1999年8月4-6日.

ポスタ - 発表: 国内 50件 海外 33件

Nagao S., Hiramatsu T., Ohki M., Kitazawa H., Kitamura T. and Yamada J.: Anatomical characteristics of primate ocular vermal lobule VII revealed by double-labeling methods. *Neurosci. Res. Suppl.* 46: S84, 2003.

Ohki M., Kitazawa H., Hiramatsu T. and Nagao S.: Participation of hemispheric lobule VII in monkey smooth pursuit eye movement control. *Neurosci. Res. Suppl.* 46: S164, 2003.

Hiramatsu T., Ohki M., Xiong G.X. and Nagao S.: Involvement of the parafloccular petrosal lobulus in the control of smooth pursuit in primate. *Neurosci. Res. Suppl.* 46: S165, 2003.

Shutoh F. and Nagao S.: Effects of acute flocculus shutdown on the long term adaptation of mouse optokinetic response eye movements. *Neurosci. Res. Suppl.* 46: S165, 2003.

Kitamura T., Nagao S. and Yamada J.: Neurons of pontine nuclei and adjacent areas projecting to lobule VII and flocculus-paraflocculus in rats, detected using the double-labeling method. *Neurosci. Res. Suppl.* 46: S185, 2003.

Nagao S., Hiramatsu T., Ohki M., Kitazawa H., Kitamura T. and Yamada J.: Anatomical characteristics of eye movement related primate cerebellar paravermis revealed by double-labeling method. *Soc. Neurosci. Abstr.* 74.10, 2003.

Ohki M., Kitazawa H., Hiramatsu T., Kitamura T., Yamada J. and Nagao S.: Role of primate cerebellar hemispheric lobule VII in eye movement control revealed by lesions. *Soc. Neurosci. Abstr.* 274.5, 2003.

Shutoh F. and Nagao S.: Long-term optokinetic training and adaptation of mouse ocular reflex eye movements. *Soc. Neurosci. Abstr.* 274.6, 2003.

Hiramatsu T., Ohki M., Xiong G.X., Kitazawa H. and Nagao S.: Primate lobulus petrosus of cerebellar paraflocculus has an important role in the control of voluntary eye movements. *Soc. Neurosci. Abstr.* 274.8, 2003.

大木雅文, 永雄総一: 小脳半球第7小葉と随意眼球運動制御. P-027. 第62回日本めまい平衡医学会総会, 横浜, 2003年11月27-28日.

青木美奈: 視標なしの修正サッカーについて. 脳と心のメカニズム第4回夏のワークショップポスター発表. 新潟県南魚沼郡湯沢町, 2003年8月24日.

Fujita M.: A theory of saccade adaptation by the cerebellum. *Society for Neuroscience, Abstract* 441.7, New Orleans, Louisiana, 10 Nov. 2003.

山口和彦, 小野寺加代子: 小脳プルキニエ細胞平行線維シナプスにおける構成性エクソ/エンドサイトーシスによるグルタミン酸受容体の移送. 第80回日本生理学会大会, 福岡, 2003年3月25日.

板東武彦, 田中 明, 小山田浩, 南保洋子, 戸田春男, 谷本直之, 木竜 徹, 吉澤 誠, 鶴飼一彦: 立体視ビデオコンテンツと生体影響. 第80回日本生理学会大会, 福岡, 2003年3月24-26日.

戸田春男, 谷本直之, 高木峰夫, 板東武彦: ネコ大脳高次視覚領機能脱落の早発輻輳における影響. 第80回日本生理学会大会, 福岡, 2003年3月24-26日.

Yamada J., Nagao S. and Kitamura T.: Neurons of the pontine nuclei and adjacent areas projecting to lobule VII and flocculus-paraflocculus in rats, detected using the double-labeling method. 26th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Nagoya, 24 Jul. 2003.

Kitazawa H. and Nagao S.: Effects of reversible inactivation of periarculate pursuit area on the adaptation of primate post-saccadic pursuit. *Soc. Neurosci. Abstr.* 28: 364.13, 2002.

- Hiramatsu T., Ohki M., Xiong G.X., Takeda T. and Nagao S.: Effects of chemical lesions of the lobulus petrosus of paraflocculus on the dynamic characteristics and adaptability of primate smooth pursuit eye movement. *Soc. Neurosci. Abstr.* 28: 766.6, 2002.
- Nagao S. and Kitazawa H.: Effects of acute shutdown of the monkey flocculus on the memory trace for horizontal vestibule-ocular reflex. *Soc. Neurosci. Abstr.* 28: 766.13, 2002.
- Shutoh F., Katoh A., Ohki M., Tonegawa S., Itohara S. and Nagao S.: Functional diversity of protein kinase C family revealed by alteration of retinal slip dependency in the adaptation of mouse horizontal optokinetic (HOKR) eye movement. *Soc. Neurosci. Abstr.* 28: 766.8, 2002.
- Yamada J., Morishita K., Kitamura T. and Nagao S.: Brainstem neurons projecting to lobule VII and flocculus-paraflocculus in rats, detected using the double-labeling method. *Soc. Neurosci. Abstr.* 28: 564.8, 2002.
- Fujita M. and Amagai A.: Cognitive switching of the adapted visuo-motor tasks of image-tracing, Society for Neuroscience, Abstract 278.11, Orlando, Florida, 4 Nov. 2002.
- 山口和彦, 小野寺加代子: 小脳プルキニエ細胞平行線維シナプスにおけるグルタミン酸受容体活性の exo/endocytosis による調節. 第 25 回日本神経科学大会, 東京, 2002 年 7 月 8 日.
- 板東武彦, 小山田浩, 深作貞文, 田中 明, 吉澤 誠, 鷓飼一彦: Changes in autonomic functions and subjective evaluation of physical conditions by three different types of stereoscopic video movies. 第 29 回日本生理学会大会, 広島, 2002 年 3 月 28-30 日.
- 谷本直之, 戸田春男, 高田律子, 高木峰夫, 阿部春樹, 板東武彦: ネコ大脳高次視覚領へのムシモール注入による輻輳眼球運動の変化. 第 29 回日本生理学会大会, 広島, 2002 年 3 月 28-30 日.
- 戸田春男, 谷本直之, 高木峰夫, 板東武彦: ネコ早発輻輳眼球運動に対する大脳視覚領へのムシモール局所注入の効果. 第 29 回日本生理学会大会, 広島, 2002 年 3 月 28-30 日.
- 板東武彦, 田中 明, 小山田浩, 南保洋子, 戸田春男, 谷本直之, 木竜 徹, 吉澤 誠, 鷓飼一彦: 3D ビデオ映像視聴後の自律神経応答のコンテンツによる差. 第 25 回日本神経科学学会, 東京, 2002 年 7 月 7-9 日.
- Yamada J., Morishita K., Kitamura T. and Nagao S.: Brainstem neurons projecting to lobule VII and flocculus-paraflocculus in rats, detected using the double-labeling method. 32nd Annual Meeting American Society for Neuroscience (SFN), Orland, 5 Nov. 2002.
- Kitamura T., Watanabe L. and Yamada J.: Projection fibers from the nucleus reticularis magnocellularis to the cervical segments in rats after iontophoretically injecting BDA. 32nd Annual Meeting American Society for Neuroscience (SFN), Orland, 4 Nov. 2002.
- Watanabe L., Kitamura T. and Yamada J.: Response pattern of rat medullary reticular formation neurons to the scatic nerve stimulation. 25th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Tokyo, Jul. 2002.
- Ikeda T., Suzuki M., Katayama-Morita M., Kawahara S., Kirino Y. and Itohara S.: Analysis of neural circuits for motor learning and motor memory using a genetic cell-ablation system. 32nd Annual Meeting of Society for Neuroscience, Orland USA, Nov. 2002.
- Shutoh F., Katoh A., Ohki M., Tonegawa S., Itohara S. and Nagao S.: Functional diversity of protein kinase C family revealed by the alternation of retinal slip dependency in the adaptation of mouse horizontal optokinetic response eye movement. 32nd Annual Meeting of Society for Neuroscience, Orland USA, Nov. 2002.
- Shutoh F., Katoh A., Kitazawa H., Aiba A., Itohara S. and Nagao S.: Dynamic characteristics and adaptability of eye movements in mice devoid of metabotropic glutamate receptor. *Jpn J. Physiol. Suppl.* 51: 472, 2001.
- Shutoh F., Katoh A., Kitazawa H., Ohki M. and Itohara S.: Neural mechanisms underlying the abnormal characteristics of eye movements seen in mice devoid of protein C- subunit. *Neurosci. Res. Suppl.* 25: S120, 2001.

- Xiong G.X., Shutoh F., Kitazawa H. and Nagao S.: Monkey lobulus petrosus of the paraflocculus relays visual inputs to the cerebellar nuclei. *Neurosci. Res. Suppl.* 25: S113, 2001.
- Kitazawa H., Hiramatsu T. and Nagao S.: Effects of reversible inactivation of frontal eye field on the adaptation of monkey smooth pursuit. *Neurosci. Res. Suppl.* 25: S200, 2001.
- Fujita M. and Amagai A.: Gaze height-dependent gain adaptation of the human horizontal saccades. *Society for Neuroscience, Abstract 71.33, San Diego, California, 11 Nov. 2001.*
- Hirai H., Mikawa S., Yanagihara D., Yuzaki M. and Launey T.: The antibody specific for $\alpha 2$ glutamate receptor modulate synaptic transmission and causes cerebellar ataxia. *Society for Neuroscience 31st Annual Meeting, San Diego, USA, Nov. 2001.*
- 平田快洋, 金子貢巳, 工藤佳久, 山口和彦: 海馬オ - タブスを用いた反復刺激に対するシナプス応答. 第 78 回日本生理学会大会, 京都, 2001 年 3 月 29 日.
- 細木俊宏, 小嶋麻紀, 塩入俊樹, 染矢俊幸, 深作貞文, 板東武彦: パニック障害の瞳孔応答. 第 24 回日本神経科学学会大会, 京都, 2001 年 9 月 26-28 日.
- 谷本直之, 戸田春男, 高田律子, 高木峰夫, 阿部春樹, 板東武彦: 輻輳眼球運動に対する高次視覚領へのムシモール注入の効果. 第 24 回日本神経科学学会大会, 京都, 2001 年 9 月 26-28 日.
- Watanabe L., Kitamura T. and Yamada J.: Reaction pattern of medullary reticular formation neurons to noxious stimuli to hind limb of rats. *24th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Kyoto, Sep. 2001.*
- Nagao S., Shutoh F., Katoh A., Kitazawa H. and Itohara S.: Eye movement characteristics and adaptability of α -subunit of protein kinase C deficient mice. *Neurosci. Res. Suppl.* 24: P-284, 2000.
- Kitamura T., Yamada J. and Nagao S.: Cytoarchitectonic subdivisions of the parabrachial nucleus in the Japanese monkey (*Macaca fuscata*). *Neurosci. Res. Suppl.* 24: P-375, 2000.
- Kitazawa H. and Nagao S.: Characteristics of predictive components of primate pursuit eye movements. *Neurosci. Res. Suppl.* 24: P-626, 2000.
- Naya Y., Yoshida M., Ito A., Shibata S., Ihara T., Nagao S. and Miyashita Y.: Temporal dynamics of Neural activity during pair-association task: comparison between area 36 and TE in monkeys. *Jpn J. Physiol.* 50 Suppl. 533, 2000.
- Kitazawa H. and Nagao S.: Characteristics of two types of open-loop smooth pursuit eye movements to step-ramp moving target. predictive components of primate pursuit eye movements. *Jpn J. Physiol.* 50 Suppl. 548, 2000.
- Li Y.X., Hashimoto T., Tokuyama W., Miyashita Y. and Nagao S.: BDNF induction in vestibulo-olivary network following unilateral labyrinthectomy in rats revealed by quantitative RT-PCR analysis. *Soc. Neurosci. Abstr.* 26: 317.11, 2000.
- Naya Y., Yoshida M., Ihara S., Nagao S. and Miyashita Y.: Spatial distribution of memory-related area 36 and area TE during pair-association task. *Soc. Neurosci. Abstr.* 26: 106.1, 2000.
- Kitazawa H., Katoh A., Shutoh F., Takeda T., Itohara S., Tonegawa S. and Nagao S.: Dynamic characteristics and adaptability of reflex eye movements in PKC-deficient mice. *Soc. Neurosci. Abstr.* 26: 564.1, 2000.
- 徳増正之, 中園嘉巳, 井出英人, 鬼丸 洋, 山口和彦, 赤川公朗: ラット延髄呼吸性ニューロン活動の光学的記録. 第 77 回日本生理学会, 日吉, 2000 年 3 月 28 日.
- Agarwala Kishan Lal, 天野賢治, 鈴木俊光, Ganesh Subramanian, 山口和彦, 山川和弘: Mouse homologue of Down syndrome cell adhesion molecule gene DScam shows brain specific expression. 第 23 回日本神経科学大会, 横浜, 2000 年 9 月 5 日.
- 釣木澤朋和, 長谷川恭子, 山口和彦, 川戸 佳: 海馬における硫酸プレグネノロンの長期増強への作用の解析. 第 38 回生物物理学会年会, 仙台, 2000 年 9 月 11 日.
- 中田千枝子, 野崎ますみ, 山下英俊, 山口和彦, Ritchie Ken, 楠見明弘: 神経発達依存的に軸索起始部の細胞膜に形成される拡散障壁: 脂質 1 分子レベルでの検討. 第 38 回生物物

- 理学学会年会，仙台，2000年9月13日。
- Yamaguchi K. and Kohara K.: Increase in number of active release sites by PKA cascade in cultured rat dentate neuron. 30th Annual Meeting, Society for Neuroscience, New Orleans, LA, USA, 6 Nov. 2000.
- Takagi M., Hayakawa Y., Takada R., Hasebe H., Usui T., Hasegawa S., Abe H. and Bando T.: Interaction between central and peripheral disparities changes vergence dynamics. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41 (4), S819, 2000.
- 戸田春男，谷本直之，早川祐貴，高木峰夫，板東武彦：ネコ早発輻輳眼球運動における消去学習．第23回日本神経科学学会大会，横浜，2000年9月4-6日。
- 戸田春男，高田律子，早川祐貴，高木峰夫，板東武彦：ネコ高次視覚領早発輻輳関連ニューロンにおける訓練の影響．第77回日本生理学会総会，東京，2000年3月27-29日。
- 高田律子，安藤誠男，戸田春男，阿部春樹，板東武彦：ネコ高次視覚領ムシモール注入後の輻輳運動．第77回日本生理学会総会，東京，2000年3月27-29日。
- Kitamura T. and Yamada J.: Induction of c-fos-like protein expression in upper cervical cord neurons following formalin stimulation to the extremities and uterus of the rat. 30th Annual Meeting American Society for Neuroscience (SFN), New Orleans, Nov. 2000.
- Kitamura T., Yamada J. and Nagao S.: Cytoarchitectonic subdivisions of the parabrachial nucleus in the Japanese monkey (*Macaca fuscata*). 23rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Yokohama, Sep. 2000.
- Nakashiba T., Ikeda T., Nishimura S., Tashiro K., Honjo T., Culotti J.G. and Itohara S.: Divergence of UNC-6/netrin family: Identification of a novel GPI-anchored netrin-G1. 30th Annual Meeting of Society for Neuroscience, New Orleans USA, Nov. 2000.
- Kitazawa H., Katoh A., Shutoh F., Takeda T., Itohara S., Tonegawa S. and Nagao S.: Dynamic characteristics and adaptability of reflex eye movements in PKC γ deficient mice. 30th Annual Meeting of Society for Neuroscience, New Orleans USA, Nov. 2000.
- 永雄総一，加藤 明，首藤文洋，北澤宏理，糸原重美：PKC- γ 欠損マウスの反射性眼球運動の動特性と適応．第23回日本神経科学大会・第10回日本神経回路学会合同大会，横浜，2000年9月。
- 五味浩司，佐々貴之，糸原重美：学習関連キナーゼ，KKIAMRE 変異マウスにおける受動的回避学習の障害．第23回日本神経科学大会・第10回日本神経回路学会合同大会，横浜，2000年9月。
- Katoh A., Kitazawa H., Itohara S. and Nagao S.: Effects of nNOS gene knock-out and local application of NOS-inhibitor on the dynamic characteristics and adaptability of mouse reflex eye movements. *Neurosci. Res. Suppl.* 23: 669, 1999.
- Kitazawa H. and Nagao S.: Effects of subdural applications of NO scavenger or NO synthesis inhibitor on the adaptability of monkey smooth pursuit eye movement. *Neurosci. Res. Suppl.* 23: 675, 1999.
- Kitazawa H. and Nagao S.: Effects of subdural applications of NO scavenger or NO synthesis inhibitor on the adaptation of monkey smooth pursuit. *Soc. Neurosci. Abstr.* 25: 563.2, 1999.
- Kitazawa H., Kato A., Yagi T. and Nagao S.: Dynamic characteristics and adaptability of reflex eye movements in Fyn-deficient mice. *Jpn. J. Physiol., Suppl.* 49: S169, 1999.
- Ichise T., Kano M., Hashimoto K., Yanagihara D., Nakao K., Shigemoto R., Katsuki M. and Aiba A.: mGluR1 in cerebellar purkinje cells is required for long-term depression, regression of multiple climbing fibers and motor coordination. Society for Neuroscience 29th Annual meeting, Miami, USA, Oct. 1999.
- 小原圭吾，山口和彦：培養した歯状回神経細胞シナプス前放出サイトに対する cAMP の効果．第76回日本生理学会，長崎，1999年3月29日。
- 山口和彦，金井 毅，槌本佳子：一酸化窒素による鶏胚網膜神経節細胞軸索伸長の活動依存性阻害．第76回日本生理学会，長崎，1999年3月29日。
- 小原圭吾，小倉明彦，赤川公朗，山口和彦：CyclicAMP 系活性化による歯状回神経細胞プレシナプスサイト数の増加．第22回日本神経科学大会，大阪，1999年7月7日。
- Yamaguchi K. and Osanai M.: Potentiation of synaptic exocytosis without changing

- release probability by PKA activation in autapse of cultured rat dentate neuron. 29th Annual Meeting Society for Neuroscience, Miami Beach, USA, 24 Oct. 1999.
- Takada R., Toda H., Hasebe H., Takagi M., Abe H. and Bando T.: Neuronal activities in the lateral suprasylvian cortex preceded conditioned vergence eye movement. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 40 (4): S364, 1999.
- Takagi M., Ukai K., Abe H., Kawashima R., Ito K. and Bando T.: Cerebellar activation in relation to vergence eye movement – PET study. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 40 (4): S364, 1999.
- Hayakawa Y., Kawashima R., Ukai K., Ito K., Abe H. and Bando T.: Brain activation related to vergence eye movements in humans – a PET study. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 40 (4): S364, 1999.
- Oyamada H., Hayakawa Y., Takada R., Takagi M., Sugiura M., Kawashima R., Kato R., Nakamura A., Ukai K., Ito K., Fukuda H., Abe H., Zilles K., Schormann T. and Bando T.: Cerebral and cerebellar activation during vergence, pursuit and saccade task: a PET study. The IVth International Symposium on the Head/Neck System, Tokyo, Japan, Aug. 22-25, 1999.
- Toda H., Hasebe H., Takada R., Hayakawa Y., Takagi M. and Bando T.: Visual properties of premature convergence related neurons in the lateral suprasylvian cortex in the cat. *Jpn. J. Physiol.* 49: S163, 1999. 第76回日本生理学会大会, 長崎, 1999年3月28-30日.
- Oyamada H., Hayakawa Y., Takada R., Takagi M., Sugiura M., Kawashima R., Kato R., Nakamura A., Ukai K., Ito K., Fukuda H., Abe H., Zilles K., Schormann T. and Bando T.: Brain activation in the vergence, pursuit and saccadic tasks – A PET study. *Jpn. J. Physiol.* 49: S174, 1999. 第76回日本生理学会大会, 長崎, 1999年3月28-30日.
- 小山田浩, 早川祐貴, 杉浦元亮, 高田律子, 延澤秀二, 吉川悦次, 高木峰夫, 川島隆太, 尾内康臣, 岡田裕之, 鶴飼一彦, 海老澤嘉伸, 塚田秀夫, 長谷部日, 阿部春樹, 福田寛, 板東武彦: 現実/仮想視標運動と輻輳課題遂行中の脳活動分布比較 - PET研究. 第22回神経科学学会大会, 大阪, 1999年7月6-8日.
- 戸田春男, 高田律子, 早川祐貴, 高木峰夫, 板東武彦: ネコ高次視覚領早発輻輳関連ニューロン活動の視覚特性. 第22回神経科学学会大会, 大阪, 1999年7月6-8日.
- 板東武彦, 小山田浩, 早川祐貴, 高田律子, 高木峰夫, 杉浦元亮, 川島隆太, 鶴飼一彦, 加藤隆司, 中村昭範, 伊藤健吾, 福田寛, 阿部春樹, Zilles, K., Schormann, T.: 輻輳、サッカー、パシュート眼球運動による脳賦活部位の比較. 日本視覚学会夏季大会, 河口湖, 1999年7月26-28日.
- Katoh A., Kitazawa H., Itohara S. and Nagao S.: Dynamic characteristics and adaptability of murine reflex eye movements and its application to the analysis of gene-manipulated mice. IVth International Symposium on the Head/Neck System, Tokyo, Aug. 1999.

< 所属機関 >

- 永雄総一 (自治医科大学・生理学講座・神経脳生理学部門)
 北澤宏理, 首藤文洋, 平松敬人, 大木雅文 (同上)
 熊 国祥 (同上 / CREST)
 竹田俊明 (自治医科大学・看護学部・医学系)
 宮下保司 (東京大学・医学部・生理学)
 利根川進 (MIT・学習記憶研究センター)
 饗場 篤 (神戸大学・医学部・分子細胞生物学)
 藤田昌彦 (法政大学・工学部・経営工学科・人間情報研究室)
 雨海明博 (同上 / CREST)
 青木美奈 (独立行政法人 通信総合研究所・情報通信部門)

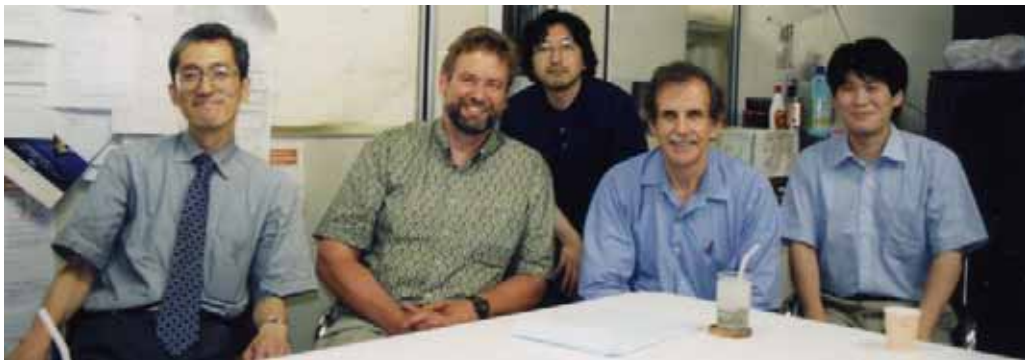
板東武彦（新潟大学大学院医歯学総合研究科・生理学）
戸田春男（同上）
高木峰夫（新潟大学大学院医歯学総合研究科・眼科）
高田律子，早川祐貴，谷本直之（同上）
長谷部日，長谷川茂，阿部春樹，小山田浩，板東武彦，杉浦元亮，川島隆太，鷓飼一彦，中
村昭範，伊藤健吾，福田 寛，臼井知聡，深作貞文，田中 明，吉沢 誠，細木俊宏，小嶋
麻紀，塩入俊樹，安藤誠男，南保洋子，（新潟大学大学院医歯学総合研究科）
D.S. Zee (Dept. Neurology, Johns Hopkins Univ.)
小林倫丈，木竜 徹，野村恵理（新潟大学・自然科学大学院）
中村亨弥（新潟大学・脳研究所）
山田仁三（東京医科大学・第二解剖）
北村泰子（同上）
柳原 大（豊橋技術科学大学・体育保健センター）
芦田源一郎（同上）
狩野方伸（金沢大学大学院医学系・脳医科学専攻・脳情報回路学講座）
橋本浩一（同上）
重本隆一（生理学研究所・大脳皮質機能研究系・脳形態解析部門）
糸原重美（理化学研究所・脳科学総合研究センター・行動遺伝学技術開発チーム）
加藤 明，池田敏男，五味浩司，佐々貴之（同上）
山口和彦（理化学研究所・脳科学総合研究センター・記憶学習機構研究チーム）
金子貢巳（同上）
小原圭吾（同上 / 大阪大学大学院・理学部・生物）
小倉明彦（大阪大学大学院・理学部・生物）
金井 毅，赤川公朗（杏林大学・医学部・生理）
徳増正之，中園嘉巳，井出英人（青山学院大学大学院・理工学部）
鬼丸 洋（昭和大学・医学部・生理）
Agarwala Kishan Lal，槌本佳子，天野賢治，鈴木俊光，**Ganesh Subramanian**，
山川和弘（理化学研究所・脳科学総合研究センター）
小野寺加代子（理化学研究所・脳科学総合研究センター・記憶学習 / CREST）
平田快洋（東京薬科大学・生命科学 / 理研・脳センター・記憶学習）
工藤佳久（東京薬科大学・生命科学）
長谷川恭子（東京大学大学院・総合文化 / 理研・脳センター・記憶学習）
釣木澤朋和，川戸 佳（東京大学大学院・総合文化）
中田千枝子，野崎ますみ，山下英俊，**Ritchie Ken**，楠見明弘（名古屋大学大学院・
理学部・生命 / ERATO）

7. 結び

本研究では、過去20年間にわたって常に国際的なニューロサイエンスの大きなトピックスであった「運動学習と小脳のシナプス可塑性長期抑圧(LTD)の因果関係」の論争にピリオドをつけることを目標とした。結果は、運動学習の短期のものはLTDが直接の原因となっている、また運動学習の長期のものはLTDが起因となってさらに複雑な過程を経て小脳の出力先にその記憶が形成されていることがわかり、論争にほぼ決着がついた。小脳の研究のターニングポイントになったと思う。今後この方面の研究が新展開すると期待する。これも研究グループの諸先生方、及びそれを支えていただいた科学技術振興事業団(機構)の皆様のご尽力の賜物と感謝する。研究期間中は論文の作成よりも実験の方を優先したため、重要な所見の大部分は今後発表されることになるが、ネイチャーやサイエンス級の雑誌にもそのいくつかは掲載されるのではと期待する。またたくまに5年の研究期間は終了したが、このチームを通じて形成された研究者間の交流、他の研究グループの諸先生方との共同研究は今後も続くと思われる。本研究はこのように大きな成果をあげたと思うが、CRESTの研究プロジェクトは従来の日本のグラントシステムの枠を破った画期的な有効な研究システムであり、今後も大いに発展することを祈念する。



研究グループのメンバー



シンポジウムに招聘した Robinson 博士と Zee 博士とともに