

脳機能ラボ

(Neuroscience Lab.)

研究項目：霊長類神経系での情報の保持機構の研究

研究期間：平成9年度～13年度

1. 従来の経緯

平成3年度より平成8年度まで行われているバイオニクス特別研究「生体における情報統合プロセスに関する研究」では、生体が感覚器官から入ってくる多数の入力をどのように統合し、処理することにより、適切な出力を出しているかについて、神経レベルでの解明を行い、成果をあげてきている。生体の最も注目すべき特徴は、自らを含む環境の変化に直面すると、学習によって行動をその環境の変化に即したものに変わることができる点にある。このプロセスは神経系の可塑的な変化によって行われていると考えられる。平成9年度からの本研究計画では、生体の神経系における情報処理機構を解明するという問題意識を従来の研究から引き継ぎながら、神経系の最も注目すべき機能である学習メカニズムの解明に焦点をしばり研究を進めていく。

動物、特に高等動物では、自らを含む環境の変化に直面すると、それ以降の行動が以前と異なった、しかもその環境の変化に即したものに変わる。この過程が学習であり、この時の経験を保持する過程が記憶である。脳の最大の特徴は自律的に学習し、経験を記憶することであり、永年にわたって蓄積されてきた多様な記憶のなかから、その場その場で必要な情報を、瞬時にして選択し、抽出するといった脳の機能は現状の情報処理技術に最も欠けている部分である。情報科学研究に新しい展望を開き、新しい情報処理システムを開発するという現在のニーズに応えるために、脳の学習メカニズムを解明することが、大きな指針を与えられている。従来から学習機構研究は多くの場所で行われているが、それらのほとんどは次の視点が欠けている。一つは有益で意味のある学習は生きている生体で自然な刺激で行われるという視点、もう一つは学習はシナプス集団の連携でシステムとして行われているという視点、さらに生物の学習機構を情報科学の立場から把握し記載するという視点である。これら

の視点を考慮しようとする、自然な刺激を用いた様々なレベルの学習課題(反射のような比較的容易な学習から、オペラント学習まで)を用意する必要がある。また、動物の行動実験から、スライス標本での実験まで様々なレベルで、微小電極法、光計測、組織化学などの様々な手法を用いた実験と、その結果を包括的にグローバルな視点から説明するモデルの構築が重要な課題となる。さらに、ヒトの脳における学習形成を、fMRIなど非侵襲的計測で脳全体として捉え、生理実験や学習課題の開発にフィードバックすることにより、より広い視野で学習のメカニズムを考えていく必要があると考えられる。本研究は、このような視点に立ち、新しい情報科学研究を進めていくため、脳の学習機構を現象面からだけの記述でなく、その本質的な法則の解明をめざしている。

1.1 上肢運動学習における小脳の役割について

小脳に腕の運動制御のための内部モデルが学習によって獲得されるという作業仮説を検証することを目的として、速く(運動時間 300 msec 以内)、正確な(SD 約10 mm)到達運動を訓練したサルを用いて、到達運動中に小脳のプルキンエ細胞の活動を記録し、解析を行った。小脳のプルキンエ細胞には、苔状線維経路の入力では頻度数百Hzに及ぶ単純スパイクが生じ、登上線維経路の入力ではごく低頻度(約1Hz)の複雑スパイクが生じる。まず、複雑スパイクの発火と到達運動の2つのパラメータ1) 絶対的な行く先、2) 運動の終点と目標の間の相対的な誤差との関係を調べた。その結果、複雑スパイクが、1) 運動の開始時には「行く先」を、2) 運動の終了直後には「相対的な誤差」に関する情報を表現している細胞群を小脳半球の第5小葉を中心とする領域で見出した。この結果は複雑スパイクの発火が運動の開始のみならず運動の終了のタイミングとも密接に関連することを示すと同時に、運動の誤差も表現していることを示唆している。次に、運

動制御の信号であると考えられている単純スパイクが表現している情報を解析した。その結果、単純スパイクは運動の「行く先」の情報を運動開始直前から終了後300ミリ秒に至るまで、運動の全期間にわたって保持していることが明らかになった。また、プルキンエ細胞の一部では単純スパイクが運動の後半から運動の誤差を表現することも明らかになった。

1.2 免疫組織化学的手法によるサル運動野の神経回路の機能的な再編成について

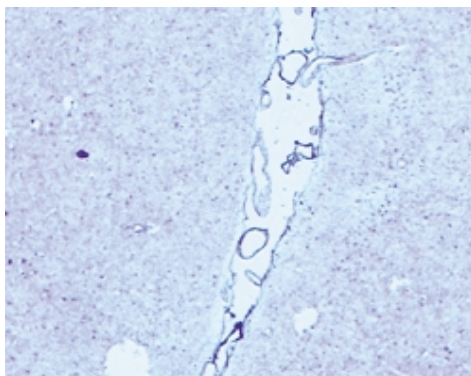
霊長類の第一次運動野の上肢領域は運動学習によって、機能的な再編成を起こすことが皮質内微小刺激法を用いた電気生理学的な研究により知られている。このような変化は何カ月も持続することから、機能的な再編成に伴って新たなシナプスの形成を含む構造的な変化が起こっていると考えられている。しかし構造的な変化を解析する良い指標が無かったため、学習時にどこで、どのような構造的な変化が起こっているのかは分からなかった。そこで我々は軸索の伸長時に発現量が増加する成長関連タンパクを構造的な変化のマーカーとして用い、運動学習時に運動野の中のどの神経回路に構造的な変化が起こっているのかを細胞レベルで調べた。本実験では運動学習にともなう成長関連タンパクの発現を細胞レベルで検出するため、まず霊長類神経系には適用されていなかった非放射性 in situ ハイブリダイゼーション法の開発を行った。さらに遺伝子の発現を定量する手法についても独自に開発した。

サルに片側の上肢到達運動を学習させ、学習が完成

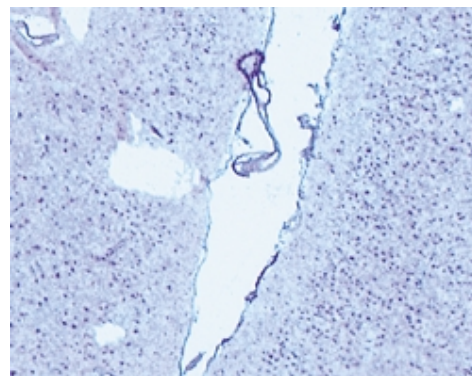
した後、第一次運動野の上肢領域を含む105mの凍結切片を作成した。成長関連タンパクの非放射性 in situ ハイブリダイゼーションを行い、成長関連タンパクの遺伝子を発現している細胞を調べた。成長関連タンパクとしては軸索伸長時の細胞内シグナル伝達に関わる GAP-43 と、軸索伸長時の微小管の重合制御に関わる SCG10 を選んだ。対照群として、未学習の個体または学習させた個体の反対側の大脳皮質をとり、同様に成長関連タンパクの遺伝子を発現している細胞を調べた。その結果、対照群の第一次運動野では GAP-43 と SCG10 の遺伝子の発現はともに、皮質の6層構造のうち5-6層で顕著であった。それに対し運動学習を行った半球の第一次運動野では GAP-43 と SCG10 の遺伝子の発現は5-6層だけでなく2-3層でも顕著であった。このことから第一次運動野の2-3層に存在する神経細胞は上肢を用いた運動学習にともなって軸索の伸長を含む構造的な変化を起こすと考えられる。2-3層に存在する神経細胞は主に皮質間結合を担っているため、上肢を用いた運動学習には第一次運動野に起始する皮質間結合の構造変化が関わっている可能性がある。

1.3 Motivationと計画的行動の脳内神経機構について

あらゆる生体は生体の要求をみたし種の保存を確かなものにするために行動を起こす。このために生体は外的環境のみならず内的環境からのメッセージによって導かれなければならない。この内側からのメッセージ、行動を起こすために必要な内的状態が motivation である。したがって、motivationによって計画された行動は、人間のみならずあらゆる生体の行動の



上肢到達運動を学習しなかった半球の第一次運動野の上肢領域におけるGAP-43の遺伝子の発現



上肢到達運動を学習した半球の第一次運動野の上肢領域におけるGAP-43の遺伝子の発現

基本であり、このメカニズムを理解することは、脳による学習機構を理解するのにも必須と言える。

脳内の神経機構を研究するためには、motivationの程度を定量的に制御できるタスクを開発してそれをサルに学習させなければならない。そこで、報酬を得るのに複数回の試行が必要なタスク(multi-cued reward schedule)を開発した。このタスクは、パーリリーストライアルからなっている。即ち、サルの前にコンピューターのモニターがあり、ここに最初赤い四角形が呈示される。この時サルはモンキーチェア内のバーを握らなければならない。一定時間後に四角形の色が緑に変わる。すると、サルは1秒以内にバーから手を放さなければならない。これが正解すると、四角形の色が青に変わって正解であることを示し、報酬としてジュースがもらえる。さて、multi-cued reward scheduleでは、このパーリリーストライアルを最高3回まで続けて正解しないと報酬のジュースがもらえないようにした。ここで、モニターの上部に白い長方形のキューを出し、このキューの明るさが報酬がもらえるトライアルに近づくに従って明るくなるようにした。即ち、サルはキューの意味を学習すればその明るさからタスクの進行状況がわかるわけである。するとサルは、報酬がもらえるトライアルに近づくに従って正解率が上がり、また、バーを離す反応時間が短くなることが分かった。これは、これらの行動学的パラメーターがmotivationの状態を反映しており、かつ、このタスクがmotivationの程度を制御しているタスクになっていることを示している。

次に、脳内のニューロン活動の記録部位であるが、これまで解剖学的にループ構造が知られていて、腹側線条体がallocortex即ち、前頭皮質内側、辺縁系や海馬台、および、前帯状皮質から入力を受け、これが淡蒼球の腹側部に投射し、視床のMDを通して前頭前野、前辺縁系、や前帯状皮質に投射するというventral loopを形成しているという報告があり、報酬に関与した過程や強化の過程に役割を果たしており、情動やmotivationに強く関連した刺激に対する反応として運動を起こすのに関与していると言われてきている。そこでまず、腹側線条体から単一ニューロン活動を記録した。すると、タスクの進行状況を示す視覚的キューに反応するもの、パーリリースの時に反応するもの、報酬投与の際に反応するものの3種類があった。キューに反応

するニューロン群は、報酬がもらえる試行だけで反応するのではなく、タスクスケジュールのいろいろな所で反応し、タスクの進行に関係していることが示唆された。一方、パーリリースや報酬投与の際に反応するニューロン群は主として報酬の有無のみの情報をコードしていることがわかった。

2. 今後の研究展開の方向

今後の研究展開の方向としては、脳・神経・情報領域にて以下の研究を継続発展させていく計画である。

上肢到達運動学習の研究について

ブルキンエ細胞の発火を観察しながら、プリズムを用いた上肢到達運動の可塑的変化の学習過程を研究することにより、上肢到達運動の学習のうちのかなる部分が小脳で起こるのかを明らかにする。

免疫組織化学的手法によるサル運動野の神経回路の学習時の構造変化について

上肢の到達運動運動は複数の関節、多くの筋群を含む運動であるため、どの神経回路で変化が起きたかを詳細に検討することが難しい。そこで、今後はより限定された筋群を使う課題を開発し、第一次運動野の詳細な体部位マップの作成と組み合わせることによって運動学習時の構造変化を明らかにしたい。

Motivationと計画的行動の脳内神経機構について

これまで腹側線条体に関して得られた情報が、motivationに関連して行動を起こすことに関与しているといわれている脳内のループ構造の他の領域ではどう発現、処理されているのかを探る。中でも、前帯状皮質、前頭前野に注目して単一ユニット活動の記録、解析を行い、腹側線条体との関連について検討する。特に、腹側線条体では見られなかった、タスクの進行に比例して反応強度が変化するニューロンや、motivationを最終的な報酬がもらえるまで維持するのに働くようなニューロンが存在する可能性を探る。更に、ループ構造内の主要な部位でのニューロン活動が明らかにされていく過程で、それらを包括的に説明しうる「Motivated behaviorの脳内制御モデル」を打ち立てる。

参考文献

- 1) M. Shidara, T.G. Aigner, B.J. Richmond : Neuronal signals in the monkey ventral striatum related to progress through a predictable series of trials, J. Neurosci., 18, 2613-25, 1998
- 2) H. Gomi, M. Shidara, A. Takemura, Y. Inoue, K. Kawano, M. Kawato : Temporal firing patterns of purkinje cells in the cerebellar ventral paraflocculus during ocular following responses in monkeys I. simple spikes, J. Neurophysiol., 80, 818-831, 1998
- 3) Y. Kobayashi, K. Kawano, A. Takemura, Y. Inoue, T. Kitama, H. Gomi, M. Kawato : Temporal Firing Patterns of Purkinje Cells in the Cerebellar Ventral Paraflocculus During Ocular Following Responses in Monkeys II : Simple Spikes, J. Neurophysiol., 80, 832-848, 1998

当該研究担当者等

1) ラボ構成員(総数12名)

職員(6名) 河野憲二*(首席研究官) , 設樂宗孝 , 北澤茂 , 大石高生 , 松田圭司 , 小高 泰(情報科学部)

職員以外(6名) 肥後範行(筑波大学) , 竹村 文(科学技術振興事業団) , 神作憲司(千葉大学) , 山本憲司 , 山本慎也(筑波大学) , 橋本幸紀(筑波大学)

2) その他の研究協力者

井上由香(生理学研究所) , 末広和代(科学技術振興事業団)

* ラボリーダー