

永雄 総一(自治医科大学 医学部 助教授)

「運動の学習制御における小脳機能の解明」

小脳が運動学習の座であるという Marr、Albus と Ito の理論にスタートした小脳の研究は、20 世紀の神経科学のハイライトの1つである。この理論は、小脳神経回路に存在するシナプス伝達可塑性「長期抑圧」が、運動学習の基礎過程であるという仮説で集約される。この仮説をめぐる 20 年以上にわたって国際的に大論争が繰り広げられているが、私達の研究グループは眼球反射や四肢の運動の適応を主な実験モデルとして、計算論、電気生理、神経薬理など異なった方法を駆使して、幅広い動物種を含む標本を用いてこの理論を支持する実験的根拠を提出してきた。またこの数年来登場してきている長期抑圧に関与する受容体(代謝型アミノ酸受容体)や酵素(神経型一酸化窒素合成酵素や C-キナーゼ)の欠損した遺伝子操作マウスの大部分には、長期抑圧の欠損と運動学習の欠損が同時に見られ、この仮説を支持する強力な実験根拠となっている。一方この仮説に対する反対仮説のポイントは、運動学習に関する記憶が保持されている場が本当に小脳皮質であるかという点であるが、最近私達は運動学習の記憶の場が小脳皮質であるという直接的な実験結果を得るにいたった。このように 21 世紀を迎えた現在、少なくとも単純な手続き記憶の形成に、小脳シナプス伝達可塑性「長期抑圧」がキー的役割を演じていることが確実となっている。さて小脳研究の第 2 段階として、大脳皮質が主役を演じる随意運動制御や、随意運動に関与する認知機構に小脳がどのように作用しているかが問題となる。「長期抑圧」がやはり重要な役割を演じていることが想定されるが、それを実験的に検証する第一歩として、人間や猿を対象として、滑動性追跡眼運動、サッケード眼球運動、輻輳眼球運動、上肢運動などの随意運動学習の実験パラダイムを設定し、その特徴を検討した。次にそのパラダイムに関与する神経ネットワークの実体を、機能的 MRI、PET や系統解剖学的方法により同定するとともに、神経ネットワーク形成に関与する因子を、分子生物や電気生理学的方法を用いて検索している。またさらに、実験パラダイムに関与する小脳を含む神経ネットワークの働きを計算論的に推定し、同定された神経回路との対応をつける試みを行っている。これらの研究の大部分は、まだ途中の段階であるが、そのポイントとなるような所見を紹介し、大脳が主体となる高次脳制御における小脳の役割を論じる。

主な研究成果の発表（論文発表）

1. Osanai R, Nagao S, Kitamura T, Kawabata I, Yamada J. Differences of afferent input organization between the flocculus and paraflocculus in the rat. *Experimental Brain Research* 124:248-264, 1999.
2. 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 : 200-208, 1999.
3. Nagao S, 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.
4. Kitazawa H, Katoh A, Yagi T, Nagao S. Dynamic characteristics and adaptability of reflex eye movements of Fyn-deficient mice. *Neuroscience Letter* 280: 179-182, 2000.
5. Katoh A, Kitazawa H, Itohara S, 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.
6. 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: 275-283, 2000.
7. Takagi M., Abe H., Hasegawa S., Usui T., Hasebe H., Miki A. and Zee D. S. Context-specific adaptation of pursuit initiation in humans. *Invsetigative Ophthalmology, Visual Science* 41: 3763-3769, 2000.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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. *Journal of Neuroscience* 20: 6540-6550, 2000.
12. Fassa, T., Gomi, H., Sun, W., Ikeda, T., Itohara, S. Identification of variants and dual promoters of murine serine/threonine kinase KKIAMRE. *Journal of Neurochemistry* 74: 1809-1819, 2000.
13. Kitamura T, Nagao S, Kunimoto K, Shirama K, Yamada J. Cytoarchitectonic subdivisions of the parabrachial nucleus in the Japanese monkey (*Macaca fuscata*) with special reference to spinoparabrachial fiber terminals. *Neuroscience Research* 39:95-108, 2001.