

平成 26 年度 生理学研究所研究会

「行動システム脳科学の新展開」

プログラム・抄録集

平成 27 年 1 月 9 日（金） 13:00 ～ 10 日（土） 12:30

生理学研究所（明大寺） 1F 大会議室

平成26年度 生理学研究所研究会 「行動システム脳科学の新展開」

平成27年1月9日(金) 13:00 ~ 10日(土) 12:30
生理学研究所(明大寺) 1F 大会議室

● 1月 9日(金)13:00 ~ 18:30

13:00-13:15	開会の挨拶 南部 篤(生理学研究所)	
第一部	座長 : 藤山 文乃	
13:15-14:45	13:15-13:45	異なる行動システムに関わる小脳の領域区分の霊長類と齧歯類の間での相同性 杉原 泉(東京医科歯科大学)
	13:45-14:15	皮質線条体投射と皮質視床下核投射の相互関係を探る 苅部 冬紀(同志社大学大学院)
	14:15-14:45	サル脊髄損傷後の運動機能回復におけるRGMaの役割 中川 浩(京都大学 霊長類研究所)
14:45-15:00	break	
第二部	座長 : 関 和彦	
15:00-16:30	15:00-15:30	赤核脊髄路と皮質脊髄路の生み出す筋シナジー構造 大屋 知徹(国立精神・神経医療研究センター)
	15:30-16:00	サッケード眼球運動系における上丘間交連性結合の機能的意義 高橋 真有(東京医科歯科大学)
	16:00-16:30	大脳-小脳連関における小脳の出力形成メカニズム 石川 享宏(東京都医学総合研究所)
16:30-16:45	break	
第三部	座長 : 田中 真樹	
16:45-18:30	16:45-17:15	基底核と小脳における時間情報 國松 淳(北海道大学)
	17:15-17:45	サル黒質網様部における、前部と後部での情報表現の違いについて 安田 正治(関西医科大学)
	17:45-18:15	行動選択における視床線条体路の役割 小林 和人(福島県立医科大学)
18:30-20:30	【懇親会】生理学研究所 1階セミナー室	

平成26年度 生理学研究所研究会 「行動システム脳科学の新展開」

平成27年1月9日(金) 13:00 ~ 10日(土) 12:30

生理学研究所(明大寺) 1F 大会議室

● 1月10日(土)9:00 ~ 12:30

第四部 9:00-10:30	座長 :筒井 健一郎	
	9:00- 9:30	運動課題遂行中のサルにおける淡蒼球ニューロン活動の グルタミン酸および GABA作動性調節 金子 将也(生理学研究所)
	9:30-10:00	到達運動における帯状皮質運動野の役割 一意欲と外的刺激に基づく動作発現— 山形 朋子(東京都医学総合研究所)
	10:00-10:30	遅延反応課題における 前頭前野背外側部・運動前野・後頭頂皮質の役割分担 一経頭蓋磁気刺激による機能阻害実験 中村 晋也(東北大学大学院)
10:30-10:45	break	
第五部 10:45-12:15	座長 :松本 正幸	
	10:45-11:15	眼の動きで生じる視覚ブレを補正して安定した 視覚世界を獲得する仕組み 稲場 直子(京都大学)
	11:15-11:45	前部帯状皮質と外側手綱核における報酬履歴と 行動切替えの神経表現 川合 隆嗣(筑波大学)
	11:45-12:15	眼球運動による視覚探索 —LIP野の機能的役割— 小川 正(京都大学)
12:15-12:30	閉会の挨拶 高田昌彦(京都大学 霊長類研究所)	

異なる行動システムに関わる小脳の領域区分の霊長類と齧歯類の間での相同性

杉原泉 東京医科歯科大学・システム神経生理学分野

近年、ヒトでのイメージング実験、マカク（ニホンザルなど）での行動実験、齧歯類での遺伝学的手法を交えた様々な実験の手法がそれぞれ発展し、それらを統合して脳研究を進めることが可能となっている。そのためには、霊長類と齧歯類との間での脳部位と神経回路の相同性を把握することが重要である。

運動機能と非運動機能の制御に重要な小脳は哺乳類間での相同性が高く、前から後ろへ 10 小葉（第 I～X 小葉）からなる小葉構造（Larsell, 1950 年代）、および、正中から外側へ ABCD と分類される縦縞構造は広く哺乳類に共通すると考えられている。しかし、小脳の重要な特徴である機能局在の部位特異性に関しては、霊長類と齧歯類の間での共通性が不明の部分も多く、特に、近年霊長類で知られてきた非運動機能に関する領域が齧歯類でどうなっているのかは明らかでない。

哺乳類小脳半球部の機能局在の特徴として、体性運動機能領域が第 IV～VI 小葉外側部および第 VIIIB～VIII 小葉外側部と前後に分裂して二重に存在する。さらに、ヒトやマカクで明らかになった特徴として、その間には含まれた *crus I* および *crus II* と呼ばれる半球部で発達している 2 小葉に、自閉症とも関連する非運動機能の領域が存在する。*crus I* および *crus II* の入出力連絡は、その間では共通性が高いが、前後に隣接する第 VI 小葉や第 VIIIB 小葉の外側部とは異なっている。この非運動機能領域が齧歯類の小脳においてどのように表現されているかを確かめるため、ラットとマーモセットの小脳において、小葉構造を連続切片から詳細に観察し、さらに小葉ごとの入出力軸索投射パターンを解析した。マカクとヒトの小脳の小葉構造も参照した。

crus I がすべての小脳で半球部としては最も外側に張り出す小葉であった。しかし、その後位置する *crus II* の命名に関して、動物間での不一致が示唆された。軸索の投射パターンを見ると、ラットにおいては、橋核からの苔状線維、下オリーブ核からの登上線維、プルキンエ細胞軸索のいずれをみても *crus I* と *crus II* とは異なる投射パターンをもち、*crus II* の投射パターンは、しばしば、*crus I* の前に位置する第 VI 小葉外側部と *crus II* の後に位置するは第 VIIIB 小葉外側部との間に共通性が認められた。マーモセットの登上線維投射においても、*crus II* の命名に依存して、ラットと同様の結果となった。

以上の結果は、齧歯類小脳で *crus I* と命名された小葉が、ヒトとマカクでの *crus I* および *crus II* の両者と相同であることを示す。齧歯類小脳の *crus I* に非運動機能領域が局在することが示唆される。また、ヒト小脳における *crus I* および *crus II* の相対的巨大化が、これまでの認識よりもさらに大きいものであることが示唆される。

Relationship between cortico-striatal and cortico-subthalamic projections from the
primary and secondary motor cortices

Graduate School of Brain Science, Doshisha University.

Fuyuki KARUBE

Recent experiments have revealed complicated activities of the basal ganglia neurons during behavior, which are not well explained by a simple model of the direct and indirect pathways. Thus, it is requested researches on more minute neural circuits to explain actual complicated behaviors.

Here we re-examined anatomical circuitry of the rodent BG, focusing on cortical projections and subregions of the each BG nucleus. Cerebral cortex provides massive excitatory inputs to the striatum and subthalamic nucleus (STN), and affects the BG circuitry. Calcium binding protein calbindin-D28K (CB) is known to be expressed heterogeneously among striatal projection neurons, showing CB-immunopositive (matrix) and immunonegative (patch) components. Globus pallidus external segment (GPe) can be also divided into CB-expression subregions that reflect the striato-pallidal terminal distribution. Here we used CB immunohistochemistry to identify the subregions of the BG nuclei to uncover how cortical projections from the primary and secondary motor areas relate to the BG circuitry.

Firstly, we found that the distinct cortical areas differentially innervated both the striatum and STN. The cortico-striatal terminal distribution partially related to the CB expression pattern of the striatum. Secondly, the pallidal projection was evaluated by a small injection of a neural tracer in the CB-subregions of GPe. Each GPe subregion possessed characteristic projection patterns toward both up- and down-streams of the BG. In addition, STN subregions distinguished by either cortical or GPe innervation patterns seemed to be well matched with each other, namely, the STN subregions innervated by the frontal (no-motor) cortical area mainly received pallidal projections from the CB-immunopositive GPe, whereas the central STN subregion was often innervated by the primary motor cortex and the CB-immunonegative GPe subregion.

These data suggest that topographic organization of cortico-BG projections could well correlated with that of the intra-BG micro circuitry. These correlated circuits could contribute to control coordinated behaviors efficiently.

サル脊髄損傷後の運動機能回復における RGMa の役割

中川 浩 1) 2)、二宮 太平 1)、山下 俊英 2)、高田 昌彦 1)

1) 京都大学霊長類研究所 統合脳システム分野

2) 大阪大学大学院医学系研究科 分子神経科学

精密把持などの手指巧緻動作は、ヒトやマカクザルなど霊長類特異的な動きであり、主に皮質脊髄路によって制御されている。そのため、皮質脊髄路の損傷を伴う脊髄損傷では手指の巧緻動作が著しく障害される。成熟した中枢神経がいったん傷害を受けると神経機能の回復は極めて困難になるが、その要因のひとつとして神経再生阻害因子と呼ばれる神経軸索の再生を阻害する分子の存在がある。我々は、これまで脊髄損傷後に損傷部位の周囲に増加する **Repulsive guidance molecule-a (RGMa)** を阻害することにより神経可塑性が惹起され、運動機能の回復が促進されることをげっ歯類において確認している。しかしげっ歯類とヒトでは皮質脊髄路の構造（脊髄内投射様式）や、手指の巧緻機能の違いなど異なる点も多い。そこで、本研究は、サル脊髄損傷後の RGMa 阻害による手指巧緻動作の回復と皮質脊髄路の神経可塑性変化について検討した。

脊髄損傷は、右 C7 領域の片側 2/3 切断モデルを作製した (*Macaca mulatta*; 3-4 歳)。RGMa 阻害には中和抗体を用い、抗体の投与については、オスモティックポンプを用いて損傷部位の周囲に直接注入し、損傷直後から 4 週間にわたって持続投与を行った。行動学的解析には、**Brinkman board test**、**Reaching/grasping task**、**Reaching/grasping task** 時の精密把持の割合 (%) を用い、損傷後 3 日目より評価を開始し、週に 2 回、15 週まで行った。皮質脊髄路の可視化は、順行性トレーサーである BDA を左大脳皮質運動野に注入して行った。行動学的解析の後、再編された皮質脊髄路が手指運動に直接寄与しているか否かを検討する目的で、左大脳皮質運動野の手指領域を皮質内微小電気刺激法を用いて同定した後、同部位に神経活動を阻害する薬剤である **muscimol** を注入した。

免疫組織学的解析の結果、サル脊髄損傷後 10 日目において損傷周囲に RGMa の増加がみられ、発現細胞のひとつにマイクログリア/マクロファージを同定した。脊髄損傷後の RGMa 阻害による運動機能変化は、コントロール群に比べ手指巧緻動作の回復が促進された。BDA を用いて可視化した皮質脊髄路の可塑性変化については、RGMa 阻害により明らかに促進された。**muscimol** の注入実験では、機能回復された患側手指の巧緻動作が再度障害された。

本研究結果より、サル脊髄損傷後の RGMa を阻害することにより神経可塑性の促進および運動機能回復に有用であることが考えられた。

運動駆動細胞群の筋シナジー創出機構

大屋知徹¹、武井智彦²、関和彦¹

¹ 国立精神・神経医療研究センター モデル動物開発研究部

² Laboratory of Integrative Motor Behaviour, Queens University, Kingston, Canada

筋シナジーは神経系がある動作に協働的に働く筋を構造化、最適化した機能単位であるとされ、表面筋電図の統計的解析から得られるため、その非侵襲性、簡便さから精力的に研究が進んでいる。一方で、その機構を担保する神経的基盤について直接的な証拠を示す試みはほとんどなされていない。神経系がそうした機能的単位をどのように生み出すのかについて、脊髄運動ニューロンに投射する一つ上の階層、運動駆動細胞群 (premotor system) と呼ばれる、大脳皮質一次運動野の corticomotoneuronal (CM) cell 群 と、脳幹赤核にある rubromotoneuronal (RM) cell 群を抽出し、その相関構造と筋シナジーとの関係を探った。CM, RM cell などの premotor neuron の同定には神経細胞と筋との機能的結合については、マカクザルが覚醒下で随意的に上肢運動（到達把握運動、小さい粒の精密把握、口元へ粒を運ぶ、離す）を行っている最中に各領域から単一神経細胞活動を電気生理的手法によって単離、記録し、同時に上肢全体の 26 筋の活動を記録した後、スパイク加算平均法によって神経と筋との機能的結合を判定した。そして各領域の投射パターンを筋、神経細胞の次元で別々に階層的クラスタ解析を用いて筋投射構造を可視化した。上肢運動に関わる筋シナジーの抽出においては筋活動を Non-negative matrix factorization (NMF) アルゴリズムを用いた。

結果として 2 つの異なる領域の premotor system は対照的な投射構造を持つことが明らかになった。赤核の RM セルは肩の前後方向の動きに関して相反な作用を持つ筋群、屈曲反射に関わる筋群などの大きなクラスタを形成する一方で、CM セルのクラスタは小さなパッチワーク状のモザイク構造を形成していた。また、2 つの premotor system は細胞の次元では異なるクラスタ構造を持つにもかかわらず、筋の次元におけるクラスタ分類構造は NMF で得られた 8 つの筋シナジー構造によく近似する。このことから、本研究は上肢運動を駆動する筋シナジーの神経的実体が 2 つの独立した premotor system に存在することを示した。その構成の違いは RM system は脊髄にある相反抑制回路や屈曲反射回路などを用いて粗大な筋出力を最適化するのに対し、CM system は運動ニューロンへの直接投射を用いて精緻な筋出力を創成しているといえる。こうした違いは脳幹と大脳皮質という系統発生的に新旧それぞれの premotor system の運動出力の特性を反映している。このように運動駆動細胞が筋シナジーを形成し、上肢運動の冗長性解決の要となっていることが明らかになりつつある。

サッケード眼球運動系における上丘間交連性結合の機能的意義

高橋真有 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科システム神経生理学

左右上丘間の交連性結合の存在は、解剖学的には古くから知られていたが、その機能的役割については、“Sprague effect”に関連する研究から、上丘間交連性結合は全て抑制であり、視覚機能に関係していると長い間考えられてきた。最近、我々は、左右上丘間には抑制性結合だけではなく、強い興奮性結合が存在することを明らかにした。さらに、これらの交連結合は、上丘出力細胞に対して存在することから、眼球運動に関与しており、興奮結合は主に垂直性サッケード発現に重要な働きをしていることを明らかにした。

本発表では、左右上丘間の興奮および抑制性結合の性質とその機能的役割について述べる。実験は、クロラロース麻酔したネコで、上丘出力細胞より細胞内記録を行い対側上丘の内側と外側を電気刺激した効果を解析した。上丘出力細胞は、それぞれ水平、垂直系サッケードの中樞である、橋の抑制性バースト細胞領域、中脳のフォレル H 野(ni MLF に相当)に投射するかにより分類した。上丘尾側の出力細胞は、対側上丘から抑制のみを受けていた。一方、上丘頭側部の内側サッケード細胞は対側上丘内側から強い興奮、外側から抑制を受け、外側サッケード細胞は外側から強い興奮、内側から抑制を受けていた。また WGA-HRP 注入実験と GABA 免疫染色との 2 重染色を用いた形態学的解析の結果は、この生理学的方法による結論を支持した。以上の結果から、左右上丘間の交連性抑制は一侧の内側と対側の外側の間に存在し、交連性興奮は左右の上丘の内側—内側の間と、外側—外側の間に存在することが明らかとなった。

従来サッケード系は、橋の病変で水平系のみが、中脳の病変では垂直系のみが障害されることから、水平・垂直の直交座標系からなると考えられてきた。水平系では、右向きと左向きサッケード系の間に相互抑制が存在することが証明されている。一方、垂直系では、その神経回路が明らかでなく、上向きと下向きサッケード系の間に相互抑制が存在すると暗黙裏に考えられてきた。本研究により、上丘の一侧上向きと対側下向きサッケード領域間の交連性抑制は、VOR の一侧前半規管系と対側後半規管系の前庭動眼神経系に存在する交連性抑制と同じパターンであった。このことから、サッケード系が水平・垂直の直交座標系でなく、前庭動眼系と同様に三半規管座標系を用いていることが明らかとなった。ところが、サッケード等の随意性眼球運動では、眼軸回りの回旋は生じず、水平、垂直の眼球運動しか起らないことが知られており、「Listing 法則」と呼ばれている。VOR はその例外であることが知られているので、矛盾が生じてしまう。上丘間興奮性交連結合が Listing の法則の成立に寄与していることを議論する。

大脳－小脳連関における小脳の出力生成メカニズム

公益財団法人東京都医学総合研究所 運動失調プロジェクト

石川 享宏

小脳は精密な運動制御において重要な役割を果たしており、大脳運動野への出力核である歯状核の神経細胞は、例えばサルの上肢運動において運動開始に先行するバースト活動を示す。一般に小脳核神経細胞は苔状線維および登上線維から興奮性入力を受け、プルキンエ細胞から抑制性入力を受けると理解されている。しかしながら、歯状核においては苔状線維入力は非常に弱く、登上線維は発火頻度が極めて低いため、これらの興奮性入力によって運動時に見られるバースト活動を説明することは難しい。そこで本研究では、プルキンエ細胞による抑制性入力と歯状核の興奮を結び付けるメカニズムを想定し、これを明らかにするための実験を行った。手首運動課題を遂行中のニホンザル小脳からプルキンエ細胞、歯状核細胞および苔状線維の単一ニューロン活動を記録し、それらのパターンを比較した結果、プルキンエ細胞においては運動時に単純スパイク活動が減少するタイプが大多数であることを見出した。単純スパイク活動が増加するタイプも観察されたが、活動が変化するタイミングを比較したところ、単純スパイク活動が減少するタイプが有意に先行していた。一方の歯状核神経細胞は、先行研究と同様に運動時に強いバースト活動を示し、それに先行する活動の抑制を示す細胞はごく少数であった。以上の結果は、高頻度の自発発火を示すプルキンエ細胞の活動が一時的に減弱したことにより、歯状核神経細胞が恒常的な抑制から解放され、脱抑制によって活動を増加させたものと解釈できる。苔状線維は平行線維を介してプルキンエ細胞および抑制性介在細胞に興奮性入力を送るが、その活動は運動時に非常に強い増加を示していたことから、多くのプルキンエ細胞に見られた強力な抑制は介在細胞、特にバスケット細胞によるものと考えられる。以上の実験結果を踏まえ、大脳小脳の出力生成メカニズムに関する新たなモデルを提案する。

基底核と小脳における時間表現

國松 淳（北海道大学大学院・医学研究科）

私たちが行動するために重要な要素のひとつは、「いつ」運動を開始するかである。これまで前頭葉背内側部（参考文献 1,2）や線条体（3,4）、淡蒼球（5）、視床（6,7）といった多くの領域が自発的な運動の開始に関わっていることが報告されてきたが、その時間制御についてはいまだはっきりとしていない。その理由のひとつは、「運動を開始すること」と「タイミングを計ること」が明確に切り分けられないことにある。どのような課題であろうと、被験者が正しいタイミングを計っていることを客観的に確認するためにはなにかしらの運動によって答えてもらう必要がある。そのため、時間の制御だけを抜き出して調べようとしても、どうしても運動制御の要素が入ってしまう。そこで、私たちは様々な長さの時間再現課題を用いることで、タイミングを計る神経機構に焦点を当てて研究を行った。

時間情報処理には、基底核と小脳が関与することが知られている。基底核は数秒から数分までの範囲の時間をモニターし、小脳は数百ミリ秒の範囲での運動の調整や感覚予測に必要であるとされてきた（8）。しかし、異なった時間間隔の情報処理の際の神経活動を両領域で直接比較した研究はなく、具体的な神経メカニズムはわかっていない。これを調べるために、私たちは様々な長さの時間再現課題をサルに行わせ、そのときの歯状核および尾状核の神経活動を調べた。その結果、どちらの領域からも運動に先立って徐々に増加する活動が記録された。また、小脳核のニューロンは再現時間に関わらず、一定の活動を示したが、基底核のニューロンは再現時間によって活動の時間経過を変化させた。これは、時間情報処理において、これら2つの皮質下構造がこれまで考えられてきたものとは異なった役割を担っていることを示している。小脳の信号は、自発運動のタイミングの微調整に重要であり、一方の基底核の信号は数百ミリ秒以上の間隔を計る際に経過時間を表現し、自発的な運動のタイミングを調節している可能性が示唆される。

参考文献

1. Kunitatsu & Tanaka (2012) *Eur J Neurosci*, 36: 3258–3268.
2. Okano & Tanji (1987) *Exp Brain Res*, 66: 155–166.
3. Schultz & Romo (1992) *Exp Brain Res*, 91: 363–384.
4. Lee & Assad (2003) *J Neurophysiol*, 89: 2528–2537.
5. Turner & Anderson (2005) *J Neurosci*, 25: 2965–2976.
6. Tanaka (2006) *Nat Neurosci*, 9: 20–22.
7. Tanaka (2007) *J Neurosci*, 27: 12109–12118.
8. Buhusi & Meck (2005) *Nat Rev Neurosci*, 6: 755–765

サル黒質網様部における、前部と後部での情報表現の違いについて

安田正治^{1,2}、彦坂興秀¹

¹ Laboratory of Sensorymotor Research, National Eye Institute, National Institute of Health ² 関西医科大学、生理学第二講座

我々の視線は価値のある物体へ強く引き寄せられる。こうした物体選択には、2種類の眼球運動が関わりと考えられる。ひとつは、状況に応じた高価値な物体 (**flexible value**) を選び出す、探索的な眼球運動、もうひとつは、環境に左右されず一定の価値を保つ物体 (**stable value**) への反射的な眼球運動である。こうした物体価値に基づく眼球運動には、大脳基底核が重要な役割を果たす。特に、その入力部にあたる尾状核 (CD) は、物体の **flexible value** と **stable value** を、その頭部 (CD(H))と尾部 (CD(T)) において分離して表現している (Yamamoto et al. 2013, Kim&Hikosaka 2013)。さらに、CD(H)と CD(T)それぞれの領域の活動を抑制すると、探索的な眼球運動と自動的な眼球運動それぞれに障害が起きることも明らかにされている (Kim&Hikosaka 2013)。それでは、こうした二種類の物体価値の情報は、大脳基底核の出力部である SNr においても、分離して処理されているのだろうか？それとも二つの情報は SNr で統合されるのだろうか？そしてそれらの情報は、直接上丘へと送られるのだろうか？これらの疑問に答えるため、我々は CD の各領域から入力を受ける SNr ニューロン、上丘に出力を送る SNr ニューロンを電気生理学的に同定し、それらの物体価値表現を調べた。その結果我々は、SNr ニューロンが二つのグループに分類されることを発見した。ひとつは、1)CD(T)から直接入力を受け取り、後部背外側部 SNr (cdlSNr) に局在するニューロン群で、そのほとんどが物体の **stable value** を表現していた。そしてもうひとつは 2)CD(H)から直接入力を受け取り、前部腹内側部 SNr (rmvSNr) に局在するニューロン群で、**flexible value** を優先的に表現していた。また、rmvSNr、cdlSNr 両領域の多くのニューロンが、上丘へ直接投射していた。これらの結果は、物体の **flexible value**、**stable value** それぞれが、CD(H)–rmvSNr–上丘経路と CD(T)–cdlSNr–上丘経路によって分離して処理されていることを示唆している。

我々はさらに、各経路における信号伝達速度を計測し、CD(T)–cdlSNr–上丘経路における信号伝達速度が、CD(H)–rmvSNr–上丘経路におけるそれよりも有意に速いことを見出した。このことは、反射的な眼球運動と探索的な眼球運動の発現が、処理速度の異なる二つの神経回路によって別々に行われている可能性を示唆している。

行動選択における視床線条体路の役割

小林 和人（福島県立医科大学・生体機能研究部門）

われわれの脳は、学習や経験に依存して行動を獲得し、環境に応じて適切な行動を実行する。その環境に変化がある場合、既得の行動は新しい行動に切り替えられる。道具的学習は、行動の結果得られる強化因子が動物の行動に影響を与える学習の様式である。道具的学習の機構の解明において、特定の遺伝子や細胞タイプの機能を改変した動物モデルは有益な実験系を提供する。我々の研究グループは、独自の遺伝子改変技術を利用して、背側線条体を中心とする大脳基底核回路に焦点をあて、刺激を弁別する行動の獲得や実行、また、行動の柔軟な切り替えに関わる脳内の神経ネットワークの仕組みについて研究を進めてきた。

背側線条体は、大脳皮質領野や視床髄板内核からグルタミン酸性の入力を、また中脳腹側領域からドーパミン性の入力を受ける。これらの入力は、学習や行動柔軟性に関わる重要な情報をコードすると推測されているが、皮質線条体路や黒質線条体路に比較して、視床線条体路の役割については十分な研究が進んでいない。本研究では、背側線条体に投射する視床線条体路のうち、束傍核(PF)と中心外側核(CL)に由来する神経路の行動生理学的な役割の解明に取り組んだ。この目的のため、イムノトキシン神経路標的法を利用して、それぞれの経路を選択的に除去したマウスを作製し、刺激弁別学習（視覚依存性）の獲得と実行に与える影響を解析した。ヒトインターロイキン-2 受容体(IL-2R α)遺伝子をコードする高頻度逆行性遺伝子導入(HiRet)ベクターをマウス背側線条体に注入し、線条体に投射する神経路に逆行性に遺伝子導入を行った。次に、組換え体イムノトキシンをPFあるいはCLに注入し、視床線条体神経路を選択的に除去した。経路の除去は、刺激依存性の電気応答の消失によって確認した。これらの神経路除去マウスは、自発運動、メタンフェタミン誘導性の運動亢進、運動学習には変化を示さなかった。一方、PF由来の視床線条体路の除去は、弁別学習の獲得の障害を示し、正反応時間の延長や無反応率の増加も認められた。学習の実行した後に同じ経路を除去したところ、弁別学習の正答率にのみ障害が現れた。また、CL由来視床線条体路の除去は、同じ学習課題の獲得には影響しなかったが、学習獲得後の除去によって、一過性に正答率が低下するとともに、反応時間の継続的な延長が誘導された。これらの結果から、学習の獲得期において、PF線条体路が反応の正確性と時間の制御に必須の役割を持つこと、また、学習の実行期においては、PF線条体路は反応正確性の制御に関わるとともに、CL線条体路がその制御に補足的な役割を持ち、CL線条体路は反応時間の制御にも重要な役割を持つことが明らかとなった。また、弁別学習を媒介する神経ネットワークは、学習のプロセスにおいて機能的な変化を示すことが示唆された。

これらの視床線条体路の機能に加えて、小脳から視床に入力する神経路の役割に関する研究の成果についてもあわせて紹介したい。

運動課題遂行中のサルにおける淡蒼球ニューロン活動の
グルタミン酸および GABA 作動性調節

金子将也

生理学研究所 生体システム研究部門

大脳皮質—大脳基底核ループ回路において、線条体と視床下核に入力された大脳皮質からの情報は、中継核である淡蒼球外節と出力核である淡蒼球内節に伝達され、淡蒼球内節からの出力は、視床を介して大脳皮質に戻る。このように、淡蒼球ニューロンは、線条体から GABA 作動性の抑制性入力と、視床下核からグルタミン酸作動性の興奮性入力を受けるが、これらの拮抗する 2 つの入力が、どのような情報を担い、淡蒼球の神経活動にどのように関与しているかについては不明である。

本研究では、3 頭のマカクザルを用いて、淡蒼球内節と外節ニューロンから神経活動の記録を行い、大脳皮質運動野刺激に対する応答から皮質入力部位を同定した後、遅延期間付き到達運動課題遂行中の活動様式を記録した。さらに、記録しているニューロンの周囲に CPP (NMDA 型グルタミン酸受容体の遮断薬) と NBQX (AMPA/カイニン酸型グルタミン酸受容体の遮断薬) の混合物や, gabazine ($GABA_A$ 受容体の遮断薬) を微量注入することにより、それぞれの入力を遮断した際の活動変化を解析した。

その結果、以下のような結果を得た；1) グルタミン酸作動性成分と GABA 作動性成分の両方が、淡蒼球内節・外節の運動に関連した神経活動に寄与しており、それらの強度はニューロン間で異なっていた；2) グルタミン酸作動性成分と GABA 作動性成分は、半数以上の淡蒼球内節・外節ニューロンにおいて、運動開始に先行していた；3) グルタミン酸作動性成分と GABA 作動性成分は、運動の方向によって、その大きさを変化させた；4) 興奮性のグルタミン酸作動性成分と抑制性の GABA 作動性成分以外にも、影響は小さいが脱促進と考えられるグルタミン酸作動性成分と脱抑制と考えられる GABA 作動性成分が観察された；5) 淡蒼球内節において遅延期間中にグルタミン酸作動性成分が観察された；6) 今回の微量薬物注入では、明らかな行動の変化は観察されなかった。

グルタミン酸作動性入力と GABA 作動性入力は両者とも、運動に関する神経情報をほぼ同様のタイミングで淡蒼球内節・外節に伝達し、これらの活動に寄与することが明らかになった。観察された淡蒼球内節・外節ニューロンの活動変化は、グルタミン酸作動性入力と GABA 作動性入力が競合した結果であると考えられる。

—意欲と外的刺激に基づく動作発現—

山形朋子（公益財団法人 東京都医学総合研究所 前頭葉機能プロジェクト）

一般に、「動作が正しく行われた」という場合には、動作の内容が適切であることと、動作のタイミングが適切であることの2つが満たされている。この動作の2要素は脳でどのように表現されているのだろうか。

ヒトの帯状皮質が損傷すると、強制把握・強制模索、道具の強迫的使用や他人の手徴候、動作の時期尚早な発現、運動過多が生じる一方で、帯状皮質を含めたより広範囲な損傷では無動症を呈することが知られている。これらの病態には共通して動作発現を行うべき時期と実際に動作が発現した時期とにズレが見られる。よって本研究で、帯状皮質運動野における随意運動開始の神経機構を検証した。

サルに2つの動作開始モードからなる行動課題を訓練した。2つの動作開始モードのうち、外的モードにおいて、サルは音のトリガーで到達運動を開始する。内的モードにおいては、サルは決められた時間が経過した後に任意のタイミングで運動を開始する。よって内的モードにおいてサルは自らの意欲に基づいて動作をトリガーする必要がある。

課題を遂行中に帯状皮質運動野後方部から神経細胞活動を記録し、活動を検証した。その結果、帯状皮質運動野後方部は随意運動を自発的に開始する場合に重要であるという知見が得られたので、本発表で示す。そこからさらに、帯状皮質運動野後方部は脳内で形成された意欲と外的情報から、実際に動作を発現させるかどうかに寄与しているという仮説を議論する。

「遅延反応課題における前頭前野背外側部・運動前野・後頭頂皮質の役割分担—経頭蓋磁気刺激による機能阻害実験」

中村 晋也

東北大学 大学院生命科学研究科 脳情報処理分野

経頭蓋磁気刺激 (Transcranial magnetic stimulation: TMS) は非侵襲的な脳刺激法で、臨床のみならず、ヒトにおける認知科学実験にも盛んに用いられている。本研究では、この TMS をサルに適用し、反復 TMS (repetitive TMS: rTMS) を、遅延反応課題遂行中のサルの、前頭前野背外側部 (DLPFC)、運動前野 (PMC)、あるいは、後頭頂皮質 (PPC) に与えることでその機能を一過性に阻害し、それにより生じる障害を調べることで、各脳領域の機能的役割を評価した。遅延反応課題では、パネル状に円状に等間隔に配置された 8 つの点灯式のボタンを用いて、試行のはじめに 1 つのボタンを短時間点灯させ、遅延期間 (1.5 秒から 18 秒までの間の 4 段階) の終了後にそのボタンを押すことを要求した。遅延期間開始 0.5 秒後に rTMS (10 Hz、10 pulses) を、片側の DLPFC、PMC、あるいは PPC に与えた。DLPFC への rTMS により、刺激側と反対側の視野のボタンがターゲットになった時の課題成績が遅延時間依存的に低下した。また、PMC へ rTMS を与えた場合、刺激と反対側の手を用いた時の課題成績が低下した。一方、PPC への rTMS では、刺激と反対側の視野のボタンに対し、刺激と同側の手を用いた時、すなわち正中を越えてボタンを押した時に課題成績が低下した。さらに、DLPFC と PMC に対して、rTMS のタイミングを変えた時の影響を調べた。DLPFC への rTMS においては、遅延期間の初期、特に、手掛かり刺激提示後すぐに rTMS が与えられた時に、刺激と反対側の視野に位置するボタンに対する課題成績が著しく低下した。一方、PMC への rTMS の場合は、用いたどのタイミングにおいても、刺激と反対側の手を使用した時の課題成績が一様に低下した。以上のように、本研究では、TMS をサルに適用し、DLPFC、PMC、PPC の機能的役割の違いを示すことに成功した。これらの結果は、遅延反応課題を正しく実行するために、これら 3 つの脳領域が異なる役割を持ちながら協調的に働いていることを示唆している。

眼の動きで生じるブレを補正して安定した視覚世界を獲得する仕組み

京都大学学際融合教育研究推進センター 健康長寿社会の総合医療開発ユニット

稲場直子

ヒトをはじめとする霊長類の網膜は、中心窩と周辺部でその感度に大きな差があり、外界にある対象物をよく見るためには、眼を動かして中心窩でとらえる必要がある。私たちは、外界から視覚情報を効率よく取り込むため、サッケード(saccade)運動と呼ばれる非常に速度の速い眼球運動を頻繁に行っている。眼を動かすと、網膜に映った外界の視覚像の位置は眼の動きに伴って変化するが、私たちは連続的で安定した視覚世界を獲得している。この眼の動きに関わらず、安定でかつ連続した視知覚をつくりだす脳内メカニズムを解明するため、サルの大脳皮質の後頭・頭頂連合野の一部である MT 野 (Middle Temporal Area) および MST 野 (Medial Superior Temporal Area) から視覚ニューロンの活動を記録・解析した。MT 野と MST 野のニューロンの多くは、受容野内に動く視覚刺激を呈示すると、刺激の動く方向に選択的な応答を示す。そこで本研究では、眼の動きによって、網膜に映った動く視覚刺激の像の位置が移動するとき、MT 野と MST 野のニューロンの活動にどのような変化が生じるのかを調べた。このとき、「眼が動く前の視覚情報」と「動いた後の視覚情報」に対するニューロンの応答を切り分けるために、視覚刺激をサッケードの直前に消し、サッケード後に再帰性の視覚入力がない環境下でのニューロン活動も記録した。

本研究で、以下の3点が明らかとなった。(1) MST 野と MT 野では、どちらもニューロン受容野の位置は、サッケード中であっても網膜座標系に依存している。(2) MST ニューロンは、サッケード後に、その瞬間に見えている視覚情報のみならず、あたかも眼が動き出す前の視覚情報を想起しているかのような活動を示す。(3) MT ニューロンはその瞬間に受容野内に存在している視覚情報に対してのみ応答する。この結果は、「眼が動く前に記憶された視覚情報」がサッケード後に MST 野で想起され、MT 野から MST 野に供給される「眼が動いた後に獲得した視覚情報」との統合が起こっていることを示唆する。また、MST ニューロンでみられるサッケード後の反応潜時は、通常の視覚応答の潜時よりも有意に早いことから、MST 野で起こっている視覚情報の統合が、安定でかつ連続的な視覚世界の知覚に役立っていると考えられる。

前部帯状皮質と外側手綱核における報酬履歴と行動切替えの神経表現

川合 隆嗣^{1,2,3,5}, 山田 洋^{3,4}, 佐藤 暢哉², 高田 昌彦¹, 松本 正幸^{3,4}

¹ 京都大・霊長研・統合脳システム

² 関西学院大院・文学・心理

³ 筑波大・人間総合科学・感性認知脳科学

⁴ 筑波大・医学医療系・生命医科学域

⁵ 日本学術振興会

動物が嫌悪事象を経験すると、前部帯状皮質と外側手綱核のニューロンが強く興奮する。本研究では、この興奮性の活動が、嫌悪事象を避ける行動とどのように関連するのか明らかにするために、学習課題遂行中のマカクザルの2領域から神経細胞活動を記録した。課題では、画面中央にある注視点の左右に2つのターゲットが呈示され、サルはどちらか一方を選択するよう求められる。一方を選択すると50%の確率で報酬が与えられるが、もう一方を選択しても報酬は与えられない。50%の確率で報酬をもたらすターゲットの位置は数十試行の間固定され、その後、明示的なインストラクションなしに左右が入れ替わる。この課題でサルは、一方のターゲットを選択しても報酬が得られない試行が長く続いた場合に、次の試行で選択するターゲットを自ら切り替えた。この課題中、多くの前部帯状皮質ニューロン（125/359 個）と外側手綱核ニューロン（57/62 個）において、報酬が得られなかった（無報酬）試行で興奮性の応答が見られた。特に重要な点は、前部帯状皮質ニューロンの無報酬に対する応答が、サルの次の選択を予測するようなパターンを示したことである。すなわち、無報酬に対する応答がより強い場合に、サルは次の試行で選択するターゲットを変える傾向にあった。また、この応答は無報酬の履歴を反映しており、サルが無報酬を繰り返し経験するたびに、興奮の程度は段階的に強くなった。他方、外側手綱核の無報酬に対する応答では、サルの次の選択や無報酬の履歴を反映した変化はみとめられなかったが、その応答潜時は前部帯状皮質よりも有意に早かった。以上の結果から、前部帯状皮質は過去の嫌悪経験を集積し、次の行動を調整する過程に関与しており、外側手綱核は直近の行動の評価により深く関与していることが示唆される。

眼球運動による視覚探索 ―LIP 野の機能的役割―

京都大学大学院医学研究科 小川 正

我々は、日常生活において、多数の物体が存在する視覚環境から目標物体をサッカード眼球運動によって探索している。目標物がそれ以外の妨害物と識別が容易な状況では刺激呈示からサッカード開始までの潜時が短くなり、逆に困難な状況では潜時が長くなることが知られている。従来の知見から、サッカード潜時は「刺激特徴を利用して目標を選択するための期間 (pre-discrimination interval)」と「選択した目標に対してサッカードを起動させるための期間 (post-discrimination interval)」に分割でき、前者における非空間性処理から後者における空間性処理への変換が視覚運動野（上丘、前頭眼野、頭頂間溝外側壁領域など）で生じていると考えられてきた。この仮説は、前者の期間が探索難易度に応じて変化しても、後者の期間は一定になることを予想するが、このことを厳密に検証した先行研究はない。

本研究では、色の異なる刺激を目標とする視覚探索課題を複数の刺激条件下でサルに遂行させ、頭頂間溝外側壁領域 (the lateral intraparietal area: LIP) からニューロン活動を記録した。実験では、刺激輝度 (Bright vs. Dim) と目標／妨害刺激の色コントラスト (Easy vs. Difficult) を操作して 4 種類の刺激条件をつくり、とくに Bright-Difficult と Dim-Easy の 2 条件では平均サッカード潜時が同一になるように刺激パラメータを調整した。その結果、たとえサッカード潜時が同一である Bright-Difficult と Dim-Easy の 2 条件であっても post-discrimination interval の長さは異なること、及び、その長さは刺激輝度に応じて変化することが見出された。これらの結果は、基本的な刺激特徴（輝度）が目標選択後の神経処理過程にも影響を及ぼすこと、また目標選択と運動準備/起動という 2 つの独立したプロセスの継続的処理では説明できないことを示唆する。得られた実験結果は、継続的な状態変化を許容する accumulation-to-threshold モデルを導入することによって、適切に説明できることを紹介する。

Tanaka T, Nishida S, Aso T, and Ogawa T. Visual response of neurons in the lateral intraparietal area and saccadic reaction time during a visual detection task. *Eur J Neurosci* 37: 942-956, 2013.

Nishida S, Tanaka T, and Ogawa T. Separate evaluation of target facilitation and distractor suppression in the activity of macaque lateral intraparietal neurons during visual search. *J Neurophysiol* 110: 2773-2791, 2013.