

1996(第12回)日本国際賞受賞者 1996(12th) Japan Prize Laureate



伊藤 正男博士
(日本)

理化学研究所国際フロンティア
研究システム システム長
日本学術会議会長

Dr. Masao Ito
(Japan)

System Director-General,
Frontier Research Program,
The Institute of Physical and
Chemical Research (RIKEN),
President, Science Council of
Japan

神経科学分野

授賞対象業績：

小脳の機能原理と神経機構の解明

伊藤正男博士は長年、電気生理学、細胞生物学、システム理論、さらに分子生物学の手法を駆使して小脳の運動調節機序を研究してきました。まず小脳の出力を司るプルキンエ細胞がもっぱら抑制作用をもち、その化学伝達物質がガンマアミノ酪酸であること、さらに小脳片葉の神経回路網に長期抑圧が起こり、このシナプス可塑性により前庭動眼反射の動特性が適応制御性に変化すること、すなわち学習能力が発現することを明らかにしました。さらに分子生物学的に長期抑圧の分子過程を明らかにし、長期抑圧の効果を検証しました。これらの知見はひとり小脳の運動学習機能にとどまらず、脳の思考過程にも適用でき、これからの脳研究に与えたインパクトは甚大であります。博士はまた国内外において神経科学関連学会の会長を務め、斯学の発展に寄与されました。

Category of Neuroscience

Reasons for Award :

Elucidation of the functional principles and neural mechanisms of the cerebellum

Dr. Masao Ito has tried over 40 years to elucidate neural mechanisms of the brain by using combination of neurophysiological, cell-biological, system-theoretical, and molecular biological approaches. In particular, he successfully revealed several basic features of cerebellar function, such as inhibitory output of the Purkinje cells which is mediated by γ -aminobutyric acid. He also found that the flocculus of the cerebellum plays a key role in adaptive control of the vestibulo-ocular reflex, a basic reflex circuit, by way of a synaptic plasticity, the long-term depression, which is the basic of the learning capability of cerebellar cortical neural circuits. Furthermore, he and his collaborators elucidated molecular processes underlying the long-term depression. They succeeded in inducing a reversible learning deficit by temporally inactivating the long-term depression. The recent model he proposed aims at explaining a certain category of mental function, implicit memory, as function of the newest part of the cerebellum. His success gave a great impetus to researches of neuroscience discipline.

小脳に学ぶ脳の機能原理と神経機構

伊藤 正男

脳の至る所で膨大な数の神経細胞がシナプスと呼ばれる微小構造を介して複雑に繋がりが合い精緻な神経回路網を形成している。神経回路網の構造は脳の中の部位により特徴的に異なり、それぞれ働き方が違っている。このような神経回路網が幾つも繋がりが合せて作り上げる神経システムの働きが脳の働きに他ならない。神経回路網の研究を通じて脳の機能原理とそのメカニズムに迫ろうとするのが現代の神経科学の主要な方法論の一つである。

小脳は脳全体のほぼ10%を占め、ユニークな地位を占めている。神経回路網構造は小脳のどの部分をとっても甚だ一様であるが、小脳の発揮する具体的な役割は多様であり、進化と共に変化してきた。このような多様な役割を、小脳の神経回路網の構造と機能の原理を基に統一的に理解することが演者の目標である。

小脳皮質の神経回路網には5種類の主要な神経細胞があり、それらが幾何学的な美しい配列をし、結合し合っている。この神経回路網の構造は今世紀始めカハールにより銀染色法を用いて詳細に描き出されたが、1960年代になると、硝子管微小電極を用いて小脳の神経回路網に含まれる神経細胞の働きが調べられ、興奮性、抑制性の区別、伝達物質の特定が進んだ。東京大学生理学教室において、Ito and Yoshida (1964), Ito, Yoshida and Obata (1964)は小脳皮質の信号を最終的に統合して外へ伝えるプルキンエ細胞のシナプス作用が抑制性であることを見出した。脊髄における抑制性のシナプスの存在は1952年Ecclesらにより示されたが、依然として神経細胞の大部分は興奮性で、小型の特殊な神経細胞が例外的に抑制性であると思われていた。プルキンエ細胞のような大型で小脳皮質一面に分布する神経細胞

は当然興奮性と思われていたため、上記の発見は当時の考えを大きく修正するものであった。

小脳皮質内のシナプス作用についての1960年代の研究成果を纏めた単行本「神経機械としての小脳」がEccles, Ito and Szentagotaiにより1967年ドイツのシュプリンゲル社より出版された。この本は脳の配線図を示したものとして理論家の興味を喚起し、1969年Marr、1971年Albusによる小脳理論が発表された。これらの理論はいずれもプルキンエ細胞が受けるシナプスが可塑性を持ち、これが一種の記憶装置として働くとの仮定の上に組み立てられていた。シナプス可塑性とは活動に依存してシナプスでの信号伝達作用が持続的に変化する現象であるが、当時は実験的な証拠なしに理論的な可能性として仮定された。プルキンエ細胞は登上線維と平行線維の二種類の入力から興奮性シナプスを受けており、登上線維の信号と平行線維の信号がほぼ同時に繰り返し送られて来ると、平行線維からプルキンエ細胞へのシナプス伝達が持続的に変化するが、この際Marrは伝達効率が増加する、Albusは減少すると仮定して理論を立てた。

その後、このシナプス可塑性を見出す試みが幾つかの研究室でなされたが成功しなかった。演者は小脳の記憶学習能力を具体的に試すことの出来る実験系の確立が重要と考えた。当時、Ito, Highstein and Fukuda (1970)は小脳の片葉と呼ばれる部位のプルキンエ細胞が前庭器官からの信号を平行線維を介して受ける一方、その突起を延髄に伸ばして前庭動眼反射の中継細胞を抑制することを見出した。また、前川とSimpson (1973)は網膜からの信号が片葉に登上線維を介して送られることを見出した。さらに、GonshorとMelvill-Johnes (1976)により前庭

動眼反射の持つ著しい適応性が見出された。演者がこれらの知見を総合して提唱した片葉仮説 (Ito 1982) は、片葉プルキンエ細胞のシナプス可塑性が網膜からの誤差信号により駆動され、これによって前庭動眼反射が適応的に制御されるとするものである。その後、片葉やその登上線維入力を損傷すると前庭動眼反射の適応性が消失すること、片葉プルキンエ細胞の信号発射のパターンが前庭動眼反射の適応と平行して予期通り変化することが示された。

片葉仮説と事実の符合は、片葉の中にシナプス可塑性があることを間接的ながら示していた。これに勇気づけられて Ito, Sakurai and Tongroach (1982) は研究を続け、片葉プルキンエ細胞の前庭神経の刺激に対する反応が網膜からの登上線維路との組み合わせ刺激により持続的に減弱することを見出した。これは長期抑圧の直接的な実験的証拠である。さらに、登上線維の信号と同時にグルタミン酸を電気泳導によりプルキンエ細胞に与えるとプルキンエ細胞のグルタミン酸感受性が低下することをも見出し、長期抑圧はグルタミン酸受容体の感度の持続的な低下によると結論した。

1990年前後より Crepel (仏)、Konnerth (独)、Linden (米) らも長期抑圧の研究に加わり、これを起こす細胞の信号伝達過程の解明が進んだ。演者は理化学研究所の新しい研究室に移り、Karachot と共に特に長期抑圧の中間段階で働く物質の化学的な刺激によって、小脳切片の全面にわたって長期抑圧と同じ変化を引き起こす方法の開発を試みた。例えばサイクリックGMPとグルタミン酸受容体のアゴニストであるAMPAを組み合わせて小脳切片に与えると長期抑圧と同じ変化を起こすことが出来ることが分かり、この方法はその後長期抑圧の信号伝

達過程の研究の重要な一つの技術となった。長期抑圧のセカンドメッジャーレベルで行われる複雑な化学反応についてはまだ解析の余地が大きい、その最終段階において平行線維シナプスにあるグルタミン酸受容体 (AMPA 選択性の亜種) が磷酸化されて長期的にその感受性が低下した状態に陥るものと思われる。このAMPA受容体の磷酸化を免疫組織化学的に標識する中沢ら (1995) の研究が成功している。AMPA受容体のアミノ酸配列の中で磷酸化が起こりうるセリン基を含むペプチドを多数合成し、その中でタンパクキナーゼCとGの両方で磷酸化されるペプチド12を選んでその磷酸化されたものへの免疫抗体12P3を作った。小脳の切片をサイクリックGMPとAMPAで化学的に刺激して長期抑圧を起こすと、平行線維からシナプスを受けるプルキンエ細胞の樹状突起棘のシナプス下膜がこの抗体で標識される。現在化学的処理に代えて自然に近い刺激条件のもとで起こした長期抑圧に対するこの抗体の標識作用を調べている。この方法は小脳の記憶痕跡を視覚化するものとして期待される。小脳の働きの考察には適応制御理論が基礎となった。演者は小脳皮質の微細帯域と呼ばれる小領域とそれからプルキンエ細胞の信号を受ける小脳核または前庭核の小細胞群に、登上線維、苔状線維の入力を加えて小脳皮質核微小複合体と呼び、小脳の機能単位と考えた。この単位が色々な系に挿入されて、適応性を付与するのである。演者は1984年「The Cerebellum and Neural Control」を出版し、多くの反射経路や歩行走行のような複合反応の回路に小脳の皮質核微小複合体が挿入され、系の働きの誤差を検出してはそれが減少する方向に系の作用を適応的に変化させるべく適応制御の中核として働くとの統一的な解釈を

示した。

しかし、動物が進化して大脳皮質の関与する随意運動系が発達すると、「自然」は小脳皮質核微小複合体の別の使い方を見出したようである。即ち誤差信号による適応作用を利用して脳内モデルを形成する役割を担うようになった。演者は小脳が筋肉骨格系の動特性モデルを作り、実際の運動結果が大脳にフィードバックされなくても小脳モデルを通る内部のフィードバックによって大脳は正確に運動を制御することが出来ると考えた (Ito 1970, 1984)。

小脳皮質核複合体が大脳皮質と並列に挿入され、大脳の肩代わりをするとの考えは川人ら (1987) により提案された。この場合、小脳に形成されるモデルは制御対象の逆動特性を表現することになる。河野、川人ら (1995) は小脳の腹側傍片葉のプルキンエ細胞の発射信号が実際に眼球の逆動特性を表していることを見出している。

動特性モデルと逆動特性モデルは小脳の別々の所で成立している可能性がある。動特性モデルは外部フィードバックループを肩代わりし、目を瞑ったままで正確な運動が出来るようにするが、一方、逆動特性モデルは大脳の執行部を肩代わりし、注意を集中しなくても正確な運動が出来るようにすると推定される。

従来小脳は運動の中枢とだけ考えられてきたが、ヒトの小脳の外側部は大脳連合野の発達と平行して発達しており、個々の部分を損傷しても運動機能には障害が起こらない。Dow (1996) らは小脳が精神機能にも寄与していると主張した。演者は上記の制御モデルの考えを基に、大脳の一部が他の部を制御する場合にも動特性モデルと逆動特性モデルの考えが当てはまることを指摘した。思考に際しては大脳の前頭前連合

野が制御装置となり、頭頂側頭連合野が制御対象になるが、これに小脳が動特性モデル、逆動特性モデルとして働き、繰り返された思考を自動的に無意識の内に遂行させるように働くと推測される。最近ポジトロンエミッショントモグラフィによりこの考えを裏付ける所見がRaichle (1993) らにより報告されている。

小脳に止まらず脳の他の部分についても、神経回路網構造を解明し、その動作原理を見出すことが、脳の仕組みの理解を可能にする道筋であると演者は考える。しかしそのためには回路網構造の実験的解明に加えて回路網や制御に関する理論的研究の適切な協力が必要であることを強調したい。