

運動学習における「課題の成功率」と「運動の安定性」 — 視床から運動野への2種類のシグナルを発見 —

1. 発表者：

田中 康代（東京大学大学院医学系研究科機能生物学専攻 細胞分子生理学分野 特任助教）
田中 康裕（東京大学大学院医学系研究科機能生物学専攻 細胞分子生理学分野 助教）
川口 泰雄（自然科学研究機構 生理学研究所 大脳神経回路論研究部門 教授）
松崎 政紀（東京大学大学院医学系研究科機能生物学専攻 細胞分子生理学分野 教授）

2. 発表のポイント：

- ◆マウスの運動学習において視床から大脳皮質へ時間変化の異なる2種類の入力があることを見出しました。さらにこれら2つの入力は「運動課題の成功率」と「運動の安定性」にそれぞれ関連することが明らかとなりました。
- ◆このような特徴的な視床皮質シグナルが現れるためには皮質下の構造である大脳基底核、小脳のどちらの活動も必要であることがわかりました。
- ◆本研究は大脳皮質、視床、大脳基底核、小脳などが絡む全脳ネットワークの解明に向けた大きな前進であり、特に運動失調・運動障害疾患の理解に貢献します。

3. 発表概要：

東京大学大学院医学系研究科 機能生物学専攻 生理学講座 細胞分子生理学分野の田中康代特任助教、田中康裕助教、松崎政紀教授らのグループは、自然科学研究機構 生理学研究所 大脳神経回路研究部門の川口泰雄教授との共同研究により、2光子顕微鏡によるカルシウムイメージング法を用いてマウス大脳皮質運動野に投射する視床皮質軸索のシナプス前部（ブトン）の神経活動を計測しました。マウスが新しい道具を使って運動課題を学習する際の計測を通して、視床から運動野へ送られるシグナルが2種類あり、互いに異なる時間変化（ダイナミクス）を示すことを明らかにしました。これら2種類のシグナルは「運動課題の成功率」あるいは「運動の安定性」と、それぞれ関連していました。また、シグナルは大脳皮質のどの部位に入力するかによってダイナミクスが異なり、それぞれが大脳基底核あるいは小脳に強い影響を受けることがわかりました。その一方で、どちらのシグナルを作り出すにも大脳基底核と小脳の両方の活動が必要であることも見出されました。本研究成果は、脳領域間ネットワークの視点から運動学習や運動制御のメカニズムを解明するという点で非常に重要であり、運動疾患の病態理解に貢献すると期待されます。本研究は、JST 戦略的創造研究推進事業（CREST）、文部科学省科学研究費助成事業、日本医療研究開発機構（AMED）、コニカミノルタ科学技術振興財団、武田科学振興財団の支援を受けて行われ、成果は雑誌 Neuron（ニューロン）の電子速報版に日本時間2018年8月31日に掲載されました。

4. 発表内容：

ピアノや手術といった高度な熟練が必要なものから、文字入力や食器洗いなどの日常動作に至るまで、何度も何度も繰り返して訓練することで、目的を達成するための効率よい運動スキルが習得されることを、私たちは日常的に経験しています。運動学習中には脳のさまざまな領域で大きな変化が起きているので、運動学習のメカニズムを解明するためには領域間の情報のやり取りを調べるのが非常に重要です。そこで研究チームは視床から大脳皮質1次運動野（注1）にシグナルを送る経路に着目しました。運動系において非常に重要な役割を果たすと言われている大脳基底核（注2）や小脳（注3）からのシグナルは視床（注4）を介して運動野などの大脳皮質に送られます。つまり視床は運動系において非常に重要なハブであると捉えることができます。そのため視床から運動野に送られるシグナルの時間的パターンを調べるのが、運動学習のメカニズムの解明の大きな足掛かりになると考えました。

運動学習の課題として、気が向いたときにレバーを一定時間引けば報酬として水がもらえるという課題をマウスに行わせました。マウスにとってレバーは訓練を始めるまで触れたことのない全く新しい道具であるため、最初は上手に引くのが難しいのですが、訓練を重ねると次第に手際よくレバーを引けるようになっていきます（図1）。また、成功率が高くなるとともに試行ごとのレバー引きが同じように（安定に）なっていきます。この課題中にどのようなシグナルが視床から運動野へ送られているのかを調べるために、2光子顕微鏡（注5）を用いたカルシウムイメージング法（注6）を用いました。従来の電気生理学的手法では軸索ブトン（注7）だけのシグナルを分離することは不可能でしたが、運動野に投射する視床の軸索に蛍光カルシウムセンサータンパク質を発現させ、視床の軸索ブトンのシグナルを運動野で捉えることができるようになりました（図2）。

この結果、学習の初期にはほとんど見られなかったシグナルの特徴が、学習の後期に現れ、視床から運動野へのシグナルは視床軸索が運動野のどの層に入力するかによって異なることが明らかになりました。脳表に近い1層に入力する軸索ブトンの活動はレバー引き運動の開始時と終了時に強くなり、より深い3層に入力する軸索ブトンの活動はレバー引きの開始時のみに強くなることがわかりました（図3）。さらに、レバー引き時の軸索ブトンの活動は、たくさんの軸索ブトンが参加して順序良く活動していくシーケンスを示すことが分かり、そのシーケンスの持続時間は1層で長く、3層では短いことが示されました（図4）。次に、これらのシグナルが行動とどのような関係にあるかを調べました。その結果、1層に入力する軸索ブトンのシグナルが強くなる時、レバーの速度や軌道が安定になっていること、及び、3層に入力する軸索ブトンのシグナルが強くなる時、レバー引きの成功率が上がっていることが明らかになりました（図5）。さらに、大脳基底核や小脳を損傷した状態での神経活動測定を行うことで、これらの視床皮質軸索ブトンシグナルが現れるには大脳基底核と小脳の活動の両方が必要であることも明らかになりました。

本研究により、運動学習を通して視床から運動野へ少なくとも2種類の情報が入力され

ていることがわかりました（図6）。この2種類の情報が運動野でどのように統合され、運動実行シグナルとして出力されるのかは今後の大きな課題です。本研究は、脳全体の理解に不可欠な脳領域間ネットワークの視点から運動学習や運動制御のメカニズムの一端を明らかにしたという点で非常に重要であり、パーキンソン病やジストニアなどの運動失調・運動障害疾患の病態理解に将来的に貢献することが期待されます。

5. 発表雑誌

雑誌名：「*Neuron*」 2018年8月31日（金）午前0時（日本時間）オンライン発表

論文タイトル：Thalamocortical Axonal Activity in Motor Cortex Exhibits Layer-specific Dynamics during Motor Learning

著者：Yasuyo H. Tanaka#, Yasuhiro R. Tanaka#, Masashi Kondo, Shin-Ichiro Terada, Yasuo Kawaguchi, Masanori Matsuzaki*.

（#は同等貢献、*は責任著者）

6. 問い合わせ先

【研究に関すること】

国立大学法人東京大学大学院医学系研究科 機能生物学専攻 生理学講座
細胞分子生理学分野

教授 松崎 政紀（まつざき まさのり）

TEL: 03-5841-3471 FAX: 03-5841-3471

E-mail: mzakim@m.u-tokyo.ac.jp

【報道に関すること】

国立大学法人東京大学 大学院医学系研究科 総務係

TEL: 03-5841-3304 FAX: 03-5841-8585

7. 用語解説

（注1）大脳皮質1次運動野

脳の表面部分である大脳皮質の中で運動の実行に関わっている領域。脊髄に出力信号を送る神経細胞が存在する。

（注2）大脳基底核

脳の深部に存在し複数の神経核からなる。運動調節、認知機能、動機づけ、報酬などさまざまな機能を担っている。

（注3）小脳

脳の構造のうち大脳の尾側に位置する。知覚と運動機能の統合をされており細かい運動制御に関わっている。

(注4) 視床

間脳と呼ばれる脳深部の構造の一部。脳の中のさまざまな領域からの感覚情報や運動情報などを大脳皮質へ送る際の中継核としての役割を担う。

(注5) 2光子顕微鏡

励起光として長波長の近赤外光を用いるため、生体内での散乱の影響を受けにくく、軸索ブトンなどの小さな構造体や生体深部にある蛍光分子を高解像度で観察することができる顕微鏡。

(注6) カルシウムイメージング法

神経活動に伴うカルシウム濃度上昇を蛍光輝度に変換する色素を用いて、画像を通して神経活動を推定、定量する手法。本研究ではカルシウムイオンと結合して特定の励起光により蛍光輝度が変化するタンパク質(カルシウムセンサータンパク質)を発現する遺伝子を神経細胞に導入することで、細胞内のカルシウム濃度を蛍光輝度に変換している。

(注7) 軸索ブトン

神経細胞の細胞体から伸びた軸索上に複数分布している膨らみを持つシナプス前部構造で、神経伝達物質を放出し、それを受容する後シナプス神経細胞に作用する。

8. 添付資料

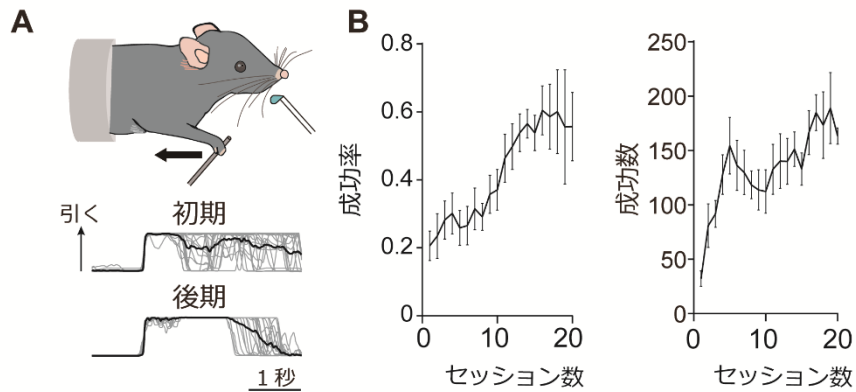


図1. マウスのレバー引き課題

A) (上段) マウスのレバー引き課題実行時の図。マウスは600ミリ秒レバーを引くと水を得ることができる。(下段) 学習初期と後期のレバー引きについて、個々の試行(薄色線)と平均(濃色線)のレバーの軌道。B) レバー引き課題の成功率(左図)と成功数(右図)。訓練の回数を重ねると次第にマウスは上手にレバーを引けるようになる。

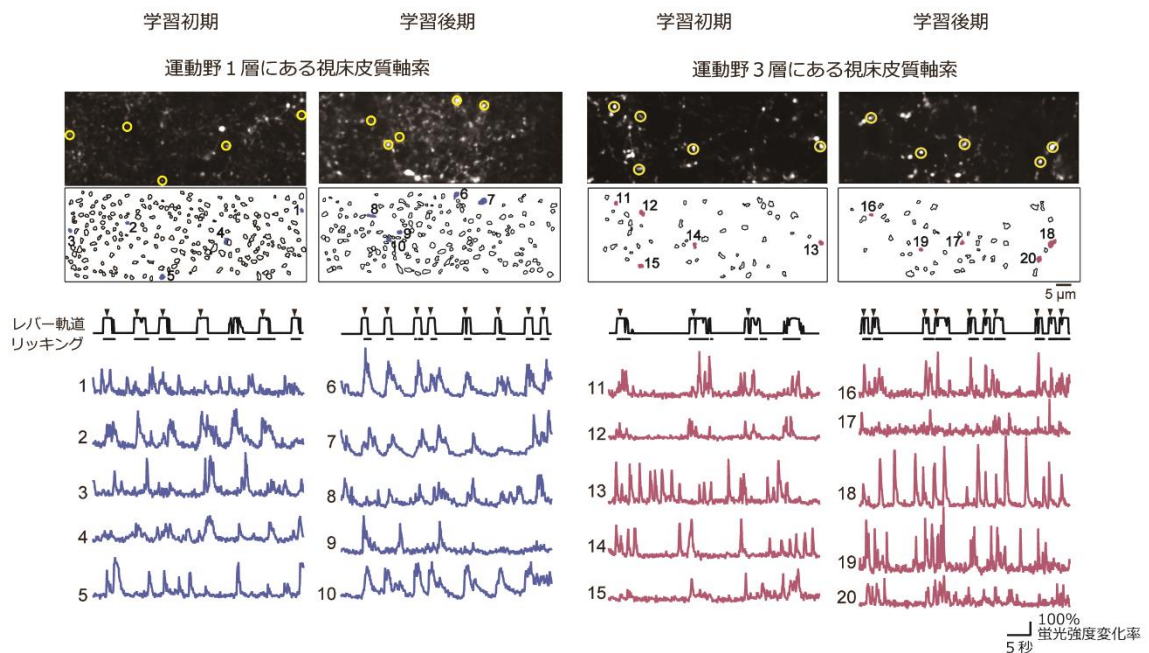


図2. レバー引き中の視床の軸索ブトンにおける2光子カルシウムイメージング

学習初期と後期の運動野1層(左2段)と3層(右2段)の視床軸索ブトンの神経活動。上段からイメージング領域、視床軸索ブトンに対応する領域(ROI)、レバー軌道、リッキング、カルシウムシグナル。左の数字は上段のROI番号に対応している。

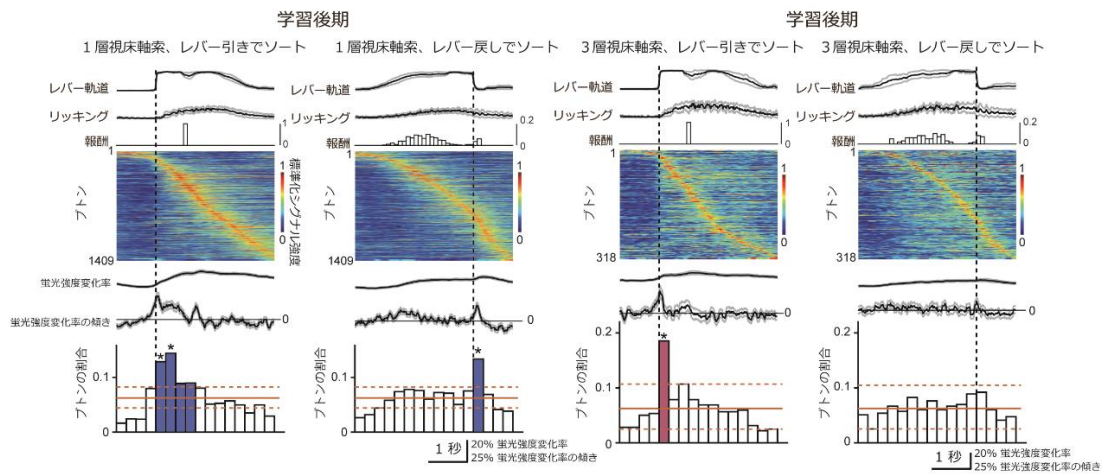


図3. 学習を通して現れた視床軸索ブトンのダイナミクス1

学習後期において1層に入力する視床軸索ブトンの活動はレバー引きの開始時と終了時に強くなり（左）、3層に入力する視床軸索ブトンの活動はレバー引きの開始時のみに強くなった（右）。

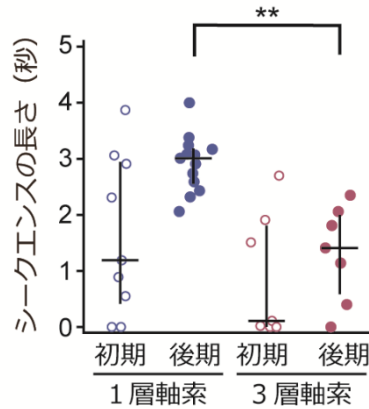


図4. 学習を通して現れた視床軸索ブトンのダイナミクス2

視床軸索ブトンの活動に見られるシークエンスの持続時間。学習後期において1層に入力する軸索ブトンの方が3層に入力する軸索ブトンよりも長いシークエンスを示す。

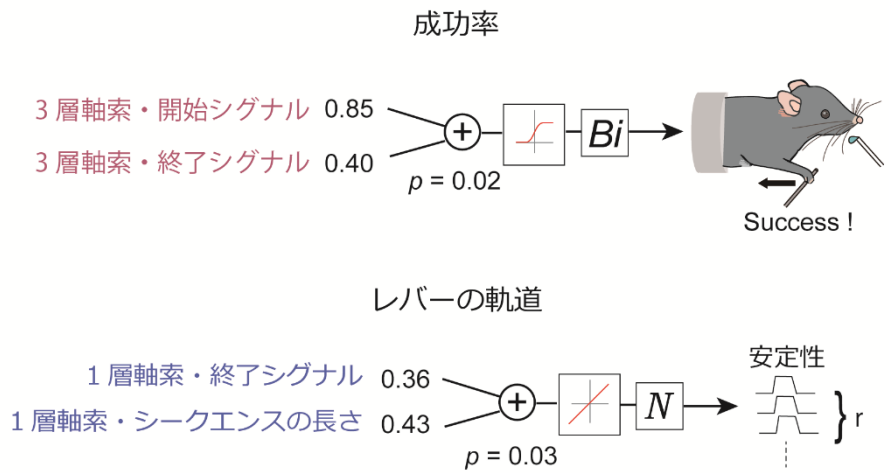


図5. 視床軸索ブトン活動のダイナミクスと行動との関係

運動野の3層に入力する軸索ブトンのシグナルが強くなるときレバー引きの成功率が上がり（上段）、1層に入力する視床軸索ブトンのシグナルが強くなるときレバーの軌道が安定になっていることがわかった（下段）。

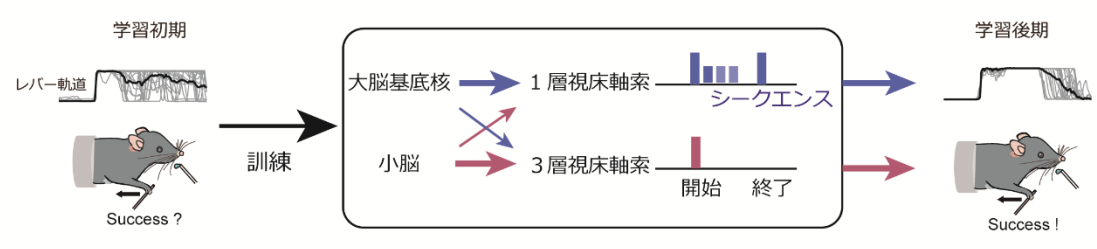


図6. まとめ

学習が進むと視床から大脳皮質運動野にレバー引きのタイミングに関係したシグナルが送られるようになる。それらのシグナルは大脳皮質への入力する層によって特徴が異なり、「運動課題の成功率」あるいは「運動の安定性」とそれぞれ関連することがわかった。またそれらのシグナルは大脳基底核や小脳の活動に強く影響を受けることも明らかになった。