

医学博士伊藤正男君の「小脳の神経機構と運動学習の機序」

に対する授賞審査要旨

伊藤正男君は熊本大学において行った後根神経節細胞の膜興奮性に関する研究により東京大学より医学博士の号を授与された⁽¹⁾。その後オーストラリア国立大学において「C. Beards 教授（一九六三年ノーベル医学生理学賞受賞）のもとに学び、脊髄における抑制路の解析や脊髄運動神経細胞上の抑制性シナプスのイオン透過性の研究を行った。多種の陰陽イオンを硝子管微小電極を通じて細胞内に電気泳動的に注入し、イオン透過性が陰イオンの水和時の大きさに依存するとの法則性を確立した⁽²⁾。更に当時矩形波電流を流した時おこる運動神経細胞の膜電位変化の時定数は単一のものと思われるが実は三つの異なる成分が含まれていることを見出し^(3, 4, 6, 8, 11, 12)、またスパイク後過分極電位の加重現象を始めて記載した⁽⁷⁾。

帰国後伊藤君は小脳・延髄における神経回路結合の系統的な解析を試み、一九六四年には吉田充男氏らとの共同研究により小脳プルキンエ細胞が専ら抑制作用をもつことを見出した^(9, 10, 14, 15, 18, 20, 23)。当時は脳・脊髄の中の突起の短い小型の特殊な細胞だけが抑制作用をもつと信じられており、従って、小脳皮質の出力を司る大型のプルキンエ細胞がすべて抑制作用をもつとのこの発見は脳・脊髄における抑制とその機序についての一般的な考え方を大きく変える画期的なものであった。この発見に付随して、小幡邦彦氏らとの共同研究によりプルキンエ細胞の抑制作用を伝える化学伝達物質が

ガンマーアミノ酪酸であることを明らかにした。⁽¹⁶⁾これは、ガンマーアミノ酪酸が脊椎動物の脳脊髄において化学伝達物質として働くことを始めて確定した研究である。このほか多くの共同研究者と協力して小脳の神経回路構造について一連の系統的な研究を完成した。^(24, 26, 29)その成果は Eccles, Szentágothai 両教授との共著の単行本 *The Cerebellum as a Neuronal Machine* (Springer ⁽¹⁷⁾社) にまとめられ世界に広く知られる所となった。

伊藤君はその後も小脳の神経機構の研究をつづけ、一九七〇年頃小脳の片葉と呼ばれる部分が前庭動眼反射と称される基本的な反射の経路に直接つながっていることを見出し、^(22, 36)この結合の詳細な分析に基づいて片葉が視覚により伝えられる網膜の誤差信号を手掛りとして前庭動眼反射の動特性を修正する働きをもつ適応制御の中核であるとの仮説^(21, 27, 30, 35)を提唱した。プリズム眼鏡を長時間装置した時などにおこる前庭動眼反射の適応現象はこの小脳片葉の作用としてよく説明することができる。この研究は反射にすぐれた適応性を付与する特別の装置として小脳の働きを極めて具体的にとらえることが可能にしたもので、小脳の神経機構の研究に新しい頁を開くものとなった。伊藤君とその共同研究者はその後種々の角度からこの仮説の実験的証明につとめ一連の強力な実験的証拠^(31, 34, 37, 39, 41, 42)を提出している。

上記の「前庭動眼反射の適応制御に関する片葉仮説」は一九六九年 Marr、一九七一年 Albus が提唱した小脳皮質の理論とよく符合していた。これら理論は小脳皮質に特殊なシナプス可塑性が存在すると仮定し、これによって小脳皮質の神経回路網が学習能力をもつことを導き出すものであった。当時世界中の殆んどの実験研究者がこの可塑性の証明に失敗したなかで、伊藤君は前庭動眼反射の適応制御の研究に基づいてこの理論を支持する立場をとり、昭和五五年頃より更に直接的な理論の検証を試み、遂に長期抑圧とよばれる特殊なシナプス可塑性が小脳皮質の神経回路

に備っていることをつきとめた。⁽⁴³⁾ 小脳皮質には登上線維と苔状線維の二種の入力があり、プルキンエ細胞は登上線維からは直接に、苔状線維からは顆粒細胞を介して間接的に興奮性入力を受けている。これら二種の入力信号がほぼ同期して同じプルキンエ細胞に到着すると顆粒細胞の突起である平行線維とプルキンエ細胞の間の信号伝達が長時間にわたり抑えられるのである。この長期抑圧は平行線維の神経伝達物質であるグルタミン酸に対するプルキンエ細胞樹状突起側の化学受容性の低下によることも判明した。このほか更に、登上線維にはプルキンエ細胞の抑制作用を維持する一種の栄養作用があることを示唆する結果も得られた。⁽⁴³⁾

これらの成果に基づいて伊藤君は片葉仮説を拡張して小脳神経回路網が反射のみならず随意運動に対してもすぐれた適応能力を付与するための特殊な制御装置として働くとの統一的な解釈を進めており、この考えを軸として小脳に関する研究成果を英文単行本 *The Cerebellum and Neural Control* (Raven Press)⁽⁴⁴⁾ に集大成して発表した。

これら伊藤君の小脳に関する研究は脳機能の複雑なメカニズムに神経回路網の構造と動作原理の解明を通じて接近しようとする近代的な神経生理学の試みが最も成功した例であり、今後脳神経系全体のメカニズムの研究に大きな影響を及ぼすものと考えられる。⁽⁴⁵⁾

一、主要な論文目録

1. M. Ito: The electrical activity of spinal ganglion cells investigated with intracellular micro-electrodes. *Jpn. J. Physiol.*, 7, 297-323, 1957.
2. T. Araki, J. C. Eccles and M. Ito: Correlation of the inhibitory post-synaptic potential of moto-

- neurons with the latency and time course of inhibition of monosynaptic reflexes. *J. Physiol. (Lond.)*, 154, 354-377, 1960.
3. T. Araki, M. Ito and O. Oscarsson: Anionic permeability of the inhibitory postsynaptic membrane of motoneurons. *Nature*, 189, 65, 1961.
 4. T. Araki, M. Ito and O. Oscarsson: Anion permeability of the synaptic and non-synaptic motoneurone membrane. *J. Physiol. (Lond.)*, 159, 410-435, 1961.
 5. M. Ito and T. Oshima: Potential changes produced by application of current steps in motoneurons. *Nature*, 191, 1104-1105, 1961.
 6. M. Ito, P. G. Kostyuk and T. Oshima: Further study on anion permeability of inhibitory postsynaptic membrane of cat motoneurons. *J. Physiol. (Lond.)*, 164, 150-156, 1962.
 7. M. Ito and T. Oshima: Temporal summation of after-hyperpolarization following a motoneurone spike. *Nature*, 195, 910-911, 1962.
 8. T. Araki, M. Ito, P. G. Kostyuk, O. Oscarsson and T. Oshima: Injection of alkaline cations into cat spinal motoneurons. *Nature*, 196, 1319-1320, 1962.
 9. M. Ito and M. Yoshida: The cerebellar-evoked monosynaptic inhibition of Deiters' neurones. *Experientia (Basel)*, 20, 515-516, 1964.
 10. M. Ito, M. Yoshida and K. Obata: Monosynaptic inhibition of the intracerebellar nuclei induced from the cerebellar cortex. *Experientia (Basel)*, 20, 575-576, 1964.
 11. M. Ito and T. Oshima: The electrogenic action of cations on cat spinal motoneurons. *Proc. Roy. Soc. Lond., B*, 161, 92-108, 1964.

12. M. Ito and T. Oshima: The extrusion of sodium from cat spinal motoneurons. *Proc. Roy. Soc. Lond., B*, 161, 109-131, 1964.
13. M. Ito and T. Oshima: Electrical behavior of the motoneurone membrane during intracellularly applied current steps. *J. Physiol. (Lond.)*, 180, 607-635, 1965.
14. M. Ito and M. Yoshida: The origin of cerebellar-induced inhibition of Deiters neurones I. Monosynaptic initiation of the inhibitory postsynaptic potentials. *Exp. Brain Res.*, 2, 330-349, 1966.
15. M. Ito, K. Obata and R. Ochi: The origin of cerebellar-induced inhibition of Deiters neurones II. Temporal correlation between the trans-synaptic activation of Purkinje cells and the inhibition of Deiters neurones. *Exp. Brain Res.*, 2, 350-364, 1966.
16. K. Obata, M. Ito, R. Ochi and N. Sato: Pharmacological properties of the postsynaptic inhibition by Purkinje cell axons and the action of γ -aminobutyric acid on Deiters neurones. *Exp. Brain Res.*, 4, 43-57, 1967.
17. J. C. Eccles, M. Ito and J. Szentágothai: *The Cerebellum as a Neuronal Machine*. Springer, New York, pp. 335, 1967.
18. M. Ito, N. Kawai and M. Udo: The origin of cerebellar-induced inhibition of Deiters neurones III. Localization of the inhibitory zone. *Exp. Brain Res.*, 4, 310-320, 1968.
19. M. Ito, N. Kawai, M. Udo and N. Sato: Cerebellar-evoked disinhibition in dorsal Deiters neurones. *Exp. Brain Res.*, 6, 247-264, 1968.
20. M. Ito, N. Kawai, M. Udo and N. Mano: Axon reflex activation of Deiters neurones from the cerebellar cortex through collaterals of the cerebellar afferents. *Exp. Brain Res.*, 8, 249-268, 1969.

21. M. Ito: Neurophysiological aspects of the cerebellar motor control system. *Intern. J. Neurol.*, 7, 162-176, 1970.
22. M. Ito, S. M. Highstein and T. Tsuchiya: The postsynaptic inhibition of rabbit oculomotor neurons by secondary vestibular impulses and its blockage by picrotoxin. *Brain Res.*, 17, 520-523, 1970.
23. M. Ito, M. Yoshida, K. Obata, N. Kawai and M. Udo: Inhibitory control of intracerebellar nuclei by the Purkinje cell axons. *Exp. Brain Res.*, 10, 64-80, 1970.
24. M. Ito, M. Udo, N. Mano and N. Kawai: Synaptic action of the fastigiolobar impulses upon neurones in the medullary reticular formation and vestibular nuclei. *Exp. Brain Res.*, 11, 29-47, 1970.
25. M. Ito, M. Udo and N. Mano: Long inhibitory and excitatory pathways converging onto cat reticular and Deiters' neurons and their relevance to the reticulofugal axons. *J. Neurophysiol.*, 33, 210-226, 1970.
26. M. Ito and J. I. Simpson: Discharges in Purkinje cell axons during climbing fiber activation. *Brain Res.*, 31, 215-219, 1971.
27. M. Ito: Neural design of the cerebellar motor control system. *Brain Res.*, 40, 81-84, 1972.
28. 伊藤正男: ニューロンの生理学 209頁 岩波書店 1972.
29. T. Akaike, V. V. Farnardian, M. Ito and H. Nakajima: Cerebellar control of the vestibulospinal tract cells in rabbit. *Exp. Brain Res.*, 18, 446-463, 1973.
30. M. Ito: The control mechanisms of cerebellar motor system. In: *The Neurosciences, Third Study*

- Program*, edited by F. O. Schmitt, and F. G. Worden, pp. 293-303. MIT Press, Mass., 1974.
31. M. Ito, T. Shida, N. Yagi and M. Yamamoto: Visual influence on rabbit's horizontal vestibulo-ocular reflex presumably effected via the cerebellar flocculus. *Brain Res.*, 65, 170-174, 1974.
 32. M. Ito, T. Shida, N. Yagi and M. Yamamoto: The cerebellar modification of rabbit's horizontal vestibulo-ocular reflex induced by sustained head rotation combined with visual stimulation. *Proc. Jpn Acad.*, 50, 85-89, 1974.
 33. B. Ghelarducci, M. Ito and N. Yagi: Impulse discharges from flocculus Purkinje cells of alert rabbits during visual stimulation combined with horizontal head rotation. *Brain Res.*, 87, 66-72, 1975.
 34. M. Ito and Y. Miyashita: The effects of chronic destruction of the inferior olive upon visual modification of the horizontal vestibulo-ocular reflex of rabbits. *Proc. Jpn Acad.*, 51, 716-720, 1975.
 35. M. Ito: Cerebellar learning control of vestibulo-ocular mechanisms. In: *Mechanisms in Trans-mission of Signals for Conscious Behavior*, edited by T. Desiraju, pp. 1-22, Elsevier, Amsterdam, 1976.
 36. M. Ito, N. Nisimaru and M. Yamamoto: Specific patterns of neuronal connexions involved in the control of the rabbit's vestibulo-ocular reflexes by the cerebellar flocculus. *J. Physiol. (Lond.)*, 265, 833-854, 1977.
 37. M. Dufosse, M. Ito, P. J. Jastreboff and Y. Miyashita: A neuronal correlate in rabbit's cerebellum to adaptive modification of the vestibulo-ocular reflex. *Brain Res.*, 150, 611-616, 1978.

38. M. Ito, N. Nisimaru and K. Shibuki: Destruction of inferior olive induces rapid depression in synaptic action of cerebellar Purkinje cells. *Nature*, 277, 568-569, 1979.
39. M. Ito, P. J. Jastreboff and Y. Miyashita: Adaptive modification of the rabbit's horizontal vestibulo-ocular reflex during sustained vestibular and optokinetic stimulation. *Exp. Brain Res.*, 37, 17-30, 1979.
40. 伊藤正男: 脳の設計図 207頁 中央公論社 1980.
41. M. Ito: Cerebellar control of the vestibulo-ocular reflex—Around the flocculus hypothesis. *Ann. Rev. Neurosci.*, 5, 275-296, 1982.
42. M. Ito, P. J. Jastreboff and Y. Miyashita: Specific effects of unilateral lesions in the flocculus upon eye movements in albino rabbits. *Exp. Brain Res.*, 45, 233-242, 1982.
43. M. Ito, M. Sakurai and P. Tongroach: Climbing fibre-induced depression of both mossy fibre responsiveness and glutamate sensitivity of cerebellar Purkinje cells. *J. Physiol. (Lond.)*, 324, 113-134, 1982.
44. M. Ito: *The Cerebellum and Neural Control*. pp. 580, Raven Press, New York, 1984.