



1996年(第12回)

日本国際賞 記念講演会

1996 (12th)

JAPAN PRIZE Commemorative Lectures

財団法人 国際科学技術財団

THE SCIENCE AND TECHNOLOGY FOUNDATION OF JAPAN

1996年(第12回)

日本国際賞 記念講演会

1996 (12th)

JAPAN PRIZE Commemorative Lectures

平成8年4月25日(木) 14:45~17:15
日本学術会議講堂

14:45~17:15, April 25th(Thu.), 1996
Science Council of Japan Hall

ごあいさつ

人類の平和と繁栄は、すべての人にとって共通の願いです。そのために科学技術が果たす役割は極めて大きなものがあります。

当財団は、科学技術の進歩をめざし、日本国際賞による顕彰を行うとともに、科学技術に関する知識及び思想の総合的な普及啓発の事業を行っており、その一つとして、毎年日本国際賞週間中に、日本国際賞受賞者による記念講演会を催しております。

日本国際賞は、科学技術の研究で独創的・飛躍的な成果を挙げ、科学技術の進歩に大きく寄与し、人類の平和と繁栄に著しく貢献したと認められる人に贈られる賞で、1985年にその第1回の授賞が行われました。

第12回を迎えた本年は、

「情報、コンピュータ、および通信システム分野」では、

チャールズ・K・カオ博士(アメリカ合衆国)

香港中文大学学長

「神経科学分野」では、

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

の両博士が受賞されます。

今回の受賞記念講演会には、この両博士をお招きして講演を行っていただきます。「日本国際賞記念講演会」は、科学技術に関心をもつ一般の方々に受賞者が直接語りかけるパブリックスピーチの場として設定したもので、この講演会を通じて、多くの方、とくに次代の科学技術を担っていくであろう方々が多くの示唆をつかんでいただければ幸いに存じます。

1996年4月

財団法人 国際科学技術財団

理事長 近藤次郎

Message

Peace and prosperity are fundamental human aspirations, and the role that can be played by science and technology towards these ends is vast.

For the development of science and technology, The Science and Technology Foundation of Japan presents Japan Prize to promote the comprehensive spread and development of science and technology. Commemorative Lectures by the Prize Laureates are held annually during the Japan Prize Week.

The Japan Prize honors those who are seen to have made original and outstanding achievements in science and technology, and thus to the peace and prosperity of mankind.

The first Japan Prize was presented in 1985.

This year, 1996, the 12th Japan Prize will be presented to the following two laureates :

Category: Information, Computer and Communication Systems

Laureate: Dr. Charles K. Kao (U.S.A.)

Vice-Chancellor and President, The Chinese University
of Hong Kong

Category: Neuroscience

Laureate: Dr. Masao Ito (Japan)

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

The two laureates have been invited to give Commemorative Lectures to the general public.

We sincerely hope that these Lectures provide inspirations and encouragement to those who will be leaders in science and technology in future generations.

Prof. Jiro Kondo
Chairman
The Science and Technology Foundation of Japan

講演会プログラム

4月25日[木]
日本学術会議講堂

PROGRAM

April 25 [Thu.]
Science Council of Japan Hall

- | | | | |
|-------|---------------------------------------|-------|--|
| 14:45 | 開会
主催者挨拶
近藤次郎
国際科学技術財団理事長 | 14:45 | Opening Remarks
Prof. Jiro Kondo
Chairman
The Science and Technology Foundation of Japan |
| 14:55 | 受賞者紹介
猪瀬 博
文部省学術情報センター所長 | 14:55 | Introduction of the Laureate
Dr. Hiroshi Inose
Director General
National Center for Science Information Systems |
| 15:05 | 記念講演
チャールズ・K・カオ博士
「情報時代の夜明け」 | 15:05 | Lecture:
"The Dawning of an Information Age"
Dr. Charles K. Kao |
| 15:55 | 休憩 (20分) | 15:55 | Break (20 min.) |
| 16:15 | 受賞者紹介
廣重 力
前北海道大学長 | 16:15 | Introduction of the Laureate
Dr. Tsutomu Hiroshige
Professor Emeritus
Hokkaido University |
| 16:25 | 記念講演
伊藤 正男博士
「小脳に学ぶ脳の機能原理と神経機構」 | 16:25 | Lecture:
"Functional Principles and Neural Mechanisms of
the Brain Studied in the Cerebellum"
Dr. Masao Ito |
| 17:15 | 閉会 | 17:15 | Closing |

1996(第12回)日本国際賞受賞者

1996(12th) Japan Prize Laureate



チャールズ・K・カオ博士
(アメリカ合衆国)

香港中文大学学長

Dr. Charles K. Kao
(U.S.A.)

Vice-Chancellor and President,
The Chinese University of
Hong Kong

情報、コンピュータ、および通信システム分野

授賞対象業績：

広帯域・低損失光ファイバ通信の先導的研究

大きな社会的変革をもたらすであろうとして期待されている光通信技術の研究は1960年のレーザの発明により実質的に開始され、光源、伝送路、そして光検出器などの研究が行われ始めた。カオ博士は、その初期において、光ファイバが大容量の伝送路に適していることに着目し、予測される損失の大きさや許容される光電力の大きさから伝送距離を推定するなどして、光ファイバを用いた大容量光通信の可能性を具体的に予測し、光ファイバ伝送路開拓の先駆的で、先導的な役割を果たしたものであり、その後の光通信技術の発展に大きな影響を与え、国際的に極めて顕著な貢献をした。

Category of Information, Computer and Communication Systems

Reasons for Award :

For pioneering research on wide-band, low-loss optical fiber communications

The research on optical communications, which is expected to bring forth extensive social innovation, has been substantially started from 1960 with the invention of the laser, followed by studies on light source, transmission line and photodetector. Dr. Kao predicted in specific terms the possibility of realizing large capacity optical communications using optical fiber, at an earlier phase, based on his own reasoning for the applicability of optical fiber to the large capacity transmission, and estimation of possible transmission range on the basis of presupposed loss and tolerable photoelectric power level. He played pioneering and leading roles in the exploitation of optical fiber transmission lines and his works are dearly appreciated in the international communities as having exerted a significant impact to the subsequent development of optical communication technology.

情報時代の夜明け

チャールズ・K・カオ

産業革命に続いてポスト産業革命時代が訪れ、「先進工業国」とか、「工業化社会」とかいう言葉が作られました。今「情報時代」を迎え、「情報化社会」について論じられています。10年ばかり前、私は情報化社会について、次のような認識を述べました：「情報化社会においては、構成員の存在そのものが、社会の情報利用能力に強く依存している。」

情報時代はもう始まっているのでしょうか？すでに情報化社会ができているのでしょうか？それとも、単に情報をより上手に利用して、一人当たりの生産性を高め、経済成長を支え、生活の質の向上を図ろうとしているだけなのでしょうか？たぶん、私たちは天然資源の供給枯渇と、人口爆発に伴う資源需要の増大に対処しようと努めているだけなのかもしれません。

来るべき時代をどう呼ぼうとも、私たちは高効率・高速度で、地球規模に情報を読みとり、発信する必要があります。光ファイバ、通信衛星およびコンピュータは、誰でも、いつでも、どこでも利用できる通信サービスに必要な、情報ネットワークの構築を可能にします。このような通信施設は、最初は特定の地域に整備され、徐々に発展してやがては地球規模に展開されることが予想されます。

現在、既得の商業利権がぶつかり合い、ハードウェア設置に産業界の莫大な投資が必要のために、このような展開が妨げられており、より緊密な国際協力による援助が必要とされます。同時に、新規および既存の情報サービスについて、規制を撤廃するための決然たる意志が必要です。情報を利用する権利、および機密保護に関する法律も、将来のシナリオに備えて、拡張・改訂が必要となります。

香港は情報技術利用の先兵です。商工業における成果を求めて、香港は高度に規制緩和された運用環境の下に、世界最先端の通信情報サービス基盤設備を構築してきました。香港が先導的な情報化社会に成長するという将来予測が、間もなくより具体的な形をとるものと期待されています。

「いつでも、どこでも、誰でも利用できる」通信システムは、あらゆる分野にインパクトを与えます。常にアクセスできる状態にありたいという願望を生みだすばかりでなく、テレビ、暖房、ドアロックなど機械系とのコミュニケーションをも求めたくなります。これにより、あらゆる生産物に通信能力を備える必要が生じ、多数の新規情報サービスが創生されます。その結果、私たちの生産性が向上することは確かです。今の所、携帯電話を除けば、新規情報サービスが好機なのか脅威なのか判然とせず、投機的なブームをよぶか、早期の事業破綻をもたらすかのどちらかです。はっきり言えることは、人類の必要と密接に結びついた事業機会は、ゆっくりと段階的にしか成熟しないということです。

メディア産業と娯楽産業は通信事業の一部とみなすことができます。もしそうとすれば、この両産業は情報技術により大躍進を遂げた唯一の分野といえます。一つの全く新しい産業が成育し、現在では「ケーブルテレビネットワーク」と呼ばれています。おそらく、これは新規情報事業の中の第一の成功者といえます。

技術前線には多数の障害がありますが、時間とともに解決されるものと予想されます。私たちの情報処理能力を向上させるためには、さらに強力なCPUをコンピュータに搭載する必要があります。半導体デバイスのサイズが、2年ごとに1/2に縮小されるという傾向

は、今後10年間は持続することでしょう。スイッチング速度の向上、および伝搬遅延問題の解決には希望がもてます。すなわち、私たちは処理能力が5桁も改善されたCPUの実現を期待することができます。同様に、情報記憶デバイスについても大幅な進歩が予測されます。

大容量記憶デバイスについては、単に記憶容量を増やすだけでは不十分で、むしろ知能構築に問題がありそうです。ここでの条件はアプリケーションについてきわめて特異的なので、一般的な解決策は得られるべくもありません。ヒトの知能を再現しようという意図で、人工知能、神経回路網、その他多くの知能構築が提案されていますが、いずれも克服できない障壁に直面しています。

入出力機器は顕著な進歩を遂げ、人間機械インタフェースがかなり改善されました。パターン認識、音声認識、自動翻訳等のICチップが開発されて、情報入力が容易になりました。フラットパネル表示技術および投影技術により、出力インタフェースが改善されました。デジタル信号処理により、高忠実度音声再生および高解像度画質を保持しながら、必要な伝送容量を抑えることができました。しかし、その性能はまだ究極的な期待には達していません。

これから導入可能な、あるいは現実に導入されるものと予想される新規情報サービスの範囲は広く、数も多数に上がります。どのサービスが最初に導入されるか、なぜ導入しなければならないかは、慎重に答えを選ばねばならない厄介な問題です。大きな利潤が得られる可能性もあるし、生産性の向上を介して、地球規模経済に実際に寄与する場合があります。

光ファイバは基盤設備の中で最も重要な

部分であり、疑いもなく今後とも重くかつ大きな役割を果し続けるものと予想されます。近い将来、全家庭まで光ファイバが敷設されることでしょう。そうなれば、一人一人の戸口まで情報スーパーハイウェイがゆきわたるといふ、信じられないような状況になります。また、この状況では、現在自動車道路やインターネットで頻繁に持ち上がっているトラフィック渋滞の問題が、ネットワークデザイナーやプランナーを悩ませることでしょう。

人間の慣習というものは容易に変わらないものです。通常の通信慣習においては、このことがとくに顕著なように思います。電話が導入されたとき、手紙を書く人は手紙文の芸術が廃れると憂いました。テレビジョンが取り入れられた時、忠実なラジオリスナーたちは、聴くことの純粋な喜びに忠誠を誓い、居間に映像が侵入することを非難しました。新しい情報技術が人類にどんなインパクトを与えるか予測することは困難です。新規情報サービスの猛攻勢には、個人も会社重役も猛烈に抵抗することでしょう。予測できることは、サービスと私たちの作業慣習との格差が大きいほど、抵抗が強いだらうということです。

本来、私たちは変化を嫌う傾向をもっていますが、他方で生れながらの好奇心と冒険精神とに推されて、最先端の変革へと駆り立てられます。結局、新規情報サービスは発展をとげて、採用されることでしょう。今、情報時代の息吹きがドアをノックしています。

The Dawning of an Information Age

Charles K. Kao

After the industrial revolution came the post-industrial revolution age. We coined the terms, "industrialised nations" and "an industrialised society". Recently, we talked about the information society in an information age. I wrote about ten years ago, my perception of an information society: "A society in which the very existence of its members is intimately dependent on its ability to harness information."

Are we already in an information age? Are we an information society? Or are we merely trying to make better use of information to improve our productivity per capita, so that our economy can grow and can lead us to have a higher quality of life. Probably we are merely attempting to cope with the shortage of the supply of our natural resources, and the increasing demand on the resources by an expanding population.

Whatever we like to call the emerging age, we need to collate and disseminate information on a global scale, efficiently and speedily. Optical fibers, satellites, and computers, allow the development of the information networks necessary for any-one, any-time, and any-where communication services. Gradual implementation, on a regional and global basis of such communication facilities, is anticipated.

All this development is currently impeded by vested commercial interests and the huge investment involved in the installed hardware-base of the industry. It needs help from better international co-operations. At the same time, it needs a will to resolutely introduce deregulatory measures for new and existing information services. The laws on information usage rights and protection must also be extended and made more appropriate for the future scenario.

Hong Kong is in the vanguard in the use of

information technology. In its pursuit of success in commerce and industries, it has built the world's most advanced communication and information service infrastructure in a highly deregulated operational environment. The future prospects of this place growing into a pioneering information society is expected soon to be more concrete.

The impact of any-time, any-place, any-person communication is ubiquitous. Not only will it generate a desire to be always reachable, but it will also prompt us to seek ways to communicate with inanimate objects such as our TV's, heaters, door locks, etc. This will require a communication capability on all products and will generate a host of new information services. The result will undoubtedly improve our productivity. So far, apart from wireless telephones, the opportunities and threats are elusive and lead only to speculative hypes and early business failures. It just shows that opportunities that are intimately associated to human needs mature slowly and gradually.

The media and entertainment industries can be considered as a part of the communication business. If this is so, this is the only sector in which information technology enabled major expansions. A whole new industry grew up and which is now known as the "cable TV networks". It probably represents the only new successful information business.

On the technology front, the challenges are many but are expected to be met in the course of time. For improving our ability to process information, we need even more powerful CPU's for our computers. The continuing reduction of the size of semiconductor devices, by a factor of two every two years, will continue over the next

ten years. There is good hope for faster switches and for solving the propagation delay problem. This means that we can count on the emergence of CPU's, with up to five orders of magnitude increase in power. Likewise, we should see great improvement in information storage devices.

For massive storage devices, the challenges are in the organization of intelligence rather than in the achievement of sheer size. Generic solutions are difficult since the requirements are highly application specific. Artificial intelligence, neural network and many other schemes have so far run against unsurmountable difficulties in attempting the emulation of human intelligence.

The I/O devices made significant advances towards better human and machine interfaces. The realization of pattern recognition, voice recognition, auto-translation IC chips facilitate input coupling. The flat panel display and projection technology improve the output interface. The digital signal processing reduces transmission capacity requirement while retaining high fidelity sound reproduction and high resolution picture quality. However the performances are still short of the ultimate expectations.

The range and the number of new information services that can be and that will be introduced are large. What should come first and why should they be introduced are knotty questions to be answered carefully. There are riches to be made and there are real contributions to be made to the global economy via productivity improvements.

Optical fiber being one of the most important parts of the infrastructure will undoubtedly continue to play a critical and major role. Eventually, there will be fibers to each home. It

will be an unbelievable situation when we have the super-highway all the way to each person's door step. It will also present to network designers and planners a number of important traffic management issues that make current traffic congestion problems on our motorways or on the Internet so trivial.

When it comes to old habits of human beings, they die hard. This is particularly noticeable in our normal communication habits. When the telephone was introduced, the letter writers predicted the demise of the art of writing. When the television arrived, the faithful radio listeners swore allegiance to the pure joy of listening and resented the images intruding into their parlours. What the impact of the information technology on mankind is difficult to predict. The onslaught of new information services will be resisted vehemently by individuals and by company boards. What can be predicted is that the resistance will be highest when the service and our working habit differ the most.

Despite of our innate reluctance to change, our in-born inquistiveness and our darign spirit shall propel us to spearhead changes. New information services will be developed and adopted. The spirit of the information age is knocking at the door.

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ー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。

Functional principles and neural mechanisms of the brain studied in the cerebellum

Masao Ito

In each region of the brain, numerous neurons interconnect to form elaborate neuronal networks. Neuronal networks having various structures and functions are combined to form a neural system which is an essential component of brain function. A major methodology of modern neuroscience is to investigate the brain's functional principles and mechanisms through studies of neuronal networks.

The cerebellum is a unique part of the brain comprising about 10% of the total brain volume. Its neuronal network structure is highly uniform, but it is involved in brain's diverse functions. My intention has been to explain this diversity based on unified functional principles and mechanisms of cerebellar neuronal networks and systems.

Five types of neurons are distributed and interconnected in the cerebellar cortex in geometrical regularity as depicted earlier by Cajal (1911). Researchers in the 1960's identified the excitatory and inhibitory nature of synaptic connections and neurotransmitters utilized in the cerebellum. Working in the Department of Physiology, University of Tokyo, Yoshida and I (1964) and Yoshida, Obata and I (1964) found that Purkinje cells, large neurons known for their magnificent dendritic arbor and serving a sole output from the cerebellar cortex, directly supply inhibitory synapses to their target neurons in the medulla and deep interior of the cerebellum. This discovery implying the exclusive inhibitory nature of Purkinje cells was unexpected because it was generally thought at that time that the vast majority of neurons are excitatory with only some neurons extending short axons being specialized for inhibition as discovered by Eccles et al. (1952) in the spinal cord.

Eccles, Ito and Szentágothai summarized the

advances in the 1960's in the monograph "The Cerebellum as a Neuronal Mechine" which drew the attention of theorists interested in elucidating the structure of the brain. Marr (1969) and Albus (1971) formulated theories of the cerebellar neuronal networks based on the assumption that Purkinje cells retain synaptic plasticity as a basis for memory and learning functions associated with the cerebellum although at that time this assumption lacked the support of experimental evidence. Synaptic plasticity implies that transmission efficacy at a synapse is modifiable due to its experienced activity. Purkinje cells receive two distinct inputs, one from climbing fibers and the other from parallel fibers. When the two inputs are received simultaneously and repeatedly, the transmission efficacy from parallel fibers to Purkinje cells is assumed to continually change. Marr assumed that it increases, while Albus assumed that it decreases.

While the synaptic plasticity assumption failed to be supported by results of research conducted in many laboratories, I tried to establish an experimental system for testing memory/learning functions of the cerebellum in a clear-cut manner. Highstein, Fukuda and I (1970) found a direct projection of flocculus Purkinje cells to relay neurons of the vestibuloocular reflex (VOR). Maekawa and Simpson (1973) found a retinal climbing fiber pathway to the flocculus. Gonshor and Melvill-Jones (1976) demonstrated adaptability of the VOR. Based on these findings early in the 1970's, I proposed (1982) the "Flocculus Hypothesis of VOR Control" which holds that by synaptic plasticity driven by climbing fiber signals encoding retinal errors, Purkinje cells adaptively control the VOR. This hypothesis is supported by the abolition of VOR

adaptation after lesioning of the flocculus or its climbing fiber pathway, and by changes in discharge patterns of flocculus Purkinje cells in parallel with VOR adaptation.

Consistency of the flocculus hypothesis with the experimental data implies the existence of the type of synaptic plasticity postulated by Albus in the flocculus. Sakurai, Tongraoch and I (1982) discovered that parallel fiber-mediated responses of Purkinje cells to vestibular nerve stimulation are persistently depressed by conjunctive stimulation of climbing fibers and the vestibular nerve, the first evidence of long-term depression (LTD). We also found that the magnitude of responses of Purkinje cells to iontophoretically applied glutamate was reduced after conjunctive application of glutamate and climbing fiber stimulation, and concluded that LTD is due to persistent reduction of glutamate receptor sensitivity in Purkinje cells.

From around 1990, the laboratories of Crepel (France), Konnerth (Germany) and Linden (USA) also studied LTD, and our understanding of signal transduction processes underlying LTD advanced markedly. At RIKEN to which I moved in 1989, Karachot and I developed a chemical stimulation method to induce LTD in a cerebellar slice by applying substances related to induction of LTD. For example, combined application of cGMP and AMPA induces LTD-equivalent changes. This became a basic method in later studies of LTD. Although there is still much to learn before we understand in detail the roles of second messengers in induction of LTD, it seems certain that at the end of complex reactions involving many receptors and second messengers, phosphorylation causes sensitivity reduction of AMPA-selective glutamate

receptors in parallel fiber synapses. Nakazawa et al. (1995) raised an antibody against a peptide identical to part of the GluR2 subunit of the AMPA receptor covering the 696 serine residue which could be a phosphorylation site. 12P3 labels parallel fiber synapses postsynaptically in cGMP/AMPA-treated cerebellar slices. We are trying to label synapses with this antibody under more natural stimulus conditions, and expect that this method will enable us to visualize memory traces in the cerebellum.

In considering mechanisms of the cerebellum in light of adaptive control theories, I specified a functional unit, the corticonuclear microcomplex (CNMC) as an assembly of a cortical microzome (Oscasson 1979), a nuclear cell group, an inferior olive neuronal group supplying climbing fibers, and a precerebellar nuclear neuronal group supplying mossy fibers. A CNMC can be inserted into any system to afford it adaptability. In the monograph "The Cerebellum and Neural Control" (1984). I developed a concept in which a CNMC connected to a reflex or a compound reaction system acts as an adaptive controller which improves the system's performance by reducing its control errors.

CNMCs are also inserted into the cerebral cortical systems. I proposed in 1970 that a CNMC acts as a model mimicking dynamics of a skeletomuscular system and that the cerebral cortex accurately performs voluntary controls relying on internal feedback through a CNMC model, even without using external feedback. The idea that CNMC is inserted parallel to, and functionally replaces, the cerebral cortex was proposed by Kawato et al. (1987). In this case, a CNMC represents an inverse dynamics model of a skeletomuscular system. Kawano et al. (1995)

reported a case where in the cerebellar ventral paraflocculus involved in eye movement control, Purkinje cells represents inverse dynamics of eyeballs.

The cerebellum has been regarded as a motor center; however, the most lateral part of the human cerebellum evolved in conjunction with the cerebral association cortex. Leiner, Leiner and Dow (1986) proposed its involvement in mental function. I pointed (1993) out the close analogy between movement and thought as control system functions and proposed that the cerebellum works in conjunction with the cerebral cortex to enables us to automatically conduct a thought process which is repeatedly exercised.

Studies of neuronal networks and system should lead to clarification of brain mechanisms of thought and behavior. Further advances in this field require close integration of experimental and thoretical studies.