

大脳小脳連関：小脳は大脳にどんな貢献をしているか — 運動制御の観点から

「協調と制御」領域 笥 慎治

要旨

大脳と小脳は我々の脳内で1番目・2番目に大きな容積を占める最も重要な部位である。両者の間には大脳小脳連関[1]という大規模な専用回線の神経回路があり、密接な情報交換が行われているが、その意義は未解明であった。本研究は、この大脳小脳連関の意義と動作原理の解明を目的とする。この30年間、大脳は思考・認知等の「高次」脳機能を司り、小脳は大脳の思考を「低次」の運動に具現化・翻訳するという仮説[1]が支配的であった。つまり、両者の関係は高次・低次あるいは支配・被支配の垂直的關係とされてきた。本研究では、大脳小脳連関の神経回路の再検討から、大脳と小脳の間を「クライアントとスペシャリストの連携」と捉える着想を得て、大脳小脳連関の基本動作原理を実験的に検証した。実験では、運動課題を実行中のサルの大脳小脳連関から、運動指令に関連するニューロン活動を記録し、そのニューロン活動に含まれる情報を抽出・分析した。その結果、①大脳皮質・運動前野からは空間内の運動方向を表す運動指令が小脳に送られ、筋肉座標系の運動指令に変換され；②大脳皮質・一次運動野からは小脳に筋肉座標系の運動指令が送られ、空間座標系の運動の方向に変換される：という二つの情報変換様式が明らかになった。両者の変換様式は「作用と結果の予測」として統一的に捉えられる。①は特定の結果（運動方向）を得るための作用（筋活動）を予測し、②は逆に特定の作用（筋活動）によって生成される結果（運動方向）を予測していると考えられる。このことから、大脳小脳連関の基本動作原理は作用と結果の関連づけ（因果関係の予測）である可能性が示唆される。この機能は、単なる運動制御を越えて、頭頂連合野や前頭連合野における様々な高次脳機能にも拡張可能な汎用性を持つと考えられる。

1. 研究のねらい

大脳と小脳は我々の脳内で1番目・2番目に大きな容積を占める最も重要な部位である。No.1の大脳が我々の高次の認知・思考機能に重要な役割を果たしていることは広く

知られている。それに比べて No.2 の小脳は多少なじみが薄いですが、運動制御に重要な役割を果たすことが古くから知られていた。特に、速く滑らかな運動に重要で、例えばオリンピックの体操選手の演技は、小脳が最高に活躍する良い例である。大脳の肥大化に並行した小脳の肥大化という系統進化的な事実から、両者が協調的に機能していることは古くから推定されてきた。実際、両者の間には大脳小脳連関[1]という大規模な専用回線があり（図 1）、常時密接な情報交換が行われている。しかし従来、大脳は認知・思考等の「高次」脳機能を司り、小脳は大脳の思考を「低次」

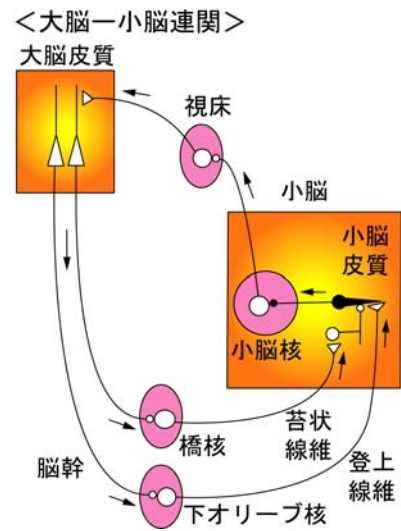
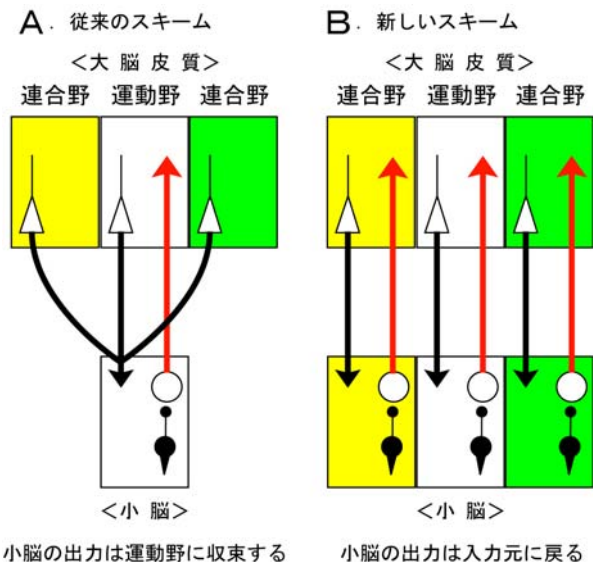


図1 大脳小脳連関

の運動に具現化・翻訳し、運動野から出力する（図 2A）という仮説[1]が支配的であった。つまり、小脳が大脳の様々な領域の共通の下僕として働く収束的關係とする見方が一般的であった。ところが最近、米国 Pittsburgh 大学の Strick 教授のグループによる最新の解剖学的研究[2]により、大脳皮質の異なる部位からの出力は小脳で収束せず、小脳の相異なる部位と閉じたループを形成し、並列ループ構造を取ることが明らかになった（図 2B）。各ループの構造は極めて均一であり、ループの情報処理に共通原理が存在することを強く示唆する。しかし連合野のループは、運動野のループと独立しており、脊髄に運動指令を送ることは不可能である。「小脳における思考の具現化」というスキームではこのループの機能を説明できないことは明らかである。我々は、大脳と小脳の間を「クライアントとスペシャリストの連携」と見直す着想を得て、小脳がいかなるスペシャリストであるかを実験的に検証し、そこから大脳と小脳が協調して機能するための原理を導き出そうと考えた。



小脳の出力は運動野に収束する 小脳の出力は入力元に戻る

図2 大脳小脳連関新旧のスキーム

そのためには、実際に大脳と小脳の間で交換されるメッセージを解読し、小脳が大脳からどのような入力を受け取り、それをどのように変換し出力しているかを分析する必要があります。我々独自の実験系[3,4]が、この分析を可能にする。具体的には、運動課題実行

中の動物の脳からニューロン活動を記録し、ニューロン活動に表現された運動パラメータとその座標系を解読する。大脳小脳連関は、基本的に前向き神経結合で構成されるため（図1）、システム全体における情報処理を、分割して段階的に解析できるユニークな構造を持つ。さらに、小脳の神経回路は動物の種類によらず同じであるため、動物実験でも一般性を失わない形で、大脳小脳連関の基本アルゴリズムが調べられるのである。

2. 研究経緯と成果

2.1 実験系の概要

実験は、サルに手首関節の運動課題を習得させることから始まる。この運動課題は基本的にテレビゲームと同じである（図3）。サルはテレビ画面の前に座り、ジョイスティックの代わりにマニピュランダムという機械仕掛けを手首で動かし、連動する画面上のカーソルを操作する。手首関節は伸展—屈曲の1次元だけでなく、2次元的に動くため、マニピュランダムには手首

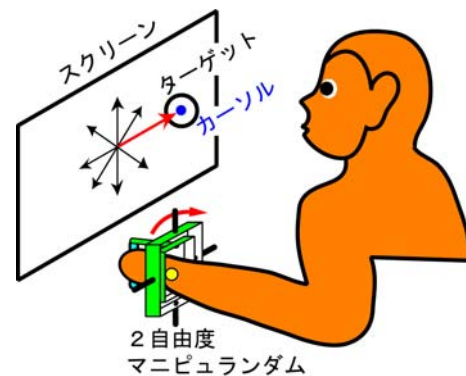


図3 実験の概要

関節の位置を測る二つの位置センサーがあり、センサーで計測された手首関節の位置が画面上のカーソル位置に反映される。例えば手首を右に回転すれば（図3）、カーソルは画面上を右に動き、移動距離は回転角度に比例する。サルは手首運動を中心から上下左右およびその中間の8方向に行うように訓練される。

この運動課題の最も重要な特徴は、手首運動に関する空間、関節、筋肉の3つの座標系を分離し、ニューロン活動の座標系を

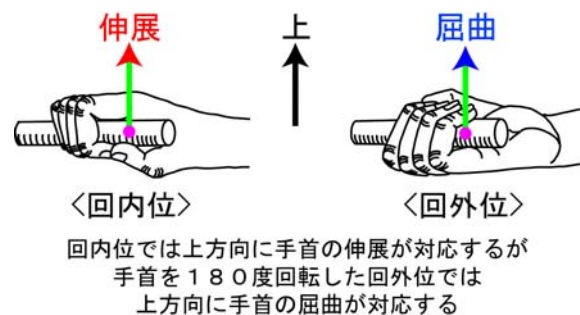


図4 座標系の分離

判別できる点にある（座標系分離の詳細については文献[3,4]を参照されたい）。ここで「座標系」は、運動を記述するための基準の取り方を意味する。例えば「上」や「下」は外部の空間に基準をおいた運動の記述であり、空間座標系とよばれる。これに対して「伸展」や「屈曲」は手首関節の構造を基準にした運動の記述であり、関節座標系とよばれる。この実験系での座標系分離のポイントは、8方向の手首運動を、回内位、回外位という異なる姿勢で行わせる点にある（図4）。例えば、あるニューロンが回内位で「上」

への運動で最も強く活動したとする（図4左）。これだけでは、ニューロン活動が空間座標系で「上」方向を表現しているのか、関節座標系で手首の「伸展」を意味しているのか区別できない。そこで手首を180度回転して回外位にする（図4右）。もしニューロン活動が「上」を意味していれば、今度も「上」への運動で活動し（ただし手首は屈曲）、空間座標系と判別される。もし手首の「伸展」を意味するなら、今度も「伸展」運動で活動し（ただし手首は下に動く）関節座標系と判別される。

図1の脳小脳連関の各部位で同様な分析を行い、ループに沿って情報がどの様に変換されるかを追跡すれば、脳小脳連関における情報処理のアルゴリズムが再構築できる。

2. 2 小脳ニューロン活動の分離

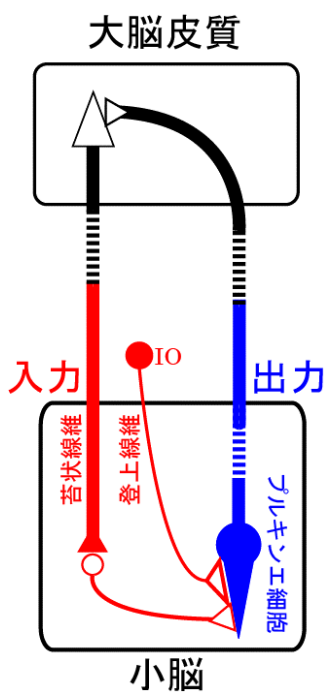


図5 小脳の入出力

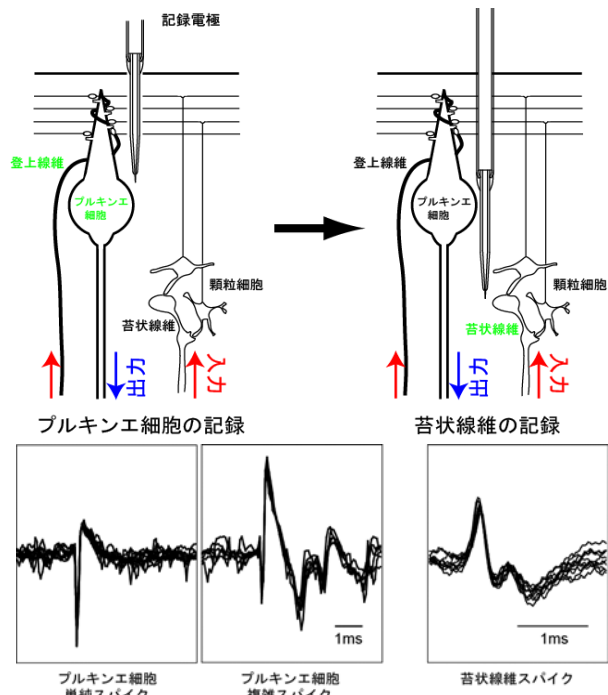


図6 小脳入出力要素の分離

以上の様な実験系で、手首運動課題を執行中のサルからニューロン活動を記録した。これまでの多くの研究により、脳小脳連関上における情報処理の要は、小脳皮質のプルキンエ細胞層にあることが知られており、本質を失わない形で図1の脳小脳連関を図5のように要約できる。そこで我々は、脳と小脳の入出力を、プルキンエ細胞への主入力である苔状線維の活動とプルキンエ細胞自身の活動（＝プルキンエ細胞の出力）

として取り出そうと考えた。苔状繊維は、大脳皮質からの出力が脳幹でシナプス1つ経たものであるが(図1)、大脳皮質出力のコピーであると考えてよい[5]。従って、苔状線維とプルキンエ細胞の活動を記録することにより、大脳小脳変換における情報処理の中核部分を分析できることになる。

皮質表面から電極を刺入すると、まず大型のプルキンエ細胞が記録される(図6左)。プルキンエ細胞は、単純スパイクと複雑スパイクという2種類のスパイクが記録されることにより同定される。単純スパイクは、苔状線維から顆粒細胞を経る入力により、複雑スパイクは登上線維からの入力による。プルキンエ細胞層より電極を深く進めると、顆粒層で苔状線維の活動が記録される(図6右)。このように近接して記録された苔状線維とプルキンエ細胞は、厳密な入出力関係は不明であるが、同じ機能モジュールに属すと見なせるので、準入出力関係を仮定できる。我々のアイディアは、この関係を利用して、苔状線維入力とプルキンエ細胞出力の活動を比較し、小脳皮質における情報変換様式を捉えるというものである。次に、このようにして記録されたニューロン活動の代表例を示す。

2. 3 小脳への主入力：苔状線維

苔状線維の活動は、座標系の観点から空間座標系と筋肉座標系の2つのグループに分類された。図7に示したのは空間座標系の苔状線維活動の代表例である。この図では回内位(Pro)と回外位(Sup)の8方向の運動に伴う活動をラスター表示とヒストグラムで示している。横軸は時間軸で、ゼロが運動開始を指示する”Go”の合図の時刻を示す。ラスター表示の黒い小さな点は1個のスパイクを示し、点の密度が高いほどニューロンの発火頻度が高いことを表す。中央の円グラフは、平均スパイク頻度のポーラープロットで、矢印は計算で求めたピークの方角である。このニューロンは手首の姿勢に関係なく、左下方向の手首運動に先行して最高の活動を示しており、空間座標系に強い関連を持つと判定される。縦の実線は運動開始を指示するGoの時刻を示し、青い点が運動開始時刻を示す。従って実線よりも前(左側)は、カーソルを静止させ

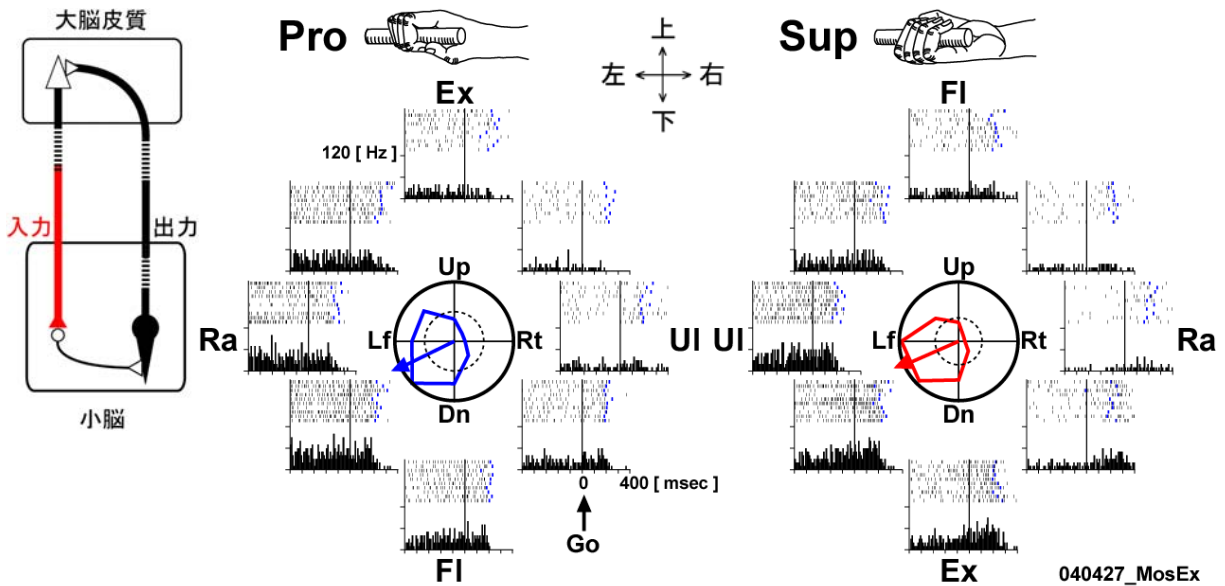


図7 空間座標系に関連した苔状線維活動

Goの合図を待ちかまえている運動準備期の活動である。このニューロンは活動のタイミング、座標系ともに運動前野のニューロン活動に酷似しており[4]、運動前野の空間的情報が運動準備期に小脳に入力されていることを初めて証明したものである。

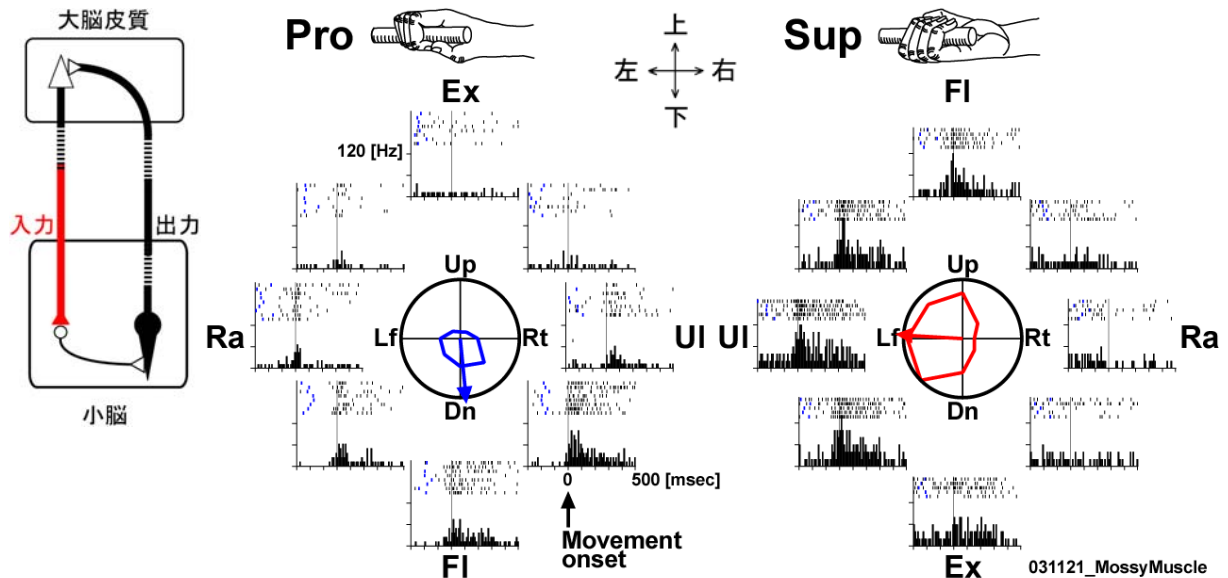


図8 筋肉座標系に関連する苔状線維活動

次に図8に示すのは、筋肉座標系に関連した苔状線維の活動の例である。この図では、ラスタとヒストグラムの縦の実線が運動開始時刻 (Movement onset) を示す以外は図

7と同じ形式である。このニューロンで注目すべきは、姿勢を回内位（Pro）から回外位（Sup）に変えたときの活動のピークの方角である。回内位ではほぼ下方向にピークの活動（青矢印）があるが、手首を180度回転して回外位にするとピークが明らかに約90度回転している（赤矢印）。我々の実験系では、この回転様式は筋肉座標系に固有であり、このニューロンが筋肉座標系に関係していると判定される。実際、このニューロン活動は一次運動野の筋肉座標系ニューロン活動に酷似している[3]。さらに、このニューロン活動のタイミングに注目すると、運動の開始に50ミリ秒以上先行していることから、一次運動野からの運動指令が橋核で中継された、いわゆるエフェレンスコピーの可能性が高い。従って、このニューロン活動は、小脳が脊髄に送られる運動指令をモニターしていることを示す初の例であり、制御工学的観点からも興味深い。

2. 4 皮質出力：プルキンエ細胞活動

興味深いことに、小脳皮質の唯一の出力細胞であるプルキンエ細胞の活動も、空間座標系と筋肉座標系の2つのグループに分けられた。図9に示すのは空間座標系に関連するプルキンエ細胞活動の例である。この図のラスタ表示では黒い点が単純スパイクを、赤い点が複雑スパイクを表す。これまでの報告[6-8]に見られるように、ほとんどのスパイクは単純スパイクであり、複雑スパイクは1~数Hz程度の非常に低い発火頻度である。従って、情報のキャリアーとしては単純スパイクが主であることが分かる。

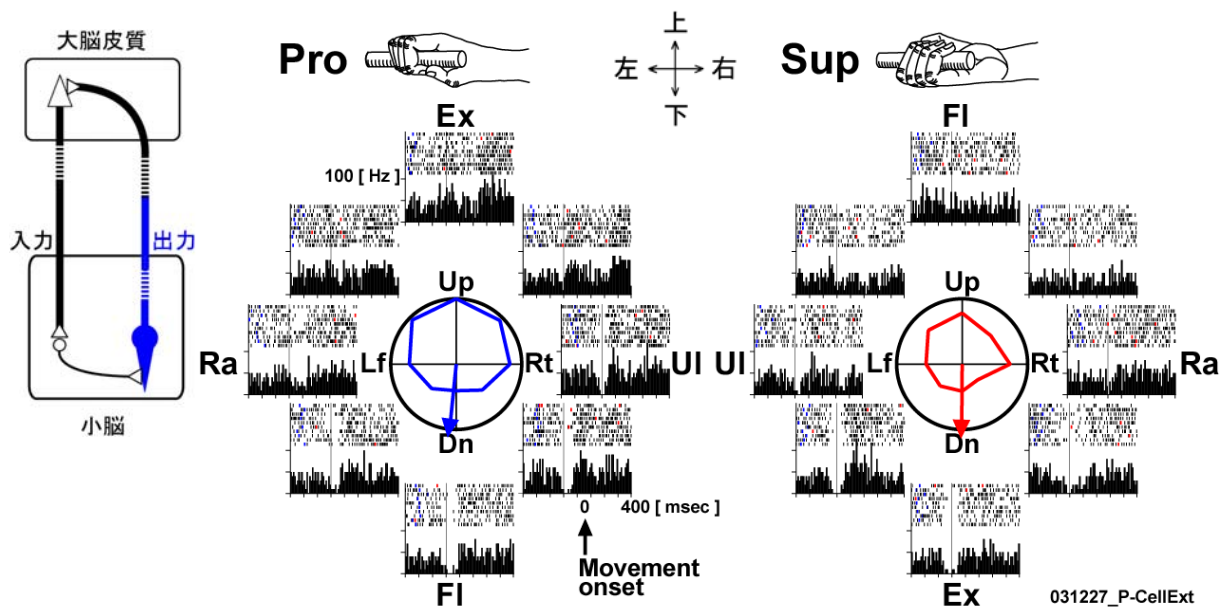


図9 空間座標系に関連するプルキンエ細胞活動

図 9 のニューロンは約 40Hz の高い自発発火を示し、その自発発火が、運動開始時点で抑制される特徴的な活動を示す。活動の変化（抑制）が最大になるのは回内位（Pro）、回外位（Sup）を問わず下方向（青・赤矢印）であり、その方向選択性は姿勢の変化の影響を受けない。従って、このプルキンエ細胞活動は図 7 の苔状線維と同様に空間座標系に関連すると判定される。

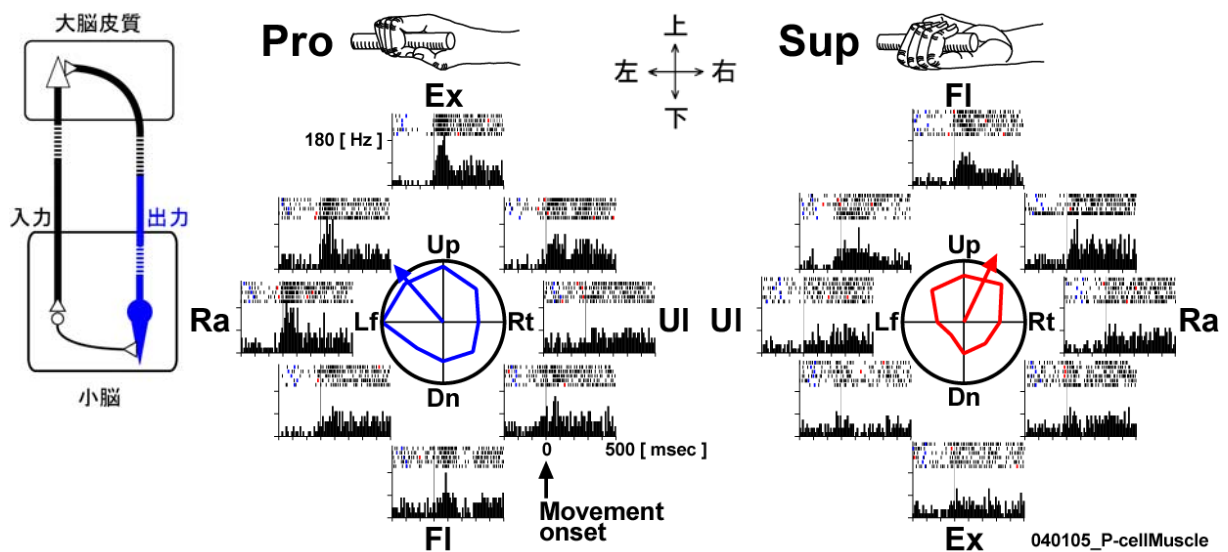


図10 筋肉座標系に関連するプルキンエ細胞活動

これに対して、図 10 に示したプルキンエ細胞は、明らかにその活動のピークの方向が回内位（Pro）から回外位（Sup）へ約 80 度回転し、図 8 の苔状線維と同様に筋肉座標系に関連していることがわかる。

2. 5 小脳における情報変換様式

これらのニューロン活動の分析から、大脳小脳連関における情報処理に関して何が明らかになったのだろうか？図 11 にそれをまとめた。この図を作成するに当たって、ニューロン活動の座標系と小脳皮質における空間的分布の対応関係を考慮した。小脳皮質の外側部にある、運動前野からの入力を受ける領域では、大脳皮質・運動前野から空間内の運動方向を表す運動指令が小脳に送られ、主として筋肉座標系の運動指令に変換される処理が行われていると考えられる（図 11 上）。これに対して、より内側の一次運動野から入力を受ける領域では、一次運動野からの筋肉座標系の運動指令が、主として空間

座標系の運動の方向に変換される処理が主であると考えられる（図 11 下）。いずれの場合も、現時点ではこれ以外の変換形式も除外できないため、小さな楕円で併記してある。2つの「主」変換様式は「作用と結果の予測」として統一的に捉えられる。①は特定の結果（運動方向）を得るための作用（筋活動）を予測し、②は逆に特定の作用（筋活動）により生成される結果（運動方向）を予測していると考えられる。①と②がちょうど逆演算の関係になっていることに注目されたい。このことから、大脳小脳連関の基本動作原理は作用と結果の関連づけ（因果関係の予測）である可能性が示唆される。この機能は、伊藤正男・川人光男らにより提唱されている、いわゆる「内部モデル」とも関連し、単なる運動制御を越えて、前頭連合野や頭頂連合野における様々な高次脳機能にも拡張可能な汎用性、抽象性を持つ。この「作用と結果の予測」という働きが、我々の「思考」の中核にあることは明らかである。小脳は、もともと運動制御のために発達したシステムであるが、運動制御のための仕組みが思考の制御に転用されていることは大いにあり得る。思考制御の起源を運動制御に求め、その一翼を大脳—小脳連関が担うという可能性も見えてきた

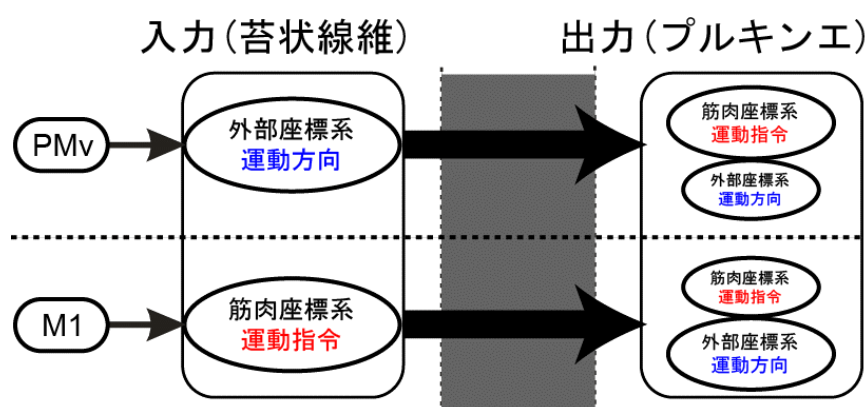


図11 小脳における座標変換のまとめ

3. 今後の展望

我々の研究は、大脳と小脳がやり取りする情報の、いわばスナップショットを取って解析したにすぎない。しかし実際の大脳小脳連関では、一回の運動を実行する間に、情報はループを数十回も廻ってダイナミックに変化しているはずである。この大脳と小脳のコミュニケーションのダイナミックな変化とその原理を解明して初めて、大脳—小脳連関の「動作原理」を理解したことになる。未だ脳内の情報処理ダイナミクスが捉えられた例は無く、ニューロン活動のダイナミックな時間パターンの中に凝縮された意味を

読み解くため、今後も未踏の地で一步一步研究を進めていくことになる。

「運動」と「思考」の制御に類似性を求め、近い将来、運動制御の研究で得られた情報変換様式を「思考」に適用しようとするとき、思考の表現様式、すなわち「表象」を捉える方法論の確立が最初の関門になるであろう。運動の場合、目に見える目標が存在し、それとの相関（例えば位置、速度、加速度）および相互作用（例えば力）を物理的に計測し、これら物理的パラメータとの関係から脳内表象を捉える方法論が確立している。本研究で用いた「座標系」によるニューロン活動解析は、その最たる物である。しかし「思考」ははるかに抽象的であり、その表象をどうやって捉えるか、そのための実験デザインをどうするか、興味は尽きない。大脳小脳連関が関与する「思考」は、その特異的な構造から考えて特殊なクラスに限定されているであろう。運動制御との関連を常に念頭に置きつつ、前代未聞、「思考」への「ボトムアップ」なアプローチができればどんなに愉快であろうか？

最後に一つ話題を提供したい。「自閉症」をご存じだろうか？自閉症の児童は、言語機能や対人関係の取り方、特に相手の気持ちを推測する機能に問題があることが知られている。「相手の気持ちを推測する」とは、人間関係における「作用と結果の予測」に他ならない。極めて興味深いことに、近年、自閉症の患者において小脳の発達が特異的に悪いことがわかってきた。我々は、自閉症の症状の少なくとも一部が、大脳小脳連関における「作用と結果の予測」システムの問題として説明可能であると推測している。もしこの仮説が正しければ、大脳小脳連関の動作原理に基づく自閉症児の教育方法を開発し、この極めてやっかいな脳機能障害の克服に貢献することも夢ではないであろう。

引用文献

- [1] Allen GI, Tsukahara N, Cerebrocerebellar communication systems. *Physiol Rev* 54:957-1006(1974)
- [2] Kelly RM, Strick PL, Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *J Neurosci* 23:8432-44(2003)
- [3] Kakei S, Hoffman DS, Strick PL, Muscles and movement representations in the primary motor cortex. *Science* 285:2136-2139(1999)
- [4] Kakei S, Hoffman DS, Strick PL, Direction of action is represented in the ventral premotor cortex. *Nature Neurosci* 4:1020-1025(2001)

- [5] Kawano K, Shidara M, The role of the ventral paraflocculus in ocular following in the monkey. In Mano N, Hamada I, DeLong MR, (Eds.) “*Role of the cerebellum and basal ganglia in voluntary movement.*” Excerpta Medica, Amsterdam, pp195-202 (1993)
- [6] Mano N, Yamamoto K, Simple-spike activity of cerebellar Purkinje cells related to visually guided wrist tracking movement in the monkey. *J Neurophysiol* 43:713-728(1980)
- [7] Mano N, Kanazawa I, Yamamoto K, Complex-spike activity of cerebellar Purkinje cells related to wrist tracking movement in monkey. *J Neurophysiol* 56:137-158(1986)
- [8] Kitazawa S, Kimura T, Yin PB, Cerebellar complex spikes encode both destinations and errors in arm movements. *Nature* 392:494-497(1998)

発表リスト

[原著論文]

- [1] Kakei S, Hoffman DS, Strick PL, Sensorimotor transformations in cortical motor areas. *Neurosci Res* 46(2003)1-10
- [2] Sugiuchi Y, Kakei S, Izawa Y, Shinoda Y, Functional synergies of neck muscles determined by branching patterns of single long descending motor tract axons. *Progress in Brain Research* 143(2003)403-413
- [3] 飯島敏夫、笥 慎治、広瀬秀顕、「超高速光イメージングが明らかにする運動野における神経集団活動の動的変化」．「**脳の科学**」25(2003)61-70

[総説]

- [1] 笥 慎治、「運動野における運動指令の座標変換」．「**脳の科学**」24(2002)381-384

[学会抄録]

- [1] Tsunoda Y, Matsui W, Takuwa H, Iijima T, Hoffman DS, Strick PL, Kakei S, Coordinate frames of cerebellar Purkinje cell activities for goal-directed movements. *Society for Neuroscience Abstract* 34(2004)536.11

- [2] Matsui W, Tsunoda Y, Iijima T, Hoffman DS, Strick PL, Kakei S, Coordinate frames of Purkinje cell activities for motor control. *Neurosci Res Suppl* 28(2004)98
- [3] Tsunoda Y, Takuwa H, Iijima T, Kakei S, Coordinate frames for wrist motor control. *Society for Neuroscience Abstract* 33(2003)597.8
- [4] Takuwa H, Tsunoda Y, Iijima T, Kakei S, Coordinate frames for wrist movement. *Neurosci Res Suppl* 27(2003)96
- [5] Kakei S, Coordinate transformations in the ventral premotor cortex and the primary motor cortex. *Neurosci Res Suppl* 26(2002)S09-3