

平成 22 年 5 月 14 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17022033

研究課題名（和文） 小脳型運動制御に関する研究

研究課題名（英文） A research on a type of motor control by the cerebellum

研究代表者

北澤 茂 (KITAZAWA SHIGERU)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：00251231

研究成果の概要（和文）：小脳が滑らかな運動指令の生成にどのようにして貢献しているのかを明らかにするために、腕運動と眼球運動に関する研究を行った。その結果、小脳のプルキンエ細胞に腕の運動制御の力が表現されていることが明らかとなり、小脳が力の最適化に貢献していることが示唆された。眼球運動に関しては、大脳皮質の活動から運動の方向、振幅、タイミングを推定し、その運動を実現するための滑らかな運動指令を工学的に生成することに成功した。

研究成果の概要（英文）：We investigated how the cerebellum contributes to the generation of smooth motor commands. For this purpose, we carried out experiments in arm and eye movements. As a result, we showed that simple spike activities recorded from Purkinje cells in the cerebellum encoded dynamics of the arm movements. The results support the hypothesis that the cerebellum optimizes dynamics of the movements. As for eye movements, we estimated onset times, directions and amplitudes of saccadic eye movements from the neural activities recorded from cerebral cortices. We were successful in calculating optimized motor commands to achieve the estimated eye movements.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	5,500,000	0	5,500,000
2006年度	4,600,000	0	4,600,000
2007年度	11,800,000	0	11,800,000
2008年度	11,000,000	0	11,000,000
2009年度	11,000,000	0	11,000,000
総計	43,900,000	0	43,900,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：脳の高次機能システム

キーワード：小脳、運動制御、最適化、プルキンエ細胞、単純スパイク、サッカード

1. 研究開始当初の背景

小脳は、生体の実現している滑らかな運動

制御の要である。小脳が障害されると、運動の滑らかさは失われる。しかし、小脳が滑ら

かな運動指令の生成にどのようにして貢献しているのか、その機構は未解明の問題として残されている。Kitazawa (2002) は「小脳ランダムウォーク仮説」を提案した。この仮説では、小脳は神経信号に内在するノイズを積極的に利用しながら、能力の低い制御器を巧みに組み合わせて滑らかな運動制御指令を生成する。本仮説はまず小脳が運動指令として力を表現することを前提としている。そこで本研究では、まず小脳の神経活動が運動の力を表現しているかどうかという問題を腕運動を例に検討した。次に、眼球運動制御を例に小脳ランダムウォーク仮説を検証することを目的とした研究を行った。その際、小脳そのものを調べて仮説を検証する代わりに、小脳への入力信号に相当する信号を大脳から取り出し、脳の外部に「小脳」を構成して「眼球ロボット」を現実的に駆動してみせることによって仮説を検証した。

2. 研究の目的

(1) 腕運動の研究

腕を静止した目標物に伸ばす腕の到達運動では、網膜上の位置が入力として与えられ最終的に脊髄の運動ニューロンから筋肉への運動指令が出力される。この過程では、網膜座標系の静止した信号から、動的な運動指令の時系列が生成される。従って、視覚入力に近い領域では空間的な情報、たとえば目標の位置や方向が表現され、運動出力に近い領域では筋活動や力と相関する運動指令が表現されるものと想像される。

小脳はこの過程のどこに位置するのだろうか (図 1)。小脳の情報処理で中心的な役割を果たすプルキンエ細胞には平行線維からの信号と登上線維からの信号の 2 系統の信号が入力し、それぞれ発火頻度の高い単純スパイクと発火頻度の低い複雑スパイクを発生する (図 1)。本研究では橋核からの苔状

線維と顆粒細胞の平行線維を経て発生する単純スパイクに注目した。

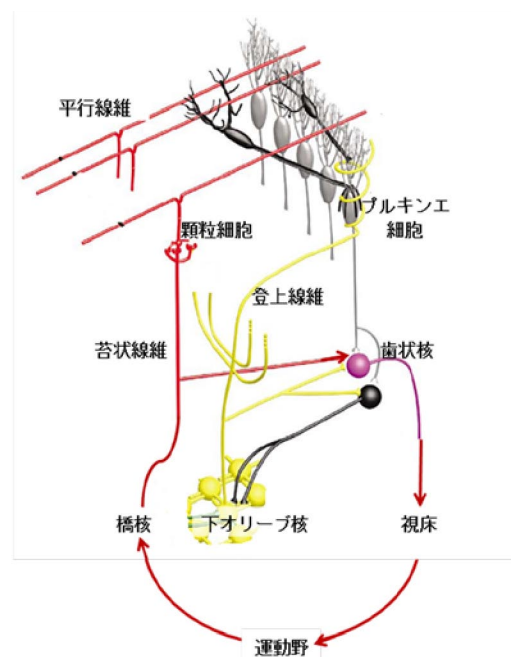


図 1 小脳と大脳運動野が形成する神経回路 (文献④)

第 V 小葉を中心とするいわゆる手の領域のプルキンエ細胞の単純スパイク活動は腕の到達運動や手の運動の際に変化することが知られている。過去の一部の報告は単純スパイクが手の運動の「力」を表現することを示唆したが、腕運動に関する近年の報告では運動の速度、方向、位置を表現するとする報告が大勢を占め、力を表現するという報告はない。これはこの領域と緊密につながる一次運動野に筋活動と相関する細胞活動があることと矛盾する。また、小脳には目標軌道を制御トルク信号 (力) に変換する逆ダイナミクスモデルが存在するという有力な理論とも相反する。なぜ腕運動中に運動のダイナミクス (力) と相関する活動が報告されていないのか。「力か速度か」という問いに答えるには「同じ速度で力が異なる」、あるいは「同じ力で速度が異なる」という条件を設定して両者の相関を断ち切る必要がある。我々は同じ速度で力が異なる運動をサルに訓練して

「力か速度か」という問題を解決することを目的とした研究を行った(文献③)。

(2) 眼球運動の研究

眼球運動に関しては、対象にすばやく眼を向けるサッケード眼球運動の高次中枢として知られている前頭眼野と補足眼野から記録を行った(文献①②)。これらの領域の神経活動からサッケードの振幅・方向・開始のタイミングの推定を行って、最適化された運動制御信号を生成するためのアルゴリズムとハードウェアの開発を行う目的で研究を進めた。

3. 研究の方法

(1) 腕運動に関する研究

腕運動に関しては、マニピュラタムを握ったサルに目標の位置に応じて、肘を45度、屈曲または伸展させて運動時間400ms程度の弾道的な到達運動を行わせた。モニターの背景色が黒いときには速度に比例する正の粘性場(抵抗力)を、赤いときには負の粘性場(補助力)を発生させた(図2A)。負の粘性場は自然界に存在しない新規な条件である。数ヶ月の訓練の後、サルはどちらの条件でも同じ速度波形(ピーク速度 約70cm/s)で手を動かして正確に目標に到達できるようになった(図2B)。ピーク時の外力は2N程度で、しかも方向が正反対なので、サルの出す力は全く異なる。つまり、速度波形は同じであるが、筋活動と力は全く異なる2条件が設定されたことになる。この2条件で課題を遂行中のサルの小脳皮質第V-VI小葉のプルキンエ細胞の単純スパイク活動を調べた

(2) 眼球運動に関する研究

眼球運動に関しては、中心の固視点から、8方向、2振幅(13度または18度)の位置にある16か所の標的へ固視点が消えた直後にサッケードするように、訓練した。マルチ電極あるいは従来の単一電極を用いて、課題遂

行中の前頭眼野と補足眼野の神経活動を記録し、これらニューロンの活動の性質を調べた。

さらに、記録された複数のニューロンの活動からサッケードの方向・振幅・開示時刻を推定し、推定した目標と開始のタイミングを使って、ランダムウォーク仮説に基づいたロボットの学習制御をオフラインで行った。

4. 研究成果

(1) 小脳は腕運動の力を表現する

速度波形は同じであるが、筋活動と力は全く異なる2条件で課題を遂行中のサルの小脳皮質第V-VI小葉のプルキンエ細胞の単純スパイク活動を調べたところ、多くの(96個中94個)プルキンエ細胞が二つの力場で異なる単純スパイク活動を示した(例として図2C)。細胞集団としては、運動開始の80ms前から単純スパイク活動の違いが現れた。筋活動の違いが現れる25ms前に相当する。これらの結果は、プルキンエ細胞の単純スパイクは腕運動の筋活動、あるいは力を表現することを示している。

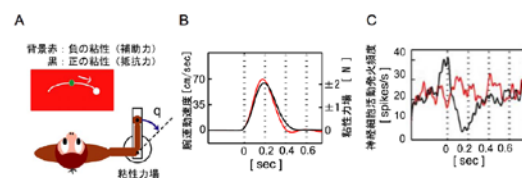


図2 同じ速度で力が異なる条件で比較したプルキンエ細胞の活動(文献③)。A: 課題の模式図。肘の周りの弾道的な単関節到達運動。B: ベル型速度波形。C: プルキンエ細胞の発火頻度の例。明瞭な差を認める。記録領域は小脳半球部第IV-VI小葉。

この結果はゆっくりとした指標の追跡運動を使って単純スパイクが速度を表現すると結論したPasalarら(2006)の報告とは矛盾

する。しかし、われわれのデータは速い到達運動の制御においては、小脳にダイナミクス（力）が表現されていることを明確に示している。運動の最適化理論でも、トルク変化最小モデルや終点誤差分散最小モデルでは、運動指令（ダイナミクス）の時系列が最適化の対象となっている。小脳のプルキンエ細胞にダイナミクスが表現されているという結果は、小脳がダイナミクスの最適化に貢献していることを改めて支持する結果である。

(2) 補足眼野ニューロンに関する新しい知見

眼球運動に関しては、中心の固視点から、8方向、2振幅（13度または18度）の位置にある16か所の標的へ固視点が消えた直後にサッカードするように、訓練した。

マルチ電極あるいは従来の単一電極を用いて、課題遂行中の前頭眼野と補足眼野の神経活動を記録し、これらニューロンの活動の性質を調べた。前頭眼野には従来の報告通り、視覚目標の位置や運動の方向に応じて活動するニューロンが存在した。一方、補足眼野には、前回の試行の運動開始信号のタイミングに応じて発火の開始時期が変わるニューロン（文献①）や、運動方向と報酬の組み合わせに応じるなどの特徴を持つニューロン（文献②、図3A）が存在した。これらは補足眼野の従来の知見を更新する発見である。

(3) 眼球運動の推定と眼球ロボットの制御

図3Bに示すようなニューロンは、サッカード開始直前から方向依存的に活動を開始するので、サッカードのタイミングと方向の推定に有用である。我々は、前頭眼野と補足眼野から記録した神経活動から、サッカード開始のタイミング、方向、振幅の推定を行うフィルターを開発した（図4）。

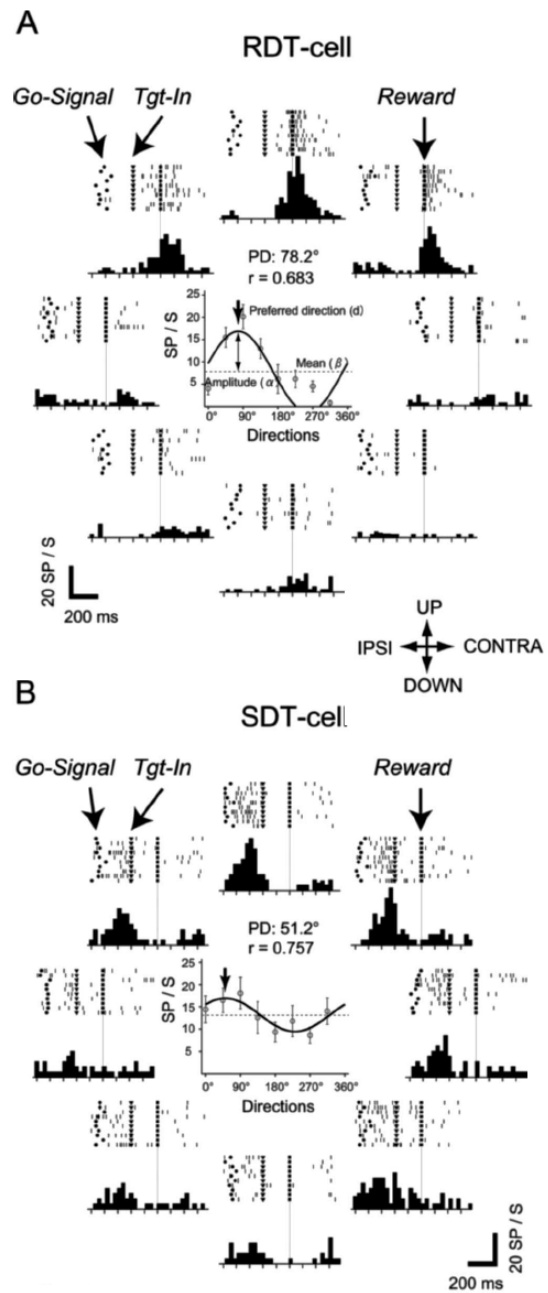


図3 補足眼野のニューロン活動（文献②）。A: 報酬と運動方向の組合せに応じるニューロン (Reward-related activity with a Directional Tuning-cell) の例。サッカード中には応答がなく、終了後に与えられる報酬のタイミングにロックした報酬応答が、上方方向のサッカードの後にだけ観察された。B: サッカードの開始前から運動中に応答したニューロン (Saccade-related activity with

a directional tuning-cell)。

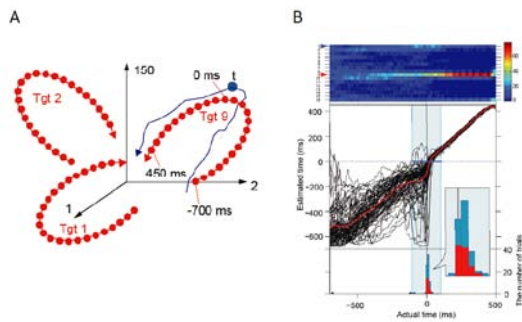


図4 サッカーの方向・振幅・開示時刻の推定 A: 概念図。例として10個のニューロンの15連続時刻におけるスパイク数の組合せを150次元の空間の1点として表現している。各標的へのサッカーの際のニューロン群の活動を10ms毎にプロットしてテンプレートの軌跡を作成し、推定したい活動とテンプレートの距離を計算して、最短距離の点を選んで、標的と時刻を推定する。B: 推定の实例。9番の標的に対する活動の前後で標的(上パネル)と時刻(下パネル)の推定を行った結果を重ね書きした。ヒストグラムは開始時刻の推定結果を示す(Ohmaeら, 投稿準備中)。

前頭眼野14個のニューロンの同時計測データを用いた場合には、タイミングの正推定率(誤差0.1秒未満)は34%、目標(16目標)の正推定率は44%に達した。補足眼野27個のニューロンの同時計測データを用いた場合には、タイミングと目標の正推定率はそれぞれ45%、38%だった。前頭眼野は補足眼野のおよそ半数の細胞で同程度の推定精度を達成できることが示唆された。

研究を分担した産業技術総合研究所では、眼球ロボットの2軸制御を、高速応答性、剛性に優れたパラレルリンク機構により実現した。取り付けるCCDカメラや構成物の重量をもとに必要なトルク量、慣性モーメントなどを考慮して機構設計を行い、サッカーの

最大速度600[deg/s]の約7割、400[deg/s]までの動作確認を行った(図5)。

さらにサッカー推定フィルターのハードロジック設計とFPGA(Field Programmable Gate Array)チップへのアルゴリズム実装に取り組みフィルター計算の一部をハードウェア化した。フィルターで推定した目標と開始のタイミングを使って、ランダムウォーク仮説に基づいたロボットの学習制御をオフラインで行い、理論的に予想される1のと同等の制御信号が生成できることを確認した(図5)。

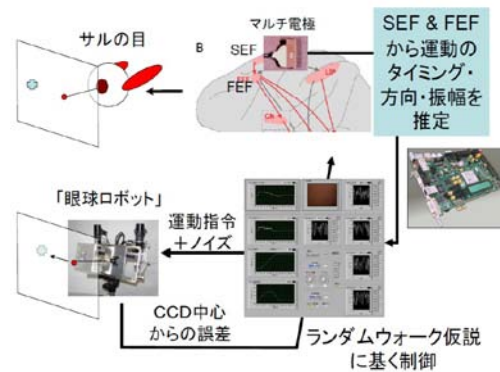


図5 「人工小脳」の構成

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計19件)すべて査読有

- ① Ohmae, S., Lu, X., Takahashi, T., Uchida, Y. & Kitazawa, S. Neuronal activity related to anticipated and elapsed time in macaque supplementary eye field. *Exp. Brain Res.* **184**, 593-598 (2008).
- ② Uchida, Y., Lu, X., Ohmae, S., Takahashi, T. & Kitazawa, S. Neuronal activity related to reward size and rewarded target position in primate supplementary eye field. *J. Neurosci.*

27, 13750-13755 (2007).

- ③ Yamamoto, K., Kawato, M., Kotosaka, S. & Kitazawa, S. Encoding of movement dynamics by purkinje cell simple spike activity during fast arm movements under resistive and assistive force fields. *J. Neurophysiol.* **97**, 1588-1599 (2007).
- ④ Kitazawa, S. & Wolpert, D. M. Rhythmicity, randomness and synchrony in climbing fiber signals. *Trends Neurosci.* **28**, 611-619 (2005).

[学会発表] (計 20 件)

- ① Ochiai, T., Kitazawa, S.: Consolidation of after-effects in prism adaptation triggered by a one-hour break. 38th Annual meeting of the Society for Neuroscience, 2008.11.17, Washington DC, USA.
- ② Ohmae, S., Lu, X., Uchida, Y., Takahashi, T., Nishimori, Y., Kodaka, Y., Takashima, I., Kitazawa S.: Estimating saccade timing and targets from neural activity: Comparison of the macaque frontal eye field and the supplementary eye field. 38th Annual meeting of the Society for Neuroscience, 2008.11.17, Washington DC, USA.
- ③ 北澤茂: 到達運動における小脳プルキンエ細胞の情報表現. 玉川大学脳科学研究施設設立記念シンポジウム、2007.5.19、東京.

[図書] (計 1 件)

- ① Nishimori, Y., Akaho, S., Plumbley, M.D.: Natural conjugate gradient on complex flag manifolds for complex independent subspace analysis. *Lecture Notes In Computer Science*; 5163: 165 - 174 (2008). 査読有

[その他]

ホームページ等

<http://square.umin.ac.jp/physio-1/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北澤 茂 (KITAZAWA SHIGERU)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号: 00251231

(2) 研究分担者

高橋 俊光 (TAKAHASHI TOSHIMITSU)

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号: 00250704

陸 曉峰 (LU XIAO-FAN)

順天堂大学・医学部・客員准教授

研究者番号: 20360703

高島 一郎 (TAKASHIMA ICHIRO)

産業技術総合研究所・脳神経情報研究部門・

研究員

研究者番号: 90357351

西森 康則 (NISHIMORI YASUNORI)

産業技術総合研究所・脳神経情報研究部門・

研究員

研究者番号: 00357724

井上 雅仁 (INOUE MASATO)

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号: 10423047

(3) 連携研究者

なし