

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008～2009

課題番号：20700478

研究課題名 (和文) 両手協調動作に係る大脳-小脳の機能差と連関

研究課題名 (英文) Functional difference and relationship between cerebrum and cerebellum for bimanual coordination

研究代表者

戸松 彩花 (TOMATSU SAEKA)

財団法人東京都医学研究機構・東京都神経科学総合研究所・研究員

研究者番号：00415530

研究成果の概要 (和文)：本研究は、両手協調動作すなわち複数の制御対象の運動をコントロールする際に、大脳および小脳がどのように役割分担かつ連携しているかを探ることを目的とした。ヒトを対象とした心理物理実験と脳機能測定法を組み合わせる研究とともに、サルを対象とした手首運動中の小脳内ニューロン活動の記録も行い、上肢運動中の脳活動について2つのレベルの視点から検討を行った。その結果、ヒトより測定する脳血流量変化を指標とした2つの研究では、(1)大脳、小脳の運動関連領域がともに詳細な運動指令パターンを反映した脳活動を示すこと、(2)同部位がともに両手協調動作において重要な役割を担うことが認められた。一方サルより測定したニューロン活動記録では、上肢運動時には(1)大脳運動関連領域で作成された運動指令と同等の活動が苔状線維によって小脳運動関連領域に入力しており、小脳入力層の働きによって精緻化された上で、プルキンエ細胞に受け渡されている可能性が示唆された。また、(2)プルキンエ細胞の出力を受ける小脳核は、その分布位置によって運動遂行における役割が異なっている可能性が示された。その意味するところは、大脳内の異なる部位への投射であり、運動遂行の段階に応じて大脳と小脳は担当部位を変えながら常に連携してコントロールを行っている可能性がある。この制御ルールは両手協応動作でも保たれていると考えられる。

研究成果の概要 (英文)：The purpose of this study project was to reveal how the cerebrum and the cerebellum share and correlate functions to perform bimanual coordination. Two fMRI studies of human participants revealed that both the cerebral motor-related areas and the cerebellar motor-related areas exhibited activity patterns which reflect temporal patterns of movements, and that all the areas were clearly activated for bimanual coordination. The extracellular recording of cerebellar neuron of monkey performing a step tracking task with its wrist joint revealed that the cerebellum receives the same input as output of the primary motor cortex and the premotor area via mossy fibers during upper limb movement. Moreover, it is possible to say that the cerebellar input layer sharpen the input to convey specific information to Purkinje cells. The neurons in the deep cerebellar nuclei exhibited different functions for movement execution with location, that is, location of their projection. Therefore, it is suggested that the cerebrum and the cerebellum make several loops of function corresponding to the phases of movement execution, and that such control system also work in bimanual coordination.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2008年度 | 1,800,000 | 540,000 | 2,340,000 |
| 2009年度 | 900,000 | 270,000 | 1,170,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 2,700,000 | 810,000 | 3,510,000 |

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学・身体教育学

キーワード：脳高次機能学

1. 研究開始当初の背景

ヒトは両手をはじめ、複数の効果器を組み合わせて多彩な動作を行う。複数の効果器を協調して動かし、一つの目的を果たすためには、各効果器への運動指令を統括する働きを持つ制御部が不可欠であると予想される。その候補には、大脳内の補足運動野、運動前野などが挙げられるが、大脳とループ構造にあり、運動制御に重要な役割を果たす小脳がいかなる役割を持っているのか、または全く関与しないのかは明らかでない。また、大脳は左右の脳間での連絡が密で、左右の四肢を用いた動作にはこの連絡経路が重要であると考えられるが、小脳には左右の直接連絡がほとんどないことから、両手協調動作を遂行する際の大脳の役割と、小脳の役割は質の異なるものであることが予想される。

2. 研究の目的

本研究は、両手協調動作において、大脳と小脳それぞれが果たす役割の差異と、機能の連関のあり方に迫ることを目的とした。

3. 研究の方法

大きく分けて2つの研究手法を用いた。一つはヒトを被験者としてfMRIを使った脳血流量変化を指標に、動作遂行中に重要な役割を果たす脳部位を見出す方法であった。もう一つはサルを用いて、小脳内からニューロン活動を細胞外記録し、運動遂行に伴って、どのニューロンがどのような情報を伝達するかを探る方法であった。

(1) fMRI 研究 (2008 年度)

2008 年度は、運動の詳細な時間パターンを反映する脳活動がどこに見られるかを検討した。被験者は 18 歳以上の健常者 8 名。fMRI 装置に仰向けで入り、右手人差し指による 2 種類の時間パターンのタッピ

ング (10 秒で完了) を行った。測定パラメータは voxel=3x3x3, TR=1s であった。得られた各 voxel の血流変化より、課題関連活動のあった voxel を選び、そのうちで 2 種類のパターンを統計的に分類可能な voxel などを抽出した。

(2) fMRI 研究 (2009 年度)

2009 年度は、両手協調動作中の活動脳部位を測定した。被験者は 18 歳以上の健常者 10 名。fMRI 装置に仰向けで入り、左右それぞれで親指と人差し指により 30 秒間 1Hz 間隔でタッピングを行った。このとき、左右のタッピングは 90 度の位相ずれをもつように指示された。眼前のスクリーンには左右の各タッピングに応じて円軌道を描く光点が表示され、光点の表示開始地点を操作することで、90 度の位相ずれを正しく行ったときに左右対称の円軌道が見える 0 度条件と、90 度の位相ずれが見える 90 度条件を比較した。この運動課題は、先行研究(Tomatsu & Ohtsuki, 2005) より 0 度条件の方が運動を「やりやすい」と感じ、エラーも少なくなると報告されていることから、運動の自動化を司ると言われる小脳の関与が予想された。

(3) ニューロン記録 (2008 年度)

サルの右小脳 V, VI 葉より、細胞外記録手法を用いてニューロン記録を行った。サルは右手首の動きによって画面内のカーソルを操作し、8 方向のステップトラッキング運動を 2 つの腕姿勢 (回内・回外) で行うよう十分に訓練されていた。ターゲットとするニューロンは、小脳外からの情報を顆粒細胞に興奮性入力する苔状線維(MF) および MF の興奮性入力を受けて顆粒細胞を抑制するゴルジ細胞(GoC)であった。ひとつのニューロンについて、各方向 8-10 試行を記録した。この他に、プルキンエ細

胞も記録したが、ここでの報告では割愛する。

(4) ニューロン記録 (2009 年度)
2008 年度の記録に用いたものと同じサルより、右小脳深部核ニューロン(CBN)の記録を行った。サルが行っていた運動課題は 2008 年度と同様である。

4. 研究成果

(1) fMRI 研究 (2008 年度)

2 種類の運動パターンに対して、どちらのパターンを行った際の血流量変化であるかを統計的に分類できた voxel と、血流量変化はあるものの、2 種類を分類できない (=活動が類似している) voxel を抽出した。主な結果を図 1 に示す。赤は運動の時間パターンと同期したニューロン活動があったと想定できる場所、青は運動パターン内の構成要素 (休止、再開など) に反応する活動があったと想定される場所であった。

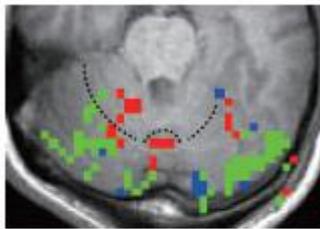


図 1. 運動パターンを反映もしくは非反映の脳活動部位 (被験者 1 名の典型例)。

赤: 運動の時間パターンの違いを反映。

青: パターン内構成要素を反映
緑: 両パターンで同じ活動。

上図は小脳前葉の水平断で黒点線は第一裂を示す。下図は大脳皮質水平断で白点線は中心溝を示す。いずれも向かって右が左半球。

運動の詳細な時間パターンを反映する脳活動 (赤) は多くの被験者で、左一次運動野および右小脳前葉 (V 葉) に顕著に見られた。すなわち、両脳部位は運動の時間パターンに同期する活動をしていたと考えられる。これは最終的な運動指令そのものに相当する可能性があり、両部位がその出力の最終過程に深く関わることを示唆する。一方、課題に関連して顕著な血流増加が認められたものの、2 種類のパターンを反映しなかった脳部位 (緑) は、補足運動野、左右の運動前野、左右の小脳 VIII 葉であった。これらの脳部位は、運動パターンに拘わらず一定の活動をしていたと解釈でき、運動遂行に関して一般的な役割を持つことが示唆される。青い voxel は被験者間で分布に統一性が無く、またクラスターもほとんど形成されなかったため、まとまった機能を反映しているとは考えにくい。

まとめると、運動遂行にあたり、大脳、小

脳ともに、運動指令と同等の神経活動を行う可能性のある部位と、運動パターンの差異に拘わらず一定の活動を行う部位が別々に存在することが示された。

(2) fMRI 研究 (2009 年度)

同等の左右協調動作を行いながら、視覚条件を違えて脳活動を比較した。その結果、0 度条件では補足運動野、右感覚運動野、右視覚野、左右小脳後部が強く活動し、90 度条件では、両側背側運動前野、右感覚運動野、右島皮質、右腹側運動前野、右頭頂連合野が強く活動した。図 2 に示すように、条件間比較では、感覚情報統合の座といわれる右島皮質が、90 度条件で 0 度条件より強く活動した。

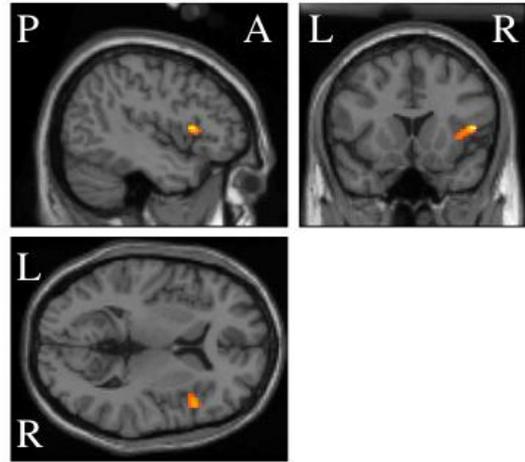


図 2. 90 度条件時に 0 度条件より活動度の高かった部位。右の島皮質の活動が有意に高かった。

島皮質は多種感覚統合に重要との知見があり、ずれて見えながら動作する場合に、より多くの感覚情報統合 (今回は視覚と運動に伴う体性感覚の統合) が必要であった可能性を示す。

当初小脳に条件差がみられると予想し、実際に安静時と比較して小脳活動が顕著だったのは 0 度条件のみだったが、条件間比較では差がなかったため、大脳と小脳の運動関連領域の貢献はいずれの条件でも同等だったことになる。

(3) ニューロン記録 (2008 年度)

回内条件において 54 個の MF 活動と、22 個の GoC 活動を記録した。回外条件では 49 個の MF 活動と 22 個の GoC 活動を記録した。いずれも右上肢に受容野のあるニューロン分布範囲内より記録された。個々のニューロンの活動を運動方向ごとに運動開始時点で揃え、50ms の時間窓を 1ms ずつずらしながら各窓における相互情報量 (運動方向 × 発火率) を計算した。図 3 は回外条件における全ての MF および GoC の情報量の平均時系列を示したものである。

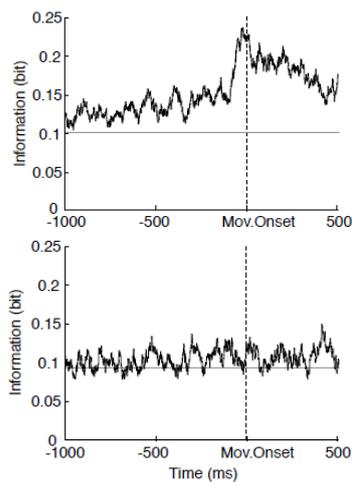


図 3. MF およ
び GoC の相互
情報量 (回外
条件, 全ニュー
ロンの平均値)
上段: MF, 下
段: GoC.

MF の相互
情報量は運
動開始前
100ms 辺り
から上昇し
はじめ, 運
動開始でピ
ークとなり,

運動終了後(開始より約 200ms)にも高いままである. 一方 GoC では運動の状況にかかわらず相互情報量は横ばいのままである.

小脳顆粒細胞は, MF から興奮性, GoC から抑制性入力を受ける. すなわち小脳 V, VI 葉の顆粒細胞では, 小脳外から来る運動方向の情報を持つ興奮性入力と, 方向の情報を持たない抑制入力を同時に受けることになる. その意味するところは, 顆粒細胞における興奮性情報の先鋭化である. なぜなら MF のより弱い活動ほど抑制により弱体化し, 結果として MF のより強い活動だけが顆粒細胞の興奮をうむからである. よって, 小脳の入力層 (MF, GoC, 顆粒細胞を含むシステム) は, 小脳に持ち込まれる情報を先鋭化し, プルキンエ細胞に伝える役割を果たす可能性が示唆された.

(4)ニューロン記録(2009 年度)

記録された 170 個の右側小脳深部核(CBN)ニューロンのうち, 44 個は右上肢に受容野を持ち, 98 個は運動課題に関連する活動を持っていた. 得られた受容野のソマトトピーと Thach ら(82)を参考に, 歯状核(Dentate)と中位核(Interpositus)を推定した.

図 4 に, 課題関連ニューロンの特徴ごとの分布を示す.

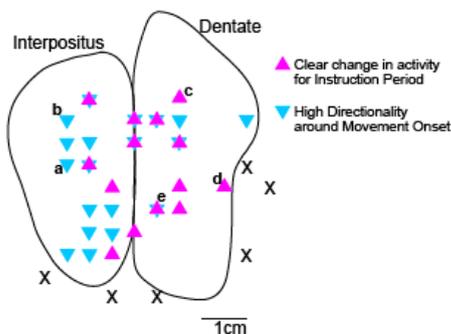


図 4. 方向指示を受けた際に活動変化するニューロンと運動開始時に方向性がはっきりしているニ

ューロンの分布.

サルは運動開始の 1-2 秒前に, どの方向へ運動するかを示す指示を受けるが, これに反応するニューロン (マゼンタ, ▲) は比較的外側に分布している. 運動開始時に行う運動方向の情報が明確であるニューロン (シアン, ▼) は比較的的内側に分布している. 混在もあるため, それぞれが歯状核および中位核の機能的役割であると決めつけることはできないが, 機能の空間分布の一端を表していると言えよう. 小脳核はプルキンエ細胞の活動を小脳外に伝える唯一の経路であり, その機能の空間分化は, 小脳外での情報の行き先の違いを示唆している. すなわち, 小脳と大脳は細かな機能別に異なる連関を持ちながら, 運動遂行のための情報処理を行っている可能性が示唆された.

(5)まとめ

本科学研究補助金研究では, 大脳と小脳の両手協調動作に関する機能の差異と連関を明らかにするため, 主に 2 つのアプローチをとった. その結果, 大脳と小脳は, ともに運動指令の作成および最終出力に重要な役割を果たし, 運動遂行の段階に応じて担当部位を変えながら常に連携してコントロールを行っている可能性が片手動作を用いた研究で示唆された. この制御ルールは両手協調動作でも保たれていると考えられる.

今後はサルを用いた研究に両手協調動作を導入するとともに, 引き続きヒトを対象とした研究において, 様々な状況における両手協調動作遂行に係る脳活動の計測を行っていく.

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 1 件)

- ① Tomatsu S., Someya Y., Sung TW, Ogawa S., Kakei S., Temporal feature of BOLD responses varies with temporal patterns of movement. , Neuroscience Research, 査読有, Vol.62, No.3, 2008, pp.160-167

[学会発表] (計 5 件)

- ① 戸松彩花, 寛慎二, 小脳における情報処理 - 入力と出力に含まれる情報の違い -, Motor Control 研究会, 2009, 岡崎
- ② Tomatsu S., Kakei S., Difference of information for motor control in input and output signals of the monkey cerebellum, Neuroscience 2009, 2009, Chicago
- ③ 戸松彩花, 寛慎二, 手首運動における小脳

Golgi 細胞の活動と役割, Motor Control 研究会, 2008, 岡崎

- ④ Tomatsu S., Kakei S., Golgi cell activities for execution of wrist movements. , Neuroscience 2008, 2008, 東京
- ⑤ Tomatsu S., Tsunoda Y., Kakei S., Temporal patterns of Golgi cell activities for execution of wrist movements in monkeys., Neuroscience 2008, 2008, Washington

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

戸松 彩花 (TOMATSU SAEKA)

財団法人東京都医学研究機構・東京都神経科学総合研究所・研究員

研究者番号 : 00415530

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし