

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 31 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21500319

研究課題名（和文） 小脳皮質内部モデルにおける情報変換原理の解明

研究課題名（英文） Transformation of inputs in the cerebellar internal model

研究代表者

笥 慎治 (KAKEI SHINJI)

財団法人東京都医学総合研究所・運動・感覚システム研究分野・副参事研究員

研究者番号：40224365

研究成果の概要（和文）：最も有力な小脳の機能仮説によれば、小脳は進行中の運動の結果を予測する順モデルの座とされる。この仮説では大脳皮質から小脳への入力、大脳皮質の活動の忠実なコピー、いわゆる efference copy であることが要請される。そこで我々は、平成 21, 22 年度に手首運動課題を実行している 3 頭のニホンザルで大脳皮質の出力を小脳に中継する苔状線維の活動を記録分析した。その結果、一次運動野、腹側運動前野の出力を小脳に中継する苔状線維の活動は、各大脳皮質活動の正確なコピーであることが証明され、仮説が支持された。そこで 23 年度は、1) 小脳皮質への苔状線維入力の変換様式、2) その変換様式の意義の 2 点について検討するため、小脳皮質の出力を担うプルキンエ細胞および小脳の最終出力を担う小脳核細胞の活動を同じ条件下で記録した。その結果、予想に反して運動の実行時に強い抑制応答を示すプルキンエ細胞が約 7 割を占め、これまで主要とされた興奮性の応答を示すものは 3 割に満たなかった。この結果から、小脳皮質の主な出力経路とされる a) 苔状線維→顆粒細胞→プルキンエ細胞興奮経路よりも、b) 苔状線維→顆粒細胞→バスケット細胞→プルキンエ細胞抑制経路が小脳皮質の主出力を担い、小脳の出力生成が脱抑制によって行われることが初めて示された。更に我々は b) の経路を流れる情報の内容を分析し、それが運動の速度に極めて高い相関を示し、60ms 後の実際の運動の状態を予測している直接的証拠を得ることに成功した。これにより小脳が順モデルの座であることが確実になった。我々はさらに b), a) 2 タイプのプルキンエ細胞と、その入力を受ける小脳核細胞の活動を比較し、2 つの出力が小脳核で合流し、その差分が小脳核の出力を規定していることを示した。我々の一連の研究により、小脳への入力から最終出力に至る情報処理のアルゴリズムが世界で初めて明らかになった。

研究成果の概要（英文）：The cerebro-cerebellum has been considered as one of the essential components for control of voluntary movement. Nevertheless, we know little about how the cerebro-cerebellar communication system contributes to execution of voluntary movement. There is no doubt that Purkinje cell, the sole output neuron from the cerebellar cortex, is one of the most critical components of the system. We examined activities of simple spikes of Purkinje cells for wrist movement in Japanese monkeys. We trained three monkeys to perform a rapid step-tracking task using the right wrist with a manipulandum. This task involves the performance of wrist movements in 8 different directions with the forearm held in different postures (ref. Kakei et al. 1999). We recorded task-related simple spike activities of Purkinje cells in hemispheric part of lobules V and VI. We found that a majority of task-related purkinje cells had significant modulation of simple spike activities around the movement onset regardless of wrist positions, and there are some patterns of these modulations. A great majority of Purkinje cells initiated their task-related modulation with temporal and sharp decrease of simple spike activities just before movement onset for some or all directions of the wrist movement. In some of these Purkinje cells, the temporal decrease of simple spike activities were followed by a short burst. On the other hand, only a minority of Purkinje cells initiated task-related modulation of simple spike activity with its increase around the movement onset. These results suggest that dominant effect of Purkinje cells in the cerebro-cerebellum on neurons in the cerebellar nuclei is facilitation through disinhibition for execution of voluntary movement. Given this perspective, neurons in the cerebellar nuclei can be activated without excitatory inputs from collaterals of mossy fiber afferents, whose

existence has been controversial or minor if any (see Ito 2011 for review). Our findings would provide a new insight about principles of information processing in the cortico-cerebellar communication loop.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経科学一般

キーワード：小脳，プルキンエ細胞，小脳核，脱抑制，状態予測，内部モデル

1. 研究開始当初の背景

小脳は運動制御や様々な高次機能に関する内部モデルの座とされ、小脳皮質における情報変換がその核心部分とされる。小脳皮質神経回路の詳細な設計図は既に1960年代に Ecclesらにより明らかにされており (Eccles, Ito, Szentagothai 1967)、その構造は部位によらず極めて均一であることから共通の変換原理が強く示唆された。実際Marr, Albus, Ito による小脳皮質パーセプトロン仮説は Eccles らの研究成果に触発された研究である。また早くも1968年にはThach (1968) が手首運動課題実行中のサルの小脳からニューロン活動記録に成功し、小脳プルキンエ細胞の活動と運動のパラメータとの関係を分析した。小脳における情報変換様式の解明は時間の問題かと期待されたが、その後の研究は停滞した。その原因は、ニューロン活動がコードしている情報を同定するための座標系分離の不完全さによる。例えば、目標に手を伸ばす感覚運動変換では、網膜から入ってきた目標の像から方向および距離が抽出され、その位置に手を伸ばす筋肉の運動指令が生成される。これは網膜座標系から筋肉座標系への座標変換であり、変換過程の追跡にはニューロン活動が関連する複数の座標系を区別する必要がある。しかし座標系の間には強い相関があり、従来の研究ではその分離が不十分なため、座標系の分析が出来なかった。申請者は運動制御に関わる空間・関節・筋肉の3つの座標系のニューロン活動を分離する独自の実験系を用いてM1とPMvが関わる運動指令生成の座標変換過程を始めて明らかにした (Kakei et al., 1999, 2001, 2003)。本研究

ではその実験系を利用して小脳皮質の苔状線維入力→顆粒細胞→プルキンエ細胞出力の発散—収束型・直列神経回路における情報変換過程を再構築する。

2. 研究の目的

本研究は小脳皮質神経回路における入力から出力に至る間の基本的情報変換原理の解明を目的とする。具体的には、小脳皮質の最も重要な入力である苔状線維入力から顆粒細胞を経てプルキンエ細胞出力に至る、発散—収束型・直列神経回路における情報変換様式を、ニューロン活動の座標系を手掛かりに再構築する。この解析を一次運動野(M1)および腹側運動前野(PMv)から投射を受ける2つの小脳皮質領域で別々に行い、両者に共通する情報変換原理を抽出する。

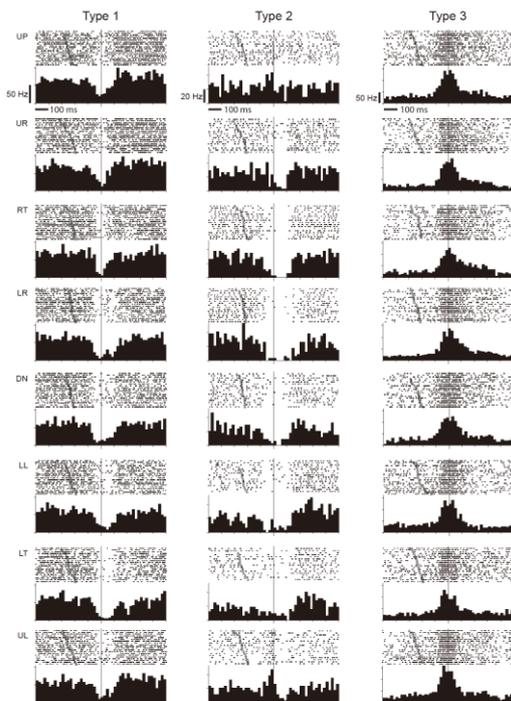
3. 研究の方法

要旨：空間・関節・筋肉の3座標系を分離できる手首運動課題を行うサルの小脳皮質から、入力 of 苔状線維、出力 of プルキンエ細胞、そして中間層の顆粒細胞の活動を記録する。それぞれがコードする運動指令の座標系と運動パラメータを同定し、苔状線維入力からプルキンエ細胞出力への遷移様式を明らかにする。小脳皮質のM1領域とPMv領域での情報変換様式を比較することにより、小脳皮質における共通情報変換様式を明らかにする。
行動課題：本研究では2頭のサルに空間・関節・筋肉の3座標系を分離できる3姿勢—8方向の手首運動課題(Kakei et al., 1999)を習得させ、小脳皮質でニューロン活動記録を行う。この課題でサルは2自由度マニピュラータを手首関節で操作し、連動するCRT

上のカーソルを動かし、カーソルをターゲットに移動して報酬のジュースを得る。ニューロン記録時には同時に手首の位置、角速度及び角加速度も計測し、ニューロン活動とキネマティクスの関連も分析する。この実験系では空間、関節、筋肉の3座標系の分離が可能であり、本実験で判別可能な座標系と運動パラメータの組み合わせは{空間, 関節, 筋肉} × {位置, 速度, 加速度}の9組になる。ニューロン記録: サルの小脳皮質・手首領域で苔状線維・顆粒細胞・プルキンエ細胞の活動を記録する。3つの要素によるシリアルな変換過程を再構築するには3つの要素を同一の"microzone"から記録することが必須である。この要件を満たすために、出力のプルキンエ細胞活動を単一ニューロン記録し、入力苔状線維活動は直下の顆粒細胞層の陰性電場電位(LFP)または単一苔状線維活動として、さらに中間層の顆粒細胞の活動は単一ニューロン記録または平行線維ビームによる分子層の表面陰性-深部陽性のLFPとして加算平均記録する。EMGも同時に記録し、ニューロン活動と筋活動のタイミングおよび相関にも注意する。

4. 研究成果

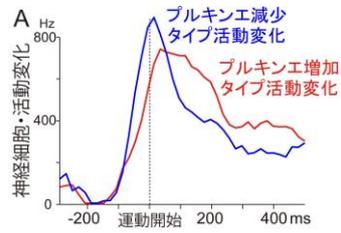
*3タイプの小脳プルキンエ細胞活動の同定
3頭のニホンザルにおいて、手首の速いステップ状追跡運動課題を実行中に小脳皮質のプルキンエ細胞の活動を記録した。それぞれ
図1: 3タイプのプルキンエ細胞活動



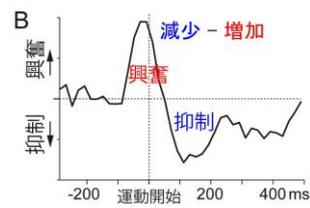
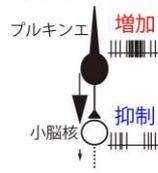
UP: Upward, UR: Upper right, RT: Rightward, LR: Lower right, DN: Downward, LL: Lower Left, LT: Leftward, UL: Upper left

の動物から 66, 78, 31 個の有意な課題関連連活動を示しているプルキンエ細胞活動が記録された。各プルキンエ細胞は1ないし2つの異なる前腕姿勢で手首運動を行い、活動を記録した。課題に関連した活動を示すプルキンエ細胞は全て 30-50Hz 程度の自発活動を示した。プルキンエ細胞の課題関連活動は3つ

I. プルキンエ減少タイプ



II. プルキンエ増加タイプ



のタイプに分類された。Type 1は抑制性のモジュレーションのみを示すタイプ(図1 Type 1)。Type 3は興奮性のモジュレーションのみを示すタイプ(図1 Type 3)そしてType 2はType 1とType 3の混合タイプであった(図1 Type 2)。これら3タイプの割合はType 1が約60%, Type 2とType 3が各20%であり、意外なことに抑制タイプが大多数を占めた。

*運動野, 小脳の運動制御における基本原理の解明-小脳スイッチ機構の解明

既に19世紀末の神経学者達は、その臨床観察から小脳が運動の時間的調節に重要であると看破した。しかしその仕組みは100年以上も未解明であった。今回我々は手首運動における小脳神経細胞活動の分析から、小脳皮質での運動開始信号の生成機構(小脳スイッチ)の概要を掴んだ。そのカギは小脳プルキンエ細胞の2種類の活動パターンの連関にある。プルキンエ細胞に運動の際に活動が減少するタイプ(図1のType 1)(右図I)と、増加するタイプ(図1のType 3)(右図II)の2タイプがあることは以前から知られていたが、その意義は不明であった。プルキンエ細胞は抑制性の細胞であるため、抑制の減少は脱抑制によるターゲットの小脳核神経細胞の興奮(I)を、逆に増加は小脳核神経細胞の抑制(II)を意味する。我々は1個のプルキンエ細胞の活動が多様な状況でどのように変化するかという伝統的な見方を転換し、逆に特定の状況における多数のプルキンエ細胞の活動の総和の変化が、どのよう

な時間的意義を持つかに注目した。その結果、右上図Aに示すように運動開始前後の百数十ミリ秒間だけ減少タイプの活動の総和（青線）が増加タイプの活動の総和（赤線）を上回り、その後は両者の関係が逆転することが明らかになった。これは右上図Bに示すように運動開始の前後の短時間だけ小脳出力が興奮し、直後に遮断される強力なスイッチ機構を意味する。即ち正・負のプルキンエ細胞活動の位相差（図Aの青線が赤線に先行）を利用した微分類似の演算が行われ、鋭いスイッチ信号が生成されると同時に位相の遅れも回復する（図B）。極めて巧みな仕組みで、大脳と小脳の連関の同期をとるのに役立つ機構と推定される。既に3頭のサルで同様の結果を確認し、論文投稿準備中である。

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6件）

- ① Lee J, Kagamihara Y, Tomatsu S, Takei S. The functional role of the cerebellum in visually guided tracking movement. *Cerebellum*. 11:426-433 (2012) (査読有) .
- ② Tsunoda Y, Takei S. Anticipation of future events improves the ability to estimate elapsed time. *Experimental Brain Research*, 214:323-334 (2011) (査読有).
- ③ Uehara S, Nambu I, Tomatsu S, Lee J, Takei S, Naito E. Improving human plateaued motorskill with somatic stimulation. *PLoS One*, 6: e25670 (2011) (査読有).
- ④ 筧 慎治, 李 鍾昊, 鏡原康裕「ニューロリハビリテーションのための新しい定量的運動指令評価システム」*Brain and Nerve*, 62:151-163(2010) (査読無) .
- ⑤ Lee JH, Kagamihara Y, Takei S. Quantitative evaluation of movement disorders in neurological diseases based on EMG signals. *In Recent Advances in Biomedical Engineering*. In-Tech publishing company, Vienna, Austria pp. 39-52 (2009) (査読有) .
- ⑥ 筧 慎治 「Motor System - What's classic and what's new? II. 運動下行路 1. 一次運動野・皮質脊髄路」*Clinical Neuroscience*, Vol. 27 No.7 pp737-741 (2009) (査読無)

〔学会発表〕（計18件）

- ① Takei S. Mechanisms for extraction of f

eatures and for generation of precise timing signals in the cerebellar cortex. ピッツバーグ大学医学部, システム神経科学研究所 (SNI), 認知神経基盤センター (CNBC) Pittsburgh, USA (2011-11-18)

- ② Ishikawa T, Tomatsu S, Tsunoda Y, Lee J, Hoffman DS, Strick PL, Takei S.

“Modulation of simple spike activities of cerebellar Purkinje cells for step-tracking movement of the wrist” Neuroscience 2011(the Society's 41st annual meeting), Washington D. C., USA (2011-11-16)

- ③ Lee J, Kagamihara Y, Min K, Ishikawa T, Takei S. “Contribution of the cerebellum to the two parallel controllers for tracking movement of the wrist”, Neuroscience 2011(the Society's 41st annual meeting), Washington D. C., in America, (2011-11-15)
- ④ Ishikawa T, Tomatsu S, Takei S.

Modulation of simple spike activities of cerebellar Purkinje cells for step-tracking movement of the wrist. 4th International Symposium, Society for Research on the Cerebellum. 於東京大学山上会館(2011-9-18).

- ⑤ Takei S. Functional evaluation of the feedforward and feedback controllers in cerebellar disorders. *4th International Symposium, Society for Research on the Cerebellum*. 於東京大学山上会館(2011-9-18).
- ⑥ Ishikawa T, Tomatsu S, Tsunoda Y, Lee JH, Takei S.

“Simple spike activities of cerebellar Purkinje cells in voluntary wrist movement” Neuro2011, パシフィコ横浜 (2011-9-16)

- ⑦ Lee J, Kodama M, Masakado Y, Takei S. “Evaluation of low-frequency rTMS therapy for post-stroke patients with paretic upper limb based on the two parallel controllers for tracking movement”, Neuro2011(the 34st Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society), パシフィコ横浜, (2011-09-16)
- ⑧ 石川享宏, 戸松彩花, 角田吉昭, 李鍾昊, 筧 慎治. 「手首運動課題中のサル小脳プルキンエ細胞の単純スパイク活動の変化」第5回 Motor Control研究会, 自然科学研究機構 岡崎カンファレンスセンター (2011-6-18)
- ⑨ 筧 慎治 「神経疾患における予測制御中枢とフィードバック制御中枢の病態評価」

電子情報通信学会・身体性情報学研究会
(2011-3-10)

⑩ 上間貴史、三浦美香子、武井正枝、児玉三彦、正門由久、李鍾昊、笥 慎治. 「定量的運動指令解析システムを用いた手首運動の機能評価 ～健常者の利き手-非利き手間における比較～」, 第70回神奈川リハビリテーション研究会, 東海大学医学部 (2011-3-5)

⑪ 笥 慎治 「大脳小脳連関における小脳皮質の非線形的情報変換の機能的意義」 平成22年度生理研研究会「行動制御における脳領域間の機能連関」(2011-1-7)

⑫ Takei S., Lee JH, Kagamihara Y.
“Identification of two parallel controllers for tracking movement of the wrist. *Neuroscience 2010 (the Society's 40th annual meeting)*, San Diego, California, (2010-11-16)

⑬ Lee JH, Kagamihara Y and Takei S.
“Quantitative evaluation of two parallel controllers for tracking movement of the wrist and clinical application”, *Neuro2010*, 神戸コンベンションセンター, (2010-09-02)

⑭ Lee JH, Kagamihara Y and Takei S.
“Identification of feedforward-like and feedback-like controllers for wrist movements in human”, *The 4th International Symposium on Measurement, Analysis and Modeling of Human Functions*, Prague, Czech Republic, (2010-06-14)

⑮ 李 鍾昊, 戸松彩花, 笥 慎治. 「指標追跡運動における2つの並列制御器の分離とその機能の検証」, 第4回 Motor Control研究会, 自然科学研究機構 岡崎コンファレンスセンター (2010-5-28)

⑯ 笥 慎治 「大脳小脳連関における小脳の機能的意義」 第4回生理研Motor Control研究会特別シンポジウム(2010-5-28)

⑰ Takei S., Lee JH, Tomatsu S.
Input-output organization of the cerebellar cortex for wrist motor control. 玉川大学グローバルCOE国際シンポジウム. *New Perspectives on Neural Mechanisms of Cognition and Action.* (2009-11-14)

⑱ Takei S. Pontine neurons provide precise copies of cortical motor commands to the cerebellar internal models. Italy-Japan International Seminar
“Musculo-skeletal system and computational neuroscience for rehabilitation. ミラノ工科大学, ミラノ・イタリア (2009-6-16)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: 筋電図信号に基づいた脳内の並列運動制御機能の同定および評価法

発明者: 笥 慎治, 李鍾昊, 鏡原康裕

権利者: (財) 東京都医学総合研究所

種類: 特許

番号: 12/674,709

出願年月日: 2010年9月15日

国内外の別: 国際出願 米国

[その他]

ホームページ等

www.igakuken.or.jp/motor-control/

6. 研究組織

(1) 研究代表者

笥 慎治 (KAKEI SHINJI)

財団法人東京都医学総合研究所・運動・感覚システム研究分野・副参事研究員

研究者番号: 40224365

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし