

研究課題別評価

1 研究課題名:

大脳 小脳連関における協調的情報処理

2 研究者氏名: 寛 慎治

ポスドク研究員: 角田 吉昭 (研究期間 H.14.4 ~ H.16.12)

3 研究の狙い:

大脳と小脳は脳内で1、2番目のニューロン数を占める最重要部位である。両者は大脳 小脳連関とよばれる強力なループ構造(図1)で結ばれ、運動制御から認知まで含む広範な高次脳機能に関わるとされる。この重要なループの動作原理に関して、従来、大脳の様々な領域からの出力が小脳で収束し、そこで適切な運動指令に変換される「共通運動変換器」とする見方が定説であった。ところが、最新の解剖学的研究により、大脳皮質の異なる部位の出力は小脳で収束せず、並列ループ構造を取ることが明らかになった。従って連合野のループは、運動野のループと独立しており、小脳を「共通運動変換器」とする従来の仮説が成り立たないことは明らかである。各並列ループの小脳側の構造は極めて均一であることから、小脳における情報変換に共通原理が存在することを強く示唆する。本研究の目的は、この共通原理を実験的に検証し、大脳と小脳が連関・協調して機能するための新しい原理を導くことにある。

そのためには、大脳と小脳の間で交換される情報を解読し、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シリアルに分析する、前例のない実験を行う必要がある。我々独自の実験系が、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。この際、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、システム全体の情報処理を分割してシリアルに解析できるユニークな構造を最大限に利用する。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。

4 研究成果:

4.1 同一ループ上のニューロン活動の記録:

小脳における情報変換過程を調べるには、大脳 小脳連関のシリアルな情報の流れを再構築しなければならない。大脳 小脳連関の並列ループ構造を考慮すると、同一ループ上のニューロン活動を記録することが前提になる。特に変換の中核部分を担うと推定される小脳皮質が重要で、橋核で中継された大脳皮質からの入力がプルキンエ細胞の出力に変換される過程では、同一ループ上の入力と出力でなければ「変換」の議論は無意味になる。この技術的問題は、橋核ニューロン活動を、プルキンエ細胞近傍の軸索(苔状線維)から記録することにより克服した。この結果、*in vivo*の高次中枢におけるシリアルな情報処理過程の解析が世界で初めて可能になった。現時点までに、大脳皮質から橋核を経てプルキンエ細胞に至る、大脳 小脳連関ループ全体の約3分の2における情報変換の概要を解析中である。

4.2 ニューロン活動の座標系と座標変換過程の再構築:

大脳皮質ニューロン、小脳皮質入力の苔状線維、同出力のプルキンエ細胞のいずれについても、座標系によるニューロン活動の分類が極めて有効であった。大脳皮質・腹側運動前野(PMV)の二

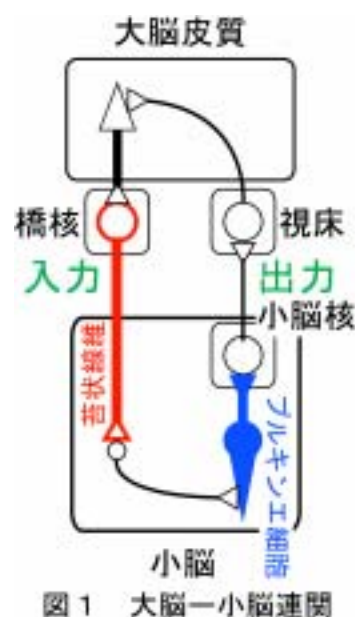


図1 大脳-小脳連関

ニューロンは空間座標系による運動の方向をコードしており、この空間座標系の情報は橋核で中継されても基本的に保存され(図2左上)、小脳皮質IV,V,VI小葉の外側部に入力する(図2右)。これに対して、一次運動野(M1)のニューロンは、空間座標系、筋肉座標系、そして中間座標系の多様な活動パターンを示すが、そのうち筋肉座標系の情報が橋核を介して小脳皮質に入力し(図2左下)、IV,V,VI小葉の内側に投射する(図2右)。従って、小脳皮質ではPMvからの入力とM1からの入力が異なる領域に投射し、入力に関するモジュール構造が保たれていることが、機能的に実証された。次に、各領域においてこの入力情報がどのように変換されるかが問題となる。

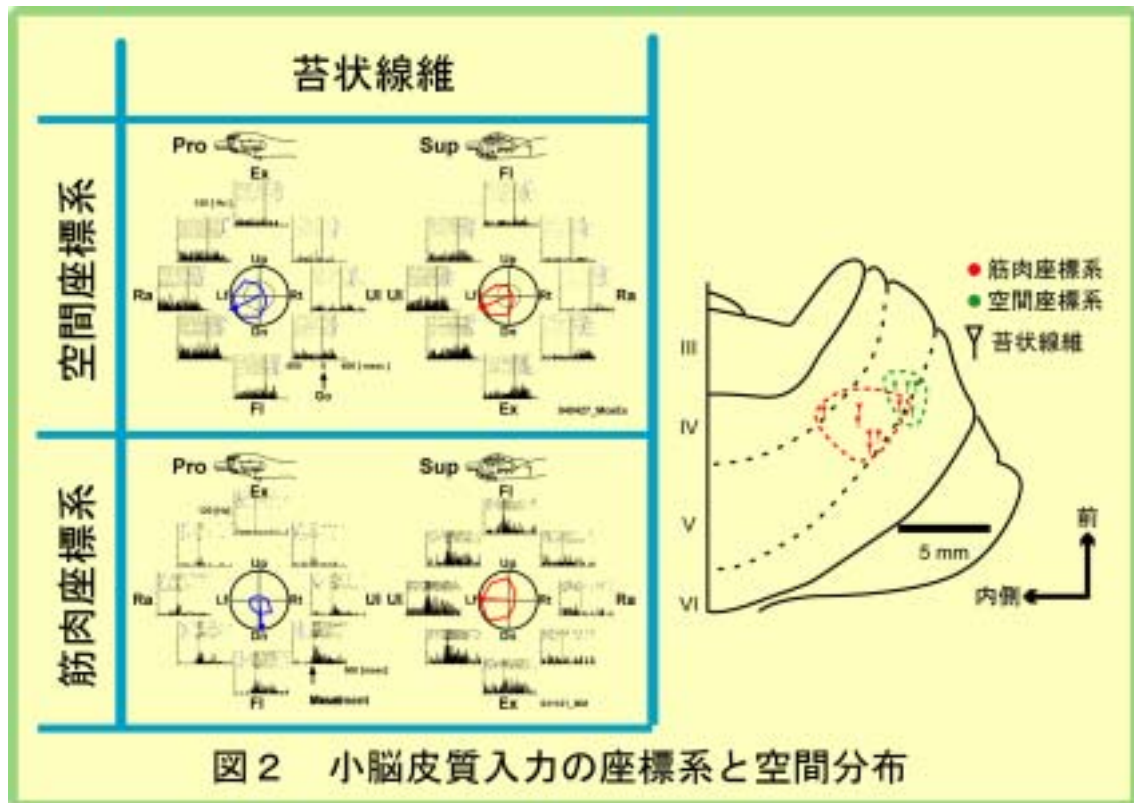


図2 小脳皮質入力の座標系と空間分布

そこで図2右に示した2つの領域でプルキンエ細胞活動の座標系を同様にして解析したところ苔状線維と同様に空間座標系と筋肉座標系の2タイプの活動が見られた(図3左)。しかしその空間分布(図3右)は、苔状線維(図2右)のように分離する傾向を示さず、2つのタイプのプルキンエ細胞が同じ領域に混在していた。苔状線維とプルキンエ細胞の位置精度は同じであるので、この違いは実験誤差では説明が付かない。また、小脳皮質の構造から考えて、2つの領域への苔状線維入力が皮質内で交換された可能性は低い。従って、各領域で2つの座標系のプルキンエ細胞が混在していることは座標変換の中間段階を見ている可能性が高いと考えられる。

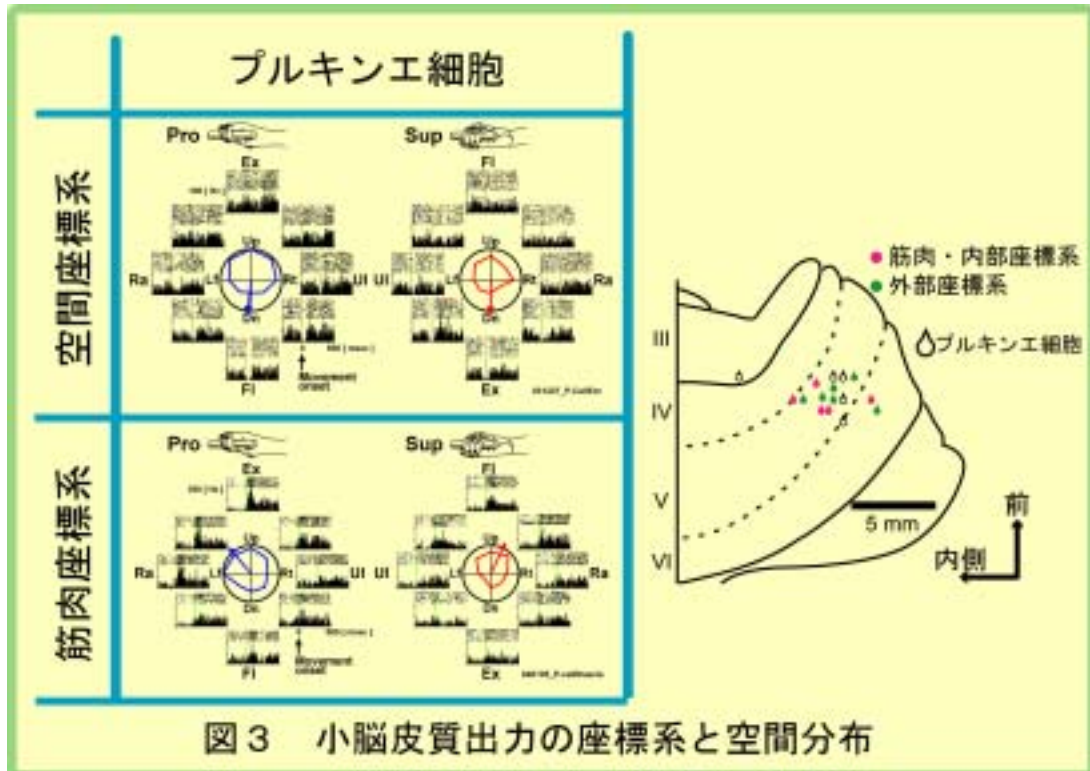


図3 小脳皮質出力の座標系と空間分布

以上のニューロン活動の分析結果をふまえた、大脳皮質からプルキンエ細胞までの座標変換をまとめたものが図4である。

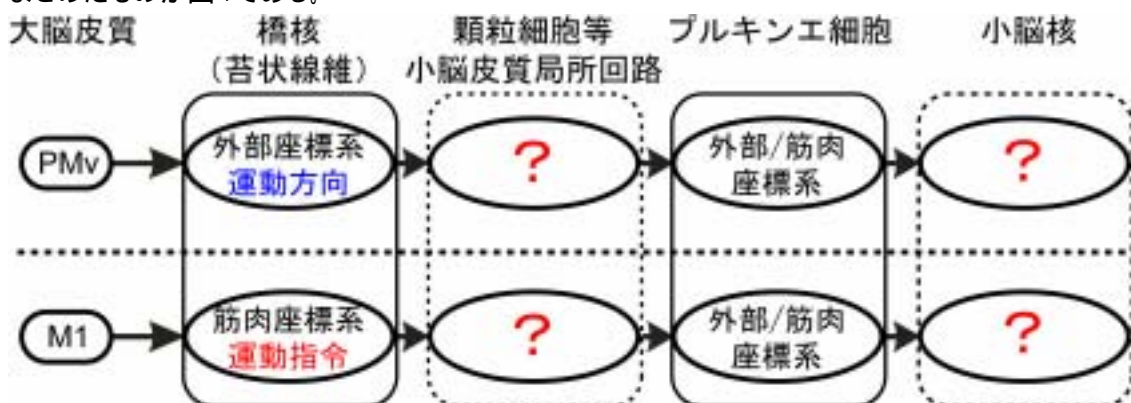


図4 大脳小脳連関における座標変換のまとめ

この図からは、入力(苔状線維)の単純さに比べて、プルキンエ細胞の情報表現は複雑であり、おそらく座標変換が終了しておらず、次の層である小脳核ニューロンの座標系を調べる必要があることが読み取れる。もし PMv システムが逆モデル的な演算をしているとすれば、小脳核の段階では筋肉座標系あるいは関節座標系等の内部座標系ニューロン活動の増加が予測される。それに対して、もし M1 システムが順モデル的な演算をしているとすれば、小脳核では空間座標系のニューロン活動の増加が予測される。今後は、PMv, M1 2つのシステムの両方について、小脳核のみならず大脳-小脳連関のループ全体の座標系を網羅的に調べ、全ループにおける共通情報処理アルゴリズムの抽出を目指す。

5 自己評価:

脳内におけるシリアルな情報の流れを追跡・分析する実験系を世界で初めて確立できたことが現時点での一番の成果である。しかし、これは研究全体から見ると手段であって目的ではない。し

かも、その確立に悪戦苦闘し予想外の時間を要したため、最も重要な結果に関しては未だ論文発表にこぎ着けられず、残念である。大脳 小脳連関の基本アルゴリズムを抽出するという当初の目標に対する達成度は50%程度と自己評価している。しかし、目標への道筋は付けたという確かな手応えは感じている。また、優秀なポスドクを安定して契約可能なポスドク研究員制度の有用性は特筆に値する。科研費を含めて一般的に、他の研究費では金額的にも制度的にもポスドクの確保は不可能である。しかし何よりも、自分の欠点を補い、困難に共に悩み、成功に共に感謝する共同研究者は文字通り”priceless”であった。

6 研究総括の見解:

大脳と小脳の役割はいまだに不明な点が多い。本研究は、大脳と小脳の神経回路結合に関して動物を使った電気生理学的実験によるハードウェア的研究である。そのユニークな研究を可能にしているのは、本研究代表者が構築した空間座標をコードする神経と筋肉座標をコードする神経細胞である。信号が大脳皮質から苔状繊維、プルキンエ細胞に伝播する時、苔状繊維で二種類の細胞は空間的に分離しているのに、次の苔状繊維では空間的に混合されていることを発見した。今後、一つのループ内で変換が起きているのか、複数のループ間で混合が起きているのか、大脳 小脳の情報伝達という重要な研究課題を解明するための実験体制を確立したものと高く評価できる。

7 主な論文等:

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] 飯島敏夫、筧 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] 筧 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

他に論文2、口頭発表7