

# 上肢運動制御に対する大脳—小脳間神経結合の役割

佐野 暢 哉<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>新潟大学大学院医歯学総合研究科 先端分子病態学分野

<sup>2</sup>東京都医学総合研究所（連携大学院）脳機能再建プロジェクト

## Role of Cerebello-cerebral Connections in Forelimb Control

Nobuya SANO<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

<sup>2</sup>*Neural Prosthetics Project, Department of Dementia and Higher Brain Function,  
Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science*

### 要 旨

目の前の物体に手を伸ばすといった単純と思われる動作であっても、指から肩、体幹などの複数の筋群が適切なタイミングで収縮・弛緩することではじめて滑らかな身体運動が実現できる。このような滑らかな上肢運動の実現には、小脳と大脳皮質一次運動野との間の神経ネットワークが関わることを示されてきた。神経トレーサーを用いた実験では、小脳と一次運動野は閉ループを形成しており、小脳皮質は小脳歯状核、視床の腹外側部を介して、一次運動野に投射があり、一次運動野からの出力は橋核を介して小脳皮質へ投射することが示されてきた。小脳歯状核から一次運動野への神経ネットワークの機能特性は著者の研究により調べられ、小脳歯状核は広い範囲の一次運動野の浅層から深層に分布するニューロンに投射し、約半数の一次運動野のニューロンに対して、興奮性あるいは抑制性に投射をしていることが示された。この小脳歯状核から視床を介した一次運動野への興奮性と抑制性の投射は、一次運動野の活動を微調整して、滑らかな身体運動の実現に関与する可能性が示された。一方で、一次運動野から小脳への投射の運動制御に対する役割については未解明な点が多く、今後の重要な研究課題として残されている。本総説では、小脳と一次運動野間の神経ネットワークの身体運動への役割を神経経路と神経結合様式の観点から整理し、今後解決すべき問題について議論する。

キーワード：小脳、歯状核、一次運動野、運動失調

### はじめに

目の前の物体に手を伸ばすという到達運動を行う際、腕の筋群は効率的かつ協調的に働くことで、手の軌道は目標に向かって最短の直線を描く。

しかし、脳血管障害などにより小脳が機能不全に陥ると、上肢の滑らかな到達運動が障害され、身体の動きがぎこちなくなる<sup>1)</sup>。主要な小脳性運動障害は、到達運動の大きさが調節できずに手が目標に届かなかったり行き過ぎたりする推尺異常、

**Reprint requests to:** Nobuya SANO  
Neural Prosthetics Project,  
Department of Dementia and Higher Brain Function,  
Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science,  
2-1-6 Kamikitazawa, Setagaya-ku,  
Tokyo 156-8506, Japan.

別刷請求先：〒156-8506 東京都世田谷区上北沢2-1-6  
公益財団法人東京都医学総合研究所  
脳機能再建プロジェクト

佐野 暢 哉

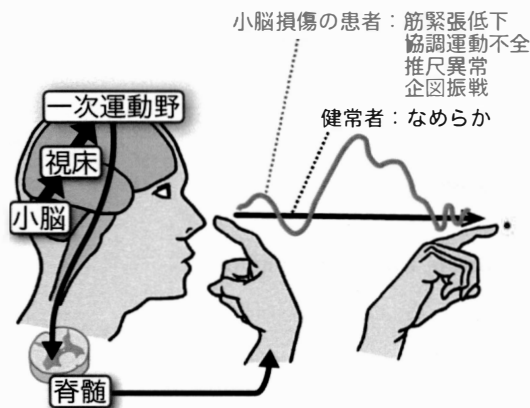


図1 小脳による滑らかな身体運動の制御

ヒトにおいて、自分の鼻先を指差した状態から目の前の一点を指し示すように指示すると、滑らかに無駄のない運動を行い指先の軌道は直線を描く。しかしながら小脳が機能不全になると、筋緊張低下、協調運動不全、推尺異常、企図振戦が生じ、指先の軌道は大きく振れてしまう。小脳は視床を介して一次運動野に投射し、一次運動野は脊髄を介して筋活動を生成することで身体運動を制御すると考えられている。

主動筋と拮抗筋間の協調が乱れ円滑な動作遂行が不可能になる協調運動不全、到達運動時に律動的な異常運動が生じる企図振戦が知られている<sup>2)~6)</sup>。これらの運動障害がヒトの小脳損傷後に起こるという事実は、小脳が滑らかな身体運動の実現に寄与することを示唆している。しかしながら、ヒトでの研究は磁気共鳴画像法による損傷領域と運動障害の症状およびその程度<sup>7)~10)</sup>の関係を議論するに留まり、小脳とそれに支配される神経ネットワークの観点から神経メカニズムを議論するには至らなかった(図1)。

小脳による身体運動制御の神経メカニズムは、ヒトと近縁で、解剖学的・生理学的特徴がヒトと類似しているマカクサルを用いた研究の進展により明らかにされたことが多い。小脳から大脳皮質一次運動野を介した運動の出力、すなわち小脳から筋肉へとたどり着くまでにどこの神経核を経由しているかを、マカクサルを対象に神経標識法を用いてニューロンの投射先を可視化する神経解剖学実験により明らかにする試みがなされてきた。

また、小脳と一次運動野をつなぐ神経ネットワークが滑らかな身体運動を実現するメカニズムを調べるためには、神経解剖学実験から明らかになったこの神経ネットワーク内の脳領域間で、どのように情報が伝えられているのかを明らかにしていく必要がある。そこで、このネットワークがどの程度の時間経過で情報を伝え、投射先を興奮あるいは抑制するのかといった投射結合様式が、ニューロンの電気的な活動を捉える電気生理学実験から調べられてきた。

本稿では、小脳と一次運動野をつなぐ神経ネットワークが滑らかな身体運動を実現するメカニズムの解明に向けて、これまで明らかにされた解剖学的知見と、著者らが明らかにした生理学的知見を総説する。さらに、小脳と一次運動野の機能連関による身体運動制御メカニズムの理解と小脳損傷による運動障害の理解を深めるために、今後の残された研究課題について議論する。

### 小脳と一次運動野の間に閉ループの神経ネットワークが存在する

小脳と一次運動野をつなぐ神経ネットワークの存在は、神経標識法を用いた神経解剖学実験により明らかにされてきた。動物の脳内に神経標識物質(神経トレーサー)を局所注入すると、神経トレーサーはニューロンに取り込まれ、軸索輸送によって順行性あるいは逆行性に伝搬していく。この神経トレーサーを取り込んだニューロンを、組織染色法を用いて標識することで視覚的に神経連絡を明らかにできる。このような神経解剖学実験により、小脳と一次運動野をつなぐ神経ネットワークが調べられてきた。

#### 1. 小脳から一次運動野への神経ネットワーク

小脳の出力核である小脳核からの投射先は、順行性神経トレーサーである放射性アミノ酸( $H^3$ -proline)を小脳核に注入し、放射性アミノ酸に標識された軸索末端をオートラジオグラフィによって検出・撮影することにより調べられた<sup>11)</sup>。その結果、小脳核ニューロンの軸索末端が、視床

の外側腹側部（外側腹側核，後外側腹側核），外側中心核，前腹側核にて標識されることが見出された。これにより，小脳歯状核を含む小脳核は視床の外側腹側部の核，外側中心核，前腹側核への投射があることが示された。

また，視床から大脳皮質一次運動野への投射は，逆行性神経トレーサーである Horseradish peroxidase (HRP) を一次運動野の上肢および下肢領域に注入し，その投射元を標識する実験により調べられた<sup>12)</sup>。その結果，一次運動野へ投射するニューロンの細胞体が，視床内の腹外側部（外側腹側核，後外側腹側核），外側中心核，正中中心核，背内側核にて標識された。これにより，視床のこれらの核から，一次運動野の上肢および下肢領域に投射していることが示された。

これら二つの実験で，小脳歯状核ニューロンが視床腹外側部と外側中心核に投射すること，一次運動野へ投射する視床のニューロンは腹外側部と外側中心核にあることがそれぞれ明らかになった。小脳歯状核ニューロンの投射先と一次運動野へ投射する視床ニューロンの場所が腹外側部と外側中心核で重複している事実から，視床の腹外側部と外側中心核が小脳から一次運動野をつなぐハブとなり，小脳から視床へ，視床から一次運動野をつなぐ二つシナプスを介したネットワークを形成している可能性が示唆された。

一方で，上述の単シナプス性神経トレーサーを用いた神経解剖学実験は，シナプスを介したニューロンの投射先を直接的に同定していないため，実際に小脳が視床を介して一次運動野へと二つのシナプスを介してつながっているかどうかについては証明できていなかった。そこで，複数のシナプスを介した神経連絡を同定するために，シナプスを越えて伝播する神経トレーサー（越シナプス神経トレーサー）を用いた実験が行われてきた。越シナプス性神経トレーサーは，ニューロンに取り込まれてから日を追うごとにシナプスを越えて，シナプスでつながっているニューロンへと，順行性あるいは逆行性に伝播していく。注入からの日数に依存して，越えるシナプスの数が増え，一次的のみならず，二次以上の特定の個数のシナ

プスを介した投射先を同定することが可能となる。単純ヘルペス I 型ウイルスは，越シナプス性の代表的な神経トレーサーであり，二種類の株を使い分けることで，順行性（H129 株）に伝播させることも，逆行性（McIntyre-B 株）に伝播させることも可能である。

Hoover らは逆行性に越シナプス性に伝播する単純ヘルペス I 型ウイルス（McIntyre-B 株）を一次運動野の顔，上肢，下肢の領域に注入し，小脳から一次運動野への神経ネットワークを調べた<sup>13)</sup>。実験の結果，一次運動野から一つのシナプスを介して視床のニューロンが，また一次運動野から二つのシナプスを介して小脳歯状核のニューロンが標識された。標識された視床のニューロンは様々な核に確認されたが，主に後外側腹側核に存在していた。さらに標識された小脳核ニューロンのうち，大多数（75～90%）が小脳歯状核（小脳外側部の核）からの投射であった（図 2）。特に小脳歯状核の中でも背側部からの投射が主であり，前方部が下肢，中間部が上肢，後方部が顔の領域の一次運動野へ投射するといった体部位再現が存在することも明らかとなった<sup>14) 15)</sup>。

以上より，小脳から一次運動野へとつながる神経ネットワークが存在し，小脳歯状核の背側中間部から，視床の後外側腹側核を介して一次運動野の顔，上肢，下肢の領域へ投射することが明らかになった。これにより，小脳の神経活動が一次運動野の神経活動に影響を及ぼすことができる神経ネットワークが存在し，小脳が顔を含めた四肢の身体運動の制御している可能性が示唆された（図 2）。

## 2. 一次運動野から小脳への神経ネットワーク

小脳と一次運動野をつなぐ神経ネットワークは，小脳から一次運動野への向きのみならず，一次運動野から小脳への神経ネットワークも存在し，小脳と一次運動野との神経ネットワークは閉ループを形成することが Kelly らの研究により示された<sup>16)</sup>。彼らは，順行性に越シナプス性に伝播する単純ヘルペス I 型ウイルス（H129 株）を一次運動野に注入し，一次運動野ニューロンの多シナプス性の投射先を調査した。その結果，一次

運動野ニューロンは橋核へ投射し、その一次運動野ニューロンから投射を受ける橋核のニューロンは小脳皮質外側部の顆粒細胞に投射していることが見出された。このことから、一次運動野から小脳への神経ネットワークは、一次運動野が橋核を介して2シナプス性に小脳皮質へ投射していることが明らかにされた(図2)。

小脳皮質から一次運動野までの神経ネットワークについて、逆行性に越シナプス性に伝播する狂犬病ウイルスを、一次運動野に注入し、その投射元を調べる実験を行うと、三次で小脳皮質外側部のプルキンエ細胞が標識された<sup>16)</sup>。このことから、小脳皮質外側部のプルキンエ細胞は、小脳外側核である歯状核、視床を介して、一次運動野へ投射していることが明らかになった(図2)。

以上の実験で標識された小脳皮質外側部、すなわち一次運動野から投射を受ける顆粒細胞の領域

と一次運動野へ投射するプルキンエ細胞の領域はオーバーラップしていた<sup>16)</sup>。そのため、一次運動野から橋核を介して、小脳皮質外側部の顆粒細胞、プルキンエ細胞を経て、小脳歯状核へ至り、さらに視床の後外側腹側核を介して一次運動野へと戻る閉ループが構成されていることが示唆された(図2)。

### 小脳歯状核は一次運動野ニューロンの活動を短潜時で興奮あるいは抑制する

神経トレーサーを用いた神経解剖学実験から小脳と一次運動野をつなぐ神経ネットワークの存在が明らかにされたが、このネットワークの生理学的特性、すなわち小脳と一次運動をつなぐネットワーク間で神経活動が伝えられる潜時や、ニューロン間の神経結合が興奮性であるのか抑制性であるのかといった神経結合様式は不明なままであった。そこで実際の神経活動を捉える電気生理学実験により、この神経ネットワークの持つ神経結合様式の解明が試みられた。特に、小脳による運動制御において重要な役割を果たすと考えられる、小脳から一次運動野への投射における神経結合様式の研究が進んできた。

### 1. 電気刺激法の導入による小脳から一次運動野への情報伝達の潜時

複数のシナプスを介してつながっている領域間の神経結合を明らかにするために電気刺激法が用いられてきた。この方法では、脳内に刺激電極を刺入し微小電気刺激を行うことで、刺激場所周辺のニューロンを強制的に発火させ、刺激領域の投射先に生じる神経活動の変化を記録する。記録された神経活動の低周波成分は局所フィールド電位(LFP)と呼ばれ、記録場所近傍における細胞集団全体の活動を反映しているとされている。電気刺激後にその投射先でLFPの変化が誘発されることは、記録場所近傍に刺激領域からの投射があり、実際に神経活動に影響することを示す。この誘発LFPの潜時を調べることで、刺激場所から記録場所へ電氣的神経活動が伝えられる時間を明

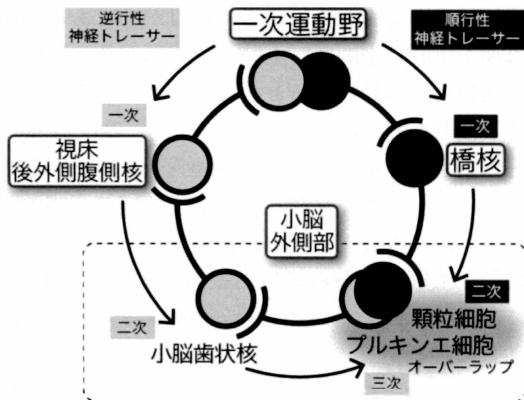


図2 小脳と一次運動野をつなぐ閉ループ構造

逆行性越シナプス性の神経トレーサーを一次運動野へ注入し、その投射元を調べた研究では、一次で視床の後外側腹側核、二次で小脳歯状核、三次で小脳外側部の小脳皮質プルキンエ細胞の細胞体が標識された<sup>13)</sup>(灰色)。また順性越シナプス性の神経トレーサーを一次運動野へ注入し、その投射先を調べた研究からは、一次で橋核、二次で小脳外側部の顆粒細胞の細胞体が標識された<sup>16)</sup>(黒色)。以上の二つの実験で標識されたプルキンエ細胞と顆粒細胞が存在する小脳皮質の領域はオーバーラップすることから、一次運動野から橋核を介して、小脳皮質外側部を経て、小脳歯状核へ至り、さらに視床の後外側腹側核を介して一次運動野へと戻る閉ループが構成されていることが示唆されている<sup>16)</sup>。

らかにできる。

Sasaki らは麻酔下のサルの小脳歯状核および視床の外側腹側部を微小電気刺激し、一次運動野において LFP を記録した<sup>17)</sup>。その結果、小脳歯状核および視床の外側腹側部どちらの刺激においても、一次運動野の広い領域において LFP の変化が誘発された。また、小脳および視床それぞれの刺激で誘発された LFP の変化は、小脳歯状核の刺激で約 3 ミリ秒、視床の刺激ではより短く約 2 ミリ秒という潜時で起こった。一般的に、神経繊維の興奮伝導とシナプス伝達はいずれも約 1 ミリ秒かかることとされているため、約 3 ミリ秒という結果は二つのシナプス、約 2 ミリ秒という結果は一つのシナプスを介した応答であると考えられる。そのため、神経解剖学実験の結果を踏まえると、小脳歯状核への電気刺激による一次運動野での誘発 LFP は、小脳歯状核から視床の外側腹側部を介して一次運動野全体に至る投射により、短潜時で神経活動が生成されたことを示唆している。

## 2. 小脳から一次運動野へ興奮性と抑制性投射様式

細胞集団の総体的な活動を捉える LFP の解析では、どのようにニューロンの発火を制御しているか、すなわち興奮性あるいは抑制性どちらの神経結合様式をとっているかは不明のままである。そこで投射先の単一ニューロンの発火（スパイク）を記録することで、投射元への電気刺激による投射先の単一ニューロン活動への影響を調べる実験が行われてきた。刺激後に記録ニューロンの発火頻度の変化が誘発されることは、そのニューロンが刺激領域からの投射を受けていることを示している。またこのニューロンの発火頻度が刺激に応じて増加するのか（興奮性応答）あるいは減少するのか（抑制性応答）を調べることで、刺激領域からの投射が興奮性なのかあるいは抑制性なのか、その神経結合様式を明らかにできる。

Holdefer らは上肢運動を遂行中のサルの一次運動野の単一ニューロン活動を記録し、小脳歯状核の電気刺激に対する一次運動野の単一ニューロンの応答を調べた<sup>18)</sup>。その結果、記録した一次運動野ニューロンのうち 25% が、電気刺激後約

3 ミリ秒で興奮性の応答を示した。神経解剖学実験の先行研究を踏まえると、小脳は視床を介して一次運動野ニューロンを、約 3 ミリ秒程度の短潜時で発火させることが可能であることが示された。この Holdefer らの実験においては 100  $\mu$ A 以下という非常に微弱な刺激強度を用いていた。そのため刺激範囲は電極近傍の局所に限定され、小脳歯状核から起始する神経ネットワークの投射を、全体ではなく部分的に検討したものであると考えられた。

そこで著者らは、より強い刺激強度を用いて小脳歯状核全体を十分に発火させる実験を行い、一次運動野に対する小脳入力の影響を総体的に明らかにすることを試みた。具体的には、サルの小脳歯状核へ一対の刺激電極を埋め込み、慢性実験を可能とし、安静覚醒時において双極の単発刺激を刺激強度 0.1~1.0 mA で行った（図 3 A）。その結果、記録された一次運動野ニューロンのうち 52% が小脳歯状核への電気刺激に応答し、一次運動野の約半数のニューロンが小脳からの入力を受けることが示唆された。この著者らの結果は、Holdefer ら<sup>18)</sup>の結果の約 2 倍の一次運動野ニューロンで刺激応答が確認されたことを踏まえると、小脳歯状核から起始する神経ネットワークの投射を包括的に検討できたと考えられる。また、電気刺激に対するスパイク活動の応答の潜時は約 4 ミリ秒で興奮性の応答を示した。この短潜時での興奮性応答が確認されたことは、Holdefer らの先行研究と同様に、小脳が視床を介して一次運動野ニューロンを、短潜時で発火させることが可能であることを示唆している（図 3 B）。

また、刺激に応答したニューロンのうち 36% は、約 7 ミリ秒の潜時で抑制性の応答を示した。この抑制性の応答は、潜時を考慮すると三つ以上のシナプスを介した投射を反映していると考えられる。この抑制は、視床内あるいは皮質内の抑制性介在ニューロンを経由した抑制を反映している可能性が考えられる<sup>19)</sup>（図 3 C）。小脳からの投射が運動野を抑制可能であるという結果は、Nashef らによる小脳-一次運動野ネットワークを電気刺激した研究でも同様に、一次運動野にお

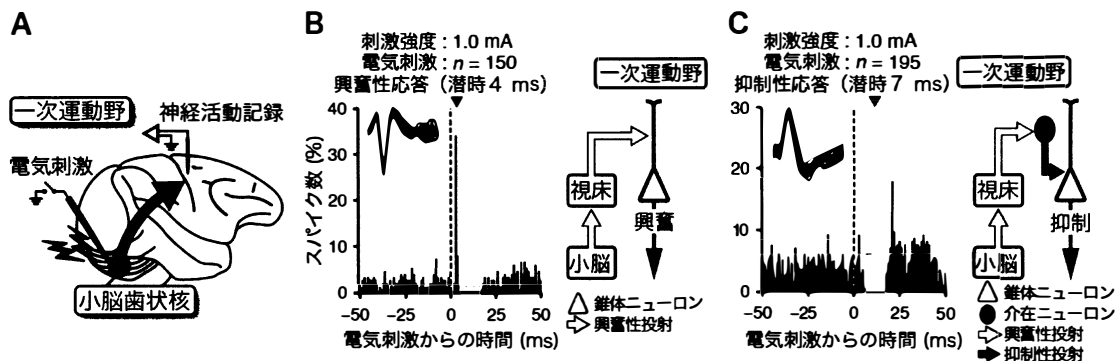


図3 小脳歯状核への電気刺激に対する一次運動野ニューロンの興奮性応答と抑制性応答

(A) 小脳歯状核への電気刺激に対する、一次運動野ニューロンの応答を記録した。(B) 小脳歯状核への電気刺激に対する一次運動野ニューロン興奮性応答と投射様式。4ミリ秒での興奮性応答が確認され、小脳から2つのシナプスを介して興奮性の投射を受ける。(C) 小脳歯状核への電気刺激に対する一次運動野ニューロン抑制性応答と投射様式。7ミリ秒の潜時で抑制性の応答が確認され、小脳歯状核は大脳皮質内の抑制性介在ニューロンを介して、一次運動野の活動を抑制する。

いて抑制性応答が確認されたことにより示されている<sup>20)</sup>。

以上の結果より、小脳は一次運動野ニューロンを興奮させることも抑制させることも可能であるという投射特性が明らかになった。

### 3. 小脳から一次運動野への入力運動野の浅層に inputs する

大脳皮質一次運動野は均一ではなく5層からなる層構造で構成されている。小脳歯状核からの一次運動野への入力、一次運動野のどの層に input されているかを調査するために、Sasakiらは一次運動野の表層から深層にかけて500  $\mu\text{m}$  おきに誘発LFPの変化を調べた。その結果、小脳歯状核への電気刺激後およそ3ミリ秒で、浅層(脳表面から1,500  $\mu\text{m}$  付近まで)において陰性波、深層(1,500  $\mu\text{m}$  付近から3,000  $\mu\text{m}$  付近まで)において陽性波が記録された。この陰性波は興奮性シナプスにおける膜電流の流入(sink)と考えられており、小脳歯状核から一次運動野への入力是一次運動野の浅層に至るということが示された<sup>17)</sup>。

しかしながら、上述の誘発LFPの研究から示された小脳歯状核から一次運動野の浅層への入力<sup>17)</sup>、ニューロンレベルでも同様に確認されるかは未知であった。そこで、著者らは、近年開発

された150  $\mu\text{m}$  間隔に24個の記録点をもつ多点リニア電極を用いて、一次運動野の浅層から深層にかけて多数のニューロン活動を記録し、小脳からの入力の有無を調査した。その結果、小脳歯状核への電気刺激に応答を示すニューロンは、一次運動野の浅層にも深層にも存在していた。小脳歯状核の電気刺激の誘発LFPを調べた先行研究<sup>17)</sup>から、小脳からの投射は一次運動野の浅層に至ることが考えられるが、著者らの研究結果から、一次運動野の深い層に細胞体があるニューロンの先端樹状突起が浅い層にまであり、そこに小脳歯状核から入力が入射していることが考えられた(図4)。一般に脳皮質では、浅層のニューロンは皮質内に投射し、深層のニューロンは視床、線条体、橋核、赤核、脊髄などの皮質下構造へ投射する<sup>19) 21) - 28)</sup>。著者らの研究結果では、深層ニューロンにおいても小脳歯状核刺激に反応して活動を変化させたことから、小脳歯状核からの入力を受ける一次運動野ニューロンが、脊髄へ投射し、筋肉を制御する可能性や、橋核へ投射し閉ループの神経ネットワークが働いている可能性が考えられる。

以上の知見をまとめると、小脳歯状核から起始する一次運動野への投射は、視床の後外側腹側核を介して広い範囲の一次運動野の浅層から深層に

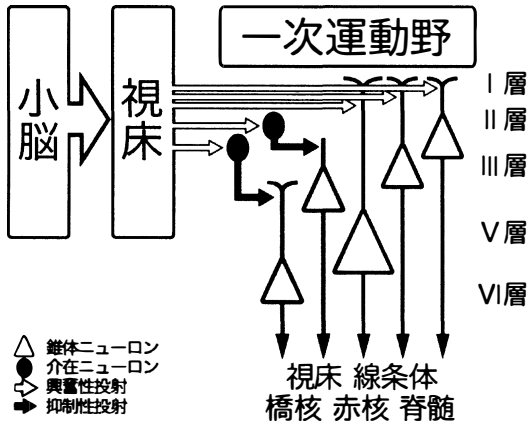


図4 視床を介した小脳歯状核から一次運動野ニューロンへの広域層への投射

小脳歯状核は一次運動野の広い範囲に、その浅層へと投射する。小脳歯状核は過半数の一次運動野ニューロンに投射し、一次運動野に対して二つのシナプスを介して興奮性にも、あるいは皮質内の抑制性介在ニューロンを含めた三つのシナプスを経由して抑制性にも働く。投射を受けたそれら一次運動野ニューロンの投射先として、視床、線条体、橋核、赤核、脊髄などが考えられる。

分布するニューロンの約半数に興奮性あるいは抑制性の投射があり、この小脳歯状核由来の一次運動野に対する興奮性・抑制性入力是一次運動野ニューロンの活動を増減させることで、滑らかな身体運動の制御に関与しているのではないかと考えられた（図4）。

### 今後の展望

神経トレーサーを用いた神経解剖学実験により、小脳と一次運動野とは閉ループを構成していることと、そのループ内の中継核が明らかにされた。また、神経活動を捉えた電気生理学実験からは、小脳歯状核から一次運動野への神経ネットワークにおける神経結合様式が明らかにされ、小脳歯状核は一次運動野ニューロン活動を興奮・抑制できることが明らかになった。このように小脳と一次運動野をつなぐ神経経路とその機能は明らかになりつつあるが、いまだに小脳と一次運動野との間の神経ネットワークが、運動障害の原因とな

る決定的な証拠が得られていない。著者は小脳と一次運動野の機能連関による身体運動制御のメカニズム及び小脳性運動障害のメカニズムを解明するためには、下記に挙げる三つの課題が残されていると考えている。

- 1) 小脳歯状核から一次運動野を介して筋活動を生成する神経経路。
- 2) 一次運動野から小脳歯状核への神経ネットワークにおける神経結合様式。
- 3) 運動時における小脳－一次運動野間の双方向性ネットワークのダイナミクス。

以下では、これらの三点について今後の展望を述べる。

### 1. 小脳歯状核から一次運動野を介して筋活動を生成する神経経路

小脳の機能不全により筋緊張低下、推尺異常、協調運動不全、企図振戦といった運動障害が生じる。このことから、小脳が筋肉の活動を生成するための神経ネットワークが存在しうることが考えられる。これまで小脳性運動障害には、小脳歯状核から視床の後外側腹側核を介して一次運動野へとつながる神経ネットワークが重要であると考えられてきた。この考えは、一次運動野の第V層の錐体ニューロンが、脊髄運動ニューロンを介して筋肉に至り筋活動を生成することから、小脳歯状核から視床の後外側腹側核、一次運動野、脊髄を経て筋肉へと至る神経ネットワークの存在が想定されてきたためである。しかしながら、この小脳－一次運動野－筋肉をつなぐネットワークが存在し、小脳が筋活動を制御することができる神経経路の存在は未だ示されていない（図5）。その小脳－一次運動野－筋肉をつなぐ神経ネットワークの存在を確かめる方法は、解剖学的方法と生理学的方法があると考えられる。

解剖学的手法では、狂犬病ウイルスなどの逆行性越シナプス神経トレーサーを筋肉に注入し、筋肉を支配している神経経路を逆行性に標識し、標識された細胞体が小脳にあるかを調査する実験が考えられる。これまで、一次運動野へ多シナプス性に入力している脳領域を検討する目的で、逆行

性越シナプス神経トレーサーを一次運動野に注入する実験が行われ、小脳歯状核からは2つのシナプス、小脳皮質からは3つのシナプスを介して一次運動野に投射があることが示されている<sup>16)</sup>。また、筋肉に逆行性越シナプス神経トレーサーを注入する実験が行われ、一次運動野V層の錐体細胞が筋肉に2つのシナプスを介して投射していることが示されている<sup>29)</sup>。これらの事実から、筋肉への小脳からの投射は一次運動野を介していると予想される。また、小脳歯状核は脊髄運動ニューロンに投射する赤核にも投射しており<sup>26) 30) - 33)</sup>、赤核脊髄路を介した筋肉への小脳から投射の支配の可能性もありうる。

電気生理学的手法では、行動下のマカサルからニューロン活動と筋活動を同時記録し、そのニューロンの活動電位をトリガーにした筋活動の平均加算解析 (Spike Triggered Averaging: STA) が有望な解析である。Fetzらは、一次運動野ニューロンの活動をトリガーにした筋活動にSTA解析を行うと、一次運動野ニューロンの活動電位発生後に複数の筋肉で促通効果が見られることを見出した。その筋肉に促通効果を持つ一次運動野ニューロンは、筋肉を支配している脊髄運動ニューロンに直接結合している錐体ニューロン、すなわちCorticoMotoneuronal Cell (CM細胞)であることを意味している<sup>34) 35)</sup>。この方法を用いることにより、記録されたニューロンが筋肉を支配しているかを明らかにできる。しかし、この方法は脊髄運動ニューロンまでのシナプス結合の数が少ない際に有効な解析法であり、多シナプスの神経結合には不向きな解析方法である。そこで、この運動ニューロン活動と筋活動によるSTA法と小脳歯状核への電気刺激法を組み合わせることで、小脳歯状核から投射を受ける一次運動野のCM細胞を同定できるのではないかと期待している。

## 2. 一次運動野から小脳歯状核への神経ネットワークにおける神経結合様式

神経解剖学実験から、小脳と一次運動野は双方向性に投射があり、閉ループを構成していること

が明らかにされた<sup>16)</sup>。また、電気生理学実験により、小脳歯状核から一次運動野ニューロンへの入力には、興奮性投射と抑制性投射があることが示された。先行研究では、小脳皮質プルキンエ細胞は小脳歯状核へ抑制性に投射することが分かっているが<sup>36) 37)</sup>、一次運動野から小脳への神経ネットワークにおける神経結合様式 (図5) については詳細には調べられていない<sup>38)</sup>。

この一次運動野から小脳歯状核への神経ネットワークの神経結合様式を明らかにするためには、小脳歯状核から一次運動野への神経結合様式を調べたのと同様の電気刺激法が有効である。すなわち、小脳皮質あるいは小脳歯状核よりニューロン活動を記録し、一次運動野の電気刺激に対する小脳ニューロンの応答を調査することにより、一次運動野から小脳歯状核への神経活動伝達の潜時や神経結合様式を明らかにできると期待される。

## 3. 運動時における小脳—一次運動野間の双方向性ネットワークのダイナミクス

近年、Nashefらは上肢の運動課題中のサルにおいて、小脳から投射を受ける一次運動野ニューロンの活動が運動の反応時間と相関していることを明らかにし、小脳歯状核から一次運動野への神経ネットワークが運動開始におけるタイミング制御に関与していることを示した<sup>20)</sup>。しかしながら、小脳性の運動障害は運動の開始時の症状のみならず、定常的な症状である筋緊張低下や、運動の実行中に見られる推尺異常、協調運動不全、企図振戦が見られる。このことは、運動の開始以外のタイミング、すなわち、運動準備時、運動中、運動後、姿勢維持などにおいても小脳と一次運動野をつなぐ神経ネットワークが働き、脊髄を経て筋活動を生成することで運動を制御している可能性が考えられる。

また、小脳から一次運動野への向きだけではなく、一次運動野から小脳への神経ネットワークにおいても、遠心性コピー<sup>39) - 44)</sup>を送り運動制御に関与している可能性が考えられる。そのような小脳と一次運動野間の情報のやり取りは、運動実行中に小脳歯状核と一次運動野から神経活動を同時



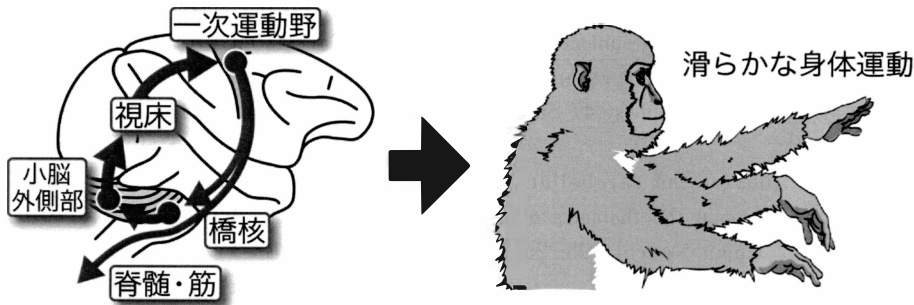


図5 大脳－小脳間の閉ループと小脳－大脳－筋肉をつなぐネットワークの働きによる身体運動制御

小脳歯状核は、視床を介して一次運動野へと投射する。一次運動野からの投射の一部は橋核に至り、小脳皮質の外側部を介して、小脳歯状核へと再び投射する。このように一次運動野と小脳は大脳－小脳間の閉ループを形成している。また、一次運動野からの投射には脊髄を介して筋肉へとつながる小脳－大脳－筋肉ネットワークも存在する可能性がある。以上の二つの神経ネットワークの働きにより滑らかな身体運動制御が実現されていると考えられる。

に記録し、2領域間の機能的連関の動態を解析し、小脳から一次運動野へ、また一次運動野から小脳への閉ループ内で、運動のどの局面でどちらの方向に情報が送られているかを調べることで明らかにできるのではないかと考えている。特に小脳から一次運動野へといつ情報が流れているかは、この神経ネットワークが筋活動を制御可能である可能性を踏まえると、小脳性の運動障害の基盤となるメカニズムを解明する上で重要な知見になると考えられる。また小脳から一次運動野へ、さらに一次運動野から小脳へと同じタイミングで双方向に情報が流れていることが示されれば、小脳と一次運動野をつなぐ神経ネットワークの閉ループ(図5)が身体運動に際して実際に働いていることを実証できると考えられる。

#### 引用文献

- 1) Martin TA, Keating JG, Goodkin HP, Bastian AJ and Thach WT: Throwing while looking through prisms. I. Focal olivocerebellar lesions impair adaptation. *Brain* 119: 1183-1198, 1996.
- 2) Holmes G: The symptoms of acute cerebellar injuries due to gunshot injuries. *Brain* 40: 461-535, 1917.
- 3) Holmes G: The cerebellum of man. *Brain* 62: 1-30, 1939.
- 4) Beppu H, Suda M and Tanaka R: Analysis of cerebellar motor disorders by visually guided elbow tracking movement. *Brain* 107 (Pt 3): 787-809, 1984.
- 5) Hore J, Wild B and Diener HC: Cerebellar dysmetria at the elbow, wrist, and fingers. *J Neurophysiol* 65: 563-571, 1991.
- 6) Brown SH, Hefter H, Mertens M and Freund HJ: Disturbances in human arm movement trajectory due to mild cerebellar dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53: 306-313, 1990.
- 7) Klockgether T: Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. *Lancet Neurol* 9: 94-104, 2010.
- 8) Viau M and Boulanger Y: Characterization of ataxias with magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Parkinsonism Relat Disord* 10: 335-351, 2004.
- 9) Oz G, Iltis I, Hutter D, Thomas W, Bushara KO and Gomez CM: Distinct neurochemical profiles of spinocerebellar ataxias 1, 2, 6, and cerebellar multiple system atrophy. *Cerebellum* 10: 208-217, 2011.
- 10) Prakash N, Hageman N, Hua X, Toga AW, Perlman SL and Salamon N: Patterns of

- fractional anisotropy changes in white matter of cerebellar peduncles distinguish spinocerebellar ataxia-1 from multiple system atrophy and other ataxia syndromes. *Neuroimage* 47 Suppl 2: T72-81, 2009.
- 11) Kalil K: Projections of the cerebellar and dorsal column nuclei upon the thalamus of the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 195: 25-50, 1981.
  - 12) Miyata M and Sasaki K: HRP studies on thalamocortical neurons related to the cerebellocerebral projection in the monkey. *Brain Res* 274: 213-224, 1983.
  - 13) Hoover JE and Strick PL: The organization of cerebellar and basal ganglia outputs to primary motor cortex as revealed by retrograde transneuronal transport of herpes simplex virus type 1. *J Neurosci* 19: 1446-1463, 1999.
  - 14) Dum RP and Strick PL: An unfolded map of the cerebellar dentate nucleus and its projections to the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 89: 634-639, 2003.
  - 15) Lu X, Miyachi S, Ito Y, Nambu A and Takada M: Topographic distribution of output neurons in cerebellar nuclei and cortex to somatotopic map of primary motor cortex. *Eur J Neurosci* 25: 2374-2382, 2007.
  - 16) Kelly RM and Strick PL: Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *J Neurosci* 23: 8432-8444, 2003.
  - 17) Sasaki K, Kawaguchi S, Oka H, Sakai M and Mizuno N: Electrophysiological studies on the cerebellocerebral projections in monkeys. *Exp Brain Res* 24: 495-507, 1976.
  - 18) Holdefer RN, Miller LE, Chen LL and Houk JC: Functional connectivity between cerebellum and primary motor cortex in the awake monkey. *J Neurophysiol* 84: 585-590, 2000.
  - 19) Na J, Kakei S and Shinoda Y: Cerebellar input to corticothalamic neurons in layers V and VI in the motor cortex. *Neurosci Res* 28: 77-91, 1997.
  - 20) Nashef A, Cohen O, Israel Z, Harel R and Prut Y: Cerebellar Shaping of Motor Cortical Firing Is Correlated with Timing of Motor Actions. *Cell Rep* 23: 1275-1285, 2018.
  - 21) Parent M and Parent A: Single-axon tracing study of corticostriatal projections arising from primary motor cortex in primates. *J Comp Neurol* 496: 202-213, 2006.
  - 22) Kultas-Ilinsky K, Sivan-Loukianova E and Ilinsky IA: Reevaluation of the primary motor cortex connections with the thalamus in primates. *J Comp Neurol* 457: 133-158, 2003.
  - 23) Dum RP and Strick PL: The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J Neurosci* 11: 667-689, 1991.
  - 24) Lemon RN: Descending pathways in motor control. *Annu Rev Neurosci* 31: 195-218, 2008.
  - 25) Alstermark B and Isa T: Circuits for skilled reaching and grasping. *Annu Rev Neurosci* 35: 559-578, 2012.
  - 26) Allen GI and Tsukahara N: Cerebrocerebellar communication systems. *Physiol Rev* 54: 957-1006, 1974.
  - 27) Glickstein M, May JG, 3rd and Mercier BE: Corticopontine projection in the macaque: the distribution of labelled cortical cells after large injections of horseradish peroxidase in the pontine nuclei. *J Comp Neurol* 235: 343-359, 1985.
  - 28) Armstrong BD and Harvey RJ: Responses in the inferior olive to stimulation of the cerebellar and cerebral cortices in the cat. *J Physiol* 187: 553-574, 1966.
  - 29) Rathelot JA and Strick PL: Subdivisions of primary motor cortex based on cortico-motoneuronal cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106: 918-923, 2009.
  - 30) Shinoda Y, Futami T, Mitoma H and Yokota J: Morphology of single neurones in the cerebello-rubrospinal system. *Behav Brain Res* 28: 59-64, 1988.
  - 31) Miller LE and Sinkjaer T: Primate red nucleus discharge encodes the dynamics of limb muscle activity. *J Neurophysiol* 80: 59-70, 1998.

- 32) Sinkjaer T, Miller L, Andersen T and Houk JC: Synaptic linkages between red nucleus cells and limb muscles during a mult-joint motor task. *Exp Brain Res* 102: 546-550, 1995.
  - 33) Miller LE, van Kan PL, Sinkjaer T, Andersen T, Harris GD and Houk JC: Correlation of primate red nucleus discharge with muscle activity during free-form arm movements. *J Physiol* 469: 213-243, 1993.
  - 34) Fetz EE and Cheney PD: Postspike facilitation of forelimb muscle activity by primate corticomotoneuronal cells. *J Neurophysiol* 44: 751-772, 1980.
  - 35) Fetz EE and Cheney PD: Muscle fields of primate corticomotoneuronal cells. *J Physiol (Paris)* 74: 239-245, 1978.
  - 36) Ito M and Yoshida M: The cerebellar-evoked monosynaptic inhibition of Deiters' neurones. *Experientia* 20: 515-516, 1964.
  - 37) Ito M, Yoshida M, Obata K, Kawai N and Udo M: Inhibitory control of intracerebellar nuclei by the purkinje cell axons. *Exp Brain Res* 10: 64-80, 1970.
  - 38) Allen GI, Gilbert PF and Yin TC: Convergence of cerebral inputs onto dentate neurons in monkey. *Exp Brain Res* 32: 151-170, 1978.
  - 39) Kawato M: Internal models for motor control and trajectory planning. *Curr Opin Neurobiol* 9: 718-727, 1999.
  - 40) Wolpert DM, Miall RC and Kawato M: Internal models in the cerebellum. *Trends Cogn Sci* 2: 338-347, 1998.
  - 41) Liu X, Robertson E and Miall RC: Neuronal activity related to the visual representation of arm movements in the lateral cerebellar cortex. *J Neurophysiol* 89: 1223-1237, 2003.
  - 42) Imamizu H, Kuroda T, Miyauchi S, Yoshioka T and Kawato M: Modular organization of internal models of tools in the human cerebellum. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 5461-5466, 2003.
  - 43) Wolpert DM and Kawato M: Multiple paired forward and inverse models for motor control. *Neural Netw* 11: 1317-1329, 1998.
  - 44) Kawato M, Kuroda T, Imamizu H, Nakano E, Miyauchi S and Yoshioka T: Internal forward models in the cerebellum: fMRI study on grip force and load force coupling. *Prog Brain Res* 142: 171-188, 2003.
-