

*Principles of Neural Science*

E. Kandel, 4<sup>th</sup> edition

# 42. Cerebellum

Department of Computational Intelligence and Systems Science

Mogi Laboratory Tetsuo Ishikawa

January 9, 2007

# はじめに

小脳： 脳の10%の容積、ニューロンの半分以上を含む！

- 意図と行動の違いを評価
- 大脳皮質と脳幹の運動中枢のはたらきの調節

によって、運動系に影響を及ぼす

この機能の基礎となる、小脳の組織化の3つの側面

1. 運動の計画・実行に関連した広範囲な情報を受け取る  
(入力する軸索投射数が、出力の40倍！)
2. 出力は主に、前運動／運動系に投射し、  
脊髄介在ニューロンや運動ニューロンを直接制御
3. 回路モジュールのシナプス伝達は修正できる  
⇒ 運動適応や運動学習に重要

# はじめに 2

小脳の損傷： { 運動の空間的正確さや時間的調節を乱す  
                  { バランスを損ない、筋肉の緊張を減じる  
                  { 運動学習や認知機能を著しく損なう

これから順に

1. さまざまな入出力についての領域の機能組織化
2. それぞれの領域のつながりと情報処理
3. 各領域の | 感覚運動の処理への寄与  
                  | 損傷による障害

を見て行く

# 小脳は機能的に異なる 3 領域からなる

1. 外側の灰白質（小脳皮質）
2. 内部の白質
3. 深核：室頂核，挿入核（球状核と栓状核），齒状核

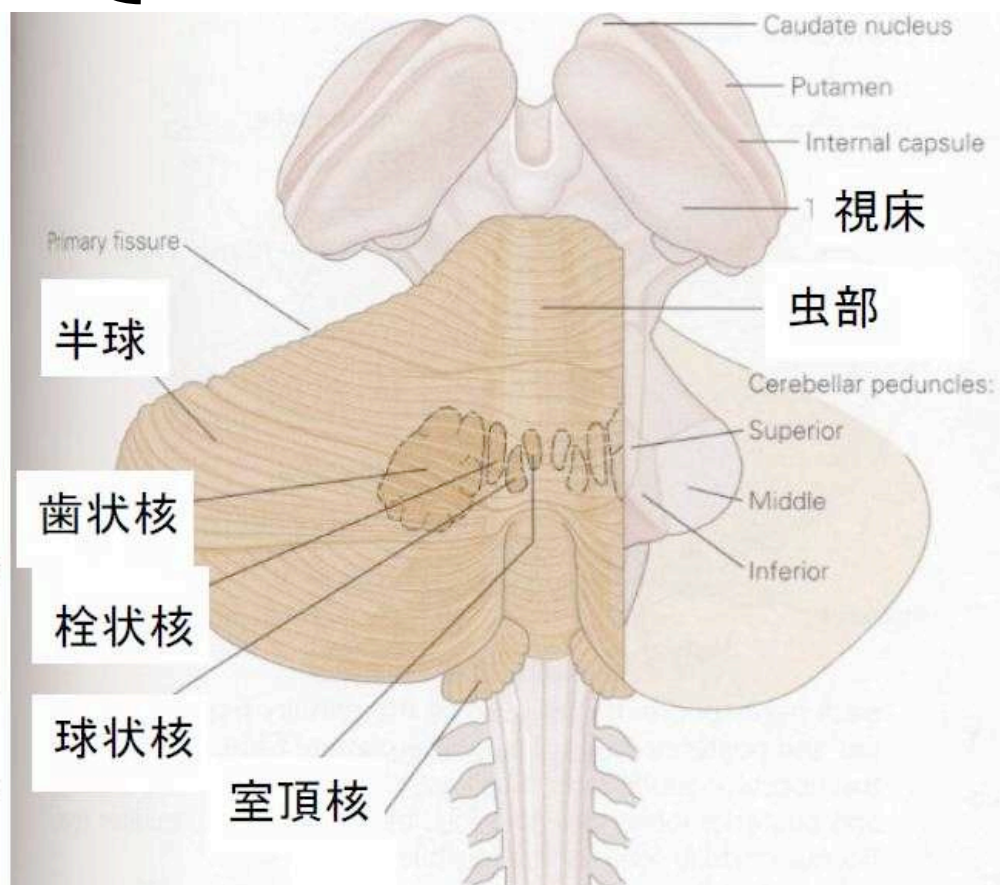


図 1 A. 小脳の全体図

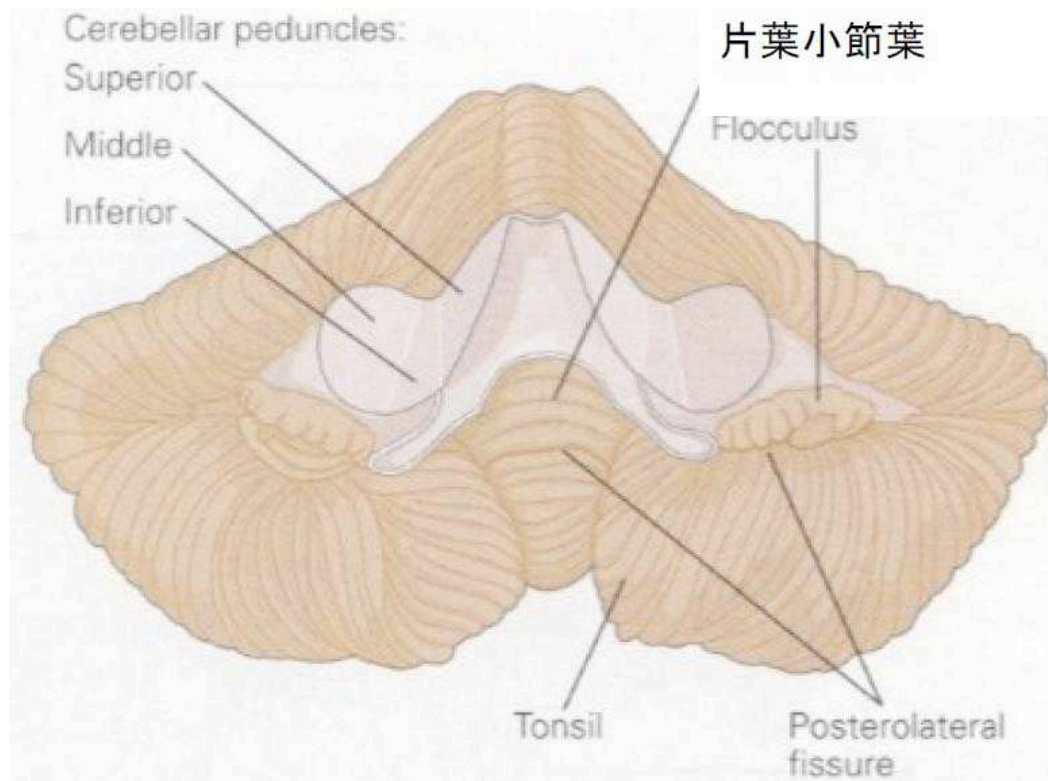


図 1 B. 腹側からの図

小脳は 3 つの対称的な経路で脳幹の背側面とつながる

- 下小脳脚 (索状体)
- 中小脳脚 (橋腕)
- 上小脳脚 (結合腕) : ほとんどの遠心性投射を含む

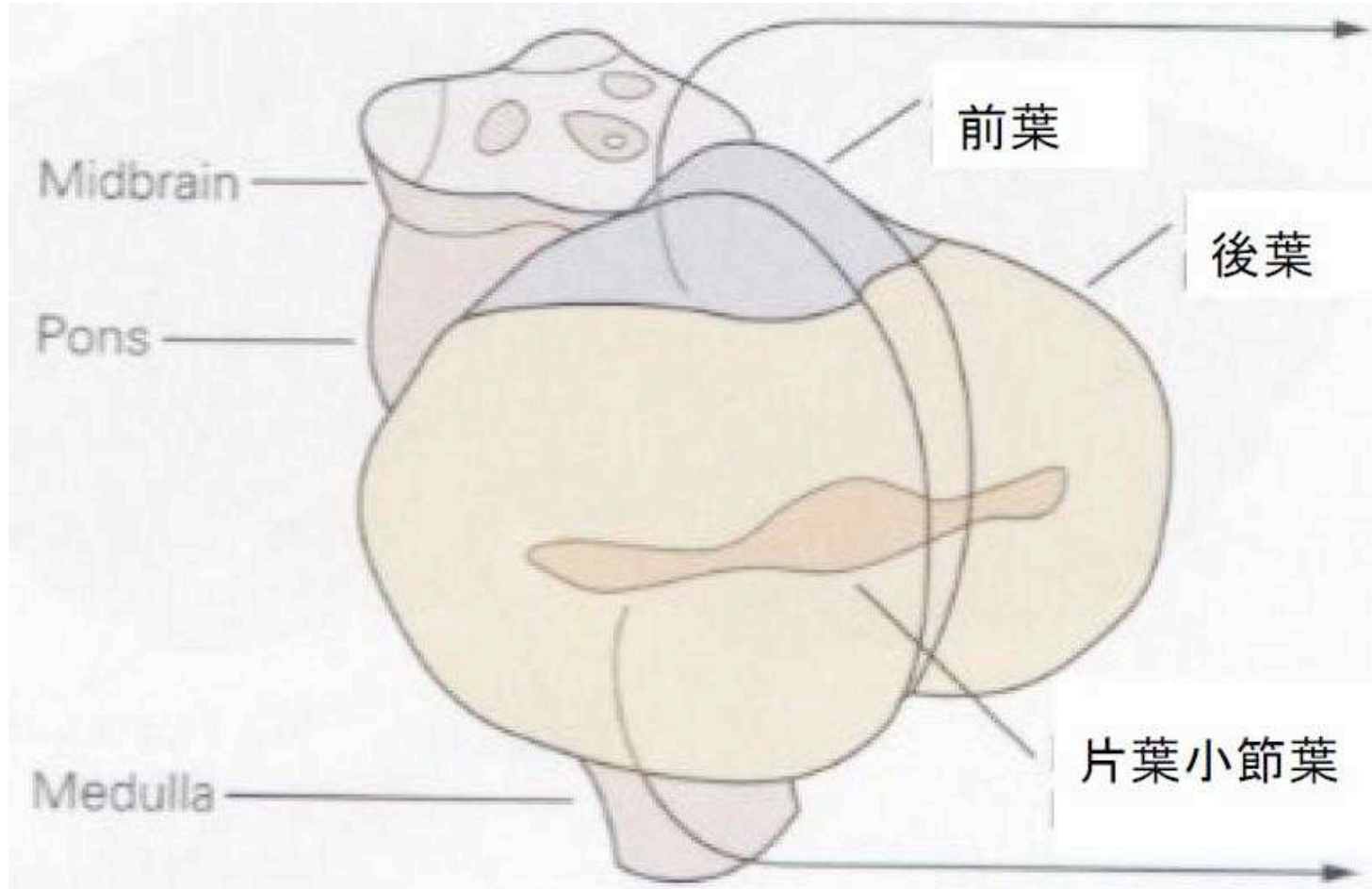
出力は、深核の細胞体に起源する

例外：片葉小節葉の細胞は、脳幹の外・内側前庭核に投射

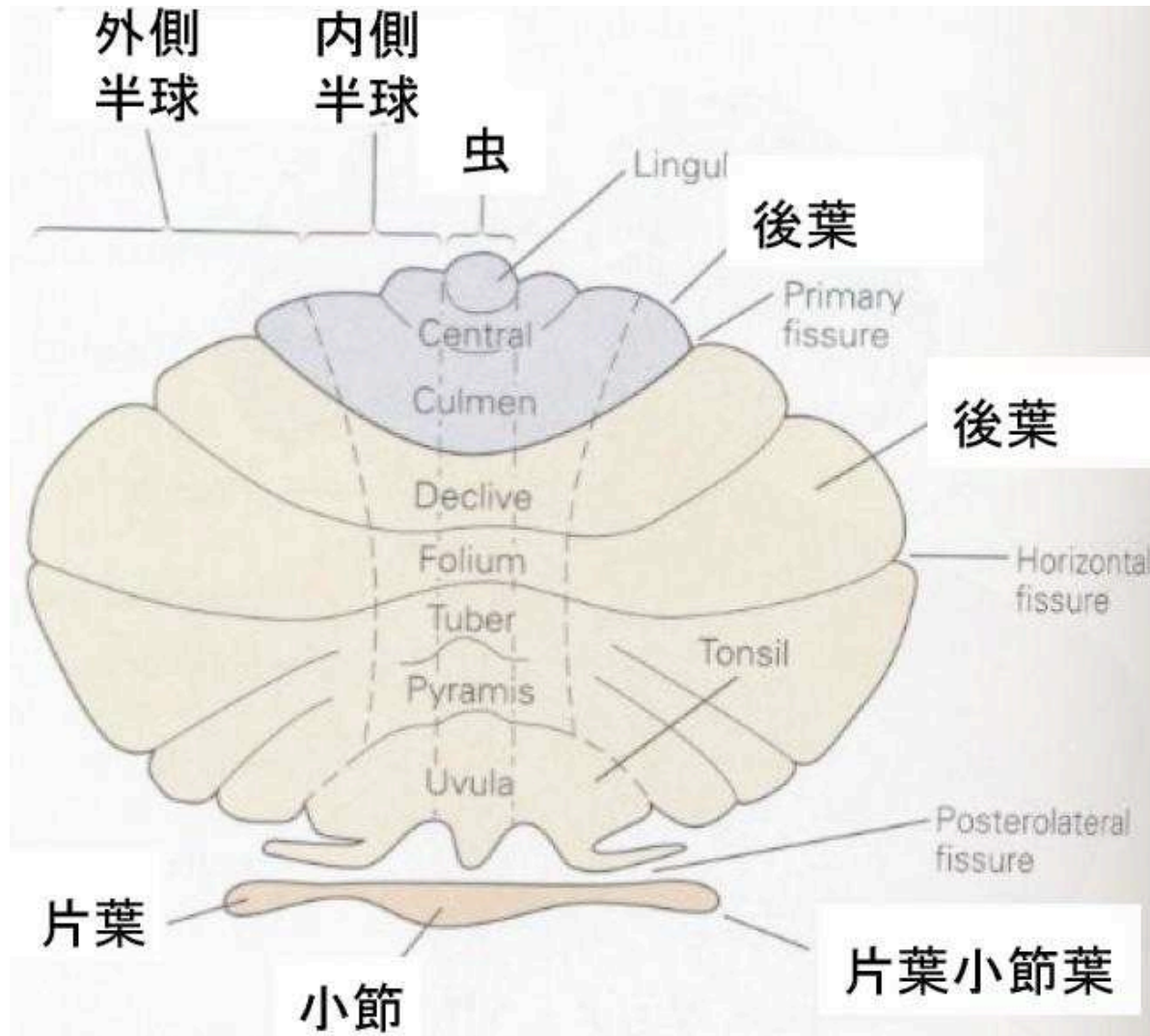
## 図2A 通常は見えない葉を広げた図

第一裂： 前葉と後葉を分離

後外側裂： 片葉小節葉を分離

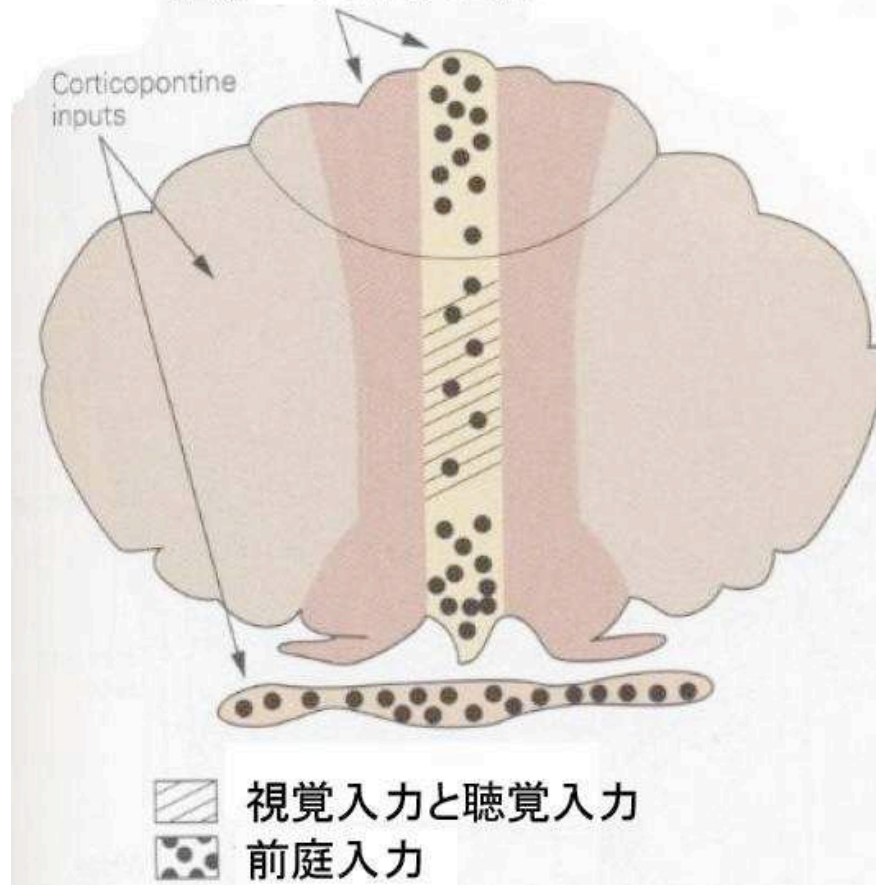


# 図 2 B 小脳の 3 つの機能的領域



小脳の 3 つの機能的区分 (虫部, 半球, 片葉小節葉)

# 脊髄・三叉神経入力



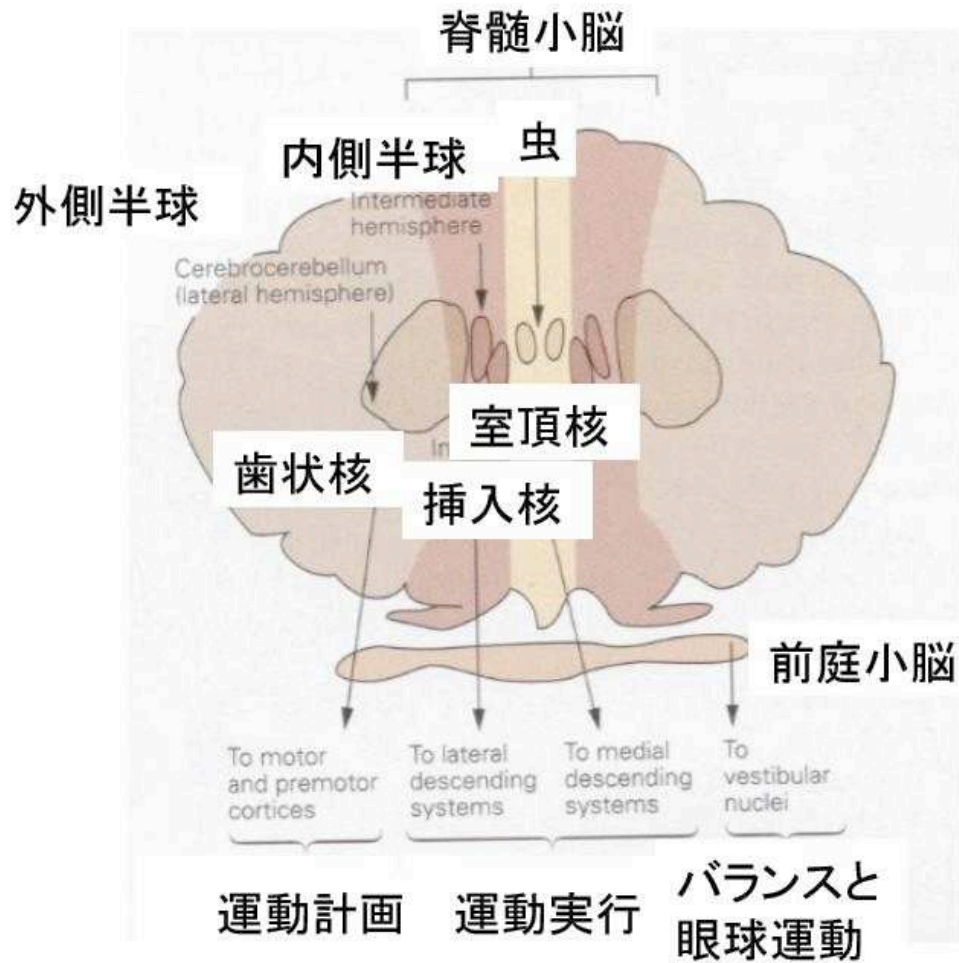
虫部： 身体や手足の近位の筋肉の制御

半球 { intermediate： 異なる求心性入力を受ける

{ lateral： 運動系の異なる部分に投射

片葉小節葉： 異なる機能区分を表す





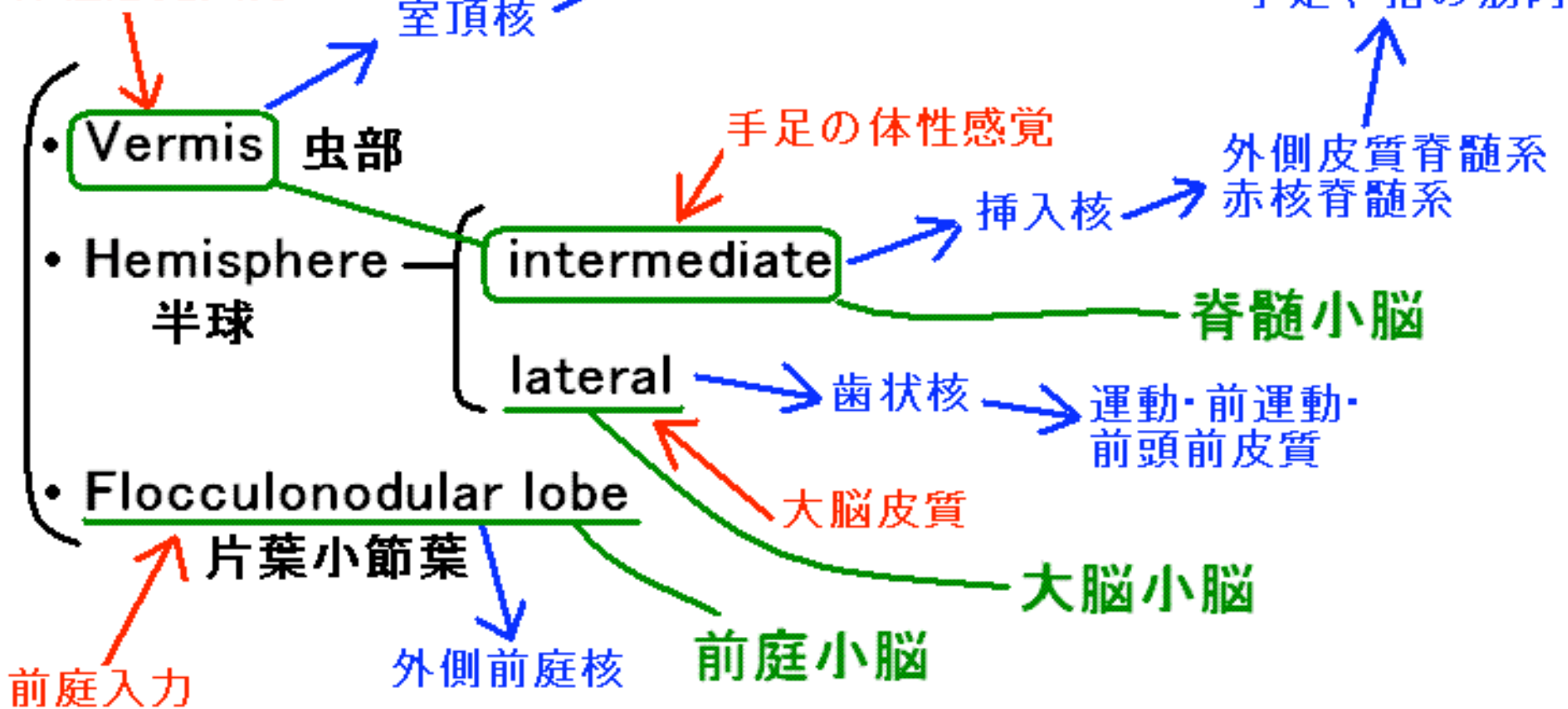
片葉小節葉 = 前庭小脳 (一番古い: 魚~) バランスや眼球運動

虫部 + 半球の intermediate = 脊髄小脳: 脊髄から体性感覚入力を受ける

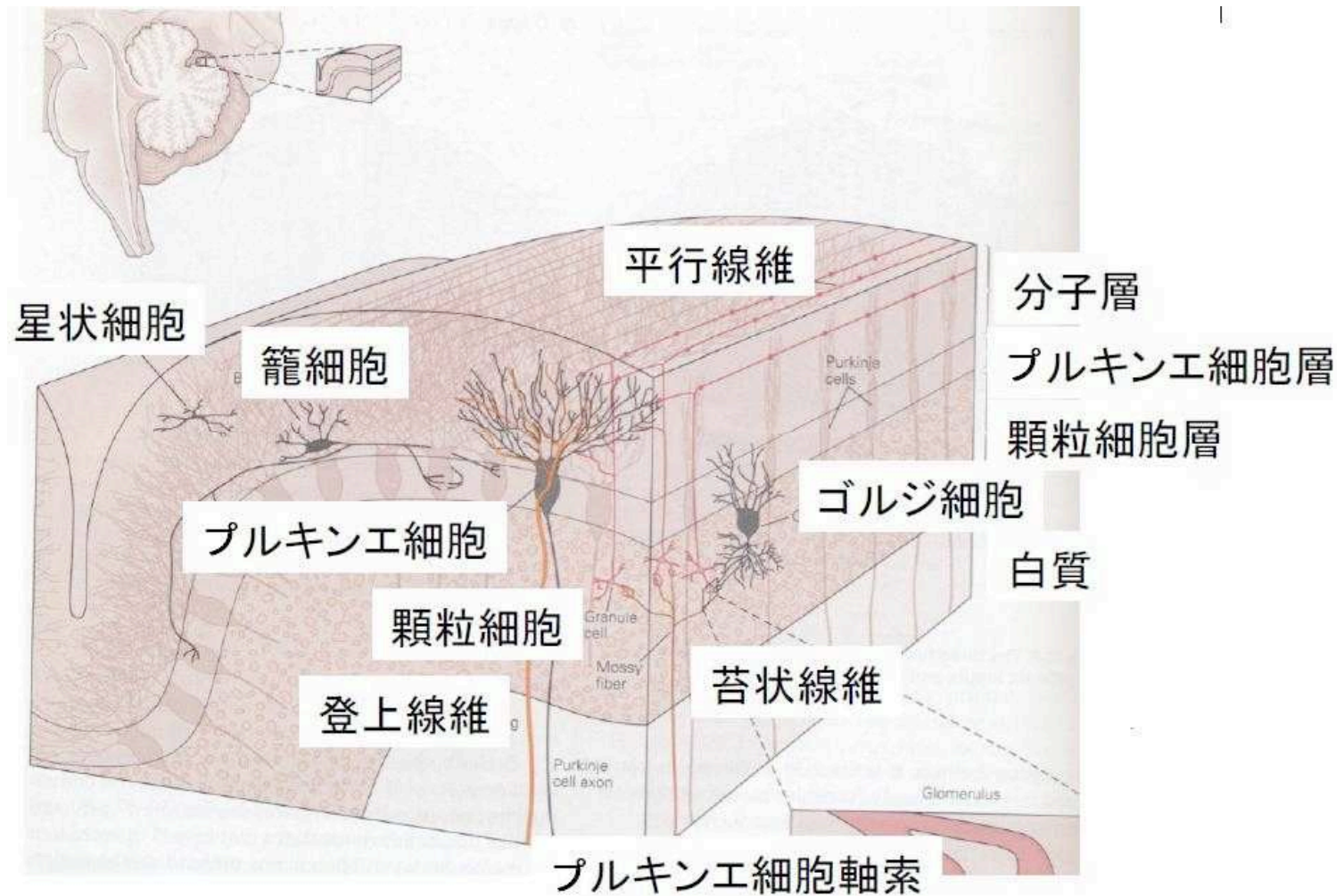
半球の lateral = 大脳小脳: 計画, メンタルリハーサル,

運動エラーの意識的評価

視覚, 聴覚, 前庭,  
体性感覚入力



入出力・投射関係の模式図



小脳皮質は3層構造, 5種類のニューロンから構成

1. 分子層: 星状細胞 (-), バスケット細胞 (-)

顆粒細胞 (+) の軸索 ⊥ プルキンエ細胞 (+) の樹状突起

2. プルキンエ層： プルキンエ細胞体 (50~80  $\mu$  m)

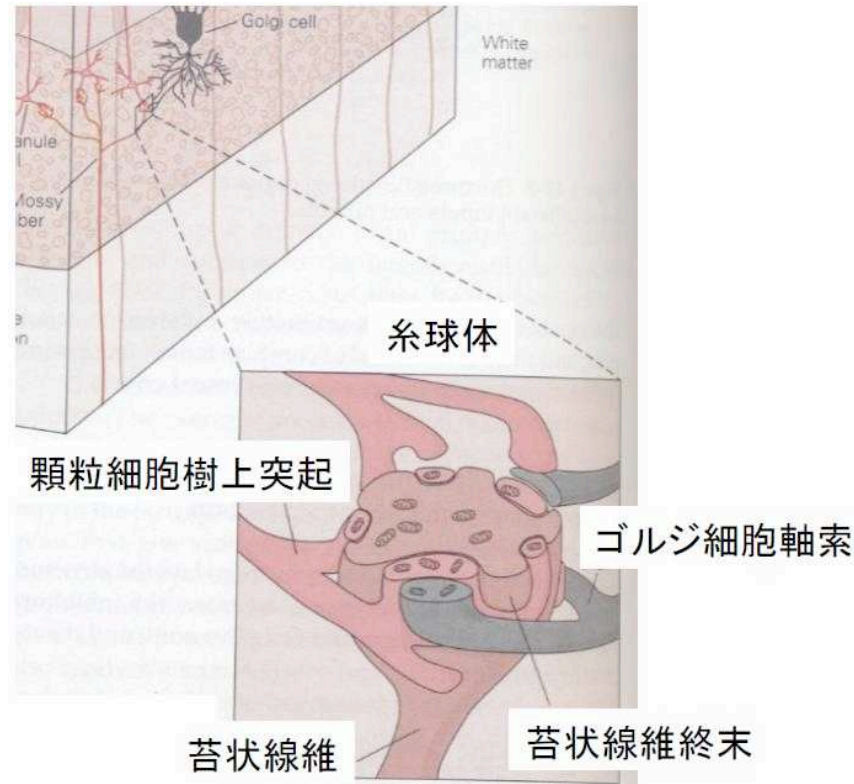
分子層へと伸びる扇形の樹上分枝

白質を通過して小脳前庭核に投射 = 小脳皮質の出力 (-, GABA)

3. 顆粒層：  $10^{11}$  個の顆粒細胞 (+), ゴルジ細胞 (-)

主な小脳への求心入力である苔状繊維が終端する

苔状繊維が顆粒細胞, ゴルジ細胞と接触する膨れた部分 = 小脳糸球体



## 2つの求心性入力

- {

 苔状線維 from 脊髄や脳幹の核： 大脳からの情報，末梢の感覚情報  
 登上線維 from 下オリーブ核： 体性感覚，視覚情報，大脳皮質情報

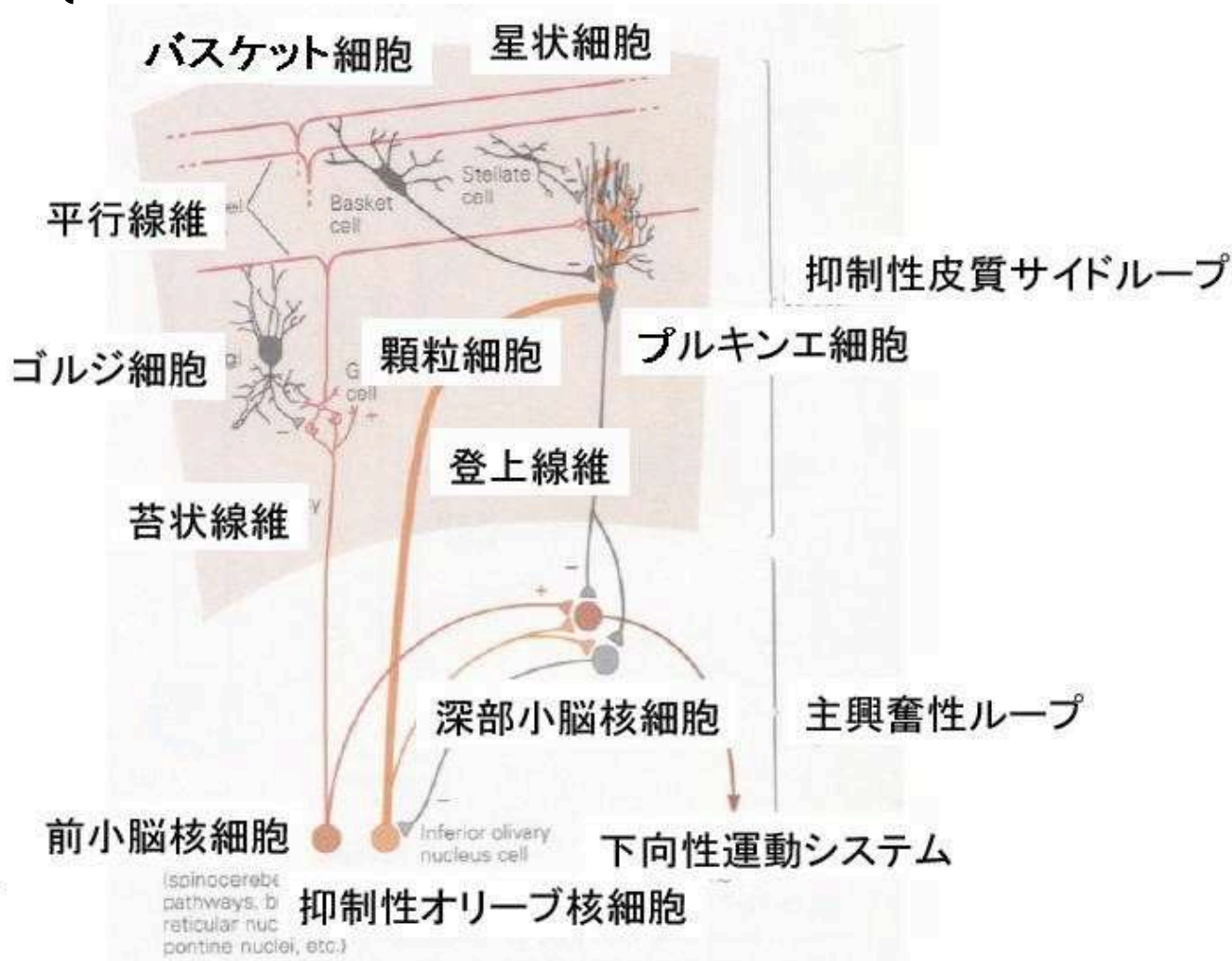


図6 2つのループ

図7 平行線維と登上繊維は直交行列をなす

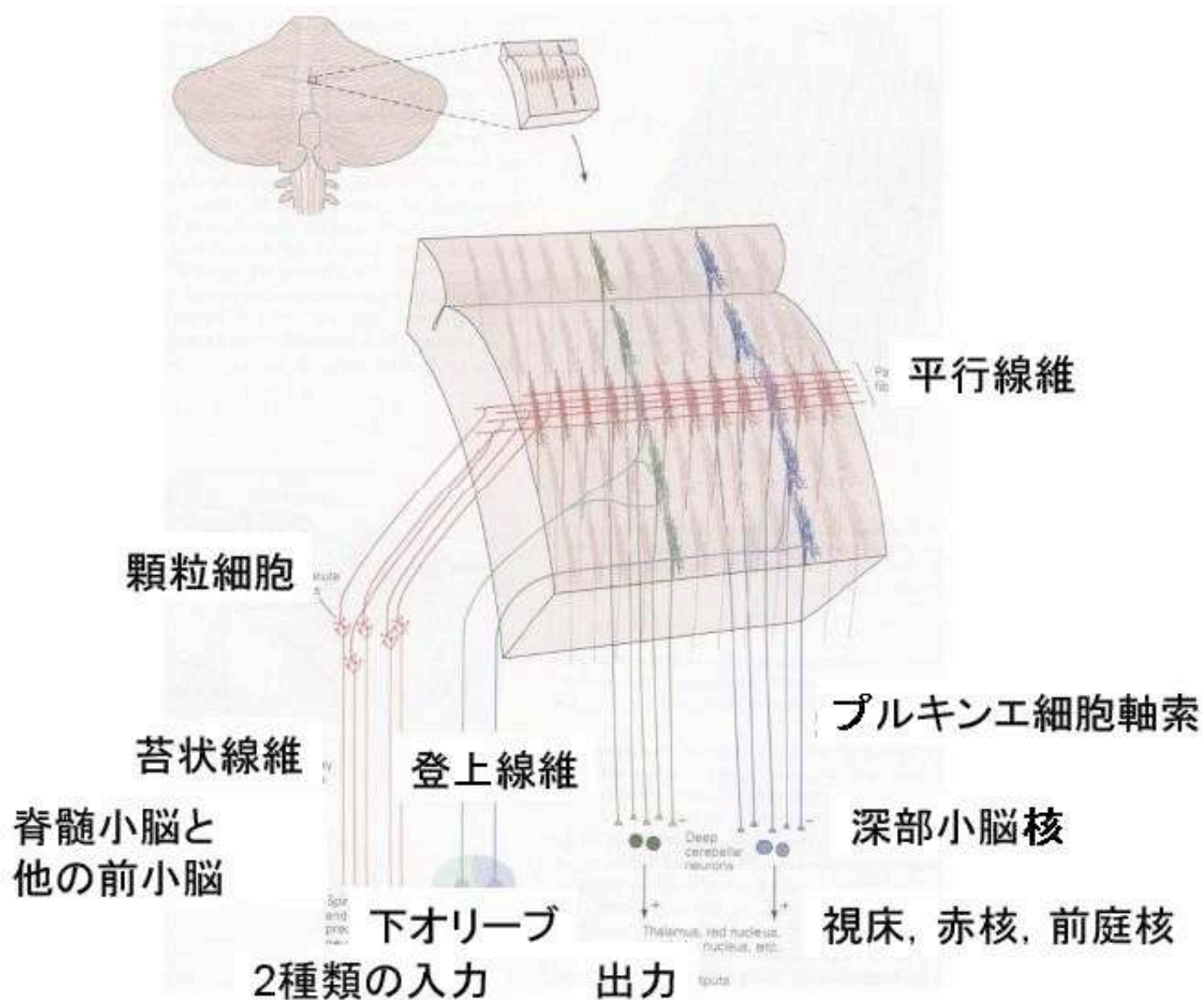
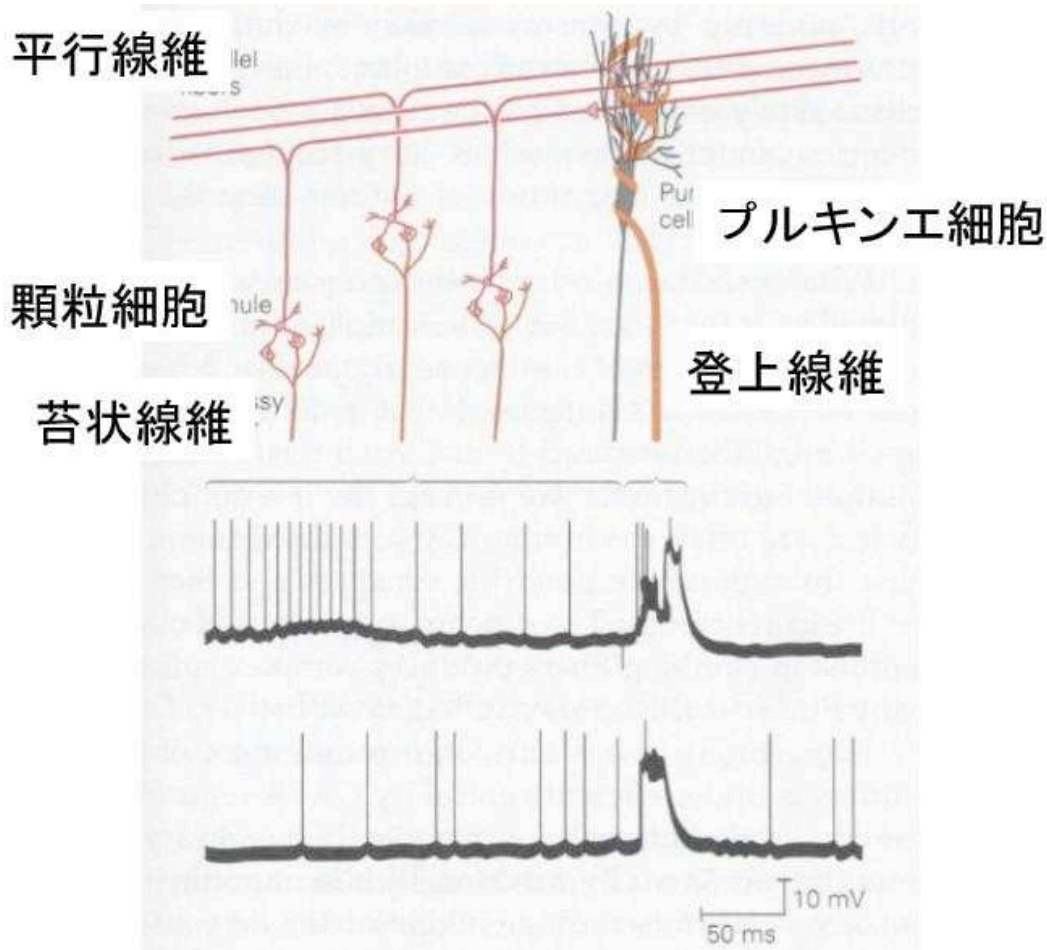


図8 プルキンエ細胞の simple spike と complex spike



プルキンエ細胞は、星状細胞（軸索短い）、バスケット細胞（⊥平行線維）、ゴルジ細胞に抑制される。ゴルジ細胞は、苔状繊維による顆粒細胞の興奮性を抑制する ⇒ 平行線維の発火の持続時間を減少

- 苔状線維の自発 simple spike の頻度： 体性感覚， 前庭， 感覚入力  
 随意眼球運動， 手足の運動 で変化  
 ⇒ 末梢刺激の強度と持続時間や、中枢で生成される行動のエンコード
- 登上繊維の自発 complex spike は低頻度： 感覚刺激か活発な運動時に変化  
 1 ~ 3 /sec 発火頻度が低すぎて情報をコードできない  
 ⇒ 行動のタイミングやトリガー？

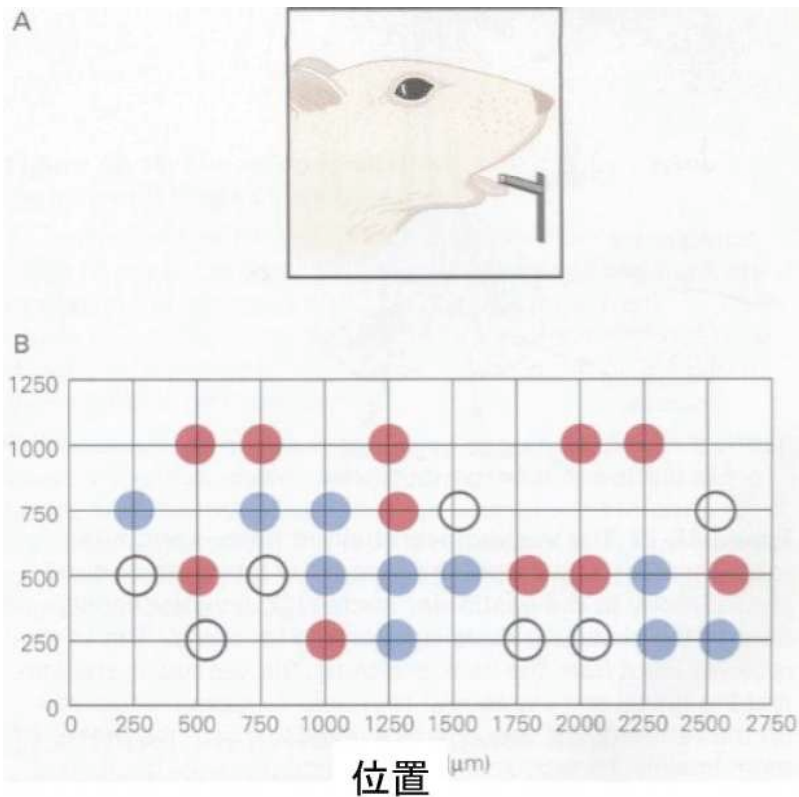


図9 complex spike は同期している



登上繊維は、平行線維のプルキンエ細胞への入力の  
シナプス効果を変化させて、小脳出力を調節する

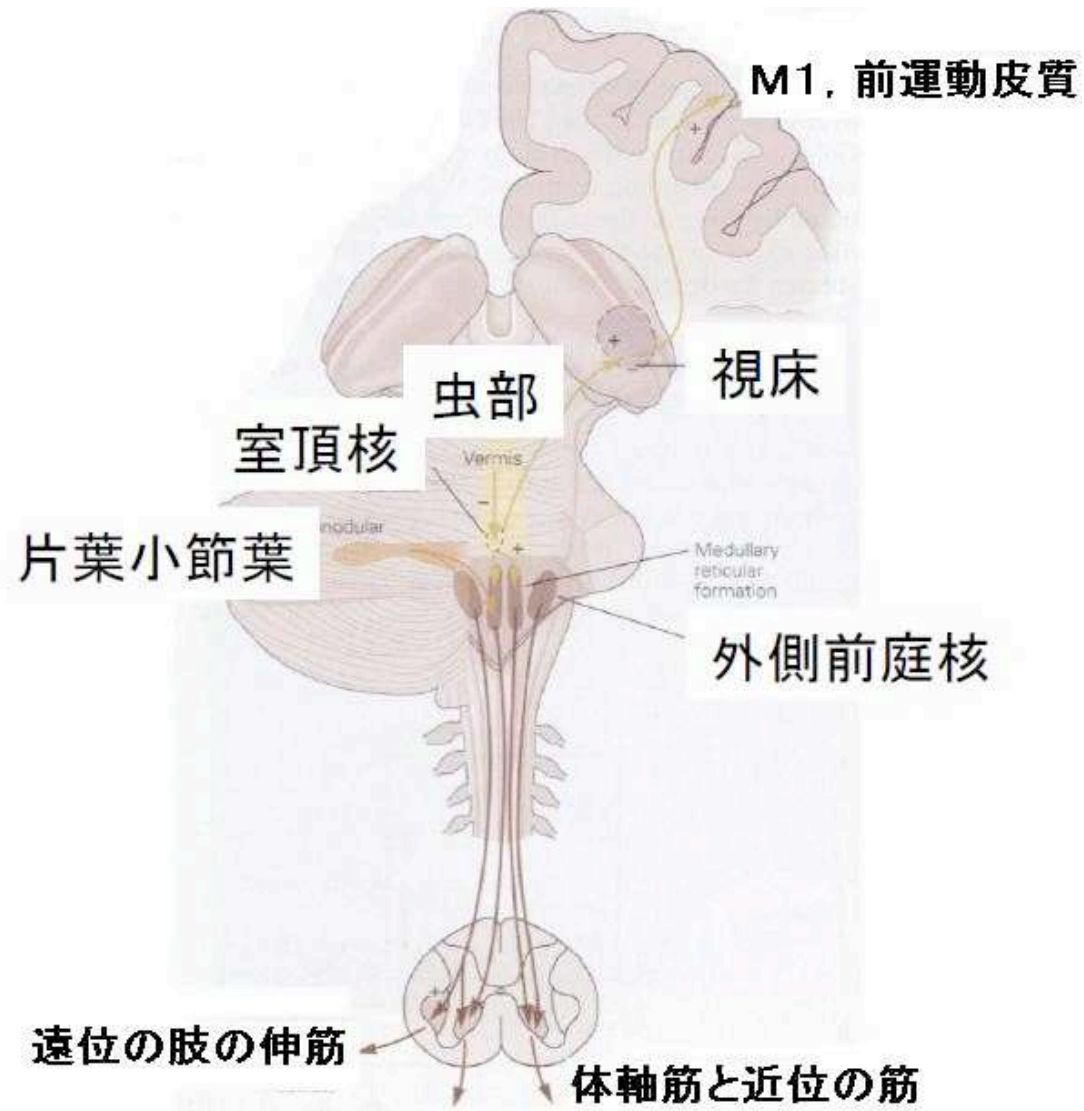
1. 登上繊維の発火は、平行線維からのプルキンエ細胞への入力の強度を減らす←下オリーブ核の傷害／冷却によって平行線維の入力増加
2. 登上繊維の活動は、平行線維のシナプス強度における選択的 LTD を引き起こす  
←小脳スライスにおける登上・平行繊維の同時刺激（100～200ms 以内）

LTD（=Long-term Depression）は数分～数時間持続する

⇒ 運動学習で重要！

前庭小脳 ← 三半規管, 耳石器： 頭の動き、重力に対する頭の位置  
← 視覚情報 苔状線維 ← 上丘  
← 橋核 ← 視覚皮質

図 10 前庭小脳の入出力関係



前庭小脳のプルキンエ細胞は、外側／内側前庭核を（－）

{ 外側核を通して、外内側前庭脊髓路を調節 ⇒ 姿勢や歩行のバランス  
{ 内側核を通して、眼球運動，頭と目の運動の強調（4 1 章）

⇒これらの損傷や疾病で、前庭情報を必要とする運動に障害

脊髓小脳 ←求心路—— 脊髓（主に体性感覚レセプター）

脊髓灰白質の介在ニューロンから、虫部／中間皮質の苔状繊維として終端

2つの経路： 腹側脊髓小脳路 —— 内部で生成される歩行リズム ○  
除脳ネコで後根を切断 ⇕  
背側脊髓小脳路 —— 運動中の感覚フィードバック ×

足の体性感覚、特に筋肉と関節の自己受容感覚と下行性の指令情報

脊髓から小脳への直接経路：脊髓から脳幹網様体の小脳前核（外側網様核，  
橋被蓋網様体，正中傍網様核）を通る

図1 1 脊髄小脳は、2つの逆さまの感覚地図を持つ

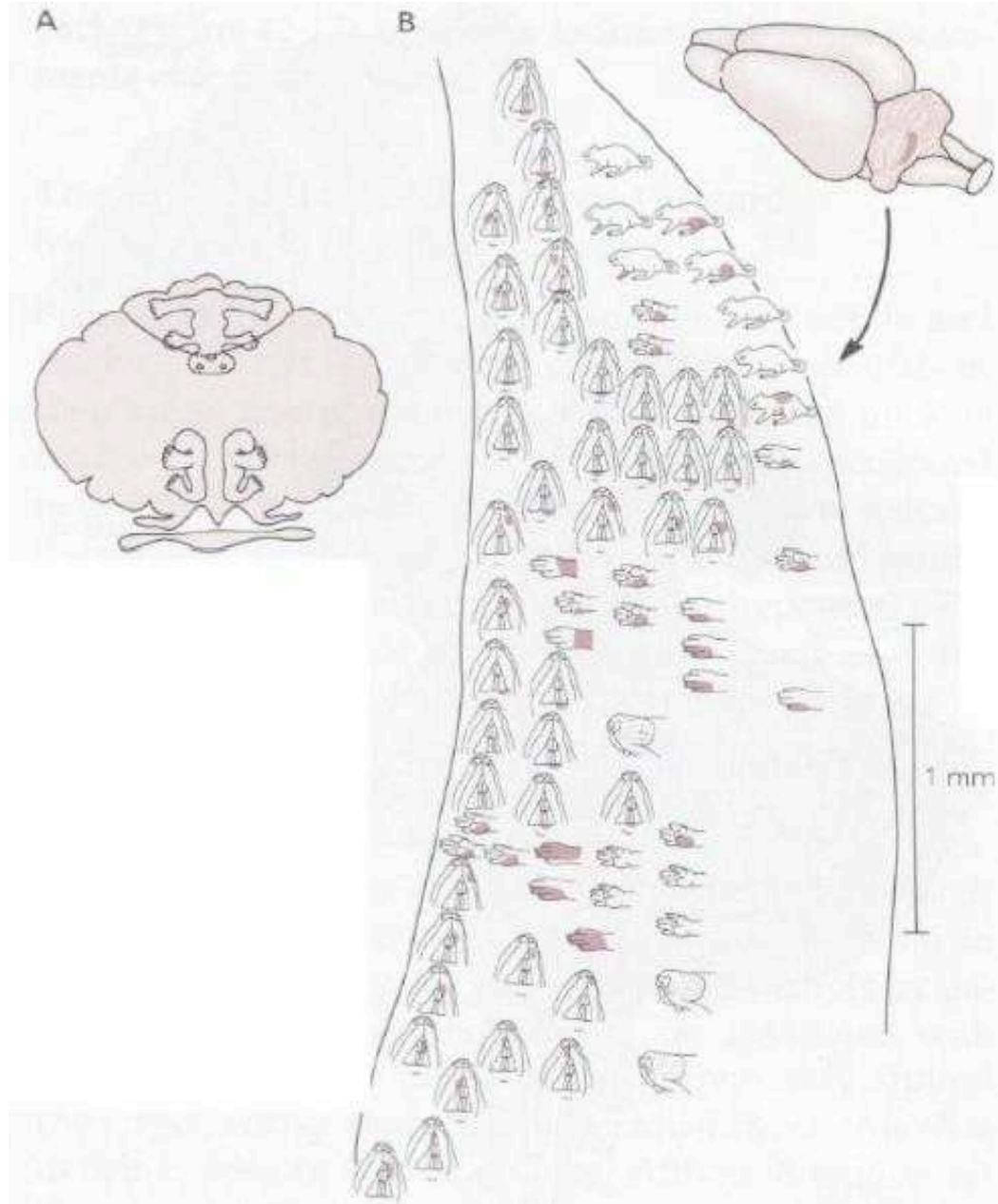
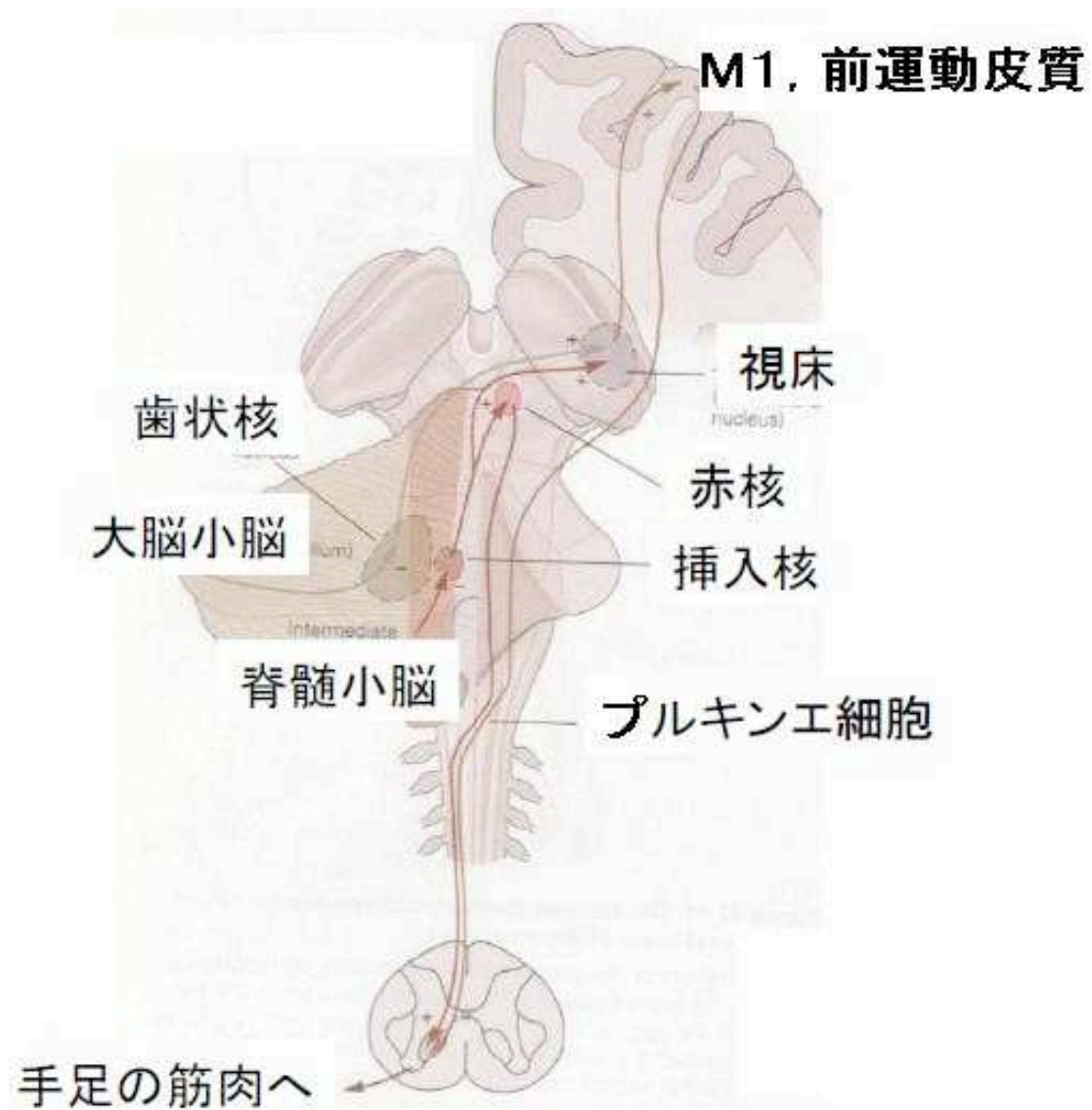
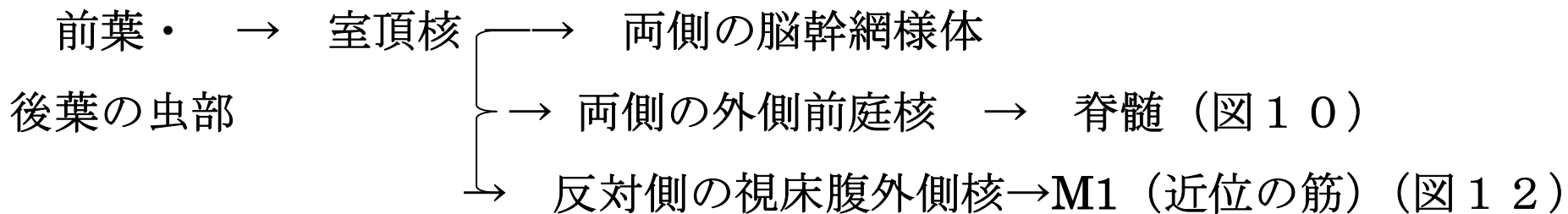
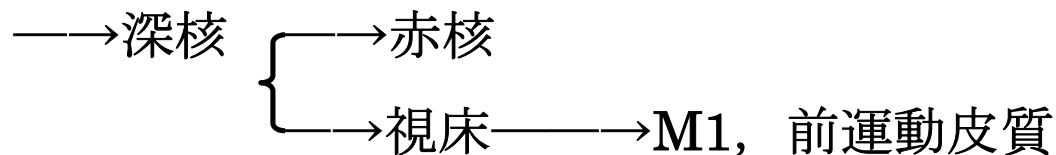


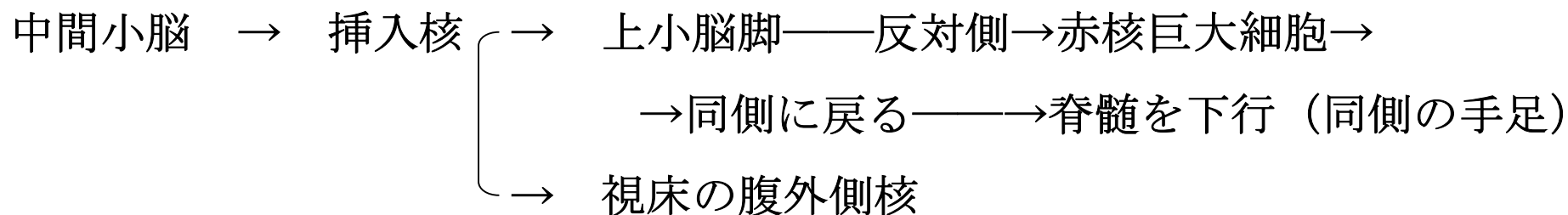
図 1 2 脊髓小脳 → 反対側赤核，運動皮質投射路



小脳皮質の背側・腹側表面の地図 — somatotopic —→



内側小脳 (→内側下行系) . . . 顔, 口, 頸の動き, バランス, 姿勢制御



# 深核が inactivate することで生じる徴候

深核は持続性の活動 ⇒ 標的ニューロンに強い EPSP

したがって、深核が非活性化すると、

損傷 × ⇒ 脱促進 (disfacilitation)

⇒ 赤核脊髄・皮質脊髄ニューロンの活動低下

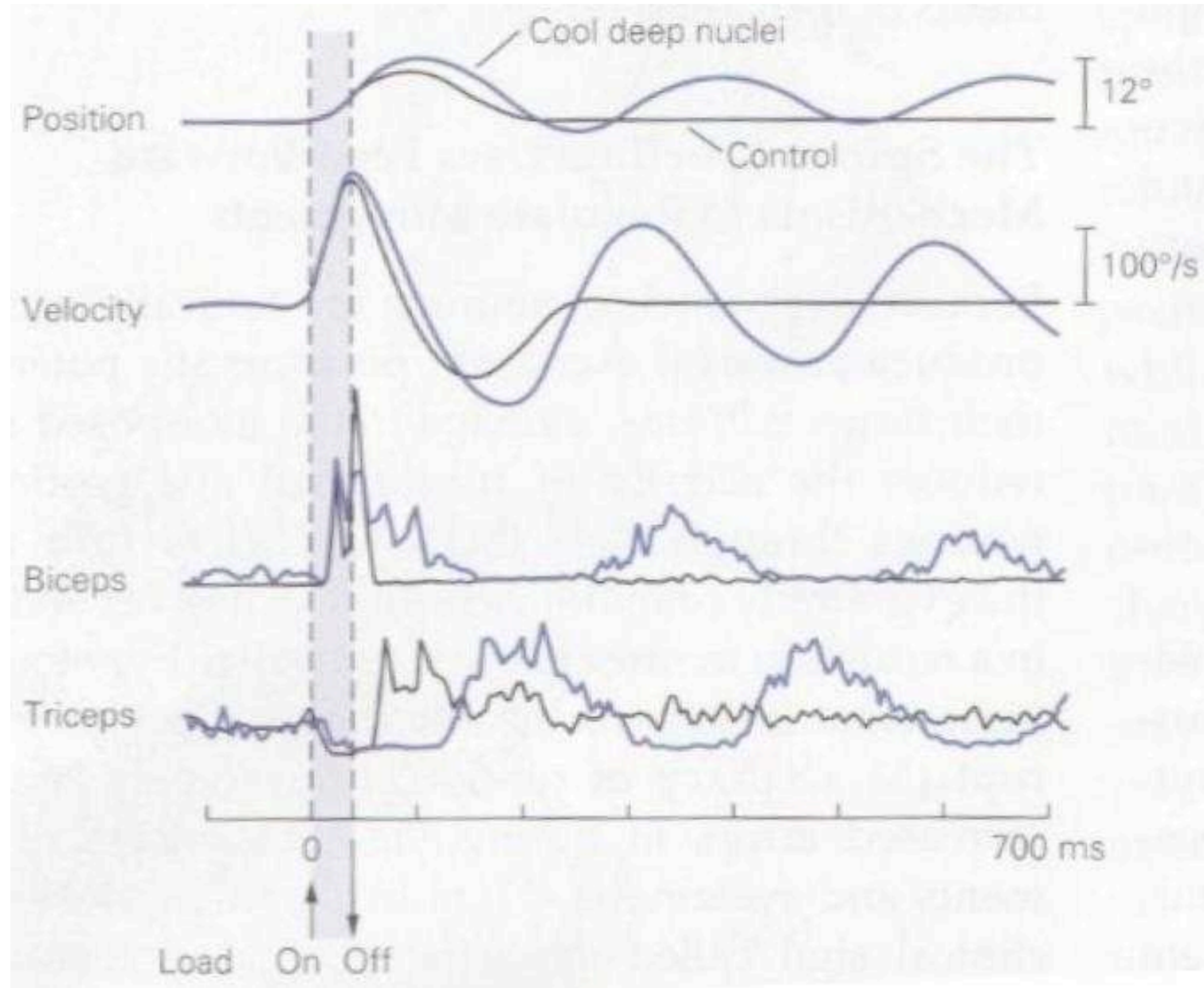
⇒ 運動ニューロン活性低下, 筋肉の緊張低下 (cerebellar hypotonia)

挿入核の損傷 ⇒ 到達運動の正確さ低下 = dysmetria(測定障害)

関節の動きの不調 = ataxia (順序の失敗)

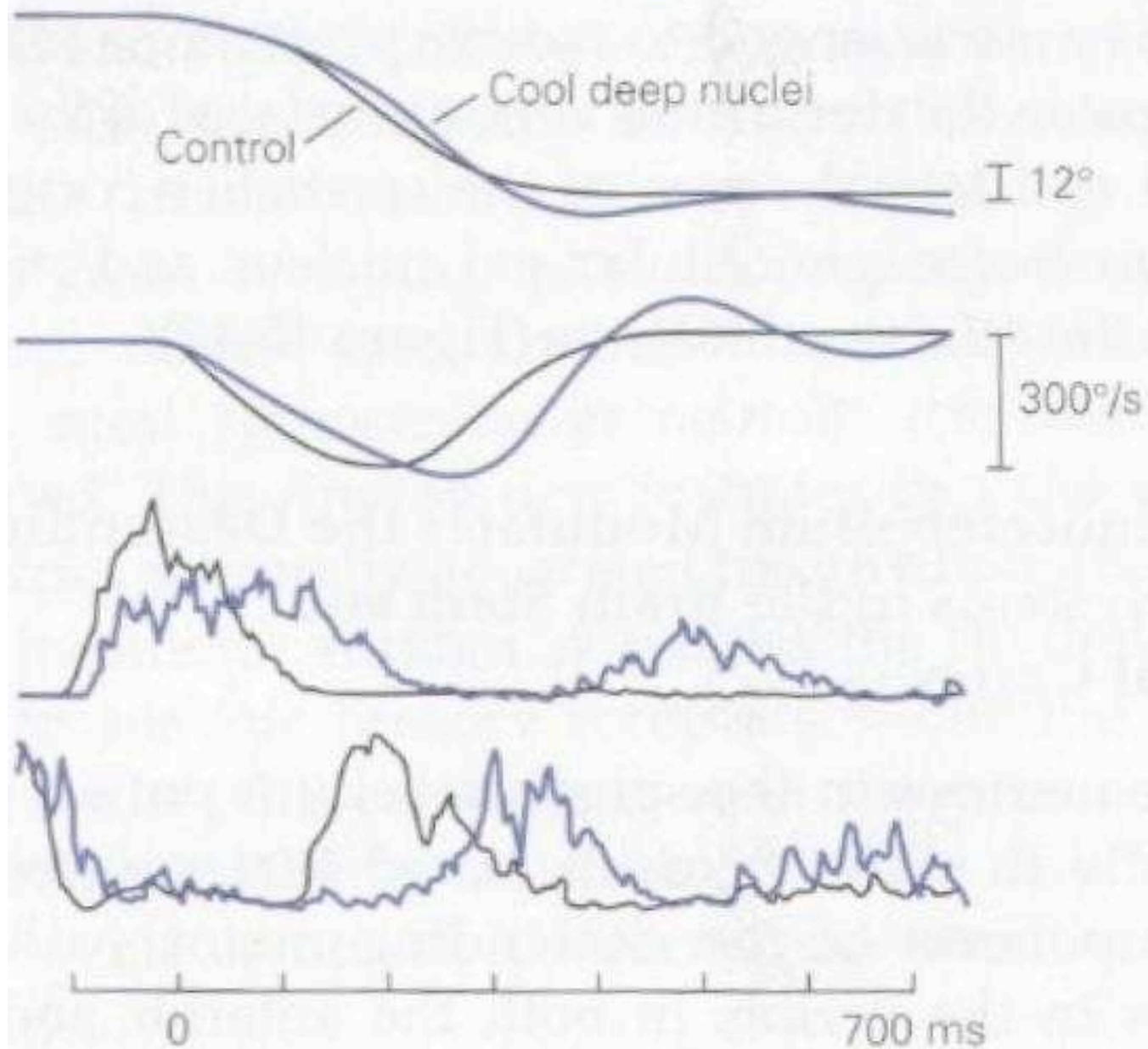
末梢振戦, 腱反射増大, 振り子反射

図 1 3 サルの歯状核と挿入核を冷やす実験





## B Voluntary movement



# 大脳小脳

大脳小脳 = 外側半球

運動機能だけでなく、さまざまな知覚や認知機能を持つ  
サルより人間の方が大きい ⇒ 高次の認知機能の役割と整合的  
大脳皮質から排他的に情報を受け取る

大脳皮質入力： 橋核 → 中小脳脚  
→ 反対側の歯状核 → 外側小脳皮質の苔状繊維

外側小脳皮質のプルキンエ細胞 → 歯状核

→ 上小脳脚 { → 反対側の腹外側視床 → M1, 前運動皮質  
→ 反対側の赤核巨大細胞 → 下オリーブ核  
→ 反対側の小脳に登上繊維で戻る  
= フィードバック・ループ

前運動皮質－小脳－赤核小脳ループ

= メンタル・リハーサルや運動学習と関連？

大脳小脳の局所損傷による2つの運動障害

- 1. 動開始時の遅れ
- 2. 運動要素のタイミングの異常

これらは運動の計画に関係？

大脳小脳の損傷患者：「運動を始める前に考えなければならない」

歯状核に損傷のある霊長類でも見られる

歯状核は運動開始の数 100msec 前に発火

(運動に直接関係した挿入核や M1 より早い！)

歯状核を冷却して非活性化 ⇒ M1 の発火が遅れる

⇒ 運動開始が遅れる！

## 小脳の障害の例

⇒ 手や指を使った規則的なタッピングしようとしてもリズムが異常  
持続時間や力によって動きが変わりやすい

内側小脳 × ⇒ 反応を実行する正確さだけに影響

外側小脳 × ⇒ 連続したイベントのタイミングに影響

⇒mental/認知課題にも影響

運動とは独立に、認知処理に関係していると示唆されるいくつかの証拠

### 1. PET の verb association 課題

例) 「犬」を見たら、「ほえる」と答える

声に出して読むだけより、動詞生成して答える方が、

右の外側小脳の活動増加 (同時に左のブローカ野も活性化)

外側小脳が、運動とは独立に、認知処理に関係していると示唆される  
さらなるいくつかの証拠

2. 右の小脳損傷（後下小脳動脈閉塞）⇒単語連想課題を学習できない
3. fMRI ペグボードパズルの方が、単なるペグ打ちよりも  
歯状核と外側小脳が活性化。しかも、その歯状核は、  
作業記憶に関する大脳皮質の領野からの入力を受ける部分に対応
4. 感覚情報を意識的に評価するときに、歯状核が活性化（図 1 4）

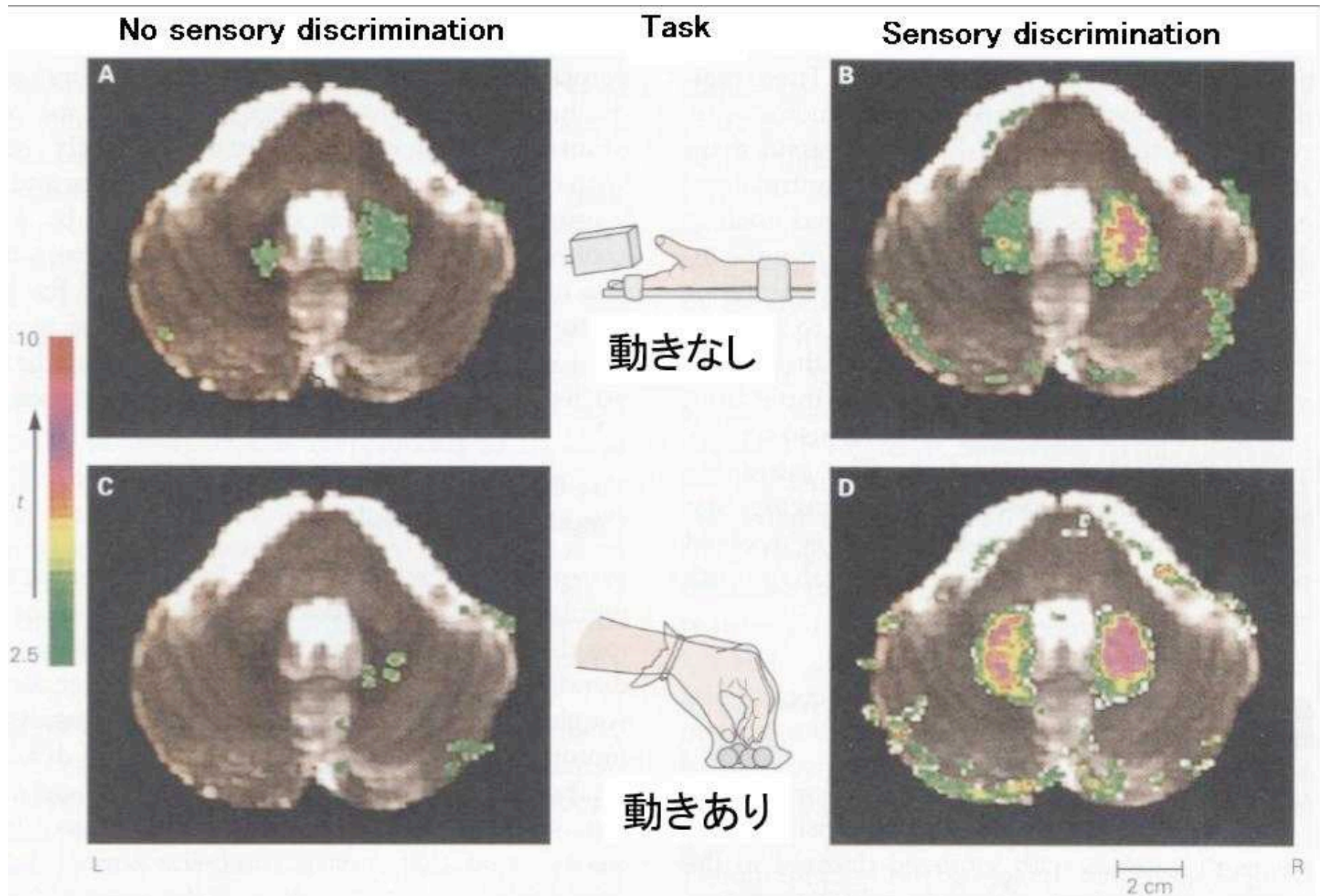


図 1 4 感覚情報を意識的に評価するとき、歯状核が活性化

登上繊維は LTD によって、平行繊維とプルキンエ細胞の間のシナプスの強度を変化させることができる

理論： 登上繊維が、期待されるものと実際の感覚情報の違いを検出し、欠点のある中枢指令に関連した平行繊維入力を抑制することで、より適切な活動パターンが現れるようにしている (Marr&Albus)

伊藤正男らは、前庭動眼反射により、小脳と運動学習の関係を調べたプリズムメガネを着けると、最初は適応できないが、数日で反射が減少し、ついに逆転する。

動物実験では、前庭小脳を損傷すると、この適応が起こらなかった

⇒この学習に小脳が重要

また、手足の動きも、プリズムを着けて時間が経つと適応する

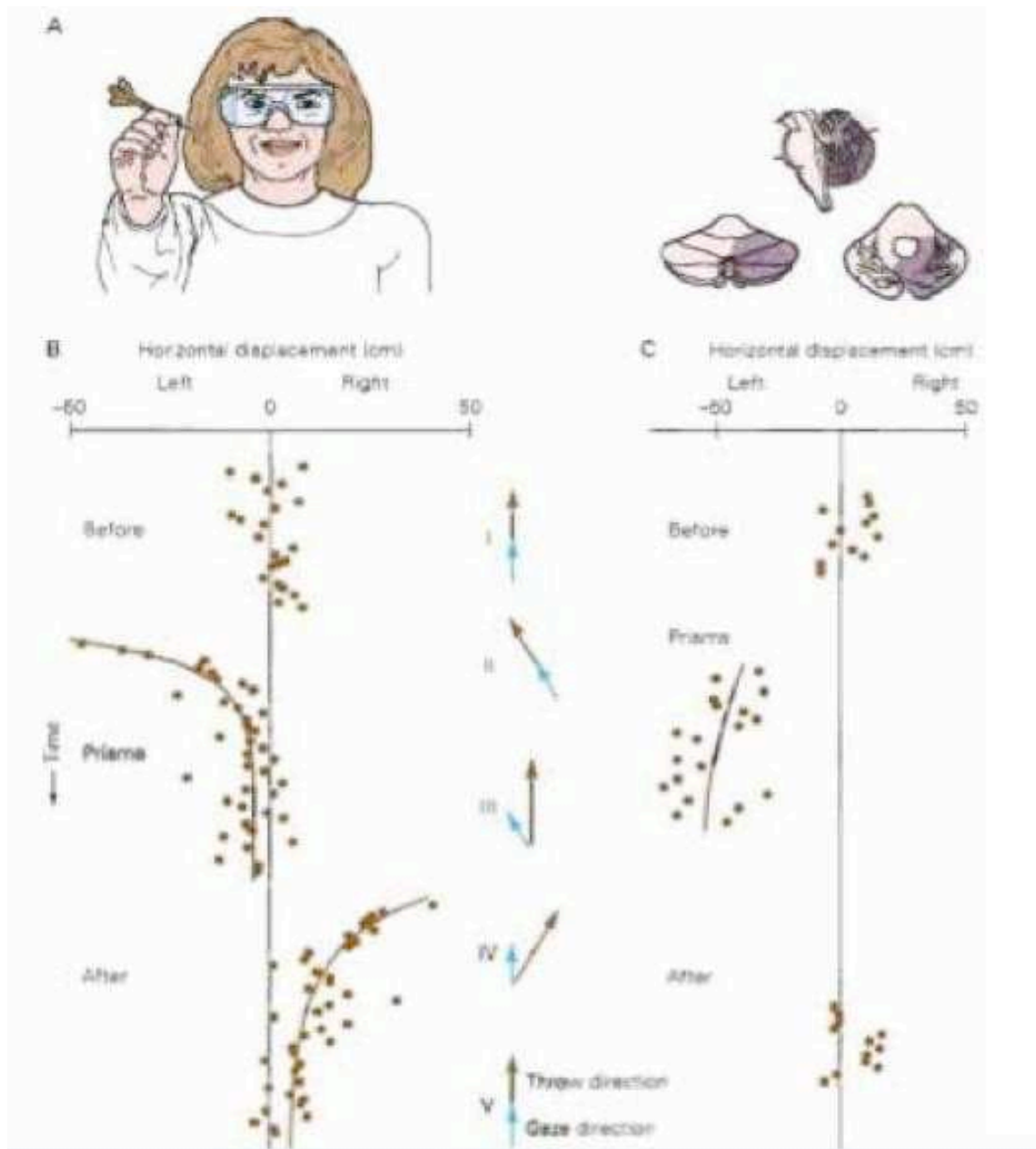


図 1 5 プリズム装着によるダーツ



A 最初はジオプター ( $D = 1 / \text{focal length}$ ) に比例して反れる

C 片側の梗塞： 後下小脳動脈, 下小脳脚 (下オリーブ核の登上繊維),  
and/or 下外後小脳皮質に損傷

小脳による運動学習や運動適応： trial & error による訓練を必要とする  
一度学ぶと、automatic にできるようになる

例) associative learning でも小脳は重要 (6 2 章)

## 小脳疾患の3つの分類

1. Hypotonia (筋肉の緊張減退)： 手足の受動移動に対する抵抗の消失

振り子反射： 患者は膝蓋を刺激されると、止まるまで6～8回足を振動

2. Ataxia (協調の欠如)： 随意運動の実行異常

運動開始の遅れ, 運動範囲の異常 (dysmetria),

運動の割合や規則性の異常

## Ataxia の例)

⇒片手でもう片方の手の平と甲を交互にたたけるか？

患者は規則的にリズムを維持することも、

力を維持することもできない

= 拮抗運動反復不全 (dysdiadochokinesia)

3. 運動中の振戦 (tremor) : 特に、運動の最後に拮抗筋を使って

止めようとするとき

動作時振戦, 企図振戦

サルの挿入核と歯状核を冷却すると現れる

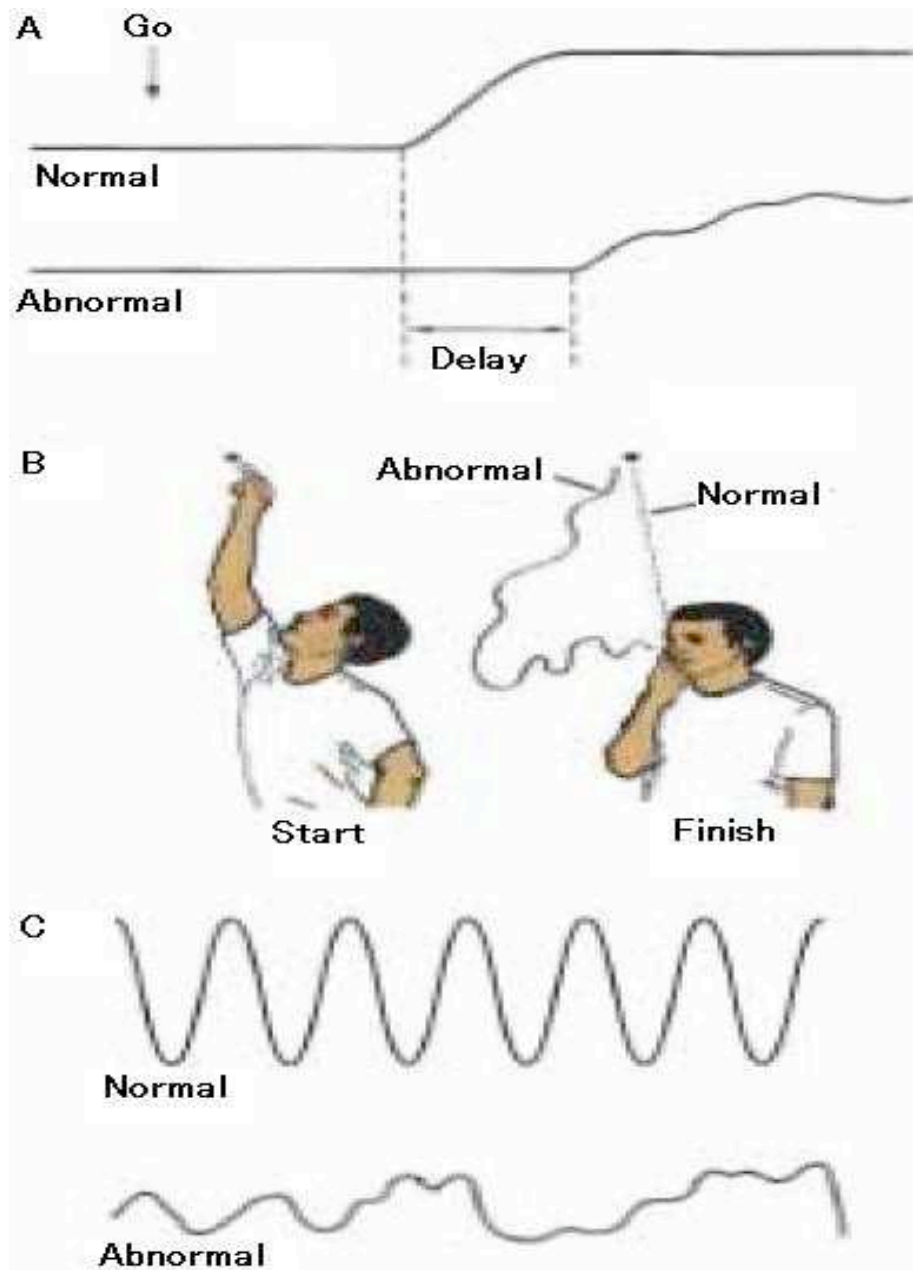


図 1 6 小脳疾患において観察される典型的症例

## 小脳の損傷位置の特定 ← 脊髄小脳の somatotopy の知識を用いる

×虫部・室頂核 ⇒ 反重力姿勢をとるときの体軸筋・体幹筋の制御障害  
顔や口：断綴言語（scanning speech）緩慢で途切れ途切れな発話

×前葉 ⇒ ビタミン B1 欠乏症：アルコール中毒や栄養失調に見られる  
立ったり歩くときの足や胴体の ataxia や tremor

×小脳中間部／挿入核 ⇒ 手足の動作時振戦

×外側小脳半球 ⇒ 行動開始の遅れ，一度に一つの関節しか動かせない，  
認知障害

子どものときに小脳萎縮症から回復 ⇒ 外側小脳皮質に大きな局所病変

×より内側の「運動」部分 ⇒ 一生、治ることはない

# まとめ

- 小脳の損傷 ⇒ 多くの筋肉に error を生じる
- 意図と実際の運動を比較した訂正信号により、  
繰り返す運動の error を減らす (=フィードフォワード機構)
- 登上繊維は発火頻度が低いので、感覚情報の瞬間ごとの伝達能力は低い  
が、ある運動における error を検出して、次の運動計画を変更すると考えられている = 運動学習
- 小脳は運動機能と同様に、認知機能にも深く関与している