

＜シンポジウム (1) —9—2＞小脳症状とは何か

小脳内部時計の神経機構と機能的役割

山崎 匡

要旨： タイミング制御はゲイン制御と並ぶ運動制御の双子であり、タイミング制御が損なわれると様々な運動障害が現れる。小脳は数十ミリ秒～数百ミリ秒の時間スケールのタイミング制御を司っており、かつ同じ時間スケールでの時間認知課題にも関与している。そのためには何らかの方法で小脳内で時間経過が表現されていると考えられる。本稿では小脳のタイミング制御の神経機構について解説する。

(臨床神経 2012;52:990-993)

Key words： タイミング制御, 時間認知, インターバルタイマー, 瞬目反射の条件付け, 顆粒細胞

小脳によるタイミング制御および時間認知

調和の取れた運動は複数の筋肉を適切な順序・タイミングで収縮・伸張することで実現される。小脳はタイミング制御をふくめた運動制御・運動学習を担っており、小脳を損傷するとタイミングに関する様々な運動障害が現れる¹⁾²⁾。たとえば指示されたリズム通りに運動をくりかえすタッピング課題や回内・回外などの交代運動課題でリズムがばらつく。これはタイミング制御の不足制動と考えられる。運動が目的の場所で止まらない推尺異常は、筋肉の収縮のタイミングが損なわれた結果であると捉えることができる。発話は発声器官の精緻な運動制御を必要とする。そのためタイミング制御の異常によって構音障害が容易に現れる。小脳のタイミング制御機構は以下で説明する遅延型瞬目反射条件付けをもちいて研究されているが、小脳疾患のばあい条件付けが不良になる。

また小脳疾患によって時間認知が損なわれることも知られている。時間長弁別課題は2つの長さのことなる音刺激を順番に聞き、どちらが長かったかを答える課題であるが、その弁別ができなくなる。このように小脳疾患は運動制御だけでなく高次脳機能にも影響をおよぼすことが明らかになっている³⁾。

遅延型瞬目反射条件付けの小脳神経機構

小脳のタイミング制御機構は遅延型瞬目反射の条件付けをもちいて研究されている⁴⁾。動物に音を聞かせ(条件刺激)、それと共に眼球へのエアパフ(無条件刺激)によって瞬きをおこさせる。これをくりかえすと動物は音を聞くだけで瞬きをする(条件反応)ように条件付けがおこなわれるが、瞬きはエアパフを与えていたタイミングにロックしておこる。つまり音を鳴らしてからエアパフを与えるまでの時間経過が学習されたことになる。学習可能な時間経過は最大1秒程度であることが知られており、齧歯類からヒトまであらゆる動物で条

件付け可能である。

Fig. 1A に遅延型瞬目反射の条件付けに関係する小脳回路を示す。音刺激の情報は蝸牛神経核から橋核を経て、苔状線維により第VI小脳半球の顆粒細胞に送られ、同時にその側枝により第VI小脳半球のプルキンエ細胞が出力する小脳核(中位核と歯状核)にも送られる。顆粒細胞はプルキンエ細胞を興奮させ、プルキンエ細胞は小脳核を抑制する。よって音刺激によって小脳核は興奮・抑制両方を同時に受けるため、トレーニング前は瞬きはおきない。一方エアパフ刺激の情報は、三叉神経核から下オリブ核(背側副オリブと主オリブの一部)を経由し、登上線維によって同じ小脳皮質の第VI小脳半球のプルキンエ細胞に送られる。小脳核の出力は赤核を経て、瞬きをおこすのに関係する顔面神経の運動核と外転神経核に伝えられる。

小脳の運動学習は、顆粒細胞の軸索である平行線維と途上線維の同時発火によってひきおこされる。平行線維—プルキンエ細胞間シナプスの長期抑圧(LTD)と呼ばれるシナプス可塑性によることが知られている⁵⁾。音刺激呈示中にエアパフが与えられると、LTDによってその時活動していた平行線維のシナプスが減弱する。すると顆粒細胞からプルキンエ細胞への興奮性入力が伝達されなくなるのでプルキンエ細胞が活動を停止し、小脳核への抑制が外れるため小脳核が活動して瞬きがおこる。ただしこれでは音が鳴るとすぐに瞬きしてしまうため、エアパフの時間にロックしてプルキンエ細胞が活動を停止するような機構が必要になる。たとえばFig. 1Bのように音刺激呈示開始と共にことなる顆粒細胞集団が時々刻々順番に活動するようになっているとすると、LTDによってシナプスが減弱する顆粒細胞集団はエアパフのタイミングで活動していたものにかぎられる。よってエアパフのタイミングにロックしてプルキンエ細胞が発火を停止するようになる。

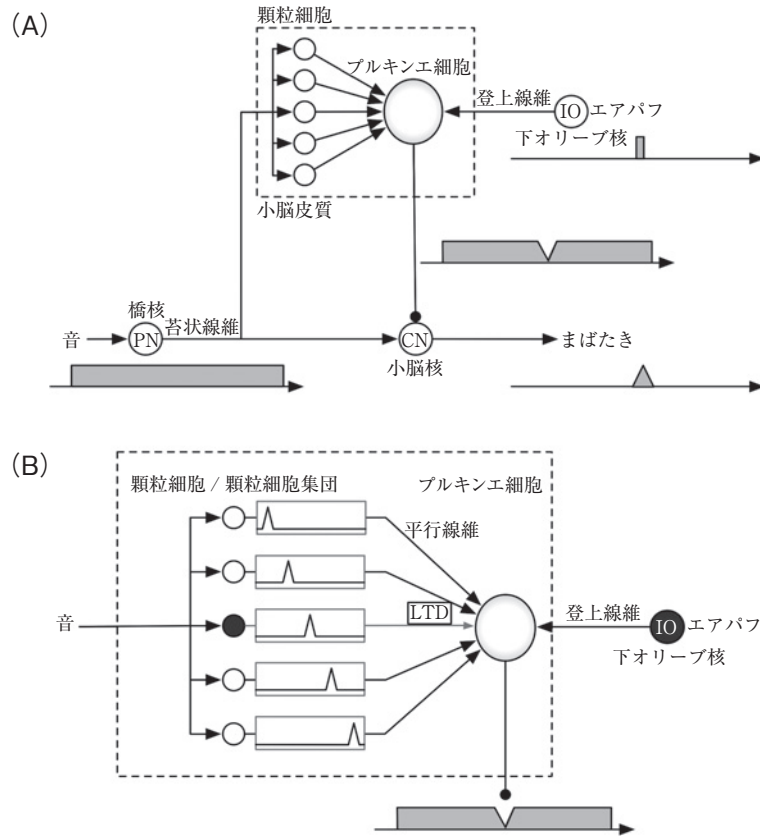


Fig. 1 遅延型瞬目反射条件付けにかかわる小脳回路. (A) 刺激と応答の入出力関係. (B) 平行線維—プルキンエ細胞間シナプスの長期抑圧 (LTD). ことなる顆粒細胞集団が時系列的に活動し、エアパフ刺激のタイミングで活動していた集団のシナプスのみが選択的に減弱する.

顆粒細胞集団の時系列発火パターンによる 時間経過表現

顆粒細胞集団の時系列活動をどのように生成するかについて、これまでに様々な理論が提案されてきたが、ほとんどは解剖学的・生理学的所見からつぎつぎに否定されている（詳しくは文献⁶⁾を参照）。現在残っている唯一の理論を紹介する。

顆粒細胞はプルキンエ細胞を興奮させる一方で、抑制性の介在ニューロンであるゴルジ細胞も興奮させる。ゴルジ細胞は顆粒細胞を抑制するため、顆粒細胞・ゴルジ細胞は抑制性のフィードバックループを構成している。顆粒細胞—ゴルジ細胞間のシナプス結合が空間的にランダムだとすると、音刺激呈示中に顆粒細胞は時間的にランダムに発火・停止をくりかえすようになる (Fig. 2A)。ことなる顆粒細胞はことなるパターンで発火・停止をくりかえすため、集団としてみれば、ある時刻で活動する顆粒細胞集団は一意に定まり、時間経過に合わせて徐々に変化していく。こうして時系列活動が作られる。Fig. 2B に遅延型瞬目反射条件付けの計算機シミュレーションの結果を載せる。

まとめ

小脳がタイマーとして機能していること、その機能がどのように神経回路で実現されるかのポイントを解説した。小脳は数十～数百ミリ秒の時間スケールに深く関与しているが、大脳基底核や大脳皮質前頭葉と連携してより長い数秒～数十秒の時間スケールの運動・認知課題にも関与が示唆される^{7)~9)}。一つの考え方は、小脳は一つの時間幅を表すタイマーもしくはその時間幅で動作するクロックであり、基底核や前頭葉はその出力を加算し長い時間を離散的に表すカウンターであるというものである¹⁰⁾。クロック—カウンター仮説が正しく検証され、小脳とそれ以外の部位の役割分担が明確になれば、ある症状が小脳由来なのかそうでないかの切り分けをするのに有効であると考えられる。小脳と高次脳機能の関係²⁾と合わせて、今後解明されていくことが期待される。

謝辞：本稿の内容についてご議論いただいた永雄総一先生（理化学研究所 脳科学総合研究センター 運動学習制御研究チーム チームリーダー）に感謝いたします。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

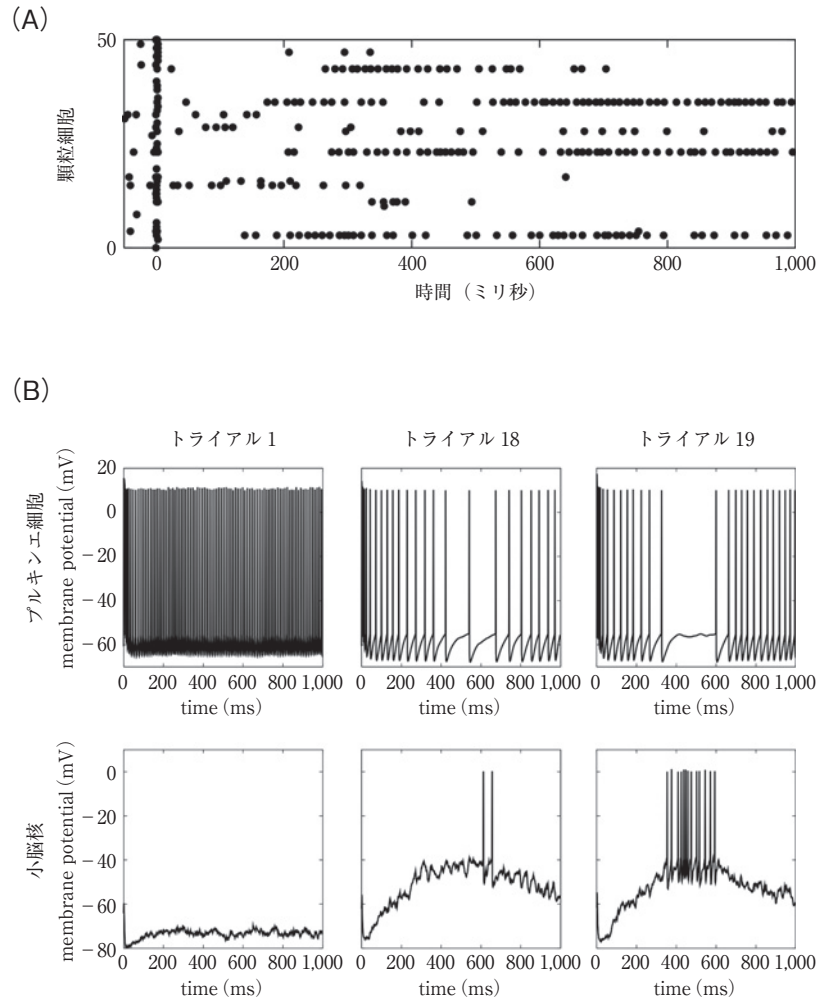


Fig. 2 遅延型瞬目反射条件付けの計算機シミュレーション。(A)顆粒細胞集団による時間経過表現。顆粒細胞—ゴルジ細胞間の抑制性フィードバックとランダム結合により、各顆粒細胞はそれぞれことなる時間パターンでランダムにスパイク発射・停止を間欠的にくりかえす。集団で見ると、活動する顆粒細胞集団は各時刻で一意に定まり、かつ時間とともに徐々に変化する。横軸は時間、縦軸は細胞番号である。(B)条件付けトレーニング中の1, 18, 19トライアル目のプルキンエ細胞(上)と小脳核(下)の活動パターン。横軸は時間、縦軸は膜電位である。エアバフを音呈示開始から500ミリ秒のタイミングで与えると、プルキンエ細胞はその前後でスパイク発射を停止し、脱抑制された小脳核がバースト的にスパイクを発射する。

文 献

- Ivry RB, Spencer RM, Zelaznik HN, et al. The cerebellum and event timing. *Ann NY Acad Sci* 2002;978:302-317.
- Ivry RB, Spencer RM. The neural representation of time. *Current Opinion of Neurobiology* 2004;14:225-232.
- Ito M. *The Cerebellum: Brain for an Implicit Self*. FT Press; 2011.
- Christian KM, Thompson RF. Neural substrates of eyeblink conditioning: acquisition and retention. *Learning and Memory* 2003;11:427-455.
- Ito M. Long-term depression. *Annual Review of Neuroscience* 1989;12:85-102.
- Yamazaki T, Tanaka S. Computational models of timing mechanisms in the cerebellar granular layer. *The Cerebellum* 2009;8:423-432.
- Dreher JC, Grafman J. The roles of the cerebellum and basal ganglia in timing and error prediction. *European Journal of Neuroscience* 2002;16:1609-1619.
- Bueti D, Macaluso E. Physiological correlates of subjective time: Evidence for the temporal accumulator hypothesis. *NeuroImage* 2011;57:1251-1263.
- Mangels JA, Ivry RB, Shimizu N. Dissociable contributions of the prefrontal and neocerebellar cortex to time perception. *Cognitive Brain Res* 1998;7:15-39.

10) Meck WH. Neuropharmacology of timing and time perception. Cognitive Brain Research 1996;3:227-242.

Abstract

Cerebellar internal clock: its neural mechanisms and functional roles

Tadashi Yamazaki

Graduate School of Informatics and Engineering, The University of Electro-communications

Timing control and gain control are twins in motor control. Deficits in precise timing control could cause various motor disturbances. The cerebellum is responsible for timing control within the range of tens to hundreds of milliseconds in both motor and cognitive domains. This implies that the cerebellum has a certain mechanism to represent the passage of time internally. This article reviews the neural mechanisms of timing control in the cerebellum.

(Clin Neurol 2012;52:990-993)

Key words: Timing control, Time perception, Interval timer, Eyeblink conditioning, Granule cells
