

## ＜シンポジウム (1)—9—3＞小脳症状とは何か

# 小脳による運動制御機構

永雄 総一

(臨床神経 2012;52:994-996)

Key words : 小脳, 運動学習, 記憶痕跡の移動, 随意運動制御, プリズム適応

日常もちいる運動の技の大部分は、脳の学習に由来する。訓練による学習をくりかえすことにより運動記憶が脳に形成され、それを利用することで円滑な運動が実現される。小脳が障害されるといわゆる運動失調が生じ、運動は不正確になる。眼球反射の適応や瞬膜反射の古典的条件付けを使った実験の結果は、運動の学習が小脳皮質の神経回路のシナプス伝達可塑性に起因することを示唆する。小脳皮質に形成された運動学習の記憶痕跡は、学習をくりかえすと、小脳皮質の出力先である小脳(前庭)核に移動し、そこで長期の記憶として保持され利用される。本稿では、眼球反射の適応を例にして運動学習の記憶痕跡の形成と維持のメカニズムについて解説し、筆者らが最近開発したヒトを対象にした手の到達運動のプリズム適応のパラダイムについて紹介する。

### 1. 小脳による運動学習の特徴

小脳皮質の主要な神経細胞であるプルキンエ細胞は、苔状線維—平行線維入力と登上線維入力を受け、小脳(前庭)核に抑制性の出力を送る。平行線維—プルキンエ細胞間のシナプスには、登上線維からの信号によって生じる長期抑圧と呼ばれるシナプス伝達可塑性がある<sup>1)</sup>。小脳(前庭)核の神経細胞は、プルキンエ細胞の軸索の他に、苔状線維と登上線維の軸索側枝ともシナプスを作る (Fig. 1)。

小脳は、運動の大きさ(ゲイン)とタイミングを適正に保つように作用する。ゲインの運動学習の実験モデルとして、視機性眼球反応 (optokinetic response, OKR) と前庭動眼反射 (vestibulo-ocular reflex, VOR) の適応パラダイムがもちいられる<sup>1)2)</sup>。OKR は外界が動いた時、VOR は動物が動いたときに、それぞれその動きを補償するように生じる眼球反射であり、前庭神経核、小脳皮質の片葉と外眼筋運動神経核からなる神経回路 (Fig. 1) で駆動される<sup>2)</sup>。OKR や VOR が生じた時に運動誤差が十分生じるような状況、つまり外界がぶれてみえることが続くと、適応が生じゲインが変化する。たとえば、2倍の拡大レンズを装着して頭を水平面で正弦波状に回転させる訓練を数時間おこなうと水平性 VOR のゲインが増加し<sup>3)</sup>、左右逆転プリズムを装着させて同様の訓練をすると水平性 VOR のゲインは減少する<sup>4)</sup>。これらのゲイン変化は、24 時間以内に回復するので、短期の適応であるが、さらに数日間

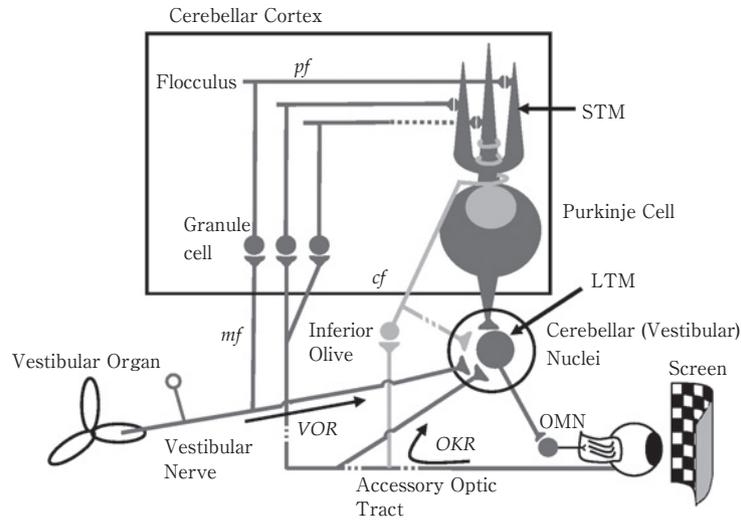
持続的にレンズやプリズムを装着させて訓練をおこなうと、長期の適応が生じゲインは長期間さらに大きく変化する<sup>4)</sup>。小脳片葉が OKR と VOR の適応に不可欠であることが、様々な実験結果により確認されている<sup>3)~5)</sup>。また、登上線維によって伝えられる運動誤差の信号により長期抑圧が生じることが原因となり適応が生じることを示唆する実験的根拠が提出されている<sup>1)</sup>。

### 2. 運動学習の記憶痕跡の移動

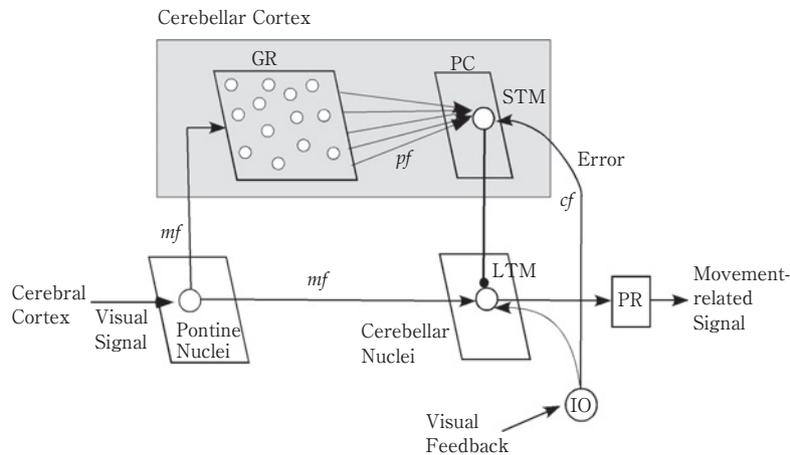
記憶の原因となる神経の変化を、記憶痕跡 (Memory trace) と呼ぶ。薬理や電気生理の方法をもちいた実験結果は、短期のゲイン適応の記憶痕跡は、長期抑圧により小脳皮質の片葉に形成されるのに対して、適当な間隔(休憩)をおいてくりかえし訓練すると、その記憶痕跡は小脳(前庭)核に移動し、そこで長期のゲイン適応に利用されることを示唆する (Fig. 1)<sup>4)~6)</sup>。この現象は記憶痕跡のシナプス間移動と呼ばれるが、そのもともなるメカニズムについてはよく知られていない<sup>2)</sup>。日常もちいる運動の大部分は、日常生活の中でくりかえしおこなわれているので、その基本の部分はずでに小脳皮質から小脳核に移動して、長期の記憶と保存されていることになる。しかしながら、それでも、新奇な状況に遭遇した時は、直ちに小脳皮質で学習がおこり、運動をすみやかに修正することができ、さらに同じような状況が続くときは、小脳皮質の記憶は小脳核に移動し長期記憶となる<sup>2)7)</sup>。一方、タイミングの学習に関する記憶は、訓練が進行しても小脳皮質に留まることが、瞬膜反射の条件付けのパラダイムによる実験の結果より示唆されている。この小脳皮質にあるタイミング学習の記憶が、どの程度持続するかはよく知られていない。

### 3. ヒトの手の到達運動のプリズム適応

ところで、眼球反射の適応や瞬膜反射の条件付けは、訓練に少なくとも 1 時間程度必要であるのに対して、随意運動の学習は速く生じることが知られている。Thach らのグループにより開発されたヒトを対象としたダーツ投げのプリズム適応<sup>8)9)</sup>では、短期の適応は分単位の訓練で生じる。この適応は、小脳疾患の患者では欠如する<sup>8)</sup>ことから、小脳による運動学習



**Fig. 1** Neural circuitry for the horizontal vestibulo-ocular reflex (VOR) and optokinetic response (OKR) eye movements. The memory of the adaptation of VOR/OKR is initially encoded on parallel fiber (*pf*)-Purkinje cell synapses as short-term memory (STM), which is later transferred to the cerebellar (vestibular) nuclear neurons to consolidate to long-term memory (LTM). *cf*, climbing fiber; *mf*, mossy fiber.



**Fig. 2** Model of memory transfer for human prism adaptation of dart throwing proposed on the basis of the experiments of Martin et al.<sup>8)9)</sup>. After 20-30 trials of throwing darts with wearing prisms, the subject became to be able to throw the darts to the center of the target by a short-term adaptation. The memory for short-term adaptation (STM) would be formed at parallel fiber (*pf*)-Purkinje cell (PC) synapses. STM would be extinguished by the same number of drawing darts with normal vision. After repetitions of short-term prism adaptation with appropriate intervals, a long-term adaptation occurred and the subject was able to throw the dart to the center of the target at the initial trial without any training. The memory for long-term adaptation (LTM) would be formed at mossy fiber (*mf*)-cerebellar nuclear neuron synapses through memory transfer<sup>2)10)</sup>. *cf*, climbing fiber; GR, granule cell layer; IO, inferior olive; PR, prism.

がその原因であると考えられている。さらに、このプリズム適応の訓練を適当な間隔をおいてくりかえすと、眼球反射の適応と同様に長期の適応が生じ、プリズムを装着しても、一度も訓練をおこなうことなく的の中心にダーツを投げる事が可能になる<sup>9)</sup>。筆者らはこの短期と長期のプリズム適応について、VORやOKRの適応の記憶痕跡の移動を参考にして、小

脳皮質から小脳核への記憶痕跡の移動を仮定したモデル (Fig.2) を提案している<sup>2)10)</sup>。著者らのモデルでは、小脳はプリズムをかけて投げる動作の内部モデルを小脳皮質や小脳核に形成し記憶することになる。これを実験的に検証するために、筆者らは東京医科歯科大の神経内科のグループと共同で、ダーツ投げのプリズム適応<sup>8)9)</sup>を参考にして、ヒトを対象とし

た手の到達運動のプリズム適応の検査システムを開発した。このシステムでは、被験者はプリズム眼鏡をかけてタッチパネル上の視標に指でタッチする。ただし、実際に指が視標にタッチする時は視覚を強制的に遮断し、ダーツ投げと同じ条件を再現した。健常者では15~30回程度の試行で適応が生じ、正確に視標にタッチできるようになる。しかしながら、小脳疾患の患者では、同数程度の回数の試行をおこなっても、健常者にみられるような適応は生じなかった。このパラダイムをもちいて、小脳の運動学習を定量評価する方法を開発し、小脳の臨床に疾患の診断に役立てるとともに、随意運動の記憶の形成と維持の脳内機構を検討するつもりである。

※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。

## 文 献

- 1) Ito M. The Cerebellum: Brain for an Implicit Self. New York: FT Press; 2011.
- 2) 永雄総一. 小脳の新たな学習機構—記憶痕跡のシナプス間移動による記憶の固定化. 生体の科学 2012;63:34-41.
- 3) Nagao S, Kitazawa H. Effects of reversible shutdown of the monkey flocculus on the retention of adaptation of the horizontal vestibulo-ocular reflex. *Neuroscience* 2003; 118:563-570.
- 4) Anzai M, Kitazawa H, Nagao S. Effects of reversible pharmacological shutdown of cerebellar flocculus on the memory of long-term horizontal vestibulo-ocular reflex adaptation in monkeys. *Neuroscience Research* 2010;68:191-198.
- 5) Shutoh F, Ohki M, Kitazawa H, et al. Memory trace of motor learning shifts transsynaptically from cerebellar cortex to nuclei for consolidation. *Neuroscience* 2006;139: 767-777.
- 6) Okamoto T, Endo S, Shirao T, et al. Role of cerebellar cortical protein synthesis in transfer of memory trace of cerebellum-dependent motor learning. *Journal of Neuroscience* 2011;31:8958-8966.
- 7) 永雄総一. 記憶痕跡は脳のどこにあるか. 分子精神医学 2012;12:196-206.
- 8) Martin TA, Keating JG, Goodkin J, et al. Throwing while looking through prisms. I. Focal olivocerebellar lesions impair adaptation. *Brain* 1996;119:1183-1198.
- 9) Martin TA, Keating JG, Goodkin J, et al. Throwing while looking through prisms. II. Specificity and storage of multiple gaze-throw calibrations. *Brain* 1996;119:1199-1211.
- 10) Nagao S, Honda T, Yamazaki T. Transfer of memory trace of cerebellum-dependent motor learning in human prism adaptation: A model study. 投稿中.

## Abstract

### Memory transfer in cerebellar motor learning

Soichi Nagao

Laboratory for Motor Learning Control, RIKEN Brain Science Institute

Most of our motor skills are acquired through learning. Experiments of gain adaptation of ocular reflexes have consistently suggested that the memory of adaptation is initially formed in the cerebellar cortex, and is transferred to the cerebellar (vestibular) nuclei for consolidation to long-term memory after repetitions of training. We have recently developed a new system to evaluate the motor learning in human subjects using prism adaptation of hand reaching movement, by referring to the prism adaptation of dart throwing of Martin et al. (1996). In our system, the subject views the small target presented in the touch-panel screen, and touches it with his/her finger without direct visual feedback. After 15-30 trials of touching wearing prisms, an adaptation occurs in healthy subjects: they became able to touch the target correctly. Meanwhile, such an adaptation was impaired in patients of cerebellar disease. We have proposed a model of human prism adaptation that the memory of adaptation is initially encoded in the cerebellar cortex, and is later transferred to the cerebellar nuclei after repetitions of training. The memory in the cerebellar cortex may be formed and extinguished independently of the memory maintained in the cerebellar nuclei, and these two memories work cooperatively.

(*Clin Neurol* 2012;52:994-996)

**Key words:** Cerebellum, Motor Learning, Transfer of Memory Trace, Voluntary Movement Control, Prism Adaptation