

人間の脳に獲得される内部モデル：脳機能イメージングによる検証

今水 寛

科学技術振興事業団川人学習動態脳プロジェクト

1. はじめに

従来、小脳は運動制御のための神経機構であると言われてきた。しかし、人間の脳活動を非侵襲的に計測できるようになり、そう単純には言い切れなくなった。言葉を連想したり、パズルの解法を考えるなど、被験者が身体運動を伴わない認知的な課題を行っているときでも、小脳の活動レベルが上昇することが解ってきたからである。どのような課題を行わせると小脳活動が上昇するかという経験的知見は、次々に蓄積されてきた（総説として、Thach 1996; Desmond and Fiez 1998 など）。しかし一方で、活動の意味については、多くの謎が残っている。人間以外の動物で詳細に調べられてきた神経生理学的知見と、それに基づく理論的なモデルとどのように結びつくのか？ 小脳はどのようなメカニズムで認知機能に役立っているのか？

筆者らはこの謎を解明するために、計算論的神経科学の枠組みに基づき、小脳で計測される活動が何を反映しているかについての仮説を立てた。さらに、人間の被験者が新しい道具の使い方を学習しているときの小脳活動を計測し、仮説の妥当性を検証した。

2. これまでの研究

2-1. 内部モデル：理論的枠組み

中枢神経系における運動制御の仕組みを理解するうえで、内部モデルという概念が重要になりつつある（総説として Kawato 1999）。随意運動における内部モデルとは、「ある運動司令がどのような動作を引き起こすか」（順モデル）、あるいは「ある動作を行いたいときに、どのような運動司令を出せばよいか」（逆モデル）という対応関係の内部表現であると考えられる。このような対応関係が、運動開始前から解っていれば、感覚フィードバックに頼らなくても、速く正確な運動制御が行える。

内部モデルが、どのような仕組みで学習されるかということに関して、川人ら（Kawato, Furukawa and Suzuki 1987; Kawato and Gomi 1992）は「フィードバック誤差学習スキーマ」というモデルを提唱した（図1A）。運動のはじめは、感覚フィードバックに頼ってぎこちない運動をしている（aのループ）が、フィードバック制御システムの出力を「誤差信号」として、内部モデルをトレーニングする（bの矢印）。繰り返し練習することで、内部モデルは、意図した動作から、それを実現するための運動司令への変換ができる

ようになり (c のルート), 感覚フィードバックに依存しなくても, 速くて正確な制御ができるようになる。

2-2. 内部モデル：神経生理学の実体

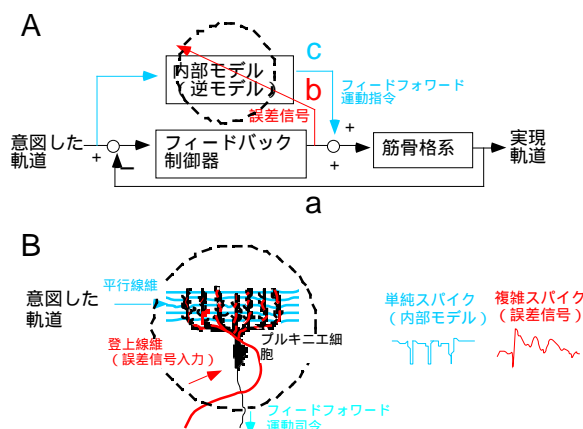


図1 フィードバック誤差学習のスキーマ

上記のスキーマでは, 小脳皮質のプルキニエ細胞が内部モデルとして重要な役割を果たしている (図1 B). プルキニエ細胞には, 主に平行線維入力と登上線維入力という2種類の入力がある. 例えば, 随意運動の逆モデルを学習する場合, このスキーマでは, 平行線維入力は「意図した軌道 (動作)」を表現し, 登上線維入力は「意図した軌道」と「実現した軌道」のずれ (誤差信号) を表現していると考えられる. プル

キニエ細胞からの出力は「運動司令」である. 学習のはじめ, 誤差が大きいつきには, 登上線維を伝って誤差信号が盛んに入力される. 誤差信号はプルキニエ細胞のシナプスの伝達効率を変化させ, 最終的には小脳皮質において, 「意図した軌道」からそれを実現させる「適切な運動司令」への変換ができるようになる。

登上線維入力によって複雑スパイクが, 平行線維入力によって単純スパイクが引き起こされることが知られている (図1 B 左). 上記のスキーマは, 複雑スパイクは誤差信号を反映し, 単純スパイクは内部モデルの出力である運動司令を反映すると予測する. 実際, サルを用いた神経生理学的な実験で, この予測が確かめられている (複雑スパイクに関しては, Kobayashi, et al. 1998 ; Kitazawa, Kimura and Yin 1998 ; 単純スパイクに関しては, Shidara, et al. 1993 ; Gomi, et al. 1998).

2-3. 内部モデル理論と非侵襲計測脳活動

以上のような内部モデル理論は, 学習中の小脳において2つのタイプの活動が計測できると予測する. 第一の活動は誤差信号を反映し (図2 A 赤い曲線), 第二の活動は学習によって獲得される内部モデルの活動を反映する (図2 B 水色の曲線). 誤差を反映する活動は, 学習の初期に誤差が大きいつき, 広い範囲で信号値 (PETやfMRIの測定値) の上昇として確認できるはずである. 一方, 内部モデルの活動は, 学習が進むにつれて上昇すると考えられる。

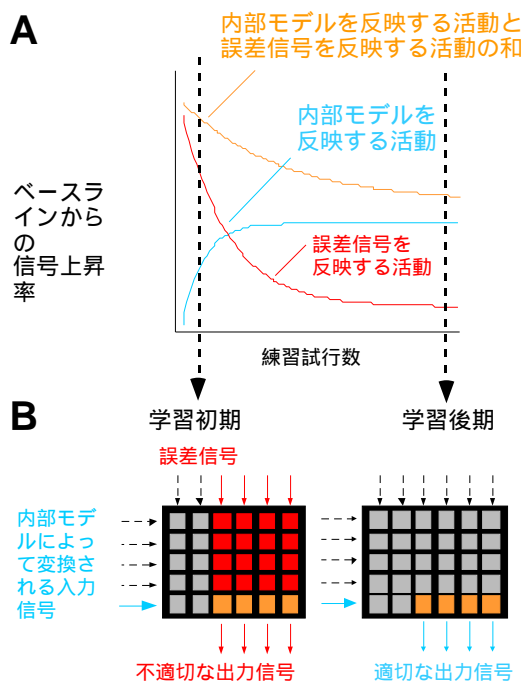


図2 小脳活動の理論的予測

これまでの脳活動非侵襲計測実験では、ある新しい課題を学習するとき、初期には小脳の広い範囲で強い活動の上昇が見られ、学習が進むに従って、活動の範囲も強度も減少すると言われてきた。Raichleら（1994）は名詞から動詞を連想する課題で、Flamentら（1996）はジョイスティックを用いた視覚運動課題で、小脳活動が学習とともに減少する様子を報告している。内部モデル理論の枠組みで考えると、これらの先行研究は、主に第一の活動（誤差信号を反映する活動）を見ていると思われる。しかし、これらの結果は、「小脳皮質は学習の初期にのみ重要な役割を果たし、練習によって獲得された記憶は、脳の別な場所に蓄えられる」という説（例えば Raymond, et al. 1996）を支持し、小脳が記憶の座である（例えば Ito and Kano 1982）という説を否定しているように考えられてきた。本当であろうか？

内部モデル理論の妥当性を検証するには、第二のタイプの活動（内部モデルを反映する活動）が計測できるかどうかを確認する必要がある。しかし、単純なイメージングの方法では計測できない。なぜならば、誤差の情報も内部モデルが獲得される場所（図2 Bのオレンジの領域）にも入力されるはずであり、観測できるのは第一の活動と第二の活動の和（図2 Aのオレンジの曲線）である。そこで、筆者らは、テスト条件とベースライン条件で、第一の活動レベルが同じになるような実験的操作を行い、第二の活動を計測することを試みた。

3. 最近の研究

3-1. 学習に伴う小脳活動の変化

具体的な実験としては、被験者が新しい道具の使い方を学習しているときの小脳活動を計測した（Imamizu et al., 2000）。基本的な実験課題はコンピュータマウスを操作して、画面上をランダムに動き回るターゲットを追跡することであった（トラッキング課題）。ただし、テスト条件では、画面上のカーソルが120°回転した位置に表示された（回転

マウス)。ベースライン条件では、そのような変換は行わなかった（通常マウス。被験者はまず11セッションのトレーニングを受けた。1セッションは9分23秒で、35.2秒ごとに、テスト条件とベースライン条件が交替した。トレーニング中、奇数番目のセッションでは、fMRIで小脳活動を記録した。

行動レベルのデータとしては、ターゲットカーソルの間の距離を4.4秒間（小脳活動のスキャン間隔と同じ時間）積算した値を記録した。この値は「トラッキング誤差」であり、完璧にターゲットを追跡できれば、0になる。図3Aは、トレーニング中にトラッキング誤差がどのように変化したかを示している。ベースライン条件では、ほぼ一定であったのに対し、テスト条件では次第に減少し、学習が進んでいることを示唆している。図3Bは、同時に計測した小脳活動を統計解析した結果である。テスト条件で有意に信号値が上昇した場所を赤—黄色で示している。学習の始めは、小脳の広い範囲で信号値の増加が見られたが、学習が進むにつれて、活動領域は限定された。

3-2. 活動領域は消えるのか？

ここまでは、学習とともに小脳活動が減少するという先行研究の結果と一致している。問題は、テスト条件とベースライン条件で誤差を同じにしても（=誤差を反映する活動をベースラインとして、さし引いても）活動は残るかということである。

筆者らは次のような方法で誤差の統制実験を行った。まず、ベースライン条件でのトラッキング誤差は、ターゲット速度に比例することが経験的に解っていた。そこで、通常のマウスを用いて、様々なターゲットの速度でトラッキングを行ってもらい、被験者ごとに、ターゲット速度とトラッキング誤差の関係性を推定した。これによって、先行するテスト条件のトラッキング誤差に応じて、ベースライン条件でのターゲット速度を調節し、両

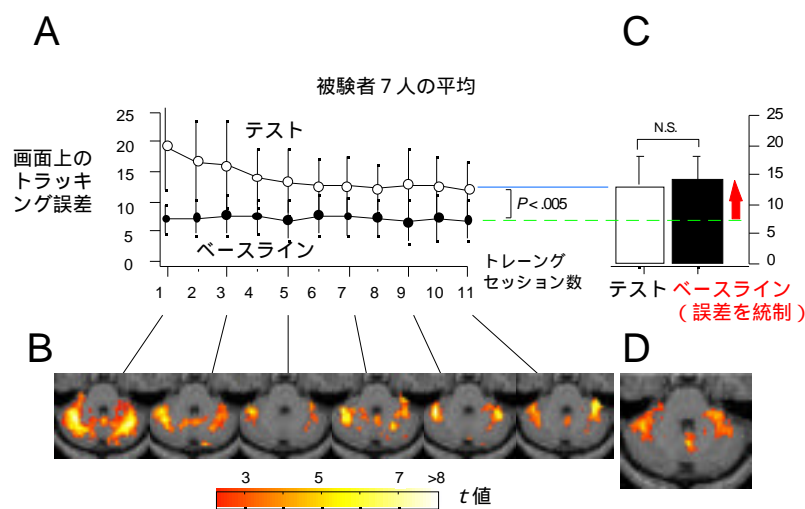


図3 学習に伴う小脳活動の変化

者の誤差を同じにすることができる。

図 3 C は，誤差の統制実験におけるトラッキング誤差を，図 3 D は，同時に計測した脳活動を示す．テスト条件とベースライン条件でトラッキング誤差に有意な差がないにもかかわらず，テスト条件で有意に信号値が上昇する小脳領域が存在していた．この活動は，誤差の要因では説明できない．また，ベースライン条件でのターゲット速度の方が速く（平均 2.71 倍），マウスの移動量（手の動き）・目の動き・視覚刺激の速さ・注意など，被験者に対する認知的・運動的な負荷は，ベースライン条件の方が大きかった．従って，この活動は，純粹に回転マウスの操作に必要な内部モデルの活動を反映していると考えられる．

3-3. 領域ごとの活動の時間変化

内部モデルを反映する活動領域と，誤差を反映する活動領域を調べた．テスト条件で 1，ベースライン条件で 0 となるステップ関数と，上記の誤差の統制実験で計測した小脳活動

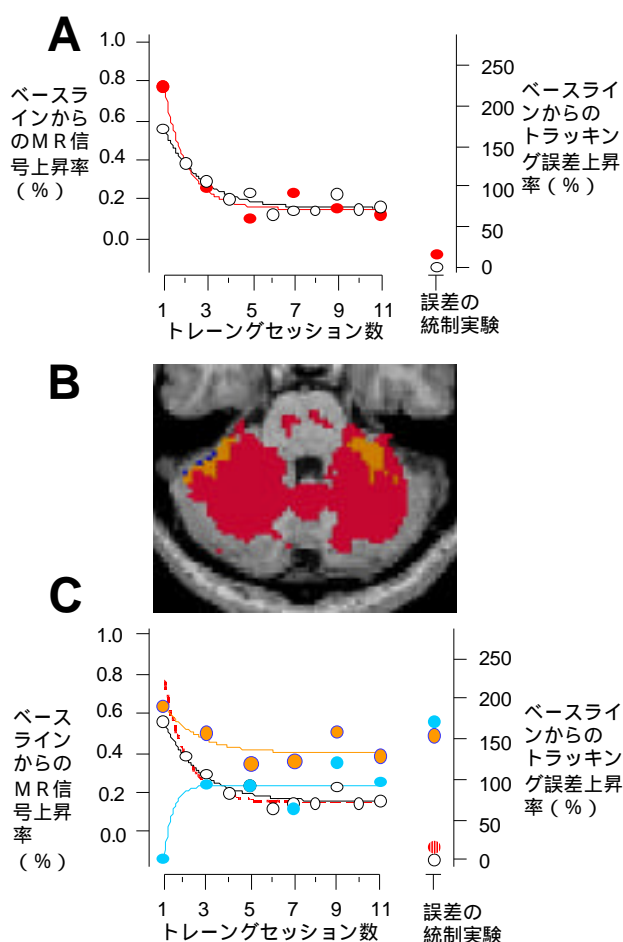


図 4 誤差を反映する活動と内部モデルを反映する活動

の間で回帰分析を行い，回帰係数が有意に 0 よりも大きい領域 ($p < .05$, 多重比較の補正あり) を，「内部モデルを反映する活動領域 (図 4 B の赤い領域)」とした．また，トレーニング中に計測した小脳活動とトラッキング誤差の間で回帰分析を行い，回帰係数が有意に 0 よりも大きい領域を「誤差を反映する活動領域 (図 4 B の青い領域；オレンジの領域は，赤と青の共通領域)」とした．

図 4 A・C は，それぞれの領域における信号値の上昇率 (テスト条件において，ベースライン条件から何%上昇したか) を示している．赤・オレンジの領域では，学習とともに信号値が急速に低下していた (図 4 A)．信号値の上昇率と，トラッキング誤差の上昇率の間で相関を調べると，有意な相関が見られた ($r^2 = .082$, $p < .005$)．一

方、青・オレンジの領域では、赤い領域ほど低下していなかった（図4C）. トラッキング誤差との相関も赤い領域ほど高くはなく、有意ではなかった ($r^2=.025$). トレーニング期間全体で、赤・オレンジ領域と青・オレンジ領域の信号上昇率の間で、有意差が見られた ($p<.05$). これは、青・オレンジ領域の信号値は、誤差だけでは説明できない成分を含んでいることを示唆している. 赤い曲線からオレンジの曲線をさし引くことで、その成分が求められる（図4Cの水色の曲線）が、学習開始とともに上昇している様子が見られる. この成分は、学習によって獲得された内部モデルの活動を反映していると考えられる.

3-4. 2種類の活動が fMRI 信号に反映されるメカニズム

【誤差を反映する活動】

誤差を反映する活動は、非常に強い信号値の上昇として観察できた. 内部モデル理論では、登上線維入力によって引き起こされる複雑スパイクが、誤差の情報を反映すると考えられる. 神経生理学の研究 (Hockberger, Tseng and Connor 1989, Hounsgaard and Yamamoto 1979) は、小脳で最もエネルギーを消費するのは、複雑スパイク発火後のイオンの平衡状態の回復であると示唆している. 従って、誤差を反映する活動が強い信号値の上昇をもたらすことは、理論的にも生理学的にも矛盾しない.

【内部モデルを反映する活動】

一方、内部モデルの活動や学習過程が、fMRIの増加として計測できることは、これまでの神経生理学的常識とは矛盾するように思える. プルキニエ細胞のシナプス伝達効率を変化させるメカニズムとしては、LTD (Long-term depression; Ito, Sakurai and Tongroach 1982) が良く知られているが、LTD はシナプス伝達効率を減少させ、fMRI信号を減少させる方向に働くと考えられるからである.

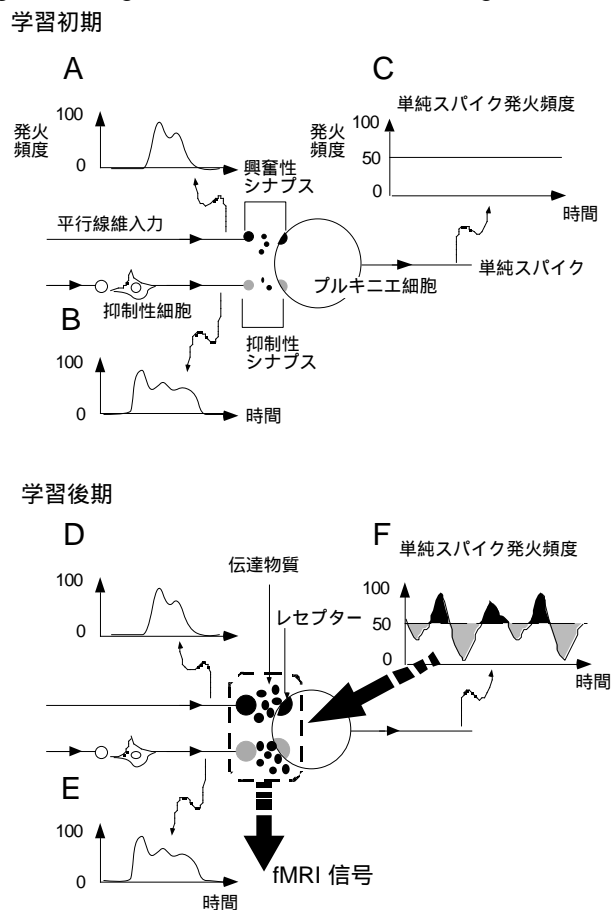


図5 内部モデルを反映する活動が fMRI に反映されるメカニズム

LTD に関連するさまざまな化学反応の中には、信号増加の原因となるものも考えられる (Ito 2000)。例えば、酸化窒素の増加は、毛細血管を広げて局所血流量を増加させる。しかし、今回の実験では、テスト条件とベースライン条件が 35.2 秒という短い時間で交替したので、そのような化学反応が短時間で急激に増加・減少するとは考えにくい。また、LTD に関連する化学反応は、学習初期の広い範囲の活動は説明できても、学習後に誤差のレベルを揃えた実験で、テスト条件で有意に信号が上昇したという結果は説明できない。この場合、テスト条件でもベースライン条件でも、同じ大きさの誤差信号が小脳皮質に入力され、LTD は同様に生じていたと考えられるからである。

内部モデルの活動が、信号を増加させるメカニズムとしては以下のようなことが考えられる。プルキニエ細胞は、平行線維入力の時間波形 (図 5 D, E) を、単純スパイクの発火頻度波形 (F) に適切に変換することを学習する。例えば、プルキニエ細胞が運動制御のための逆モデルとして機能するとき (Kawato and Gomi 1992; 図 1 参照)、平行線維入力は意図した軌道に、単純スパイクの発火頻度は、その軌道を実現するフィードフォワード運動司令に相当する。平行線維 / プルキニエ細胞シナプスには、興奮性・抑制性のシナプスが混在していること、平行線維入力からの情報は、発火頻度の増加で表現されていることから、学習初期には、さまざまな時間波形の平行線維入力は互いに相殺され、単純スパイクの発火頻度波形は平坦であると考えられる (図 5 C)。しかし、単純スパイクの発火頻度波形が、フィードフォワード運動司令として機能するためには、単純スパイクの発火頻度が時間とともに増加・減少する (モジュレーションがおきる) 必要がある。これは、プルキニエ細胞のシナプス伝達効率が変化することで、おきると考えられる。伝達効率を変化させるメカニズムとしては、LTD 以外にも、potentiation (Sakurai 1987) や rebound potentiation (Kano, et al. 1992) が知られている。発火頻度の増加 (図 5 F の黒い部分) には、potentiation が必要である。追従眼球運動の適応を説明するためには、LTD と potentiation の両方が必要であることが、最近の研究 (山本, 小林, 竹村, 河野, 川人, 1998) で明らかになった。potentiation や rebound potentiation によるシナプス伝達効率の増加は、代謝活動の増加を引き起こし、fMRI の信号増加としてとらえられるはずである。

4. おわりに

本稿では第一に、小脳における内部モデル理論と、理論がどのような非侵襲計測脳活動を予測するかについて述べた。第二に、新奇な道具の使い方を学習するときのヒト小脳活動を計測した研究について述べた。この研究では、理論の予測通り、誤差を反映する活動と内部モデルを反映する活動を確認した。第三に、計測された小脳活動の神経生理学的意

味について検討した。

小脳皮質の神経回路構造は一様であるから，計算原理はどの部分でも共通であると考えられる。一方，トレーサーを用いた解剖学的研究技術の進歩は，前頭葉，頭頂葉，後頭葉の一部を含む広範な領域から小脳への投射と，小脳から前頭連合野の広範な領域への投射を明らかにした。従って，小脳は内部モデルを獲得することで，運動制御に限らず，言語や思考を始めとする高次認知脳機能においても，速く正確な情報処理を可能にしていると考えられる。

高次脳機能を支える内部モデルとして機能するためには，複数の内部モデルを混乱なく学習したり，適切な内部モデルを選択する必要が生じる（モジュール性）。また，ある内部モデルが他の内部モデルを要素として参照する必要も生じる（埋め込みによる階層構造）。最近の計算論的研究では，小脳とその周辺の神経回路で，内部モデルのモジュール的な学習と選択（Wolpert and Kawato 1998 など）や埋め込みによる階層構造（川人，1997）を実現できることが明らかにされている。

本稿で紹介した一連の研究は，回転マウスの使い方を学習する時の脳活動という，特殊な事例に基づくことは否定できない。しかし，小脳活動の事例報告をひとつ増やしただけでは不十分ではない。人間以外の動物で詳細に調べられてきた神経生理学的知見と，それに基づく計算理論の立場から，fMRIで計測した小脳活動の意味を詳細に解明した初めての研究である。

文献

- Desmond JE, Fiez JA : Neuroimaging studies of the cerebellum: language, learning and memory. Trends in Cognitive Science 2(9):355-362, 1998
- Flament D, Ellermann JM, Kim SG, Ugurbil K, Ebner TJ : Functional magnetic resonance imaging of cerebellar activation during the learning of a visuomotor dissociation task. Human Brain Mapping, 4(3) :210-226, 1996
- Gomi H, Shidara M, Takemura A, Inoue Y, Kawano K, Kawato M : Temporal firing patterns of purkinje cells in the cerebellar ventral paraflocculus during ocular following responses in monkeys I. Simple spikes. J Neurophysiol 80(2): 818-31, 1998
- Hockberger PE, Tseng HY, Connor JA : Fura-2 measurements of cultured rat Purkinje neurons show dendritic localization of Ca²⁺ influx. J Neurosci 9(7):2272-84, 1989
- Hounsgaard J, Yamamoto C : Dendritic spikes in Purkinje cells of the guinea pig cerebellum studied in vitro. Exp Brain Res 37(2):387-98, 1979
- Imamizu H, Miyauchi S, Tamada T, Sasaki Y, Takino R, Puetz B, Yoshioka T, Kawato M : An internal model of a novel tool: a functional MRI study. Kawato Dynamic Brain Project

Technical Report vol. KDB-TR98, 1998

Imamizu H, Miyauchi S, Tamada T, Sasaki Y, Takino R, Putz B, Yoshioka T, Kawato M : Human cerebellar activity reflecting an acquired internal model of a new tool. *Nature* 403(6766):192-5, 2000

Imamizu H, Shimojo S : The locus of visual-motor learning at the task or manipulator level: implications from intermanual transfer. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 21(4):719-33, 1995

Ito M : Internal model visualized. *Nature* 403(6766): 153-4, 2000

Ito M, Kano M : Long-lasting depression of parallel fiber-Purkinje cell transmission induced by conjunctive stimulation of parallel fibers and climbing fibers in the cerebellar cortex. *Neurosci Lett* 33:253-58, 1982

Ito M, Sakurai M, Tongroach P : Climbing fibre induced depression of both mossy fibre responsiveness and glutamate sensitivity of cerebellar Purkinje cells. *J Physiol (Lond)* 324:113-34, 1982

Kano M, Rexhausen U, Dreessen J, Konnerth A : Synaptic excitation produces a long-lasting rebound potentiation of inhibitory synaptic signals in cerebellar Purkinje cells. *Nature* 356: 601-604, 1992

川人光男 : 小脳外側部の内部モデル, ヒトの知性の計算エンジン : 想像, コミュニケーション, 言語, 思考, 意識, 別冊数理科学, 特集 : 脳科学の最前線-数理モデルを中心として, サイエンス社, 1997, pp194-208

Kawato M : Internal models for motor control and trajectory planning. *Curr Opin Neurobiol* 9(6):718-27, 1999

Kawato M, Furukawa K, Suzuki R : A hierarchical neural-network model for control and learning of voluntary movement. *Biol Cybern* 57(3):169-85, 1987

Kawato M, Gomi H : A computational model of four regions of the cerebellum based on feedback-error learning. *Biol Cybern* 68(2):95-103, 1992

Kawato M, Gomi H : The cerebellum and VOR/OKR learning models. *Trends Neurosci* 15(11):445-53, 1992

Kitazawa S, Kimura T, Yin PB : Cerebellar complex spikes encode both destinations and errors in arm movements. *Nature* 392(6675):494-7, 1998

Kobayashi Y, Kawano K, Takemura A, Inoue Y, Kitama T, Gomi H, Kawato M : Temporal firing patterns of purkinje cells in the cerebellar ventral paraflocculus during ocular following responses in monkeys II. Complex spikes. *J Neurophysiol* 80(2): 832-48, 1998

- Middleton FA, Strick PL : Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science* 266(5184): 458-61, 1994
- Nitschke MF, Kleinschmidt A, Wessel K, Frahm J : Somatotopic motor representation in the human anterior cerebellum. A high-resolution functional MRI study. *Brain* 119(Pt 3):1023-9, 1996
- Raichle ME, Fiez JA, Videen TO, MacLeod AM, Pardo JV, Fox PT, Petersen SE : Practice-related changes in human brain functional anatomy during nonmotor learning. *Cereb Cortex* 4(1):8-26, 1994
- Raymond JL, Lisberger SG, Mauk MD : The cerebellum: a neuronal learning machine? *Science* 272(5265):1126-31, 1996
- Sakurai M : Synaptic modification of parallel fibre-Purkinje cell transmission in in vitro guinea-pig cerebellar slices. *J Physiol (Lond)* 394: 463-80, 1987
- Shidara M, Kawano K, Gomi H, Kawato M : Inverse-dynamics model eye movement control by Purkinje cells in the cerebellum. *Nature* 365(6441): 50-2, 1993
- Strick PL, Hoover JE, Mushiake H : Evidence for "output channels" in the basal ganglia and cerebellum. *Role of the Cerebellum and Basal Ganglia in Voluntary Movement*, Elsevier Science BV, 1993, pp 171-180
- Thach, WT: On the specific role of the cerebellum in motor learning and cognition: Clues from PET activation and lesion studies in man. *Behavioral and Brain Sciences* 19: 411-431, 1996
- Wolpert D, Kawato M : Multiple paried forward and inverse models for motor control. *Neural Networks* 11: 1317-1329, 1998
- 山本憲司, 小林康, 竹村文, 河野憲二, 川人光男 : 垂直方向追従眼球運動の適応シミュレーション : 小脳皮質の計算モデルは運動学習を再現できるか? 電子情報通信学会技術報告 NC97(131):229-236, 1998