

アクチュアル
脳・神経疾患
の
臨床

小脳と運動失調

小脳はなにをしているのか

総編集◎辻 省次
専門編集◎西澤正豊

Actual Approach to
Neurological Practice

中山書店

シリーズ刊行にあたって

近年、さまざまな診療ガイドラインが提供されるようになり、診断の進め方、治療法の選択などにおいて大変参考になるようになってきました。このようなガイドラインの作成にあたっては、Evidence-based medicine (EBM) という考え方が積極的に取り入れられ、それがどの程度の根拠に基づくものか、という点が十分に吟味された上で診療ガイドラインに反映されています。このような資料は非常に有用であり、日々の診療に欠かせないものとなっていますが、一方で、一定のマニュアル的な位置づけになりやすく、診断の組み立て、疾患の成り立ち、治療法の機序などについて深く理解するという、本来、プロフェッショナルリズムの観点から求められることが、十分には達成しにくいという面もあります。

同じ疾患であっても、患者さん一人一人は、その症状一つを取っていても多様であるように、必ず特徴 (variance) があり、それは、病態に関連する背景因子の個人差などを反映していると考えられます。すなわち、それぞれの患者さんが持っている病態の本質と、その特徴をよく把握して診療にあたるのが求められるのです。EBM が group-oriented medicine と言われることもあるように、患者集団の平均的なところを把握して診療を進めるような考え方となっているのに対して、実際の診療の場では、患者さん個人の持つ variance をよく把握して最適な診療を進めることが望まれることとなります (individual-oriented medicine)。このような考え方は、医師の裁量部分に適切に反映されるため、われわれは、疾患の症候、病態、診断、治療についての深い理解と、それぞれの患者さんの持つ特徴をよく把握した上で、診療を進めることが必要になります。

シリーズ《アクチュアル 脳・神経疾患の臨床》は、このような考え方に立って、神経内科医ならびに神経内科専門医を目指す方々、さらには神経内科専門医取得後の生涯教育に役立つシリーズとして企画したのですが、他の診療科の方々でも神経内科疾患の診療に際して参考となるような内容となっています。各巻でテーマを絞り、その“take-home-message”が何であるかを読者にわかりやすいものとして発信するように努め、巻ごとに編集担当者を決めて専門編集体制をとるとともに、随時編集委員会を開催してその企画内容などを十分に吟味検討し、充実した内容を目指しています。各テーマの“focus”としては、できるだけ最新の動向を反映したものとするようにし、特に、“神経内科医としてのプロフェッショナルリズムを究める”，という立場を重視して、そのような視点に立つ記述を少しでも多く盛り込むようにしました。

構成にあたっては、最新の進歩・知識の全体をバランスよく理解できること、実地診療に役立つように検査、診断、治療などの診療上のノウハウをできるだけ盛り込むことに留意し、さらに必要に応じてその科学的根拠について簡潔に記述するようにしました。冒頭に述べましたように、同じ疾患であっても、患者ごとの病態の特徴をどのようにして把握・理解するか、という視点を記述に含めるようにし、さらに、本文での記載に加えて、「Column」「Case Study」「Lecture」「Memo」「Key words」などの項目の活用やフローチャートやイラストを積極的に取り入れることで、読者が理解を深めやすいように工夫しています。

本シリーズが、神経内科医のプロフェッショナリズムを目指す方々に座右の書として活用されるものとなることを編集委員一同祈念しています。

2011年10月吉日

東京大学大学院医学系研究科 神経内科学教授
辻 省次

序

本書は「小脳はなにをしているのか？」を基本テーマとしています。

筆者は医学生時代に伊藤正男教授から最新の小脳学の講義を受け、その後神経内科の研修を始めた自治医大では、吉田充男教授から、伊藤研でプルキンエ細胞が抑制性であることを発見された時のお話を直接伺う機会がありました。その後、伊藤教授らは小脳による学習機構の基礎過程として、プルキンエ細胞樹状突起における長期抑圧を見出すこととなります。また、臨床では、同じく自治医大で経験した優性遺伝性脊髄小脳変性症の大家系が、剖検例の解析からマシャド・ジョセフ病とわかり、分子遺伝学の黎明期にはその遺伝子座の同定に関わる機会も得ました。こうしてこれまで約40年のあいだ、さまざまな場面で小脳に関わる機会を持ちながら、ずっと疑問に感じてきたことがいくつかあります。

第一は、神経学の臨床で扱う小脳性運動失調の症候は、小脳の機能が損なわれた場合に認められる症候であって、小脳の本来的機能である随意運動の適応制御における病的変化そのものを反映しているわけではないということです。特にここ数年、小脳性運動失調に対する治療薬の開発に直接携わってみると、「小脳症候」をいかに詳細に分析しても、病変の進行状態を反映するサロゲートマーカーとしては、感度が十分でないことを実感させられています。運動学習における小脳の適応制御機能そのものを、臨床の現場で簡便に評価することができる手法を開発する必要があるのです。

第二は、伊藤教授が当時の講義でも既に触れておられましたが、小脳の高次脳機能における役割です。小脳は運動制御を学習するのと同様に、思考過程においても何らかの「概念」を操作できると想定され、実際、小脳の障害ではさまざまな高次脳機能障害が認められています。しかし、その本態、特に小脳が操作する「概念」の実態は未だ把握できていません。

第三は小脳変性症による小脳性運動失調の治療法についてです。40年前から行われていたバランス訓練や、四肢遠位部への錘の装着などは、小脳の機能を維持するうえで、最も有効な方法なのでしょうか。もちろん、われわれ神経内科医は、小脳変性症に対する根本的な進行抑制治療法を確立するという困難な課題に挑戦し続けなければなりません。と同時に、変性の過程にある小脳においても、繰り返し学習によりその制御機能を維持、ないしは回復させることが可能か否かを明らかにし、可能なのであればさらに、小脳の可塑性を最も効果的に引き出すことができる方法論とは何かを確立する必要があります。

平成17年度から6年間、運動失調症に関する厚生労働省研究班を担当する機会を得た時に、こうした長年の疑問のいくつかをテーマとして取り上げ、オールジャパン体制の共同研究として取り組んできました。その成果の一端は本書にも取り上げられています。

今回、「運動失調」に関する最新情報を書物としてまとめる機会をいただいた時にも、改めて「ヒトの小脳はなにをしているのか？」という根本的な疑問に立ち返って考えてみました。

ここ40年以上の研究の積み重ねによって、ヒトの小脳に関する理解は飛躍的に進んできています。本書はその到達点を示すとともに、今後に残された課題を整理し、次の世代がそれらを解決してくれることを期待してまとめたものです。本書が読者諸兄に小脳への興味を感じていただく一助になれば大変幸いに思います。多忙な中、ご執筆をいただいた諸先生方に心から感謝致します。

2013年1月

新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野教授
西澤正豊

Contents

I. ヒトの小脳はなにをしているのか——小脳の機能局在

ヒト小脳の構造と解剖学的機能局在	藤田啓史, Sarah H. Ying, 杉原 泉	2
Column 下オリブ核と小脳核		8
随意運動制御における小脳の役割	北澤 茂	17
小脳による眼球運動制御	永雄総一	33
Column シナプス伝達可塑性「長期抑圧」と眼球運動の適応		37
小脳の可塑性と運動学習	箕 慎治, 石川享宏, 戸松彩花	42
Column 脱抑制		45
Column 小脳核の可塑性		46
Column グルタミン酸受容体——mGluR1, AMPA-R		49
Column 小脳の高度な代償機構		50
ディベート 小脳は四肢体幹の運動を feedforward に制御しているか?		51
Column 順モデルと小脳		52
Column 逆モデルと小脳		54
小脳と高次脳機能障害	川合圭成	56

II. 小脳の障害でなにがおきるか

小脳の症候学	岩田 誠	64
脊髄小脳変性症の診断のアルゴリズム	辻 省次	75

III. 小脳機能の最新の検査法

小脳の磁気共鳴画像——MRI	岡本浩一郎	86
Column 両側中小脳脚にT2強調画像で高信号を示す疾患(変性症・中毒を除く)		91
小脳の磁気共鳴画像——DTI, 3DAC, MRS	五十嵐博中	93
Column Proton magnetic resonance spectroscopy (¹ H-MRS)		96
小脳の機能イメージング	花川 隆	99
Column 血液酸素化レベル依存(BOLD)コントラスト		101
ディベート BOLD コントラストは小脳活動の何を反映する?		102
小脳の生理学的機能検査	松本英之, 宇川義一	107
Column 小脳疾患における衝動性眼球運動(サツケード)課題		115
Column 小脳疾患による高次脳機能障害と生理学的検査		117

Contents

IV. 小脳障害の病態

総論	西澤正豊	120
小脳変性症の病理	豊島靖子, 山田光則, 高橋 均	125
Column ユビキチンと p62		129
Column ポリグルタミン病 (SCA2) と筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の関係		136
多系統萎縮症 (MSA)		
診断ガイドライン	渡辺宏久, 伊藤瑞規, 祖父江元	137
Column MSA という名称が生まれた 1969 年		139
Column Red flags と診断を支持しない項目の留意点		142
ディベート SDS という名称の再考		143
MSA-C と MSA-P をめぐって	小澤鉄太郎	146
Column MRI での hot cross bun sign と hyperintense lateral putaminal rim について		147
ディベート 原著にみるシャイ・ドレーガー症候群とは		148
MSA とパーキンソン病における α シヌクレインの役割	村山繁雄, 齊藤祐子	152
Column PD と MSA の中核症状		156
ディベート α シヌクレインは MSA の真の原因蛋白か?		157
JAMSAC 研究	市川弥生子	160
Column MSA の診断基準		161
Column 本邦と欧米のコンソーシアム研究における MSA のサブタイプ		163
皮質性小脳萎縮症	割田 仁, 青木正志	166
Column Harding の “ILOCA”		168
優性遺伝性脊髄小脳失調症 (SCA)		
ポリグルタミン鎖の伸長による SCA	永井義隆	172
非翻訳領域におけるリピートによる SCA	松浦 徹	182
ディベート SCA36 はどこから?		188
点変異・欠失変異による SCA	佐藤和則, 佐々木秀直	192
Column Lincoln 大統領は SCA5 であったのか?		194
劣性遺伝性小脳失調症	他田正義, 小野寺 理	200
Column DNA 損傷修復機構の破綻による小脳失調症		203
Column 眼球運動失行		204
Column 本邦における主要 ARCA の診断の要点		209
小脳障害を伴う遺伝性痙性対麻痺	瀧山嘉久	215
Column Japan Spastic Paraplegia Research Consortium (JASPAC)		217

V. 小脳障害の治療

- 脊髄小脳変性症の治療——薬物治療を中心に……………石川欽也, 水澤英洋 224
- 分子標的と進行抑制治療……………勝野雅央, 田中章景, 祖父江元 233
- Column** 神経変性疾患に対する disease-modifying therapy 236
- リハビリテーションの進歩……………宮井一郎 239
- Column** Use-dependent plasticity 243
- Column** Neuro-modulation による機能回復促進 244
- Column** 小脳変性症モデルマウスにおける運動の効果 247
- ロボット工学の臨床応用——ロボットスーツ HAL の医学応用……………中島 孝 249
- ディベート** HAL を使う治療概念と倫理・社会面をめぐる研究 259
- Column** HAL の医療機器承認のために——医師主導治験について 260
- 小脳への遺伝子導入……………平井宏和 262
- Column** レンチウイルスとレンチウイルスベクター 263

VI. その他の運動失調

- 感覚性運動失調……………安藤哲朗 270
- ataxic hemiparesis……………望月仁志, 宇川義一 277
- 進行性核上性麻痺の小脳病変……………下畑享良 282
- 頭頂葉性運動失調症……………河村 満, 二村明德 289

Case Study

- CASE 1** 手足のふるえ, 構音障害, 頸部筋痛, 腱反射亢進を認めた, 鎮痛薬を常用する 32 歳女性
……………川上忠孝 296
- CASE 2** 数時間続く歩行時ふらつき, 両手の使いづらさ, 呂律緩慢といった発作を繰り返す 39 歳男性
……………滑川道人 301
- CASE 3** 中年以降に発症した 1 型糖尿病と緩徐進行性小脳失調を示す 66 歳女性……………三苫 博 305
- CASE 4** 眩暈, 歩行障害, 構音障害が亜急性に出現し進行した 77 歳女性……………清水 潤 309
- CASE 5** 体重減少, 変動する小脳症状を呈した 70 歳男性
……………川又 純, 原 ふみ, 猪原匡史, 下濱 俊 314
- CASE 6** 暗所での歩行時ふらつきと構音障害が緩徐に進行する 62 歳男性……………横田隆徳 318
- CASE 7** 粗大な姿勢時および動作時振戦と小脳失調を主徴とする 71 歳男性……………石井一弘, 玉岡 晃 322

執筆者一覧（執筆順）

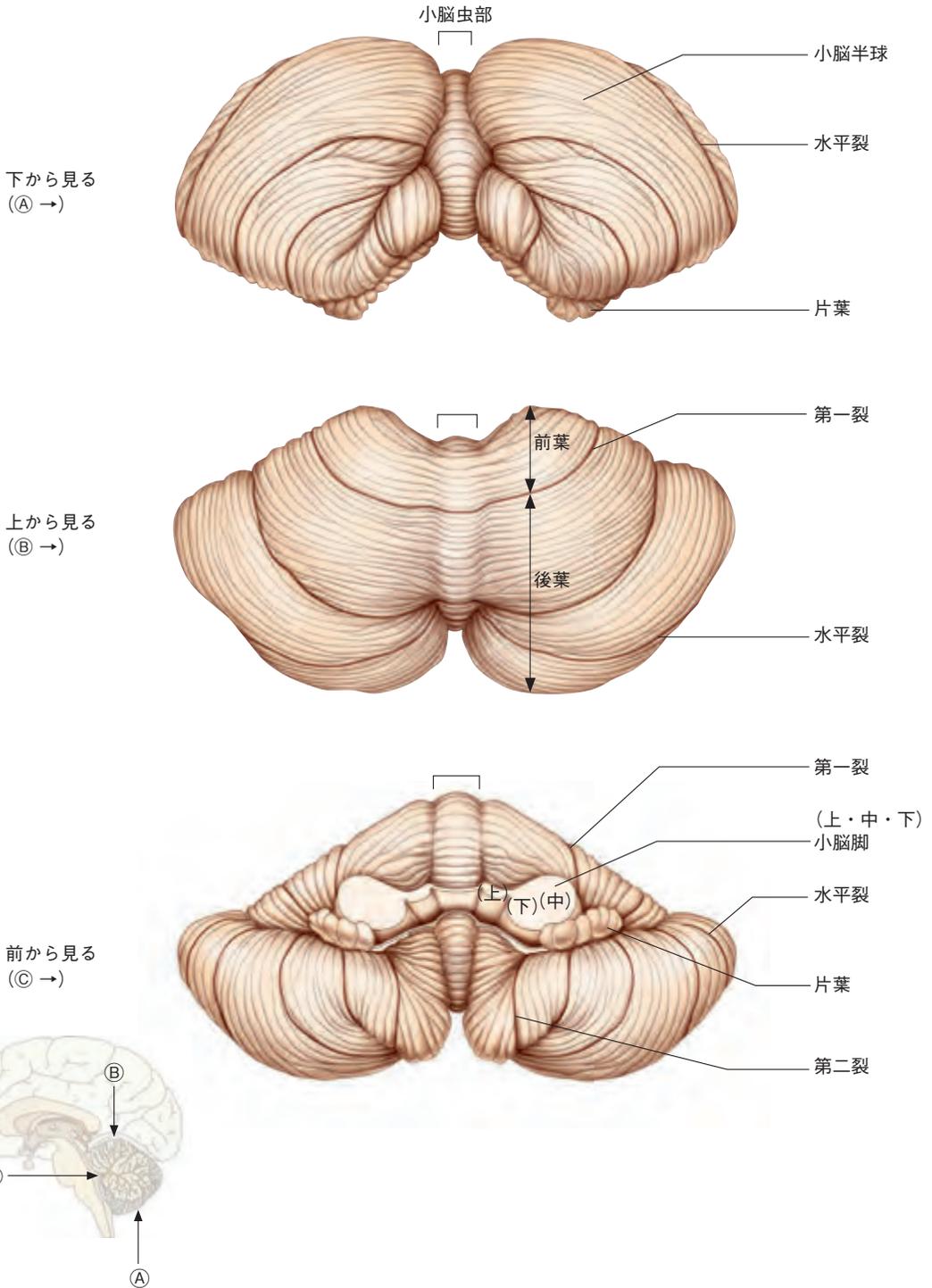
藤田 啓史	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 認知行動医学システム神経生理学	伊藤 瑞規	名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学
Sarah H. Ying	Department of Radiology, Neurology and Ophthalmology, Johns Hopkins University School of Medicine	祖父江 元	名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学
杉原 泉	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 認知行動医学システム神経生理学	小澤鉄太郎	新潟大学脳研究所臨床神経科学部門 神経内科学分野
北澤 茂	大阪大学大学院生命機能研究科 ダイナミックブレインネットワーク研究室	村山 繁雄	東京都健康長寿医療センター バイオリソースセンター高齢者ブレインバンク
永雄 総一	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	齊藤 祐子	国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部
笥 慎治	東京都医学総合研究所運動失調プロジェクト	市川弥生子	東京大学医学部附属病院神経内科
石川 享宏	東京都医学総合研究所運動失調プロジェクト	割田 仁	東北大学大学院医学系研究科神経内科学/ 東北大学病院 ALS 治療開発センター
戸松 彩花	国立精神・神経医療研究センター神経研究所 モデル動物研究開発部	青木 正志	東北大学大学院医学系研究科神経内科学/ 東北大学病院 ALS 治療開発センター
川合 圭成	国立長寿医療研究センター脳機能診療部	永井 義隆	国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第四部
岩田 誠	東京女子医科大学名誉教授	松浦 徹	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学
辻 省次	東京大学大学院医学系研究科神経内科学	佐藤 和則	JA 北海道厚生連帯広厚生病院神経内科
岡本浩一郎	新潟大学脳研究所臨床神経科学部門 脳神経外科学分野	佐々木秀直	北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野
五十嵐博中	新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター	他田 正義	新潟大学脳研究所生命科学リソース研究セン ター分子神経疾患資源解析学分野
花川 隆	国立精神・神経医療研究センター 脳病態統合イメージングセンター	小野寺 理	新潟大学脳研究所生命科学リソース研究セン ター分子神経疾患資源解析学分野
松本 英之	日本赤十字社医療センター神経内科	瀧山 嘉久	山梨大学大学院医学工学総合研究部 神経内科学講座
宇川 義一	福島県立医科大学医学部神経内科学講座	石川 欽也	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病態学（神経内科学）分野
西澤 正豊	新潟大学脳研究所臨床神経科学部門 神経内科学分野	水澤 英洋	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病態学（神経内科学）分野
豊島 靖子	新潟大学脳研究所病態神経科学部門 病理学分野	勝野 雅央	名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学
山田 光則	国立病院機構さいがた病院臨床研究部	田中 章景	名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学/横濱市 立大学大学院医学系研究科神経内科学・脳卒中医学
高橋 均	新潟大学脳研究所病態神経科学部門 病理学分野	宮井 一郎	森之宮病院神経リハビリテーション研究部
渡辺 宏久	名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学	中島 孝	国立病院機構新潟病院神経内科

平井 宏和	群馬大学大学院医学系研究科神経生理学分野	清水 潤	東京大学医学部附属病院神経内科
安藤 哲朗	安城更生病院神経内科	川又 純	札幌医科大学医学部神経内科学講座
望月 仁志	宮崎大学医学部内科学講座 神経呼吸内分泌代謝学分野	原 ふみ	大阪府済生会中津病院総合健診センター
下畑 享良	新潟大学脳研究所臨床神経科学部門 神経内科学分野	猪原 匡史	先端医療センター研究開発部門 再生医療研究部
河村 満	昭和大学医学部内科学講座神経内科学部門	下濱 俊	札幌医科大学医学部神経内科学講座
二村 明德	昭和大学医学部内科学講座神経内科学部門	横田 隆徳	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病理学（神経内科学）分野
川上 忠孝	小山市民病院神経内科	石井 一弘	筑波大学医学医療系神経内科学
滑川 道人	自治医科大学内科学講座神経内科学部門	玉岡 晃	筑波大学医学医療系神経内科学
三苦 博	東京医科大学医学教育学講座		

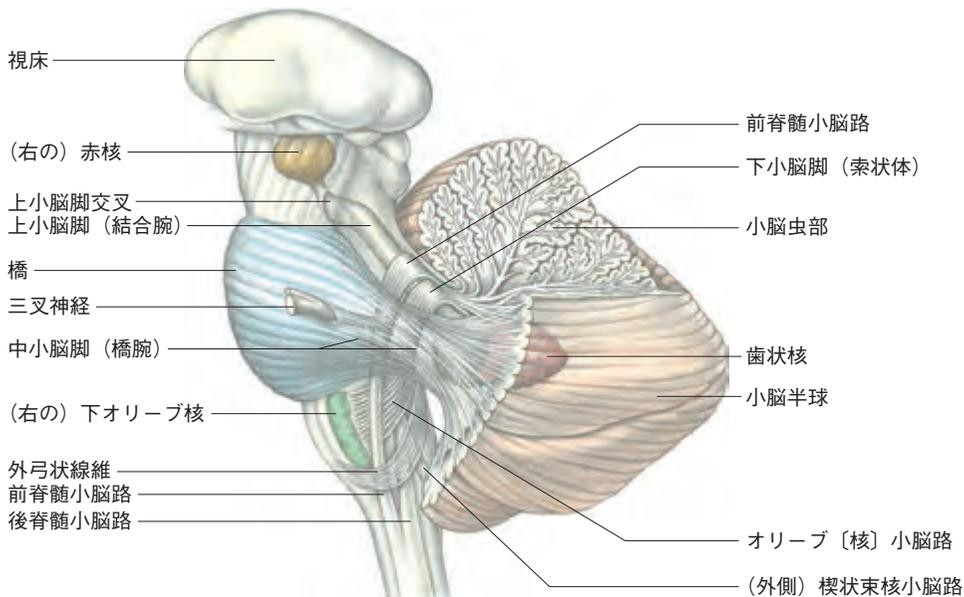
Visual Appendix 小脳をもっと知るために

監修 西澤正豊

■小脳の外形

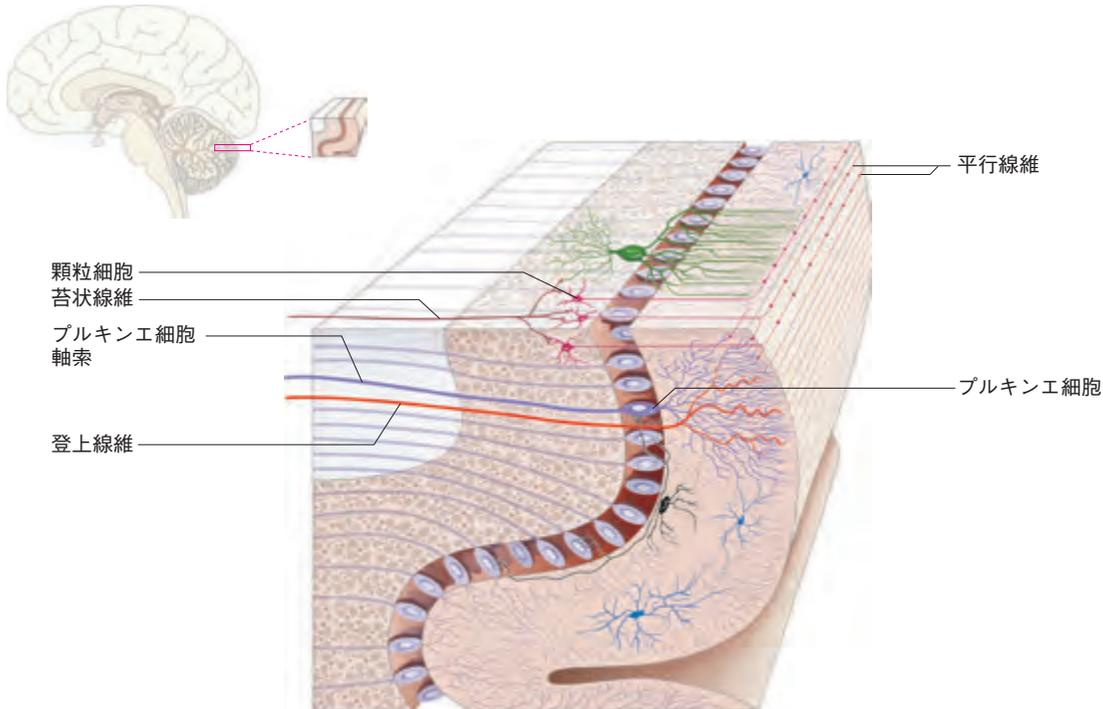


■小脳と3つの小脳脚



(専門医のための精神科臨床リユミエール 16, 脳科学エッセンシャル, 中山書店:2010, p.76 より / 水野昇ほか(訳), 図説中枢神経系, 第2版, 医学書院:1991, 図160を参考に作成)

■小脳皮質神経回路



(大須理英子, 最新整形外科学大系 4, リハビリテーション, 中山書店:2008, p.534 より)

ヒト小脳の構造と解剖学的機能局在

Point

- 小脳は横に伸びる多数の襞をもち、襞構造によって第 I~X の 10 小葉に区分される。ヒト小脳は、他の哺乳類小脳と同等の小葉構造をもつが、半球部において、虫部の第 VI-VII 小葉を外側に延長した部分が特に大型化している。
- 小脳皮質への直接の入力線維である登上線維と苔状線維、および、小脳皮質からの唯一の出力線維であるプルキンエ細胞軸索の投射には、規則的な部位対応的投射パターンが存在し、その投射パタンの違いが小脳皮質の区分を決定する。
- 線維投射パターンに基づいた縦方向の区分として、内側（虫部）から外側（半球部）へ、モジュール A, B, C1, C2, C3, D が動物小脳で明らかにされた。それは、分子発現パターンに基づいた細かい縦方向の区分とも関連している。
- 入出力線維を介して、小脳の各区分は、脳内の異なる機能的システムに組み込まれている。そのことが小脳の機能局在の基盤となる。
- 片葉と小節は前庭反射、虫部は歩行運動・眼球運動・姿勢・自律反射、中間部と半球部は体性感覚反射・体性運動・眼球運動・構語、外側半球部の一部は非運動機能のそれぞれの制御系として機能している。

小脳の外形と小葉構造

小脳は、魚類、両生類、多くの爬虫類では、単純な一つの膨らみ（葉）から成るが、トリおよび哺乳類では、横方向に走る多数の襞（ひだ）構造をもつ。この襞の間の溝の深いところを目印にして、小脳は前から後へ複数の小葉に区分される。哺乳類の間では主要な襞構造は同等である。トリ小脳ではほとんどの襞が正中線から小脳の外側の端までつながるが、哺乳類小脳では正中線から小脳の外側までつながる襞は少なく、正中線の近傍部分（虫部）と外側部分（半球部）の襞構造に大きな違いがみられる。

小脳の区分の命名に関して、ヒト小脳での外観に基づいた区分名が 18 世紀から作られたが、哺乳類小脳での比較解剖学的区分名も 20 世紀以降に作られた (1)。Larsell¹⁾ は比較解剖学的な研究から、虫部皮質の延長が半球部皮質であると考え、また、哺乳類の小脳の主要な襞区分が 10 小葉（第 I~X 小葉）であると見出し、それまでの命名を整理した。現在ヒト小脳の画像診断において用いられる Schmahmann の命名²⁾ は、Larsell の命名に基づいている (1)。

ヒト小脳の機能局在を考えるうえで、動物小脳における解剖学的・生理学的知見をヒトに応用していくことは重要である。そこで本稿では、ヒトと動

1 ヒト小脳の主要な小葉— Larsell による比較解剖学的命名に基づく Schmahmann の命名

ヒト小脳の外観に基づく名称		虫部	半球部	ヒト小脳の外観に基づく名称	他の比較解剖学的名称	
小舌 (lingula)		虫部第 I-II 小葉				
中心小葉前裂 (precentral fissure)						
中心小葉 (centralis)		虫部第 III 小葉	半球部第 III 小葉			
山頂前裂 (preculminate fissure)						
山頂 (culmen)	虫部第 IV 小葉	半球部第 IV 小葉		四角小葉前部 (anterior quadrangulate lobule)		
	山頂内裂 (intraculminate fissure)					
	虫部第 V 小葉	半球部第 V 小葉				
第一裂 (primary fissure)						
山腹 (declive)		虫部第 VI 小葉	半球部第 VI 小葉	四角小葉後部 (posterior quadrangulate lobule)	単小葉 (simple lobule)	
上後裂 (superior posterior fissure)						
虫部葉 (folium)		虫部第 VIIAf 小葉		上半月小葉 (superior semilunar lobule)	係蹄状小葉第一脚 (crus I of the ansiform lobule)	
水平裂 (horizontal fissure)						
虫部隆起 (tuber)	虫部第 VIIAt 小葉	半球部第 VIIAt 小葉		下半月小葉 (inferior semilunar lobule)	係蹄状小葉第二脚 (crus II of the ansiform lobule)	
	虫部第 VIIAt 小葉		半球部第 VIIAt 小葉		係蹄正中傍裂 (ansoparamedian fissure)	
	虫部第 VIIB 小葉	半球部第 VIIB 小葉	薄小葉 (gracile lobule)	正中傍小葉 (paramedian lobule)		
錐体前裂 (prepyramidal fissure)						
二腹小葉前裂 (prebiventral fissure)						
虫部錐体 (pyramis)		虫部第 VIII 小葉	半球部第 VIII 小葉	二腹小葉 (biventral lobule)	錐体結合節 (copula pyramidis)	
第二裂 (secondary fissure)						
(半球部) 第二裂 (secondary fissure)						
虫部垂 (uvula)		虫部第 IX 小葉	半球部第 IX 小葉	小脳扁桃 (tonsilla)	傍片葉 (paraflocculus)	
後外側裂 (posterolateral fissure)						
(半球部) 後外側裂 (posterolateral fissure)						
小節 (nodulus)		虫部第 X 小葉	半球部第 X 小葉	片葉 (flocculus)	片葉 (flocculus)	

(Larsell O, et al. The Comparative Anatomy and Histology of the Cerebellum : The Human Cerebellum, Cerebellar Connections, and Cerebellar Cortex, 1972¹⁾; Schmahmann JD, et al. *Neuroimage* 1999²⁾ より)

物の小脳の共通点と違いに注目しつつ、適宜動物で得られた基礎的解析結果もまじえて小脳の構造、区分と機能局在について記述する。ここで哺乳類または動物としているのは、主に、マウス、ラット、マーモセット、マカクを念頭においている。また、小脳の立体的方向性は、動物での吻側・尾側・背側・腹側が、ヒトでは上・下・後・前となる。両者に共通した記述として、本稿では、髪を展開した状態を念頭において第 I 小葉の側を前方、第 X 小葉の側を後方、第 VI 小葉のあたりを中央としている。

虫部の構造

小脳の正中線付近は、後ろから見て、外形が昆虫の幼虫のように見えることから虫部と呼ばれる (2-B, C)。哺乳類小脳では、虫部の髪構造はほとんど真横に走行するので、髪の走る方向がさまざまに傾いている半球部のも

Memo

マカク、マーモセット

マカクはニホンザル・アカゲザルを含む大型の旧世界ザルで、知能が高く、いろいろな行動を訓練することができる。脳からの神経活動を記録しながらの複雑な行動実験・運動実験に用いられる。マーモセットは最も小型のサルの一つで、繁殖させやすい新世界ザルである。最近、実験動物として用いられることが増えてきた。トランスジェニックマーモセットも作られている。

のよりもはるかに単純である。各襞は、正中において最も深く小脳深部まで入り込んでいる。小脳の正中での縦断面（矢状面）で見ると、主要な襞の深さ、襞で区切られる小葉の大きさ、それらの位置関係によってヒトと動物間で襞と小葉の相同性を確認することができる。

小脳矢状面において小脳中央よりやや前方に存在する最も深い溝が第一裂で、これは、小脳半球の最外側まで、深部白質の近くまでに到達する深い溝として横に続く。この溝の前を前葉と呼び、第 I~V 小葉が属する。前葉の中では、第 III-IV 小葉間の溝が次に深い溝であり、第 II-III 小葉間の溝が次に深い。第 I-II 小葉間の溝と第 IV-V 小葉間の溝は深くない。第一裂より後ろを後葉といい、第 VI~X 小葉が属する。後葉では、第 IX-X 小葉間の溝、第 VIII-IX 小葉間の溝、第 VII-VIII 小葉間の溝がこの順に深い。第 VI-VII 小葉間には、深い溝は存在しない (2-F)。

虫部第 VI-VII 小葉は、その内部に多数の溝があるものの、ヒト小脳では、外観によって山腹、虫部葉、虫部隆起という 3 領域に区分される。しかし、決定的に深い溝が存在しないために動物間での相同性を意識した区分が困難な部位である。これに対して、虫部第 VI-VII 小葉から外側へとつながる半球部小葉は後述のように明確に 4 個の主要な小葉に分かれるので、これら半球部の主要な小葉を虫部にたどることにより虫部第 VI-VII 小葉を区分すれば、動物間で一貫した命名が可能になると思われる。そのような方法でヒト小脳を解析した Schmahmann (1999) の命名²⁾によると、山腹を虫部第 VI 小葉、虫部葉 (folium) を虫部第 VIIAf 小葉とし、虫部隆起 (tuber) を虫部第 VIIAt 小葉および虫部第 VIIIb 小葉とする。そして、それぞれ、半球部第 VI 小葉、第一脚、第二脚、および半球部 VIIIb 小葉に連なるとしている。動物小脳でも同様の解析が Larsell によってなされたが、虫部第 VI-VII 小葉内部の区分に関する命名は動物間で一貫していないこともある³⁾。

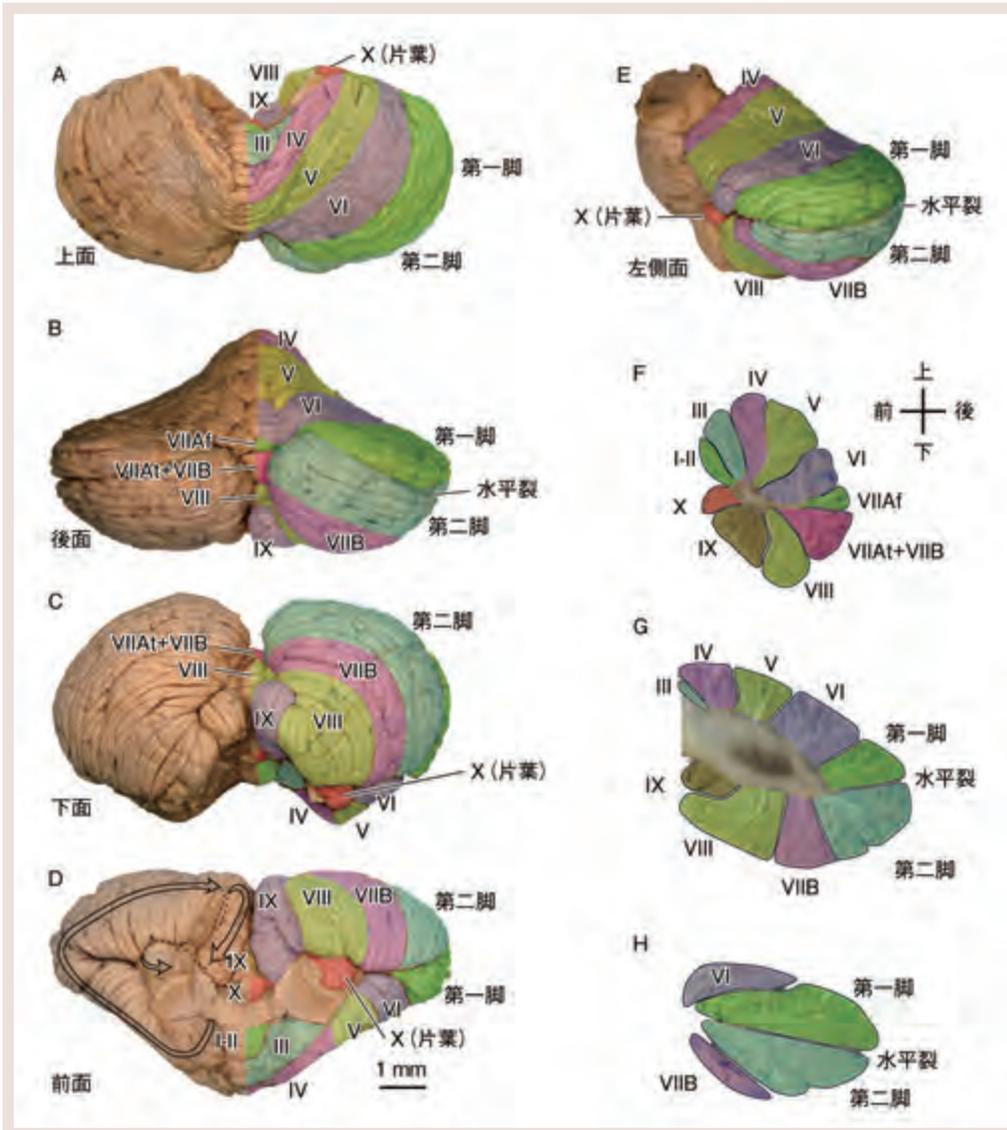
しかし、虫部第 VI-VII 小葉での命名の問題を別にすれば、虫部の小葉構造は、ヒトを含めた哺乳類の間で高い相同性が保たれている。

半球部の構造

小脳の表面の形状から見ると、小脳後葉（第 VI~X 小葉）においては、傍虫部静脈が虫部・半球部間を縦（前後）方向に走り、さらに、半球部は虫部よりも盛り上がっているために、外形上虫部と半球部は容易に区別される (2)。半球部の内側で虫部に近い部分は、機能的にも線維連絡においても他の半球部と異なることが多いので、中間部または傍虫部と呼ばれて半球部から分離されることが多い。ただし、中間部と半球部を区分する外形上の目印は存在しない。

小脳前葉（第 I~V 小葉）においては、半球部（および中間部）を虫部から区分するはっきりした外形上の目印はなく、虫部の各小葉がそのまま外側方向に延長して半球部に移行していく。ただし、第 I-II 小葉は虫部のみに存在し、第 III 小葉も半球部部分のごくわずかである。第 IV、第 V 小葉でも断

2 ヒト小脳の外観と小葉構造



A~E: 上面, 後面, 下面, 前面, 左側面の写真。Dでは, 小脳半球部における皮質の連続性と屈曲を矢印で示している。BとEは, 脳幹も付いている。小葉ごとに色をつけている (A~Dは右半球のみ)。

F~H: 正中 (虫部), 外側 16 mm (傍虫部または内側半球部), 外側 32 mm (外側半球部) の縦断面の写真。ローマ数字の I~X は, 虫部または半球部第 I~X 小葉を示す。

面から見て半球部は虫部よりも体積的に小さい。

第 VI-VII 小葉の半球部は大きく発達し, 小葉構造が複雑化し, 深い溝も現れる。前から後ろへ, 大きく 4 小葉 (半球部第 VI 小葉, 第一脚, 第二脚, 半球部第 VIIIB 小葉) に区分され, これらは深い溝で隔てられている (2-G, H)。これらの小葉のうち, 最も大型化し, 最外側にせり出しているが第一脚である。第 VI-VII 小葉の虫部と半球部の境目はちょうど傍虫部静脈の下にあたり, さらにここで襞構造が大きく変わるため, 虫部から半球部への襞の連続性は, 外見上はつかみにくい。

半球部第 VIII 小葉は虫部第 VIII 小葉の半球部への延長で、ある程度大型化している。ヒトを含めた哺乳類小脳において第 VIII 小葉は、後ろから見てちょうど漢字の八の字を描いて半球部に連続している。虫部第 IX、第 X 小葉は、半球部へは延長しない。

ヒト小脳正中面の断面は、第 I-II 小葉、第 IV 小葉、第 VI-VII 小葉、第 VIII 小葉、第 X 小葉を頂点とする五角形様であるが、半球部内側の縦断面では、第 IV 小葉、第二脚、第 VIII 小葉を頂点とする三角形様、半球部外側の縦断面では、水平裂を中心にした楕円様となる (2-F~H)。

上記の半球部の構造は、虫部と同様、ヒトを含めた哺乳類の間で本質的には共通している。虫部と半球部の小葉は、小脳表面からも比較的容易に同定することができる (2-A~E)。

片葉 (半球部第 X 小葉) と半球部第 IX 小葉の構造

片葉と半球部第 IX 小葉は特異な位置に存在する。発生途上の小脳では、虫部第 X 小葉 (小節葉) の外側に片葉 (半球部第 X 小葉) が、虫部第 IX 小葉の外側に半球部第 IX 小葉が、それぞれ並ぶようにして存在するが、片葉と半球部第 IX 小葉は発生の最中に前外側方向に移動し、皮質構造は虫部第 X 小葉・虫部第 IX 小葉から離れてしまう。成長後の小脳では、これらは白質 (片葉脚) によってつながっている。

齧歯類から霊長類までの動物小脳で、片葉と半球部第 IX 小葉は腹外側方向に突出して常に近接して存在しているため、半球部第 IX 小葉は傍片葉と呼ばれる (1)。ヒトの片葉は、小脳下面の小脳脚の後部に小さな隆起状に存在する。ヒトの半球部第 IX 小葉の存在部位は、動物の場合と異なり、片葉からやや離れて、虫部第 X 小葉・虫部第 IX 小葉の外側で、延髄背側と半球部第 VIII 小葉にはさまれる部位にある (2-D)。外観に基づく名称としては小脳扁桃と呼ばれる (1)。ヒトの片葉と半球部第 IX 小葉は、中小脳脚と小脳半球部の大型化のために、存在部位が移動し、外側に突出することがなくなったと想像される。半球部第 IX 小葉と半球部第 VIII 小葉との間に存在する深い溝は第二裂と呼ばれ、半球部第 IX 小葉と片葉の間に存在する深い溝は後外側裂と呼ばれる。

小脳皮質は小脳全体で連続していて 1 枚の縦長のシートとみなすことができ、平面的なスキームに展開することができる。半球部は、第一脚を中心はこのシートが拡張しているとみなすことができる。半球部第 IX 小葉は、半球部第 VIII 小葉の外側部分につながり、その最後端に半球部第 X 小葉がつながっている³⁾。実際的小脳では、このシートは傍片葉と片葉では他の半球部から大きくカーブして方向を変えて立体的になっていると考えると、半球部第 IX 小葉と半球部第 X 小葉の襞構造の方向性が理解できる (2-D)。

小脳皮質の区分と機能局在の決定要因

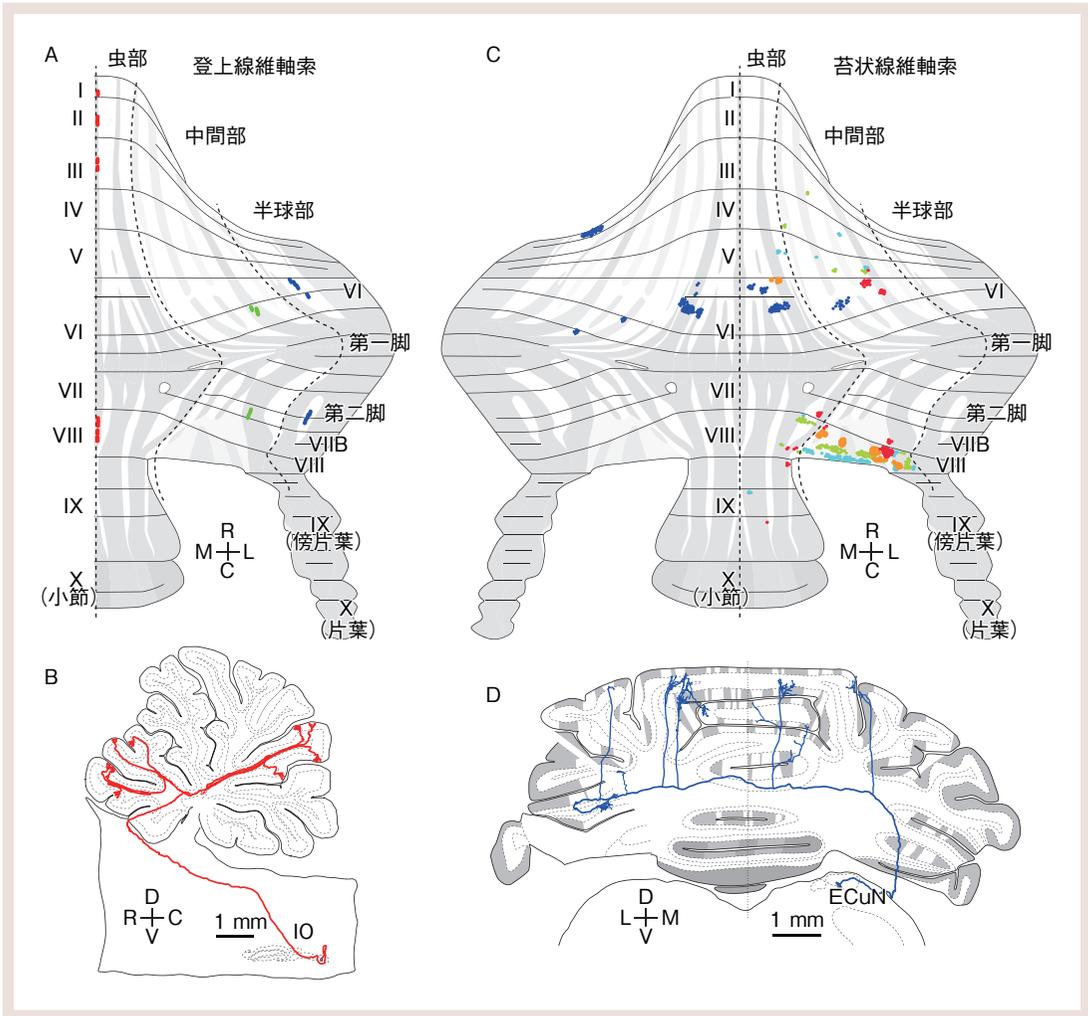
上記のような複雑な外形をもつ小脳皮質には、機能局在の基盤となる多数

Memo

錐体葉と弓下窩

哺乳類の小脳において、片葉と半球部第 IX 小葉 (傍片葉) は、特に半球部第 IX 小葉は、腹外側方向に突出している。半球部第 IX 小葉の突出部分は錐体葉とも呼ばれる。錐体葉は、側頭骨錐体に存在するくぼみである弓下窩におさまる。この弓下窩は、前半規管の輪の中へ前方から入り込んでいる。ヒトには弓下窩は存在しない。

3 登上線維と苔状線維の投射パターン



A: 3本のラット下オリブ核の軸索の終末分布を示す。登上線維軸索は特定の縦縞内を前後に広がって投射する傾向がある。展開したラット小脳皮質アルドラーゼC発現縞構造のスキームの上にプロットしている。

B: Aに赤でプロットした軸索の全走行の再構築（側方から見た図）。

C: 苔状線維軸索は特定の小葉内を横に広がって投射する傾向がある。5本のラット後索核からの苔状線維軸索の終末分布を示す。青(●)は上肢深部感覚、薄青(●)は下肢深部感覚、黄緑(●)は腹部表在感覚、オレンジ(●)は下肢表在感覚、赤(●)は上肢表在感覚に応答する領域からの投射軸索である。展開したラット小脳皮質アルドラーゼC発現縞構造のスキームの上にプロットしている。

D: Cに青でプロットした副楔状束核(ECuN)に由来する軸索の全走行の再構築（後方から見た図）。

I~Xは小葉名。C: 尾側, D: 背側, L: 外側, M: 内側, R: 吻側, V: 腹側。

(Sugihara I, et al. *J Neurosci* 2001⁵⁾ および Quay PN, et al. *J Comp Neurol* 2011⁷⁾ より再編集)

の区分が存在することが、動物で知られている。小脳皮質の局所的神経回路は小脳のどこでもほぼ均一であるので、各区分の決定に参与しているのは、主として小脳入出力線維の連絡様式である⁴⁾。また、線維の連絡様式に密接に関連した外見上は見えない構造として、小脳皮質での分子発現パターンが作る縦縞状の区画がある。

下オリーブ核と小脳核

下オリーブ核は、板が重なったような構造をもち、延髄尾側腹側に存在する。主要な板状副核として、主核、内側副核（吻側と尾側）、背側副核（背側と腹側）に分かれ、部位ごとに異なる入力を受け取る。一方、小脳核は小脳深部で白質に囲まれ第四脳室に接する神経核であり、おおまかに室頂核、柱状核、球状核、歯状核（ヒト以外では、それぞれ、内側核、前中位核、後中位核、外側核という名称も使われる）に分けられ、核ごとに異なる場所へ出力を送り出す。さらに、柱状核の腹側に存在する外側前庭核や前側・上前庭神経核は、プルキンエ細胞の投射を受けるといって、小脳核と同様に扱うことができる。

下オリーブ核、小脳核とも、さらに細かい区別が可能である⁵⁾。たとえば、下オリーブ核では、内側副核の

尾側・内側・背側の部分は背帽部（dorsal cap）と呼ばれるが、前庭小脳と特異的に連絡しているため、しばしば独立した副核として扱われる。小脳核に関しては、内側核（室頂核）は、吻背側のアルドラーゼC陰性部分と尾腹側のアルドラーゼC陽性部分に分けられる。中位核でも同様であるが、前中位核と後中位核がそれぞれアルドラーゼC陰性部分と陽性部分にほぼ対応する。歯状核は、細胞構築と分子発現の異なる背側部と腹側部に分かれ、それぞれ、運動機能と非運動機能に関係している（マカク）。ヒトでは、下オリーブ核の主核と小脳核の歯状核は特によく発達し、他の核が比較的単純な塊状または薄板状であるのに対し、嚢をもった袋状である⁴⁾。

小脳皮質入出力線維の投射様式

小脳皮質への直接の入力線維として主要なものは登上線維と苔状線維の2種類であり、小脳皮質からの出力線維はプルキンエ細胞軸索が唯一である。

登上線維は、延髄の下オリーブ核ニューロンの軸索の末端部である。1本の軸索に由来する登上線維はラットでは約7本である。それらの枝の投射は、縦（前後）方向にはかなり広がり、離れた特定の複数の小葉に投射するが、横（内外側）方向には広がらずに細い縦のバンド状の領域の中に分布しているのが通常である（**3-A, B**）⁵⁾。また、軸索側枝が、小脳核内の微小領域に投射する。

プルキンエ細胞の軸索は、小脳皮質の唯一の出力線維であり、小脳の出力を形成する小脳核に投射する。小脳皮質での起始部位が同一の縦のバンド状の領域の中に存在する複数のプルキンエ細胞は、その小脳核内の投射先が共通する⁶⁾。

苔状線維は、脳幹のさまざまな起始核や脊髄から発する。軸索本幹は小脳の深部白質を横方向に走行し、その間、個々の小葉に投射する軸索側枝が分枝し、特定の複数の小葉に投射する。軸索側枝は小葉内で何回か枝分かれし、最終的に多数の終末をもつ苔状線維として投射する。個々の軸索側枝に由来する苔状線維終末は、おおむね縦方向のバンド状（またはパッチ状）の範囲に投射しているので、軸索全体としては、横方向に分散した複数の縦のバンド状範囲に投射することになる（**3-C, D**）⁷⁾。苔状線維の起始核ごとに軸索終末の小葉分布に違いがあるが、これはあまり系統的には調べられていない。

以上の単一軸索の形態を見ると、登上線維とプルキンエ細胞の投射様式は、小脳皮質における細い縦帯構造を基本構築とする。この細い縦帯構造が、小脳皮質の機能的な最小の区分かもしれない。一方、苔状線維の投射は、横方向に分散した複数の縦縞部分に向かうという点で、登上線維やプルキンエ細

胞の投射パターンとは、決定的に異なる。構築パタンの異なる登上線維系入力と苔状線維系入力の両者の統合によって、小脳の区分が複合的に形成されていると考えられる⁴⁾。

これら軸索投射の小葉間関係としては、傍虫部と半球部において、第III～VI小葉と第VII～VIII小葉とには、鏡面对称関係になるような投射の枝分かれ（登上線維と苔状線維）と収束（プルキンエ細胞軸索）のパターンがしばしばみられる。これが、後述の小脳の前と後ろでの鏡面对称関係になるような体部位局在性の基盤である。

小脳核と下オリブ核の区分と小脳皮質の区分の部位対応的関連

—小脳モジュール (4)

上記の小脳皮質の入出力を理解するために鍵となる主要な神経核は、登上線維の起始核である下オリブ核⁸⁾、およびプルキンエ細胞軸索と登上線維・苔状線維の軸索側枝の投射先である小脳核と前庭神経核の一部である (Column「下オリブ核と小脳核」参照)。

小脳皮質は、下オリブ核のどの区分からの登上線維の投射を受けるか、そして、小脳核のどの区分へプルキンエ細胞の軸索を送るかという、線維連絡の観点から、おおまかな区分に分けることができる (ネコとラットで明らかにされたが、他の哺乳動物小脳でも同様の構築があると考えられる)^{8,9)}。第X小葉と片葉は、下オリブ核内の背帽核から投射を受け、内側・上前庭神経核などに投射する (前庭小脳モジュール)。それ以外の部分はほぼ縦の3区分 (虫部, 中間部, 半球部) に関連している。すなわち、虫部の大部分は、内側副核尾側からの投射を受け、室頂核 (内側核) に投射する (モジュールA)、虫部の最外側の縦帯領域は、背側副核の背尾側から投射を受け、外側前庭神経核に投射する (モジュールB)、中間部の大部分 (内側と外側) は、背側副核の腹側から投射を受け、栓状核に投射する (モジュールC1/C3)。中間部の中央の縦帯領域は、内側副核の吻側から投射を受け、球状核に投射する (モジュールC2)。半球部は主核から投射を受け、歯状核に投射する (モジュールD)。これら小脳皮質の区分は、モジュールの代わりにゾーンと呼ばれることもある。A, B, C1, C2, C3, D, および前庭小脳モジュールと区別される縦構造の小脳の区分 (モジュールまたはゾーン) は、本質的には従来の、虫部, 中間部および半球部という3区分と同様の縦構造を意味するが、プルキンエ細胞と登上線維の軸索投射パターンに基づいたより細かい区分である^{8,9)}。

小脳皮質の分子発現パターンとそれに基づく小脳皮質・小脳核の区分

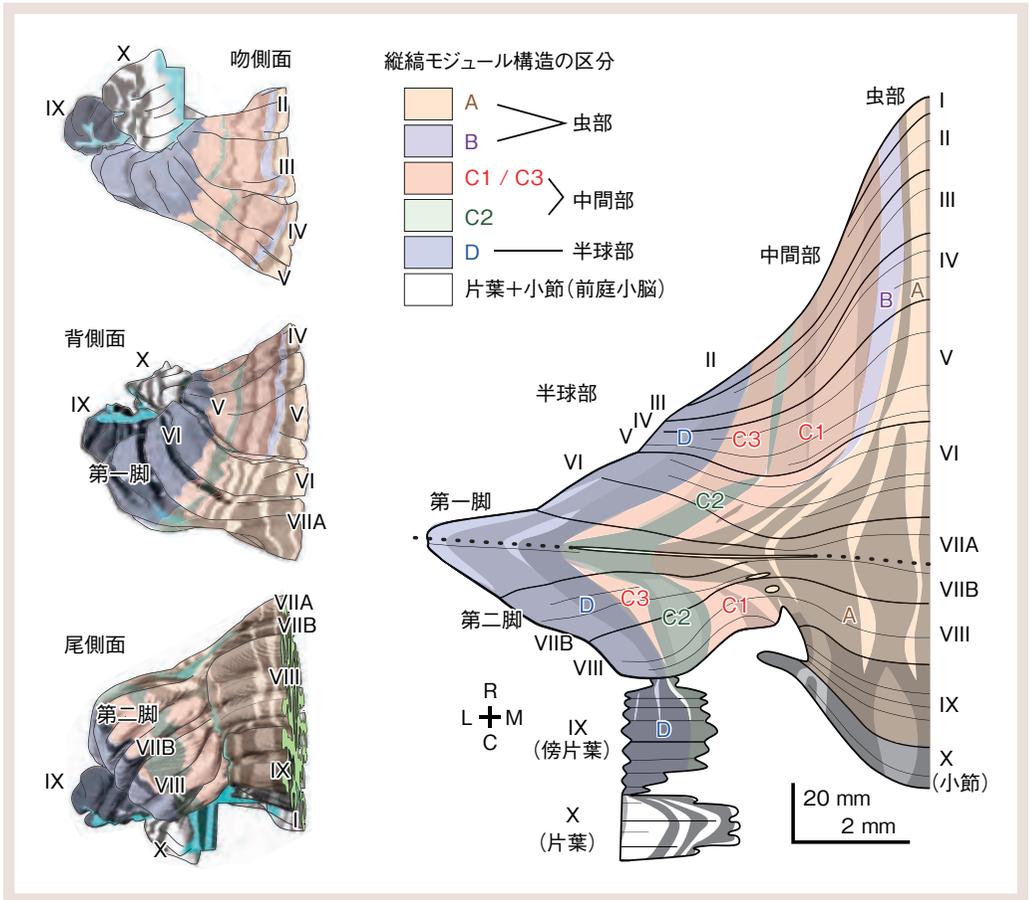
上記の小脳モジュールは、軸索投射を標識しない限りその実体が見えてこない。しかし、それとは別に、アルドラーゼC (ゼブリンIIとも呼ばれる) に代表される一群の蛋白分子が小脳皮質に独特の空間的パターンで発現している。すなわち、小脳皮質のプルキンエ細胞に、アルドラーゼCを強く発現す

Key words

アルドラーゼC

ブドウ糖を分解する解糖系の1段階に関わる酵素であるアルドラーゼには、A, B, Cのアイソザイムが存在し、このうちアルドラーゼCは主に神経系に発現している。小脳では、一部のプルキンエ細胞集団に強く発現しているという特異な発現パターンがみられる。この発現パターンは、もともと、小脳組織を認識するように作製されたモノクローナル抗体の1クローンによって認識される抗原の発現パターンとして発見された。そのシマウマの縞のような縦縞状発現パターンから、その抗原はゼブリンIIと名づけられた。その後、ゼブリンIIはアルドラーゼCであることが同定された。

4 マーモセットの小脳皮質の縦縞モジュール構造の区分

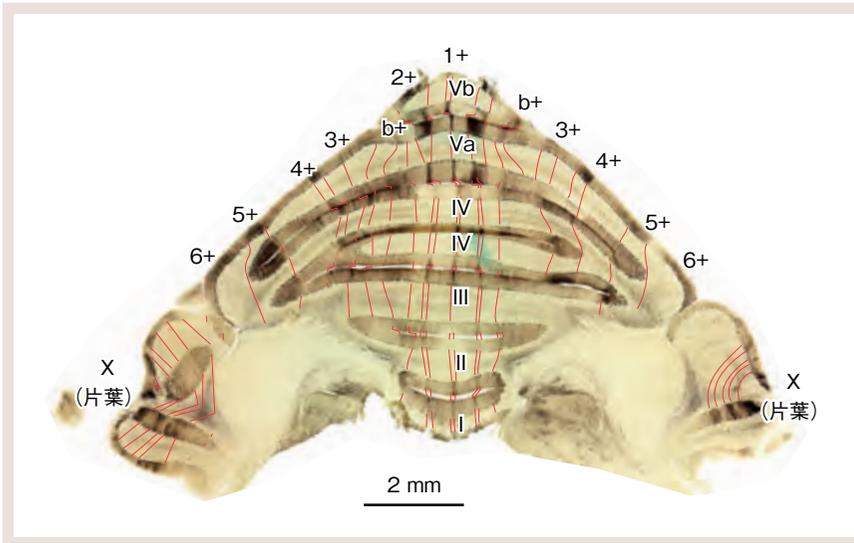


マーモセット小脳連続切片の解析による、左側半分の小脳の立体的再構築（左、上から、吻側面、背側面、尾側面）と展開スキーム（右）。縦縞モジュール区分ごとに色分けしている。アルドラーゼC発現の縦縞構造（色の濃淡で示している）との関係も示している。立体的再構築の図のパネル中で、水色部分は小脳白質が露出しているところ（または断面）を示す。すべてのパネルは、小脳の左半分を示している。I~Xは小葉名。C:尾側、L:外側、M:内側、R:吻側。

(Fujita H, et al. *J Comp Neurol* 2010³⁾ より再編集)

るものとほとんど発現しないものがあり、これらが別々に縦縞状の集団となって交互に並んでいる。小脳の一側に約20本の縦縞が配置している(5)。アルドラーゼC発現があることとないことがプルキンエ細胞の機能にどう関わるかは不明である。しかし、アルドラーゼCの発現の縦縞構造と登上線維およびプルキンエ細胞軸索の投射パタンとの関係がラットにおいて同定され、この縦縞構造と上記のモジュールとの対応関係が示されたので(4)^{8,10)}、アルドラーゼCの発現の縦縞構造は、小脳皮質の一般的な地図として利用できるようになった。分子発現の縞は免疫染色によって可視化させることができ、個体差はほとんどないので、動物においては小脳の縦縞構造のマーカーとしての意義は大きい。ラット・マウスだけでなくマーモセットの小脳においてもアルドラーゼC発現の縦縞構造が詳しく解析されたが³⁾、ヒトの小脳においてはまだほとんど調べられていない。

5 マーモセットの小脳皮質における、縦縞状のアドラーゼ C 発現パターン



I~X は小葉名, 1+ などはアドラーゼ C 発現の縦縞の名称. 前額断切片におけるジアミノベンジジン発色の免疫組織化学染色.

(Fujita H, et al. *J Comp Neurol* 2010³⁾ より再編集)

アドラーゼ C はプルキンエ細胞に発現しているので, プルキンエ細胞の軸索終末にも発現がみられ, 小脳核においても, アドラーゼ C 発現パターンが現れる. 小脳核には, 吻背側がアドラーゼ C 陰性, 尾腹側が陽性という単純な区分がある⁸⁾.

小脳の個々の区分は異なる機能的神経ネットワークに組み込まれている

上記の小脳入力線維である登上線維の起始核の下オリブ核, および苔状線維の起始核のいくつか, たとえば橋核は, いわば信号の中継核なので, それらがどのような情報を中継しているかを見ていかないと小脳入力線維がどのような情報をもっているかということとはわからない. また, 小脳からの出力についても, 小脳核からの出力が最終的にどこに到達するかということまで見ないと出力の機能はわかりにくい. すなわち, 小脳皮質の各区分の機能局在を知るには, 小脳皮質の各区分が入出力線維の連絡を通してどのような神経のネットワークシステムに組み込まれているかを理解する必要がある.

教科書的には, まず小脳を大まかな 3 区分に分け, それぞれ, 大脳系, 脊髓系 (体性感覚系), 前庭系のネットワークに組み込まれていると理解する. すなわち, 大脳小脳 (橋小脳), 脊髓小脳, 前庭小脳である⁴⁾. これは, 小脳の入力線維 (苔状線維と登上線維) が, そのもともとの入力の種類により大まかに大脳系, 脊髓系, 前庭系に分類されるので, そのどれを主に受け取るかが区分と関係している. また, 出力で見ると, 小脳核を出た後の小脳出力の主要な行き先は, 視床 (大脳への中継)・赤核 (大脳系), 脊髓 (脊髓系と前庭系の一部) および眼球運動系 (前庭系) であり, これも区分と関係している. 部位的には, おおよそ, 片葉と小節 (虫部第 X 小葉) が前庭小脳,

虫部と傍虫部の大部分（片葉と第 VI-VII 小葉を除外）が脊髄小脳，半球部と第 VI-VII 小葉の虫部・傍虫部が大脳小脳（橋小脳）という関係になる。

小脳入出力の神経の連絡の中で，小脳と大脳間の連携の神経回路は，哺乳動物の脳内で最も強力な神経回路の一つである。大脳の特定位点から，主として橋核の特定位点を介して小脳に苔状線維として小脳の特定位点に投射し，一部は，中脳の小細胞性赤核とその近傍領域，そして下オリブ核の一部を介して登上線維として小脳の特定位点に投射する。小脳のその部位からの出力は，歯状核の特定位点，視床の特定位点を経由して大脳の特定位点に戻る。この神経回路の構築は多シナプス経路であるため，従来は細かい解析が困難であった。ウイルスによる経シナプス標識法が霊長類小脳に応用され，霊長類で小脳の出力が大脳へどのように部位対応的に投射するかが調べられるようになった^{11,12)}。すると，大脳の異なる部分が部位対応的に小脳皮質の異なる部分に連絡していることがわかってきて，大脳小脳（橋小脳）の中でもさらに細かい機能局在が認められるということになる。

近年，神経標識法の進歩により^{11,12)} 神経の投射パタンの詳細が明らかになるのに伴い，大脳小脳・脊髄小脳・前庭小脳という従来の機能区分を，より正確にはどのようにとらえたらよいのか，また，A, B, C1, C2, C3, D モジュール区分や分子発現パタンの区分とどう関連づけたらよいのかが検討できるようになってきた。

小脳皮質各部位の機能局在

片葉（半球部第 X 小葉）と小節（虫部第 X 小葉）の機能

片葉と小節は，合わせて前庭小脳とされるように，機能的関連が深い。片葉の機能は，動物実験でよく研究されている。入力としては，苔状線維からは主に前庭系の情報が，登上線維からは主に視覚系の情報（視野全体における物体の移動の情報）が入るが，これらの線維には，枝分かれして小節と片葉の両者に投射するものがある。出力となる片葉と小節のプルキンエ細胞軸索は，走行が部分的に合流していくつかの前庭神経核へ投射し，前庭神経核を中継して，それぞれ眼球運動系と脊髄へ向かう。片葉は，機能的に大きく3つの縦縞に区分され，中央の縞部分では水平方向，端の縞の部分は縦方向の反射的眼球運動（前庭動眼反射，視運動性反射）が正確に行われるように制御する。小節の機能は片葉ほど調べられていないが，片葉と似て反射的眼球運動の制御，および前庭反射としての姿勢・頭位の制御に関わる。ヒト小脳においても，片葉の変性が強い小脳変性症では眼球運動異常がみられる。

虫部の機能

虫部の小節以外（第 I~IX 小葉）は，モジュール A に対応し，分子発現パターンとしては複数のアルドラーゼ C 陽性・陰性の縞が存在する。第 I 小葉から第 VI 小葉の前側までは陰性の縞が幅広く，第 VI 小葉の尾側と第 VII 小

葉，第 IX 小葉では陽性の縞が幅広い，第 VIII 小葉は陰性・陽性の縞が同じくらいの幅をもつ (4)。大部分は脊髓小脳に含まれる。

虫部の第 I 小葉から第 VI 小葉の前側までは，苔状線維入力としては，脊髓，副楔状束核，外側網様核に由来する体性感覚系入力を豊富に受け取り，加えて橋核，一部（第 I 小葉）には前庭神経核からの入力もある。登上線維入力としても，体性感覚系が主で他に，前庭系，大脳系の入力がみられる。出力に関しては，主に室頂核の吻背側のアルドラーゼ C 陰性部分に投射し，ここから前庭神経核や延髄毛様体を経由して脊髓に投射する。電気生理学的には，この部位は歩行運動に関連した活動が記録される。大まかには，歩行運動など体幹と上下肢の複合運動の制御に関わると考えられる。

第 VI 小葉の後側と第 VII 小葉とは，体性感覚入力はほとんど受けず，中脳，特に上丘，あるいは大脳視覚系の入力を，橋核や下オリブ核経由で受け取るため，脊髓小脳からは除外され，眼球運動虫部とも呼ばれる。出力は，室頂核の尾腹側アルドラーゼ C 陽性部分を経由し，眼球運動系に投射する。この部位は，随意的眼球運動（衝動性眼球運動〈saccadic eye movement〉や滑動性眼球運動〈smooth pursuit eye movement〉）の制御*¹に関係している。

虫部第 VIII 小葉は，入力線維は同一の軸索が枝分かれして，虫部の第 I～VI 葉と虫部第 VIII 小葉に投射することが苔状線維でも登上線維でも多く，虫部の第 I～VI 小葉との機能的共通性が高いと想像される。しかし，これまでの研究では虫部第 VIII 小葉の機能ははっきりとは示されていない。軸索投射パターンからは虫部第 I～V 小葉と類似した機能が想像される。

虫部第 IX 小葉は，主として前庭系入力を苔状線維・登上線維から受け，加えて苔状線維から肩・頸部の深部感覚入力を受ける。出力は，室頂核の尾腹側アルドラーゼ C 陽性部分を経由し，眼球運動系に投射する。体の平衡と姿勢制御および頭位制御に関与している。

虫部の第 I～III，VII～IX 小葉の一部には自律神経系の制御に関係している部位も存在するが，その機能に関しての入出力の基盤は未解決である。

同一小葉内でも，アルドラーゼ C の縞ごとに，苔状線維・登上線維の投射様式が異なるので，縞ごとの細かな機能の違いが想像されるが，詳細は不明である。

ヒトにおいても，虫部と室頂核は姿勢制御と歩行中の安定性制御，眼球運動制御に関与している¹³⁾。ただし，小葉間での機能の違いについても，縞ごとの違いと同様，明らかにされていない。

*1
本巻 I 「小脳による眼球運動制御」(p.33-41) 参照

傍虫部と半球部の機能

第 I～V 小葉，および第 VI 小葉の前部（半球部第 VI 小葉）において，虫部最外側はモジュール B に，傍虫部・内側半球部の広い範囲はモジュール C1 / C3 に対応し，アルドラーゼ C 発現は，陰性か，弱い陽性の縞がほとんどを占める (4)。登上線維入力は触覚などの体性感覚入力であり，精密な受容野の情報が含まれていることが多い。苔状線維入力は，主として体性感

Key words

角膜反射の条件づけ

角膜に風を当てると眼瞼（ウサギでは瞬膜）が閉じるという角膜反射において、風を当てる直前に音を聞かせると、次第に音を聞かせるだけで眼瞼が閉じるようになる。この現象は角膜反射（瞬膜反射、眼瞼反射）の条件づけと呼ばれ、小脳の特定位にその中枢が存在することが知られている。風の代わりに眼周囲の皮下への電気刺激でも同様の反射を引き起こすことができる。小脳の運動学習モデルとして利用されている。風による角膜の触刺激または電気刺激（無条件刺激）の情報は、三叉神経から登上線維を経由して小脳に入力し、音刺激（条件刺激）の情報は、苔状線維を経由して小脳に入力すると考えられている。小脳の出力は、前中位核から赤核を経て眼輪筋を支配する顔面神経核につながる。

覚系と大脳系である。体性感覚入力に関連した運動制御の機能（体性-体性反射運動の制御など）があると考えられる。また、内側・前方が下肢、外側・後方が頭部という大まかな体部位局在が認められる。この場所の範囲内には、よく研究されている角膜反射の条件づけに関与する部位も含まれる。ウサギにおける研究では、角膜反射の条件づけに関与する小脳の第 VI 小葉の中間部の部分は、前中位核に投射するアルドラーゼ C 陰性の縞に局在する¹⁴⁾。ヒトにおいても、ウサギと同様に第 VI 小葉の中間部および前中位核（栓状核）が角膜反射の条件づけに関わっている¹³⁾。

第 VI 小葉の後部から第 VII 小葉の前部にかけて、すなわち、第一脚の傍虫部の機能は、ほとんど明らかではない。

第 VII 小葉の後部（第二脚と傍正中小葉）、および第 VIII 小葉の傍虫部・内側半球部の機能局在に関して、その比較的広い範囲は、モジュール C1 / C3 に対応する。そこでは、入力線維の投射は、登上線維、苔状線維とも上記の第 I~V 小葉、および第 VI 小葉の前部（単小葉）の傍虫部・内側半球部の広い範囲と共通しており、やはり、触覚など体性感覚刺激に応答する部分である。この部分では、さらに、モジュール C2 に対応するアルドラーゼ C 発現陽性の領域も比較的広い。齧歯類でひげの刺激に対する応答がよく記録されるのは、第二脚の傍正中中部である。モジュール C2 は、大脳・中脳・脳幹・脊髄経由の体性感覚入力などを登上線維、苔状線維から受け取る。モジュール C1 / C3 および C2 の出力は、小脳核を介して、橋・中脳・間脳のさまざまな部位に投射するが、C1 / C3 が主として赤核と視床へ投射するので大脳系と考えられるのに対し、C2 の出力はどこが主な投射先かはっきりしていない¹⁵⁾。これらのモジュールは四肢の協調運動の制御に関与しているようだが、第 I~VI 小葉の同じモジュールとどのような機能的違いがあるのかははっきりしていない。

外側半球部（第 III~IX 小葉）は、ほぼモジュール D に対応し、ほとんどの部分が、アルドラーゼ C 発現の陽性の縞になっている。大部分は大脳小脳（橋小脳）に含まれる。登上線維からは主として大脳系の入力を受け入れ、苔状線維としても、橋核に由来する大脳系の入力が主であるが、齧歯類では体性感覚系（三叉神経系）の入力もある。出力は主として歯状核から橋・中脳・間脳のさまざまな部位に投射するが、特に視床を経由して大脳皮質の運動野を含む前頭葉各部に投射する。

ラット、ネコ、マーモセットでの解析によると、モジュール D の内側部（D1）と外側部（D2）では、入出力線維の投射パターンが異なり、アルドラーゼ C 発現も、内側部のほうがより強いという違いがみられる。さらに、小葉ごとに細かい投射様式の違いがある。このように、半球部の中でも、機能の違いに対応した細かい区分があると考えられる。

半球部第 IV~VI 小葉の半球部内側から傍虫部は、随意的な手の運動に関連して神経活動が記録される部分として、しばしばマカクでの生理学実験に用いられる。経シナプスの神経標識の研究によると、この部分は歯状核背側

部分を経由して大脳運動野の手の領域に投射する。この部分の近傍では、半球部第 III～VI 小葉は大脳運動野の下肢の領域に、両者の中間の部分が上肢近位部の領域へという体部位対応性が認められる¹¹⁾。それに対して、第二脚の外側部分は、歯状核腹側部分を経由して大脳の前頭前野に投射していて、注意や作業記憶などの非運動機能に関係していると思われる¹²⁾。傍虫部・半球部第 VII-VIII 小葉は、第 III～VI 小葉と鏡面对称関係になるような体部位局在性が報告されているのに加え^{7,16)}、眼球運動・視覚情報への関与もみられる。第一脚外側部では、滑動性眼球運動中に運動指示に関係した指標情報の変化に応答した活動がみられる(ネコ)¹⁷⁾。第二脚半球部内側寄りには、衝動性眼球運動に関係している(マカク)。また、傍片葉の腹側部は、滑動性眼球運動に関係している(マカク)。以上のように、半球部には随意的な体性運動や眼球運動を制御する部位があり、さらに外側には、運動の内部モデル化を制御したり非運動機能に関係したりしている領域が存在するようである。

ヒトにおいては、どこに機能的な虫部・中間部・半球部の境界があるかは、完全にははっきりしていないが、画像上、大まかに虫部・中間部・半球部を区別した記述がなされている。半球部と傍虫部はともに四肢の随意運動に関わっている。fMRI(機能的磁気共鳴画像法)による計測で随意運動課題や体性感覚刺激の際にこの部分で活動が出現し¹³⁾、この部分の病変で随意運動の運動失調が生じる。さらに、第 III～VI 小葉において、動物でみられる体部位局在性がヒトにおいても存在し、第 III・IV 小葉の病変で下肢の運動失調、第 IV・V・VI 小葉の病変で上肢の運動失調、第 V・VI 小葉の病変で構語障害がみられる¹³⁾。第 III～VI 小葉と第 VII-VIII 小葉の前後の鏡面对称関係的な体部位局在性に関しては、前と後の部分は、随意的な手の運動課題において、それぞれ、力の変化に対する適応と運動の視覚情報の変化に対する適応というような、随意運動のやや異なる側面での制御に関係するようである¹³⁾。

ヒト小脳の半球部(あるいは外側部)は、非運動機能にも関係している。言語課題(この場合、小脳右半球)、注意、行動の遂行の制御、視空間認知、作業記憶、学習、痛覚、情動に関係しているとの報告が多数発表されている^{18,19)}。

おわりに

本稿では、小脳の構造の概要を記述し、さらに、小脳の機能局在を作り出す要因について、特に軸索投射の構築について記述した。そして、それに基づいて大まかな小脳の機能局在に関して記述した。今後、画像解析の手法によって、ますますヒト小脳の機能局在に関する解析が進むと思われる。そこから得られる知見を理解するうえで、動物において明らかにされている解剖学的・生理学的知見をうまく関連づけていくことが有用であると思われる。

なお、本稿の記述の一部、特に2は、東京医科歯科大学解剖学教室の解剖

実習体の小脳での観察に基づいている。その際お世話になった東京医科歯科大学臨床解剖学分野、秋田恵一教授に感謝いたします。

(藤田啓史, Sarah H. Ying, 杉原 泉)

文献

- 1) Larsell O, Jansen J. The Comparative Anatomy and Histology of the Cerebellum : The Human Cerebellum, Cerebellar Connections, and Cerebellar Cortex. Minnesota : University of Minneapolis Press : 1972.
- 2) Schmahmann JD, et al. Three-dimensional MRI atlas of the human cerebellum in proportional stereotaxic space. *Neuroimage* 1999 ; 10 : 233-260.
- 3) Fujita H, et al. Organization of the marmoset cerebellum in three-dimensional space : Lobulation, aldolase C compartmentalization and axonal projection. *J Comp Neurol* 2010 ; 518 : 1764-1791.
- 4) Nieuwenhuys R, et al. The Human Central Nervous System, 4th edition. Berlin : Springer : 2008.
- 5) Sugihara I, et al. The entire trajectories of single olivocerebellar axons in the cerebellar cortex and their contribution to cerebellar compartmentalization. *J Neurosci* 2001 ; 21 : 7715-7723.
- 6) Sugihara I, et al. Projection of reconstructed single Purkinje cell axons in relation to the cortical and nuclear aldolase C compartments of the rat cerebellum. *J Comp Neurol* 2009 ; 512 : 282-304.
- 7) Quy PN, et al. Projection patterns of single mossy fiber axons originating from the dorsal column nuclei mapped on the aldolase C compartments in the rat cerebellar cortex. *J Comp Neurol* 2011 ; 519 : 874-899.
- 8) Sugihara I. Compartmentalization of the deep cerebellar nuclei based on afferent projections and aldolase C expression. *Cerebellum* 2011 ; 10 : 449-463.
- 9) Ruigrok TJ. Ins and outs of cerebellar modules. *Cerebellum* 2011 ; 10 : 464-474.
- 10) Sugihara I, Shinoda Y. Molecular, topographic, and functional organization of the cerebellar cortex : A study with combined aldolase C and olivocerebellar labeling. *J Neurosci* 2004 ; 24 : 8771-8785.
- 11) Lu X, et al. Topographic distribution of output neurons in cerebellar nuclei and cortex to somatotopic map of primary motor cortex. *Eur J Neurosci* 2007 ; 25 : 2374-2382.
- 12) Strick PL, et al. Cerebellum and nonmotor function. *Annu Rev Neurosci* 2009 ; 32 : 413-434.
- 13) Timmann D, et al. Current advances in lesion-symptom mapping of the human cerebellum. *Neuroscience* 2009 ; 162 : 836-851.
- 14) Attwell PJ, et al. Cerebellar cortical AMPA-kainate receptor blockade prevents performance of classically conditioned nictitating membrane responses. *J Neurosci* 1999 ; 19 : RC45.
- 15) Teune TM, et al. Topography of cerebellar nuclear projections to the brain stem in the rat. *Prog Brain Res* 2000 ; 124 : 141-172.
- 16) Snider RS. Recent contributions to the anatomy and physiology of the cerebellum. *Arch Neurol Psychiatry* 1950 ; 64 : 196-219.
- 17) Cerminara NL, Apps R. Behavioural significance of cerebellar modules. *Cerebellum* 2011 ; 10 : 484-494.
- 18) Timmann D, Daum I. Cerebellar contributions to cognitive functions : A progress report after two decades of research. *Cerebellum* 2007 ; 6 : 159-162.
- 19) Stoodley CJ, Schmahmann JD. Functional topography in the human cerebellum : A meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage* 2009 ; 44 : 489-501.

Further reading

- Schmahmann JD, et al. Three-dimensional MRI atlas of the human cerebellum in proportional stereotaxic space. *Neuroimage* 1999 ; 10 : 233-260.
これまでの多くの小脳区分の命名を分かりやすく比較している
- Nieuwenhuys R, et al. The Human Central Nervous System. 4th edition. Berlin : Springer : 2008.
著名な解剖学者による教科書で、機能区分の背景について系統的に記述している

アクチュアル ^{のう しんけいしつかん りんしょう} 脳・神経疾患の臨床

^{しょうのう うん どう しつ ちよう しょうのう} 小脳と運動失調 小脳はなにをしているのか

2013年3月15日 初版第1刷発行 ©〔検印省略〕

シリーズ総編集 …… ^{つじ しょうじ} 辻 省次

専門編集 …… ^{にしぎわまさとよ} 西澤正豊

発行者 …… 平田 直

発行所 …… 株式会社 中山書店
〒113-8666 東京都文京区白山 1-25-14
TEL 03-3813-1100 (代表) 振替 00130-5-196565
<http://www.nakayamashoten.co.jp/>

本文デザイン …… 藤岡雅史 (プロジェクト・エス)

編集協力 …… 株式会社学樹書院

DTP 作成 …… 有限会社ブルーインク, 株式会社麒麟三隻館

装丁 …… 花本浩一 (麒麟三隻館)

印刷・製本 …… 図書印刷株式会社

Published by Nakayama Shoten Co., Ltd.

Printed in Japan

ISBN 978-4-521-73442-2

落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします

・本書の複製権・上映権・譲渡権・公衆送信権 (送信可能化権を含む) は株式会社中山書店が保有します。

・ **JCOPY** <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。複製される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構 (電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

本書をスキャン・デジタルデータ化するなどの複製を無許諾で行う行為は、著作権法上での限られた例外 (「私的使用のための複製」など) を除き著作権法違反となります。なお、大学・病院・企業などにおいて、内部的に業務上使用する目的で上記の行為を行うことは、私的使用には該当せず違法です。また私的使用のためであっても、代行業者等の第三者に依頼して使用する本人以外の者が上記の行為を行うことは違法です。