

伊藤正男先生最終講義 ダイジェスト

小脳と大脳

解説 酒井邦嘉*

伊藤正男先生が1989年3月7日に行った東京大学医学部最終講義をダイジェストで再録する【伊藤正男著『脳と心を考える』（紀伊國屋書店1993年）第6章より3カ所割愛】。「小脳と大脳」と題して行われたこの講義は、脳機能に対する深い洞察と示唆に富み、随所にユーモアが感じられる名講義であった。伊藤先生が逝去された翌週、私は当時の図をすべて使いながらこの講義の再現を試みたが、30年経ったいまおその先見性に目を開かれる思いがした。再録をお許しいただいたご家族に深謝したい。

二十五年前に最初に学生諸君に講義したときのようにすっかりあがっておりまして、皆様の顔がよく見えなくなっています。どうぞ容赦ください。

本日、「小脳と大脳」と題をつけて話をさせていただくことにしましたが、この題にはいくつかの意味があります。長年、小脳の研究を行ってきましたが、その隣にある大脳のことが常に気がかりで気がかりでしかたがありませんでした。そのような折、今から十年ほど前でしたが、正月の新聞に面白い記事が載っていました。それは当時新進気鋭の、残念ながらその後亡くなったある政治家の方についての紹介記事でしたが、その方は脳のこと非常に興味をもたれて「政治上のことに行き詰まると本屋で脳に関する本を買っては読み、時には大脳と小脳の関係に悩んで眠れないこともある」と書かれていますのでびっくりしました。「ああここにもこんな方がおられるのだな。そのうちに会って悩みを解いてあげよう」(笑)と思ったのですが、よく考えてみると自分でも少しもわかっていない。「悩んでいるのはこっちのほうではないかな」と思いました。そのうちお目にかかる機会があったらそのような話をしてみようと考えているうちに亡くなってしまって大変残念でした。

ご承知のように、脳は脊髄から脳幹というマツタケ

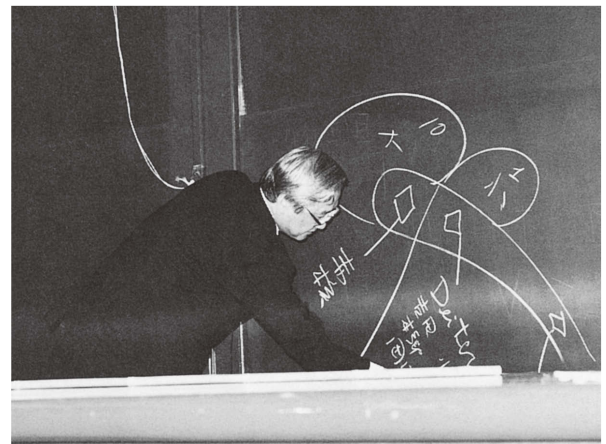


写真1

の幹に似た形のもが出ていて、その先に大脳と小脳が二つマツタケの傘のように張り出しているのです(写真1)。いったいなぜこのようになっているかが問題です。

医学部の教育はそのような点に関してあまり疑いませんで、「大脳と小脳との二つがある」と教えるだけです。そのような点に疑問をもつときりがなく、医学部を卒業できなくなることは目に見えているのですが(笑)、しかし、このことは考えてみればみるほど不思議なことです。脊椎動物であればすべて大脳と小脳を

東京大学大学院総合文化研究科相関基礎科学系 (〒153-8902 東京都目黒区駒場 3-8-1)

*[連絡先] kuni@mind.c.u-tokyo.ac.jp

もっています。

下等な動物から人間にいたるまで多少のバラエティーがありますが、面白いことに大脳と小脳の重量比はどの動物も一〇対一です。人間ですと、脳全体の重さは約一四〇〇グラム、大部分が大脳で占められ小脳はそのうち約一三〇グラムです。動物によって多少ばらつきがありますが、ほぼ一定しております。なぜ、このようになっているのか不思議で不思議ではないということ、この二十数年間を過ごしてまいりましたので、このへんでその問題についてまとめさせていただきますと思ったわけがあります。

1. なぜ小脳の研究を始めたのか

「なぜ小脳の研究を始めたのですか」とよく聞かれるのですが、まったく他意なく、へんなきっかけから入り込んでしまいました。私は、大学を卒業したあと三年間、熊本大学の佐藤昌康先生の教室の助手を務めていました。その後、東京大学に帰ってきて、最近亡くなられました若林勲先生の研究室で助手となり、そのあとオーストラリア国立大学のエックルス教授のもとへ留学し、そこから帰国して、これから何を研究しようかおおいに悩んだのであります。脊髄はさんざん研究されているし、何に手を出すか。

ところで、私はエックルス先生のもとで、運動ニューロンの抑制性シナプス電位の研究を行っていました。いわゆる IPSP 電位ですが、これはカリウムイオンと塩素イオンの両方が関与しているというのが、当時のエックルス先生の考えでした。しかし、先生のもとで研究しているうちに、積極的な証拠があるのは塩素イオンだけで、カリウムイオンが関与していることに対しては非常に間接的でインチキな根拠しかない、ということに気がつきました。そのことを先生に言いましたところものすごく怒られまして「お前のようなやつは日本に帰れ」と言われ、何晩も喧嘩ごしの議論になり、シャクでシャクでしかたがありませんでした。よし、このことは日本に帰ったら決着をつけよう、と考えていたのです。

エックルス教授はカリウムイオンと塩素イオンの両者が通るといふ説をもっておられたのですが、私は塩素イオンしか通らないと考えていました。ではいったいそのことを証明するにはどうすればいいか？ そのために考えたのは、次のような方法です。非常に短刀直入に考え、脊髄液から塩素イオンをすべて除いてしまえば抑制性シナプス電位が出なくなるのではない

か、「塩素イオンを取ってしまえ」と、いうものです。

それで、まことに乱暴な話ですが、脊髄から塩素イオンを抜くことを試みました。外科にいた同級生が、イヌの脳脊髄の灌流実験を行っていたのですが、その方法を習ってきて、ネコの血液中の塩素イオンを他のイオンに置き換えて注入して、脊髄の外は砂糖の液を流すという実験をやったわけがあります。すると、塩素イオンはほぼ半分ほどになるのですが、その時点で心臓が止まってしまうんです(笑)。半年間ほどそのような実験を行っていたのですが、すっかり音をあげてしまいました。

当時、塚原君や外山君、小幡君などそうそうたるメンバーがそばにいて、はやりにはやって何かよい仕事をしたがっていたのですが、私がそのようなことを繰り返しているため、だんだんフラストレーションがたまってきて、半年ほどたつうちにストライキが起こりそうな状態になってきました。「これはどうもいかん、もうこりゃいかん」ということで、若林先生がよく言われていて私も大好きであった言葉に頼ることにしたのです。このようなことを言うとナマイキですが、その後もしばしば私が引用させていただいた次のような言葉です。

「名將は兵を引く」 (若林勲先生)

(笑)。若林先生がその言葉をおっしゃった当時、私は三十歳になるかならないかのナマイキなときでして、「先生は兵を引いてばかりおられるではないですか」などと不遜なことを申したりしました。しかし、六カ月たって「もうだめだ。このまま続けては自滅する。しかたがない、兵を引け」と悟りました。名將ならずとも、凡將でもそのへんで兵を引くのでしょうか、兵を引いて、テーマをすっかり代えてしまいました。

エックルス教授のもとで運動ニューロンをずっと扱っていたため、脊髄については何となくわかったような気がしていたのですが、脊髄より上は少しもわからない。実は、脳幹に大きな細胞が二種類あるということを、学生の頃、解剖の小川鼎三先生から強く印象づけられていました。その一つは延髄のダイテルス核、もう一つは中脳の赤核です。

「運動ニューロンには飽きた。そんなものはみなわかってから、誰も研究していない脳幹のほうを研究しよう」というわけで、そちらの研究を始めることにしました。そして、実験セットが一台しかないものですからグループを二つに分け、ダイテルス核のほう

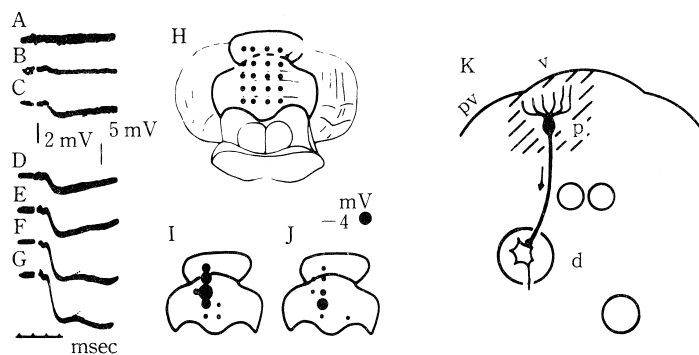


Fig. 1 プルキンエ細胞の抑制作用

ネコの小脳表面に 20 本の電極 (H) を置いて刺激した時、ダイテルス細胞に引き起こされた抑制性シナプス電位 (A~G)。I, J では 2 つの細胞について各電極から引き起こされる抑制性シナプス電位の大きさを黒丸の大きさを示す。K は小脳虫部 (v) のプルキンエ細胞 (p) が同側のダイテルス細胞 (d) と結合する様子を示す。
(略語) pv: 旁片葉

小脳	と	大脳
抑制	と	興奮
彫刻	と	塑造

Fig. 2

を現在自治医科大学の吉田充男先生、脳研の本郷先生、神戸大学の岡田先生、岡崎生理研究所の小幡先生と私が担当し、もう一つの赤核のほうを塚原、外山先生が担当しました。昼夜二十四時間を毎日切り換えて、一つのセットで二つの実験を行うようにしました。そのため、朝八時までねばって実験していると、次のグループが来て「早くやめろ」と。実験しているほうは何かデータが取れているので「いやだ」と言っても、「早く代わらないと承知しないぞ」というように、二つのグループで喧嘩しながら実験を進めておりました。

そして、私の担当したダイテルス核が実は小脳につながっていたため、私は小脳のほうに入り込んでしまうことになったのです。



II. 小脳は彫刻で、大脳は塑造

そのようにして実験を進めていると、小脳について面白い現象がわかりました。Fig. 1 は、一九六三年にとった当時の記録です。ダイテルスの巨大細胞に小脳のプルキンエ細胞が直接結合しているのですが、小脳を刺激すると抑圧性のシナプス電位が非常に短時間で、いわゆる単シナプス性の潜時で出てきました。それがどこから出るか、丹念に調べてみると、ちょうどこの同じ側の虫部からしか出てこないということがわかり、これはプルキンエ細胞が出しているものに違いないという結論を出したわけでありました。

このことに関してもエックルス先生とえらいひと悶着があったのですが、当時はエックルス先生は「大きな細胞というものはすべて興奮性である」という仮説

を立てておられました。一方、抑制性のシナプス電位 (IPSP) はエックルス先生が発見されて、それでノーベル賞を受賞されたいわくつきのものですが、「そのような電位は突起の短い特殊な細胞しか出さず、大きな細胞はすべて興奮性である」という大きなセオリーをもたれていました。

そのため、私の発見を先生に手紙で伝えたところ「お前はへんな部位を刺激したのだらう」と、えらく怒られました。それで私もカンカンになり「そのようなことを言うのなら、私がキャンペラで三年間勉強したことはすべて間違いということになる」と、ものすごい手紙を書いた覚えがあります。そうすると、何カ月かたって「教室の連中はみんなお前の言うことを信用し始めてきたが、俺はまだよくわからない。(I'm still agnostic)」という手紙が届きました。さらに三~四カ月たって、一九六五年の国際生理学会に出席するためにエックルス先生が来日された折、羽田空港に迎えに行くと、飛行機から降りてきてニコニコされ、「わかった、一緒に本を書こう」とおっしゃってその問題は収まったわけでありました。

面白いことに、大脳の錐体細胞というのはすべて興奮性です。とにかく、これまでわかっている範囲では、すべて興奮性です。そのために、Fig. 2 で示すような対比もできます。

大脳と小脳において、大脳が興奮性なのに対して小脳は抑制性と、外に出てくる信号の性質がまったく逆である。その意味するところはということだろうか？

とかく生理学というのは、非常に小さな一つの事実でも、何とか解釈しようと努力いたします。考古学と同じようなところがありまして、何か一つ掘り出しますと、それによって昔の一つの国家を論ずるような大

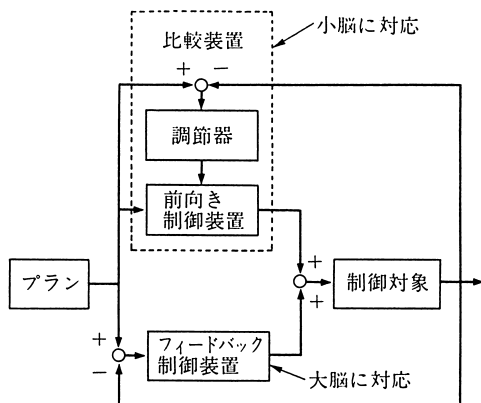


Fig. 3 随意運動および心的活動の小脳制御モデル

随意運動のときはフィードバック制御装置に大脳皮質運動野、運動前野、補足運動野をあて、制御対象に四肢をあてて。心的活動の時はフィードバック制御装置と制御対象に大脳皮質の二つの領域をあてて考える。

きなことを言います。

興奮と抑制ということで、大脳と小脳とはどのような違いがあるのだろう、何とか、格好のよい説明がつけられないか、当時はずいぶん悩んだものです。

私の持論ですが、生理学は物事を生理・説明する学問です。その点が解剖学と非常に異なる点です。先ほどお名前を出しましたが、小川鼎三先生はいつもこういうことを言われました。

「解剖学は説明せず」 (小川鼎三先生)

(笑)。解剖学はいろいろな事実を記載してくれるのですが、なぜそのようになっているか一言も言いません。小川先生に「どうしてですか」とお聞きしますと、先生は口癖のようにおっしゃいました。「解剖学は語らず」と。

「ずいぶん人を馬鹿にした言葉ですね。それではだめです。生理学は説明せよということになっていきます」と、食いついたことがあります。

ついでの間、東北大学にお呼びいただいた折、そのように話すと「それには面白い意味があるのではないですか」と、おっしゃった方がありました。小川先生は東北大学で布施先生に師事されたのですが、布施先生が小川先生にいつもそのような訓戒されていたそうです。「解剖学は説明せず」と。ところが、もう一人の兄弟子にあたる先生には、布施先生は「論文はわかりやすく、どんな素人にでも読めるように面白く書きなさい」と繰り返されていたそうです。ですから「法は人を見て説け」と言いますが、結局、小川先生は若いときにどちらかという説明するほうにはやられたため、それを布施先生が手綱をかけたのではないかと

と推測されます。その意味でも、私はよく思い出して「お前は少しはやりすぎているのではないか」と自戒をしておるのですが、とは言っても、今日は最終講義ですので、この言葉は棚上げにさせていただいて、できるだけ勝手な説明を多くお聞かせして、後ほどおしかりを受けるかもしれませんが、ご容赦いただきたいと思えます。

さて、抑制と興奮について何とか説明をつけようとしていたのですが、昔、エックルス先生の先生にあたるオックスフォード大学のシェリントン教授は次のように述べています。昔の生理学は何でも「抑制と興奮」という二大原理で説明していました。シェリントン時代も抑制と興奮の拮抗作用としてあらゆることを説明していたのでそういうことは深く考えていたわけでは。そして、シェリントンは「興奮をモウルデングであるのに対して、抑制はスカルプチャリングである」と述べています。つまり、興奮は塑造とか造形、石膏細工や粘土細工といったものであるのに対して、抑制は彫刻であると (Fig. 2)。粘土のどてつとした何も形のないものから練り上げ作り上げていくのが興奮であり、あらかじめ形のあるものを削って、さらに微細な形を作るのが抑制である、ということです。まことに、わかったような、わからないような話ですが、そのような形で小脳と大脳の対比が最初に私の前に出現してきたのであります。



III. 小脳が大脳の肩代りをする

随意運動を考えてみましょう。随意運動は普通、最初はフィードバックに頼りながら行われます。たとえば、ある物を初めて取ろうとするとき、視覚系のフィードバックを使っています。しかし、二回、三回と練習をしたあとは、目をつぶっていても同じものが取れるようになります。このように、随意運動は最初のフェイズで必ず学習を行っています。始めはフィードバックを行っている随意運動が、いつのまにかフィードバックのいらぬ前向き制御系の形式に転換しているという、基本的な性質もっています。その点を重視して、随意運動系にはフィードバック制御系と前向き制御系が共存しているという設定をしました。

ある随意運動がうまくできたかどうかは、結果によるわけですが、とにかくここにフィードバック系があると、結果をフィードバックしては古典的なフィード

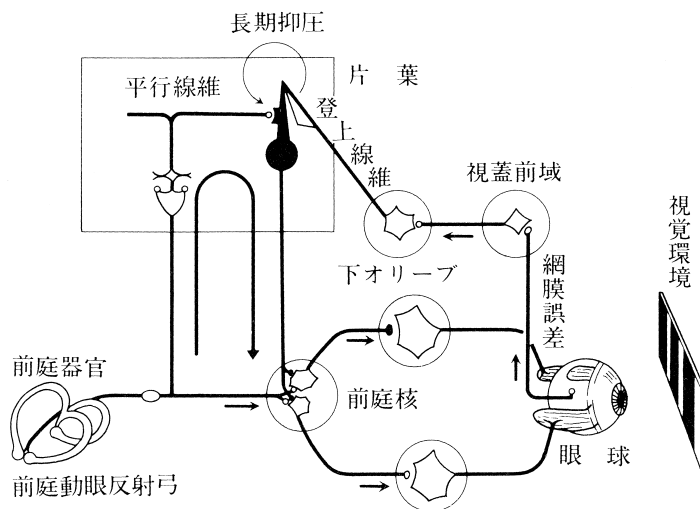


Fig. 4 前庭動眼反射弓と小脳片葉を含む適応制御系の構造
頭が動くときと反対方向に目が動いて、外界の事物の像が網膜上で動くときと網膜誤差信号がおこり、片葉の登上線維に伝えられ、長期抑圧を起こす。これにより、片葉を通る信号の流れが変わり、したがって前庭動眼反射の動きが変わり網膜誤差を減少させると考えられる(前庭動眼反射の片葉仮説)。

バック系として働いていますが、これに小脳を使った前向き制御系が並列に入ってきて、それが共通の制御対象でつながっています (Fig. 3)。

つまり、指令信号はこっちを通っても働けるし、小脳を通っても働けることになります。初めて何かを行うときは、前向き制御系は調節ができていないため、正確に機能することができません。したがって、最初は結果を見ながらフィードバック系を使って行います。ところが、行っているうちに、誤差を検出して、前向き制御系を調節するプロセスが進行して、それが正しく働くようになります。そうして練習していきますと、誤差があまりなくなり、フィードバック系は働くチャンスがなくなって、前向き制御系のみで制御が行われるようになります。

前庭動眼反射 (Fig. 4) で見られるような適応制御系の回路とフィードバックを使った回路が、共通の制御対象をもとに共存しているのが随意運動の基本的な姿だと仮定します。そのように考えるとかなり面白くなります。

これはかなり乱暴な話かもしれませんが、大脳と小脳の関係にこの仮説をあてはめてみると、大脳皮質がフィードバック制御系であり、小脳は調節機能をもった前向き制御系と考えることができます。Fig. 3 の制御対象には何をもってきてもよくなります。制御対象に骨格・筋肉系をもってくれば、普通の随意運動です。しかしたとえば、制御装置に大脳の第一領域、制御対象に大脳の第二領域を考えてもかまいません。また、医学部の学生のときに習った基本的な知識で言えば、一方がウェルニッケの言語中枢、もう一方がブローカの言語中枢だなどと考えると楽しくなってきます。

そのように二つの領域があって、一方の領域がもう

一方の領域に働きかけるように大脳が活動すると、最初はフィードバックを使って慎重に行動するのですが、繰り返すうちに、前述のようなプロセスで小脳の中に調節が進行していき、大脳の領域 I が行うことをフィードバックなしに再現するようになります。

言い換えると、次のようになります。大脳の領域 I のシミュレーターモデルが小脳に形成されると、大脳の領域 I は必要なくなります。フィードバックは不要となり、目をつぶっていても何も考えなくても、指令信号は小脳を通してこちらに伝えられ、何かを行うようになります。

このようにすると、私たちが日常経験する随意運動の学習を説明することができます。おそらくは随意運動にかぎりません。小脳は大脳のあらゆる面とタイアップして発達してきているため、大脳の多くの活動に対して小脳がこのようにバックアップしてきているのではないかと考えられるわけであります。つまり、この点において大脳と小脳は密接な協力関係が生じてくるわけです。

しかし、なぜ、大脳と小脳は協力する必要があるのか、なぜ、大脳が大脳だけで機能しないのか、なぜ、小脳は小脳だけで働いてはいけないのでしょうか。

これについてはあまりよいたとえではないかもしれませんが、次のような言葉があります。それは先週パリで開催された会議で引用されたもので、さっそく借りてきたものです。

「愚かな人は適応するだけだが、
賢い人は適応すべき環境を変える」

(バーナード・ショウ)

私の好きな小脳を愚かな人と対比するのはまことに苦痛ですが、冗談としてお聞きください。

小脳は基本的には適応のための器官であって、あるシチュエーションに即して系が働くように自動的な調節をします。それに対して大脳は、小脳が適応すべき環境をまず設定するようにします。大脳が設定すると、その設定した環境に実際にうまく滑り込ませていくように働くのが小脳である、と考えたいわけです。

大脳の働きは、よくイニシエーションなどと表現されます。小脳の機能の本質が適応にあるとすると、大脳の機能の本質は創発とか創造という少しおおげさですが、最初の発案といった、先に述べましたシェリントンの「塑造」に通ずる性格の言葉です、そのように表現できるのではないかと思います。



さてどうもたいへん長い時間を頂戴いたしまして、勝手な話をさせていただきました。本日は雨の中を遠方からおこしいただいた大勢の方々に心から感謝申し上げます。私は助教授時代から二十五年間、学生諸君に講義してきましたが、このような大勢の方々に前に講堂で講義することは、これが初めてで最後です。このことは一生忘れることのできない感激でございます。

また、話の途中で一緒に研究していただいたいろいろな方々のお名前を出しましたが、とてもすべての方に触れることができませんでした。助教授時代も通して二十五年間に約七十名の方々といろいろ語り、ともに研究を行ってきました。このような機会を得たことを非常に幸せに思っています。

また、若林先生、小川先生のお言葉を引用させていただきましたが、優れた先生方から日夜有益なご教訓をたまわる機会があったことは非常に幸せだと思っています。

今後、どのように進めていくかまだ決めかねておるのですが、何十年と気にしていました大脳のほうへ少し足を踏みいれてみたいような気がします。残っている時間があまり多くないため、機をよくうかがって、すぎがありましたら大脳へ切り込んでみたいと考えています。とは言っても、一つの仕事は何年も何年もかかります。一つのプレパレーションと申しますか、状況を設定するのにとにかく時間がかかります。それを設定して進めても、うまくいくか否かはまったくわかりません。そのような状況で研究は進展するわけで、どのようにいくか前もって皆目見当がつかえません。そのような見当がつかない状況で、大脳皮質を動員し、小脳を叱咤激励して、今後もやっつけようと思います。ご声援をお願いします。

どうも、ご静聴ありがとうございました。

Title

The Last Lecture of Professor Masao Ito: The Cerebellum and Cerebrum

Commentator

Kuniyoshi L. Sakai

Department of Basic Science, Graduate School of Arts and Sciences, The University of Tokyo, 3-8-1 Komaba, Meguro-ku, Tokyo 153-8902, Japan

Comment

Professor Masao Ito's last lecture, delivered at the University of Tokyo Faculty of Medicine on March 7, 1989, is reproduced here in an abridged form. Its original title was "the Cerebellum and Cerebrum," and this lecture was a real masterpiece, full of insights and suggestions on brain functions, together with humorous phrases here and there. When I tried to reproduce this lecture by using all figures at that time, just one week after Professor Ito passed away, I was struck by his foresight even after thirty years. I deeply appreciate his family's permission for the reproduction.