

「脳・神経科学の基礎」

講演者 平野丈夫

(京都大学大学院理学研究科生物科学専攻生物物理学教室機能統合学講座機能構造認識分野)

ノート作成 田中洋光(平野研究室 修士一回生)

1. 神経細胞とは？
2. シナプスにおける情報伝達
3. 視覚情報処理
4. シナプス可塑性(学習・記憶)
5. 小脳
6. 小脳機能メカニズムの解明の試み

はじめに

脳がはたらく基本メカニズムを紹介する。脳は神経系の一部で、多くの情報を統合・処理する中枢部分を指しており、そのはたらきを一言で表現するならば、外界からの刺激に対して適切な応答をするための仲立ちである。脳は、外界・体内部そして脳内に保存された記憶情報を統合して、行動を選択している。今回、以上のような脳・神経系のはたらきにどのような分子が関わるかを述べ、またいかなる実験により分子・細胞神経科学の研究が進められているかを紹介する。

1. 神経細胞とは？

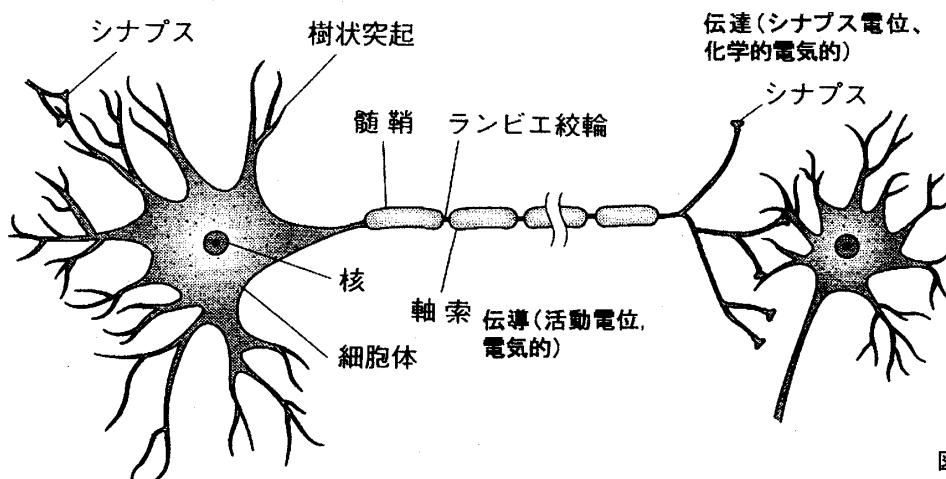


図1 神経細胞

神経系は、神経細胞とグリア細胞で構成されている。そのうち、情報伝達を担っているのは神経細胞である。神経細胞で特徴的なのは、二種類の突起を有することである。図1に示したように、神経細胞は細胞体・樹状突起・軸索から成っている。神経細胞の働きは、神経細胞または感覚細胞からの情報を樹状突起のシナプスとよばれる部位で受け取り、その情報を軸索の末端まで伝えて、シナプスを介して次の神経細胞または筋細胞に伝えることである。神経細胞内では情報は活動電位として電氣的に伝えられる(伝導)。一方、シナプスを介して神経細胞間で情報を伝える際は、神経伝達物質とよばれる化学物質が放出され、この物質を介した情報伝達が行われる(伝達)。つまり、神経細胞は、電気信号を伝え、伝達物質を放出する細胞である。

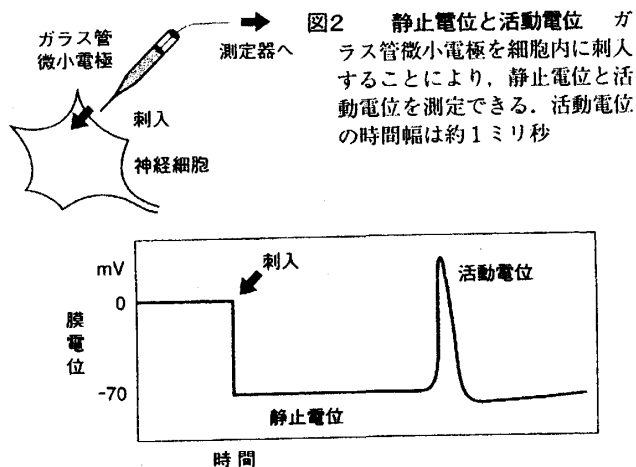
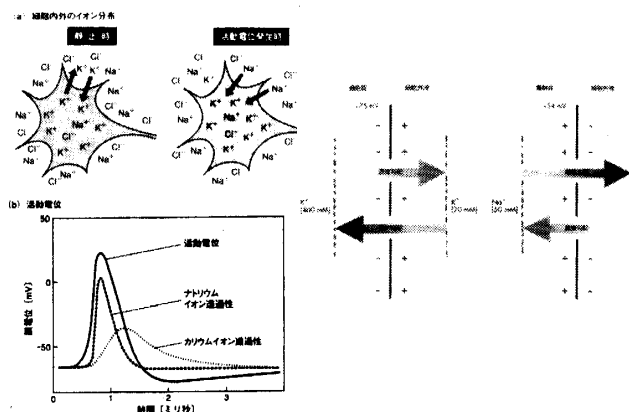


図3 膜電位と細胞内外のイオン分布



それでは神経細胞は電気信号をどのようにして伝達するのだろうか。細胞に電極を刺入すると電位を測定することができる。これは細胞内外に電位差があるからである。この電位の変化により、情報が伝えられる。通常、細胞の内側が外側に比べて負の電位となり、この電位差を膜電位という。定常時の膜電位を静止電位といい、神経細胞では-50~-100mVである。興奮が伝わる時一過性の電位変化が起こる。これを活動電位と呼ぶ(図2)。この活動電位が軸索での情報の伝導を担う実体である。

静止電位はどうして-50~-100mVなのか。細胞内外では、イオンが不均一に分布している(細胞内はKイオンが多く、細胞外はNaイオンClイオンが多い)。また、細胞膜はKイオンを選択的に透過させる。①濃度勾配に従ってKイオンが流出する。その結果正の電荷が細胞外へ移動し、細胞内は負の電位になる。②そしてその負の電位がクーロン力でKイオンを流入させる。

①=②でつりあい、この状態を平衡という。この平衡状態である電位が静止電位である。電気信号が伝わる時、すなわち活動電位発生時には、細胞膜のNaイオンに対する透過性が上昇する。濃度勾配により、Naイオンが細胞内に流入し、膜電位が正になる。それに引き続いてKイオンの透過性が上昇し、活動電位は1m秒くらいしか持続しない(図3)。

それでは、細胞内外のイオン分布勾配はどのようにして作られているのか。Naポンプと呼ばれる膜タンパク(Na-K-ATPase)がATPをADPに分解するときのエネルギーを使うことによって、3つのNaイオンを細胞外にくみ出し、2つのKイオンを細胞内に入れる。この分子のはたらきによって細胞内外のイオン分布は一定に保たれている。

2. シナプスにおける情報伝達

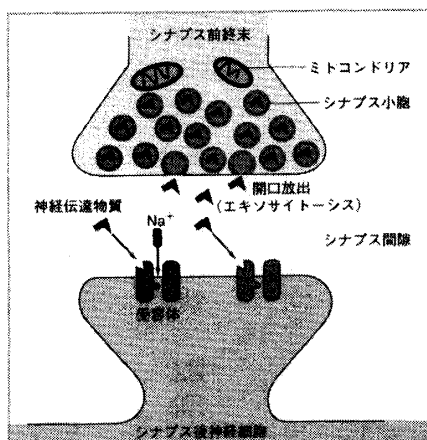


図4 シナプス

神経細胞間での情報伝達は、シナプスを介して行われる。情報を伝える側の神経細胞をシナプス前神経細胞、情報を受け取る側の神経細胞をシナプス後細胞とよぶ。シナプス前神経細胞の軸索の末端であるシナプス前終末に活動電位が伝導してくると、それが引き金となって神経伝達物質とよばれる化学物質が、二つの神経細胞の隙間であるシナプス間隙へと放出される。神経伝達物質は、シナプス前終末内に存在するシナプス小胞と呼ばれる直径50ナノメートル程度の小胞内に濃縮されており、シナプス小胞がシナプス前終末の細胞膜と融合することにより放出される(開口放出)。放出された神経伝達物質はシナプス間隙を拡散して、シナプス後神経細胞の細胞膜であるシナプス後膜上に存在する受容体分子と結合する(図4)。

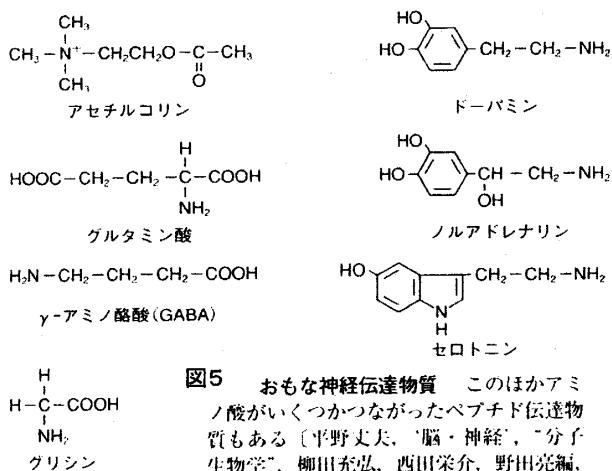


図5 おもな神経伝達物質 このほかアミノ酸がいくつかつながつたペプチド伝達物質もある〔平野丈夫, “脳・神経”, “分子生物学”, 柳田充弘, 西田栄介, 野田亮編, p.267, 東京化学同人 (1999) より〕。

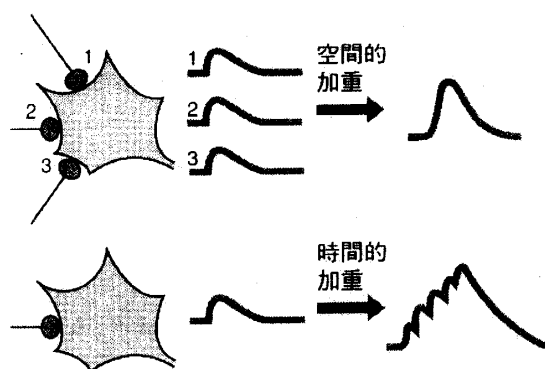


図6 神経細胞における情報の統合

3. 視覚情報処理

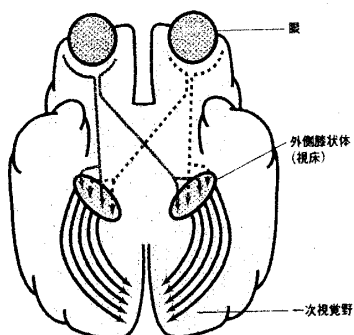


図7 視覚系の神経回路

受容体分子に神経伝達物質が結合すると、シナプス後細胞において膜電位変化が発生する。この膜電位変化が十分に大きければ、シナプス後神経細胞で活動電位が発生する。

シナプスにおいては、神経伝達物質が情報を伝える媒体となっている。神経伝達物質としては多くの興奮性シナプスにおける伝達物質であるグルタミン酸や、中枢神経系の抑制性伝達物質であるGABAやグリシンなどのアミノ酸、神経と筋肉の間で働くアセチルコリンやアミンと呼ばれるグループに属する分子のほか、アミノ酸ががつながつたペプチドなどがあり、神経伝達物質の種類は多様にのぼる(図5)。

脳内の神経細胞のほとんどは、多くの神経細胞から興奮性(負の膜電位を0に近づけて活動電位を出やすくするもの)および抑制性(膜電位をより負にして活動電位を出にくくするもの)の入力を受けている。しかし、個々のシナプス入力はいくつ、一つの興奮性シナプス入力一回の情報伝達によってはシナプス後神経細胞は活動電位を発生できず、その情報はそこで立ち消えてしまう。情報が先のシナプス後神経細胞へと伝わるためには、入力を受けた神経細胞が活動電位を発生することが必要である。そのためにはいくつかの興奮性シナプス入力が入力と同時に入る(時間的加重)か、いくつかの興奮性入力が入力立って続けに入ってシナプス応答の加重(空間的加重)が起これなければならない(図6)。

ヒトや動物は外界からの情報を脳内で処理する。ここでは形を認識するための視覚情報処理を説明する。主な視覚経路は、網膜(眼球)→外側膝状体(視床)→一次視覚野(大脳後頭葉)より成る。光情報は眼の網膜で受容される。網膜からの情報は、視床の外側膝状体と呼ばれる部位で中継されてから、大脳皮質に到達する(図7)。大脳皮質ではいくつかの部位が視覚情報処理にかかわり、役割分担をしていることがわっている。

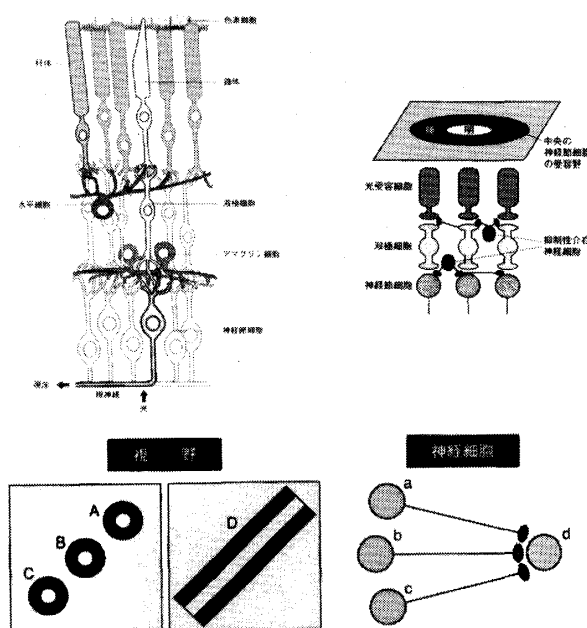


図8 左図の四角枠は視野を示すものとする。A, B, Cのような同心円状図形に反応する視床神経細胞それぞれをa, b, cとする。a, b, cからのシナプス入力是一次視覚野の神経細胞dに集まっているとすると、dは視野内にあるDのような傾いた線分に反応すると考えることができる。

視覚経路による特徴抽出はどのようにして行われているのか、実のところまだよくわかっていない。神経節細胞の情報は、視床にある外側膝状体を介して大脳皮質へ送られる。外側膝状体の受容野は、神経節細胞と同様に同心円状である。外側膝状体からの入力を受ける後頭部の大脳皮質領域を、一次視覚野とよぶ(図7)。一次視覚野の神経細胞は、傾きのある線分に反応する。ある神経細胞は縦線に、ほかは横線や斜めの線に反応する。同心円状の受容野をもつ外側膝状体の神経細胞からの情報が、どのように一次視覚野での線分に対する応答性に変換されるのかは明らかではない。一つの仮説として一直線上に並んだ同心円状受容野をもついくつかの外側膝状体神経細胞からのシナプス入力、一つの一次視覚野神経細胞へ収束する、という説がある(図8)。一次視覚野からの情報を受け取る高次視覚野細胞の応答では、顔細胞(特定の顔に対して反応する細胞)や物の動きを認識する細胞がある。これらの細胞は単純な線分には反応しない。

私たちが個々の事物を認知するときに、脳内で何が起きているのかを考えてみる。一つの考え方は、特定の事物に対応する細胞が存在するという認知細胞説(おばあさん細胞説)である。しかしこの説には問題点がある。第一に、そのような神経細胞は見つからなかった。第二に個々の事物や概念に対応する神経細胞があると考え、どうも神経細胞の数が足りなさそうなのである。神経細胞の数は千億以上と多いのだが、実はその大多数は小脳の顆粒細胞とよばれる神経細胞であり、大脳の神経細胞数は百五十億前後と考えられている。そのうち、概念や事物に対応していると考えられる部位にある神経細胞数はさらに少ない。そこで、多数の神経細胞の活動パターンの組み合わせにより認知が成立すると考えられており、これを集団コーディング説とよぶ。しかし、どのような神経細胞集団の活動が各事物の認知に対応するかといったことはまったくわかっていない。

網膜における視覚情報処理は、どのようになっているのだろうか。光情報は、桿体および錐体とよばれる光受容細胞でとらえられて電気信号に変換され、双極細胞を経由して神経節細胞へ伝えられる。水平細胞およびアマガリ細胞は抑制性の介在神経細胞で側方抑制にかかわる。神経節細胞の軸索は視床へと伸びている。

側方抑制とは、ある神経細胞が周囲の他の神経細胞を抑制することでコントラストの増強をはかる機能のことである。入力を受けた細胞はまわりの細胞の興奮を抑制する。神経節細胞・双極細胞はそのすぐ上の光受容細胞のみではなく、その近傍の光受容細胞からもシナプス入力を受けている。このため、網膜上のある程度広い範囲に光が当たると反応する。ただし、その反応は網膜上のある領域が光を受ければ同じ応答をするということにはなっていない。例えばオン細胞(光刺激を受けたときに反応する細胞)では、そのすぐ上の光受容細胞が光を受け、その周りが暗い時に応答が最大となる。ある視覚関係の神経細胞が、最大応答をするような光刺激パターンをその細胞の受容野というが、神経節細胞の受容野は同心円状になっている。

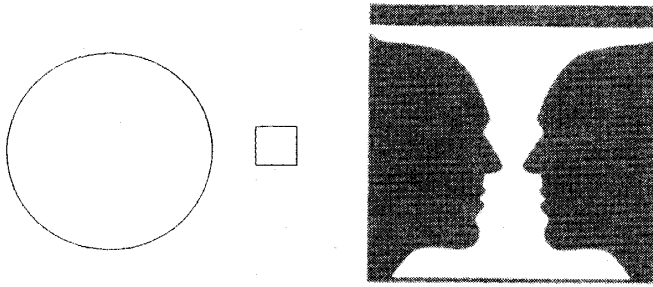


図9 認知のメカニズム例

集団コーディング説についての重大な問題点としてBinding問題がある。それは、特定の事物に対する属性をどのように見分けることができるかという問題である。たとえば、図9左のような大きい円と小さい四角があるとき、大きさと形をどのようにして結びつけるのかということが問題となる。つまり、大きい・小さい・丸・四角に対応する神経細胞があったとすると、大きい丸・小さい四角を同時に見たときには、四つの神経細胞がすべて活動し、大きい丸と小さい四角があるのか、小さい丸と大きい四角があるのかをどうやって区別するのかということである。

一つの解決策として、大きい丸や小さい四角に対応する神経細胞があればよいということになるが、これはおばあさん細胞説と同じである。大きさと形だけなら、組み合わせの数もたいして多くならず、この考えはよいかもしれない。しかし、事物の属性としてほかに色や素材なども加わりうる。このように考えると神経細胞は足りなさそうである。

もう一つの考え方として、一つの事物を認知するとき、その事物のもつ属性のそれぞれに対応する神経細胞が同期して活動するという説がある。つまり、色と形に対応する神経細胞は同じタイミングで活動電位を発火すると考えるのである。はたしてそのようになっているのであろうか。同期することが、どのようにしていくつかの属性をもつ一つの事物の認知へとつながるのであろうか。そもそも、認知はつぎの情報処理、たとえば行動や思考に必要な情報を提供するためのものであろう。そのように考えると、同期した神経細胞活動は、次の情報処理に適したものである必要がある。はたして、次の段階の情報処理は神経細胞の同期をうまく利用できるものであろうか。また、神経細胞の同期は、どの程度厳密である必要があるのだろうか。神経活動の同期を感知するシステムの精度が高ければ微妙なタイミングのズレを区別できることになり、同時に提示された、いくつもの事物の認知が可能になると考えられる。同期した神経情報を処理する神経回路は、どの程度の同期のズレを違いとして処理できるのであろうか。

図9右は二つの意味をもつ図形である。向き合った人の顔または壺に見えることと思う。面白いのは、人の顔として見ているときには壺は見えなくなり、壺として見ているときは人の顔は認知されないことである。これは、一つの概念が認知されるときにそれと表裏の関係にある概念は積極的に抑えられることを示唆する。注意を向けることにより、情報処理の対象を制限して情報処理の混乱を防いでいるのではなかろうか。このように、注目すべきことがらに対する情報処理を優先的に行うことが何段階かで行われていて、意識はその選択を行う実体あるいは過程として発達してきたと、推測することもできる。

4. シナプス可塑性(学習・記憶)

神経系の重要な機能として、学習・記憶という機能がある。ここでいう学習とは「経験により生物の反応性が適応的に変化すること」、記憶とは「学習による変化が保持され続けること」とする。経験によって反応性が変化するためには、神経系のどこかが変化しているはずなのだが、その最も重要な候補部位としてシナプスが挙げられる。このシナプスの変化をシナプス可塑性と呼び、学習・記憶の細胞レベルでの基礎課程と考えられている。

特定のシナプス可塑性の記憶への関与の一例として、無脊椎動物のアメフラシの可塑性を紹介する(図10)。

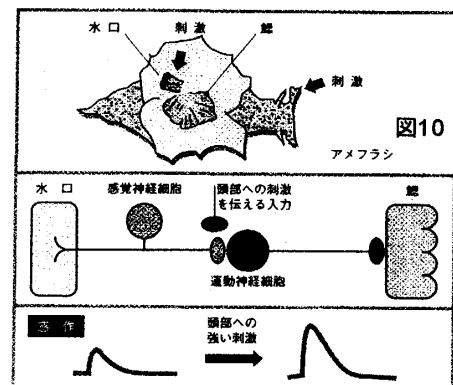


図11

アメフラシの感作の分子機構

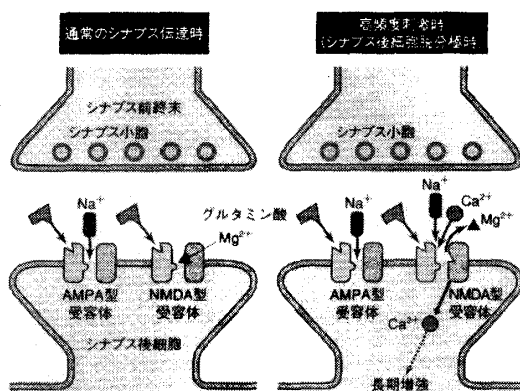
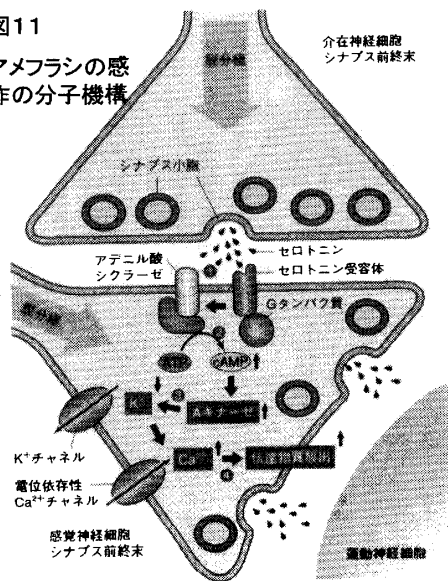
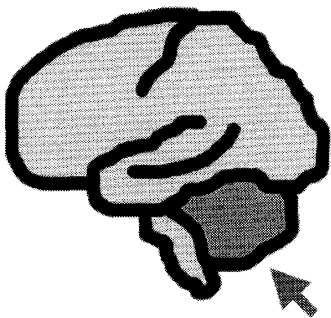


図12 海馬長期増強の発現機構 シナプスの高頻度刺激によりシナプス応答の時間的加重が起こり、大きな脱分極が発生する。脱分極によりNMDA型受容体のマグネシウムイオン (Mg^{2+}) によるチャネルのブロックがはずれ、カルシウムイオンが流入する。このカルシウムイオンが長期増強を引き起こす〔平野丈夫, 『脳・神経』, 『分子生物学』, 柳田光弘, 西田栄介, 野田亮編, p. 269, 東京化学同人 (1999) より〕。

5. 小脳



小脳 図13

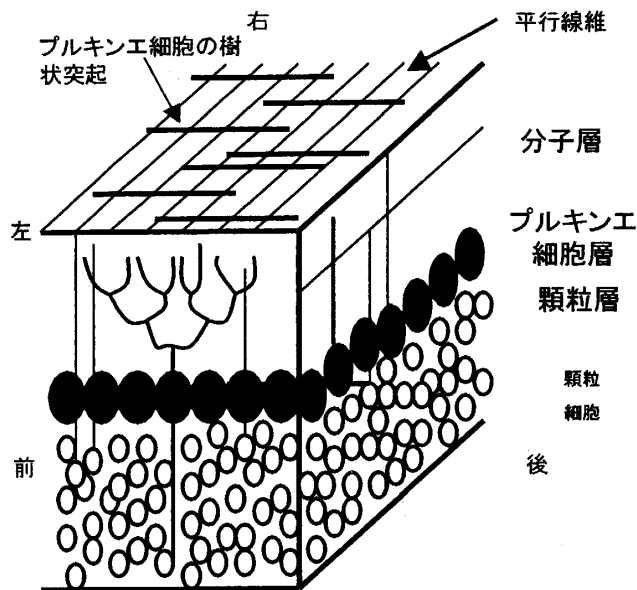
アメフラシでは、記憶の一種として「感作」という現象が知られている。感作は、動物に危険が迫っているという状況に対応して防御反射を増強する現象のことである。

アメフラシでは、水口を刺激すると鰓の収縮(防御反射)が起きる。ところで、まず頭部に強い刺激を加えてから、水口刺激すると鰓の収縮が大きくなる感作が起こる。頭部刺激を伝える神経細胞が、感覚神経細胞・運動神経細胞間に作用し、その伝達効率を上昇させている。

このアメフラシの感作の分子機構は、以下のようになっている。図11に示したように、介在神経細胞で活動電位が発生するとセロトニンが放出される(①)。セロトニンは、感覚神経細胞シナプス前終末にある代謝共役型セロトニン受容体を活性化し、これによりG蛋白質が活性化し、それがアデニル酸シクラーゼを活性化し、cAMPが合成される(②)。そしてcAMPは、Aキナーゼとよばれるリン酸化酵素を活性化する。Aキナーゼはシナプス前終末にある一種のKチャンネルをリン酸化することにより、その活性を低下させる(③)。Kチャンネルの活性が低下することにより、シナプス前終末での活動電位の終結が遅延し、シナプス前終末におけるCaイオン流入量が増加する。Caイオン流入の増加により、感覚神経細胞から運動神経細胞へのシナプスにおいて伝達物質放出量が増加し、そのシナプス伝達が増強される(④)。その結果として、反射自体(感作)も増強されることになる。また、哺乳類の中樞シナプス可塑性の一例として海馬の長期増強がある。海馬の長期増強とは、興奮性シナプスを高頻度刺激した後、そのシナプスにおける情報伝達効率が長期にわたって増強される現象である。図12のように、海馬のCA1領域では、シナプスの高頻度刺激により、CaイオンがNMDA型受容体のチャネルを介して細胞内に流入する。Caイオンはカルモデュリン依存性プロテインキナーゼなどを介して、シナプス伝達の増強を引き起こす。

運動制御において重要な役割を果たす部位の一つに小脳がある(図13)。小脳は、運動の制御や体で覚えるタイプの学習に関与していると考えられており、小脳に損傷を受けた患者では、動作の開始に遅れが生じ、さらに滑らかな運動をすることができなくなる。

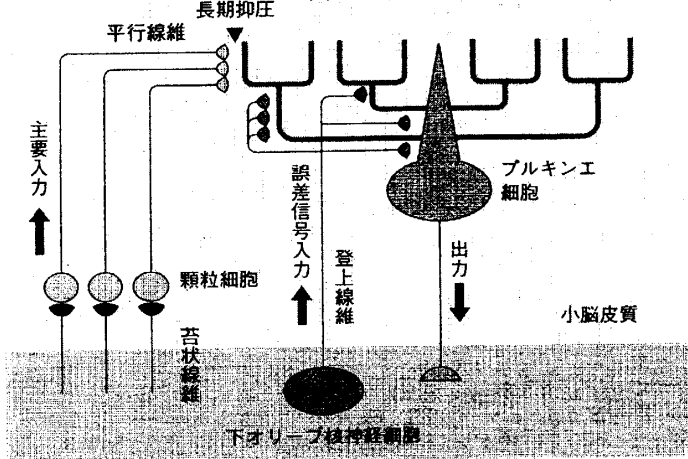
図14 プルキンエ細胞と顆粒細胞軸索(平行線維)の三次元配置



小脳は、小脳皮質と小脳核に分けられる。小脳皮質は、極めて規則的な三層構造をしている(図14)。橋とよばれる部位などにある神経細胞から小脳顆粒層へ入力する軸索を苔状線維とよぶ。この苔状線維が小脳皮質への主な入力であり、苔状線維は顆粒細胞を介してプルキンエ細胞に入力する。

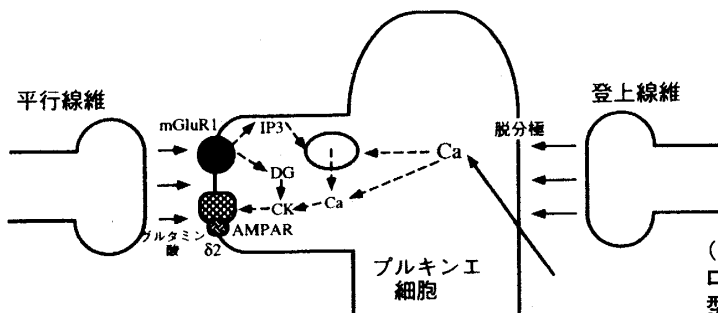
プルキンエ細胞は、小脳皮質から出力する唯一の神経細胞である。小脳皮質には下オリーブ核と神経細胞の軸索である登上線維も入力している。登上線維は、苔状線維入力に基づくプルキンエ細胞活動が悪い結果をもたらした時に活動して誤差信号を送ると考えられている。この誤差信号により、顆粒細胞とプルキンエ細胞間のシナプスでは長期抑圧と呼ばれるシナプス可塑性が起こる(図15)。

図15 小脳皮質の神経回路



小脳の長期抑圧は、平行線維・プルキンエ細胞間のシナプス伝達効率の持続性減弱のことである。長期抑圧発現の分子機構の概略は、図16に示したようになっている。登上線維シナプス活性によりプルキンエ神経細胞で引き起こされる強力な脱分極が、Caイオンを細胞内に流入させる。また平行線維から放出されるグルタミン酸は、代謝共役型グルタミン酸受容体mGluR1を介して、ジアシルグリセロールを産生し、それとCaイオンが共同してプロテインキナーゼCを活性化することによりAMPA型受容体をリン酸化することによりAMPA型受容体をリン酸化することによりAMPA型受容体は細胞内に取り込まれ、その結果、細胞膜上にあるAMPA型受容体の数が減少し、グルタミン酸応答性が減少する、と考えられている。

図16 小脳長期抑圧の分子機構



(注)IP3:イノシトールトリリン酸 DG:ジアシルグリセロール CK:プロテインキナーゼC AMPAR:AMPA型グルタミン酸受容体 mGluR1:代謝共役型グルタミン酸受容体1型 δ2:イオンチャネル内在型グルタミン酸受容体δ2サブユニット

6. 小脳機能メカニズムの解明の試み

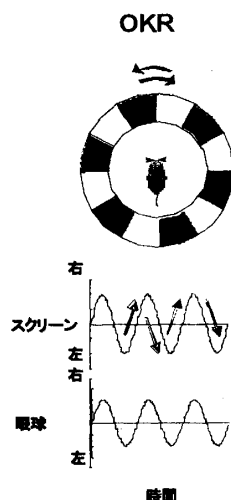


図18 OKRの神経回路

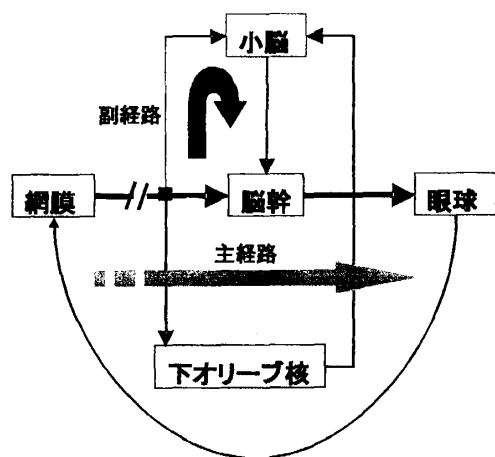
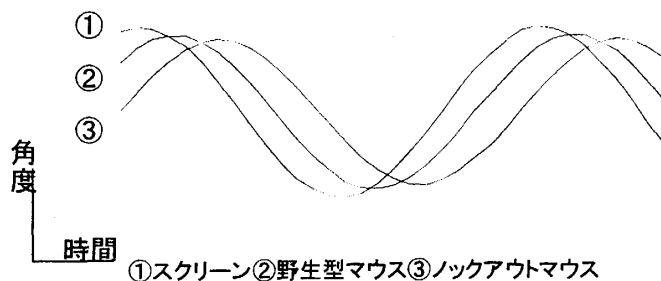


図19 OKRの解析模式図



①スクリーン②野生型マウス③ノックアウトマウス

図17 OKRとは

$$\text{利得} = \frac{b}{a}$$

$$\text{位相} = \theta$$

正の値は位相遅れを示す

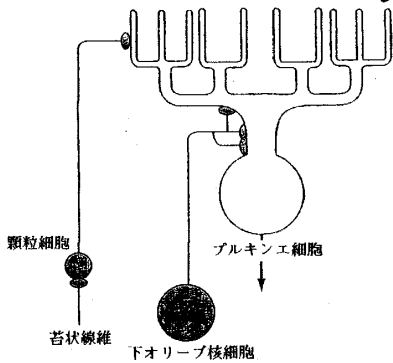
利得: 反応の大きさ
位相: タイミングのずれ

小脳長期抑圧には、特定のグルタミン酸受容体が関わっていることが明らかになっており、その一つにイオンチャネル内在型グルタミン酸受容体の $\delta 2$ サブユニットがある。この $\delta 2$ サブユニットは、プルキンエ細胞だけで特異的に発現しているタンパク質である。 $\delta 2$ 遺伝子を欠損した $\delta 2$ ノックアウトマウスでは、小脳長期抑圧が起こらず、運動失調が認められる。

このノックアウトマウスを用いて、小脳と運動制御の関係を定量的に解析した。解析には、視運動性眼球運動 (Optokinetic Response 以下OKR)を用いた。OKRとは、視野のブレを防ぐための反射性の眼球運動で、視野全体がゆっくりと動くと反射的にそれを追いかけるように目が動く運動のことである。OKRの神経回路の模式図を図18に示す。OKRの制御に小脳が関与していることが知られている。視覚入力は網膜に入り、視覚情報が脳幹の眼球を制御する経路に伝わり眼球が動くという主経路に対して小脳は、調節的な副経路を形成している。

OKRの測定方法であるが、図17のようにマウスを固定して周囲のスクリーンを左右に正弦波状に動かす。そうすると、眼球はそれを追うように正弦波状に動く。OKRの解析は、まず、スクリーン・眼球速度を正弦関数で近似して、利得及び位相という2つのパラメータを解析する。利得はスクリーン速度の最大値に対する眼球速度の最大値の比を表わし、位相は両者の位相差を示す。すなわち、利得は刺激に対する反応の大きさを、位相は刺激に対する時間的なずれを示している。

図20



プルキンエ細胞で記録される二種類の活動電位

単純スパイク



顆粒細胞からの入力による。単純な波形。数50-100Hz。主たる情報を担う。

複雑スパイク



下オリブ核からの入力による。複数のピーク。約1Hz。誤差信号。

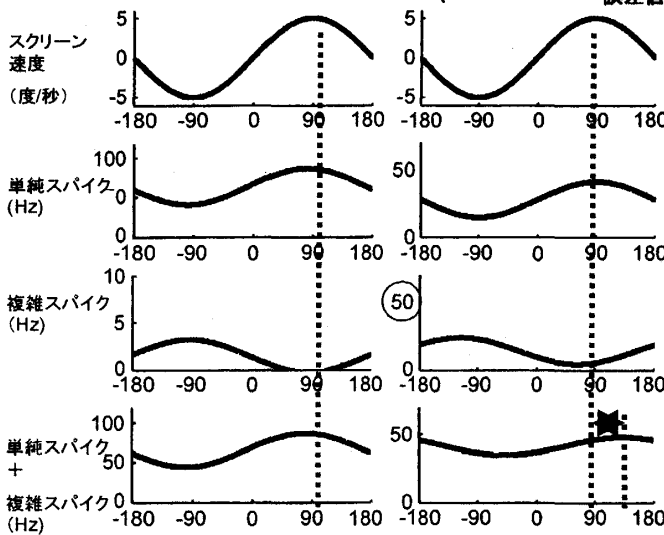


図21 プルキンエ細胞全体の活動模式図

まとめ $\delta 2$ ノックアウトマスのOKR位相遅れの神経機構

・平行線維・登上線維入力のタイミング(位相)は正常

・登上線維入力の発火頻度の増加

↓
プルキンエ細胞活動の位相遅れ

↓
OKRの位相遅れ

→ 登上線維入力はプルキンエ細胞の出力に影響を与えるべきではない

単純スパイク(〜70Hz)・複雑スパイク(〜1Hz)という発火頻度バランスが重要

図19は、OKR時のスクリーン(①)と眼球位置を模式的に示している。図のように野生型マウス(②)同様に $\delta 2$ ノックアウトマウス(③)も正弦波状の眼球運動を示しており、 $\delta 2$ ノックアウトマウスではピークの位置、すなわち時間的なずれが大きくなっていた。利得はどのマウスもほぼ同じであった。 $\delta 2$ ノックアウトマウスは刺激に対する反応が大きく遅れていることがわかった。

このOKRの位相遅れを引き起こす神経活動はどのようなになっているのであろうか？そこでOKR中のプルキンエ細胞活動の記録を行った。図20のようにプルキンエ細胞は二種類の活動電位を発生する、平行線維入力から引き起こされる単純スパイクと、下オリブ核からの入力により引き起こされる複雑スパイクがある。単純スパイクは正常マウスでもミュータントマウスでも、単純スパイクはスクリーンの外側への動きの速度にほぼ同期して頻度が増減し、複雑スパイクは逆相になった。ただし $\delta 2$ ノックアウトマウスの複雑スパイクの発火頻度は、野生型に比べ非常に大きかった。そのため単純スパイクと複雑スパイクをたしあわせたスパイク頻度の変化は、ノックアウトマウスではピークの位置が野生型に比べ遅れていた。そしてこの遅れはOKRの位相遅れと関連していた。この結果から $\delta 2$ ノックアウトマウスではプルキンエ細胞の出力に対応するスパイク全体の頻度の位相遅れが、眼球運動の位相遅れに関与することを示唆している。

以上をまとめると、ノックアウトマウスでは平行線維・登上線維入力のタイミングは正常であったが、登上線維入力の発火頻度が増加しているため、プルキンエ細胞活動の位相遅れが起こり、それによりOKRの位相遅れが起こったと考えられる。また、これらの結果から登上線維入力はプルキンエ細胞の活動に影響を与えるべきではなく、単純スパイク・複雑スパイクという発火頻度バランスが重要であることが明らかになった。

(おわり)

図表の出典

図1-12, 15, 16 : 平野丈夫著「脳と心の正体」(東京化学同人)

図13, 14, 17-21 : 吉田盛史作(平野研)