

精神発生——脳の発達と精神の異常

いわゆる精神（こころ）の病気	5
精神分裂病（SCHIZOPHRENIA）.....	5
躁鬱病.....	6
癲癇、てんかん（EPILEPSY）.....	7
神経症.....	8
ニューロンとシナプス	10
古典的なニューロン説.....	10
シナプス.....	11
完成された脳と脊髄について、その各部位の形成過程	12
脊髄.....	12
延髄.....	12
橋.....	12
小脳.....	12
比較解剖学的側面	13
小脳皮質.....	14
小脳の内での体性部位局在.....	18
小脳の繊維結合。一般的ないくつかの点.....	18
前庭小脳路.....	19
脊髄小脳路.....	19
三叉神経核小脳投射.....	21
視蓋小脳路.....	21
小脳前核とそれらの結合.....	21
橋核.....	21
小脳の臨床解剖.....	23
中脳（視蓋、黒質）.....	26
間脳.....	26
視床.....	26
視床下部.....	26
大脳辺縁系	26
辺縁葉 limbic lobe と辺縁系 limbic system について	26
海馬の解剖.....	28
扁桃体（扁桃核）の解剖.....	29
中隔核とその関連領域.....	30

辺縁系のサブシステム.....	30
おわりに.....	31
大脳基底核、線条体.....	33
大脳基底核 (その一)	33
基底核といくつかの関連した核群	35
線条体.....	36
Mynert, Diagonal band of Broca	37
嗅球.....	37
嗅球の層状構造.....	38
嗅神経入力と糸球層の構造	38
嗅球の結合.....	39
鋤鼻器官 [vomeronasal organ]	41
大脳皮質 CEREBRAL CORTEX	42
[構造]	42
[皮質区分と機能局在]	43
皮質分野 Area corticalis, corticalis areas, Feldergliederung des Cortex.....	44
皮質錐体外路.....	46
[発生]	47
皮質視覚野の細胞と円柱構造.....	47
繊維連絡からみた脳と脊髄	53
一般的に大きく捉える	53
上行性知覚性.....	53
下行性運動性.....	53
その他のもの.....	53
神経興奮のメカニズム	53
ニューロン —興奮が伝わるしくみ—	53
神経細胞の基本的性質	54
ニューロンの膜の興奮	54
a. 活動電位.....	55
b. ナトリウム説.....	55
c. イオン特異性チャネル	56
◎活動電位 action potential 【動作電位】	57
神経伝達物質の発見の歴史	57
神経伝達物質研究 90 年の流れ	57
1. 末梢神経系の伝達物質	57
2. アミノ酸神経伝達物質	57

3. モノアミン.....	58
4. ペプチド神経伝達物質.....	58
5. ATP と一酸化窒素.....	58
●神経伝達物質 NEUROTRANSMITTER.....	59
●神経ペプチド NEUROPEPTIDE.....	59
チャンネルとレセプター.....	60
伝導と電位依存性イオンチャンネル.....	60
興奮の伝導.....	60
電位依存性イオンチャンネル.....	60
Gタンパク質共役型神経伝達物質受容体.....	61
光情報の伝達.....	61
心筋機能の神経調節.....	62
シナプス伝達の可塑性と記憶.....	63
イオンチャンネルと種類.....	65
●カルシウム (Ca ²⁺) チャ [ン] ネル CALCIUM CHANNEL.....	67
パッチクランプ.....	68
RRA (RADIO LABELED RECEPTOR ASSAY) - SCATCHARD PLOT.....	70
チャンネルとレセプター (その二).....	71
グルタミン酸受容体チャンネル (受容体カチオンチャンネル).....	71
1) NMDA 型受容体.....	72
2) 非 NMDA 型受容体.....	73
文献.....	74
GABA 受容体チャンネル (受容体アニオンチャンネル).....	74
GABA _A 受容体の薬理学.....	75
GABA _A 受容体の構造.....	75
GABA _A 受容体の機能調節.....	76
おわりに.....	77
文献.....	77
グリア (神経膠細胞) について.....	78
グリアの発生・分化.....	78
アストログリア.....	78
オリゴデンドログリア.....	78
ミクログリア.....	78
ニューロンとグリアの相互関係.....	78
血液脳関門と細胞外空間.....	78
血液脳関門の構造.....	78

イオン通路としての細胞外空間	79
現代の脳研究者の道程と恩恵（20世紀の脳研究の歴史）	80
1930年代以前	80
ニューロンの形態、連絡、神経解剖学と大脳生理学、神経移植（濫觴）	80
<i>R. y Cajal, I. P. Pavlov, C. S. Sherrington (1857-1952) cf. 川喜田 p1064</i>	80
30年代以降.....	80
40年代以降.....	80
脳幹網様体、 <i>ascending activating system, Magoun</i>	80
50年代以降.....	80
大脳辺縁系、 <i>limbic system, cf. Meynert (1872), P. Broca (1878)</i>	80
神経伝達物質、	80
60年代以降.....	80
神経分泌、内分泌、	80
電気生理学、微小電極(ジェラード/高木)興奮と抑制、 <i>Nauta 髄鞘変性鍍銀法</i>	80
70年代以降.....	80
神経軸索流、 <i>HRP, ARG</i> 、神経回路網.....	80
神経再生、移植、 <i>Björklund, 可塑性, Raisman</i>	80
80年代以降.....	80
栄養成長因子ほか、受容体	80
90年代以降.....	80
遺伝子操作.....	80
21世紀、脳の世紀を目前にして脳研究の計画.....	80
その他気がついた事項（必要な項はあとから、どこかへ）	81
脳組織の代謝（神経科学・神経生化学からの視点）およびその歴史	81
レクチン(LECTIN)：特定の糖構造と特異的に結合し、相互に作用する糖結合蛋白質.....	81
ガングリオシド (GANGLIOSIDES)	81
細胞接着の分子メカニズム	81
成長円錐	81
細胞内シグナル伝達機構	81
発生生物学(DEVELOPMENTAL BIOLOGY)の歴史	81
免疫学と神経学との接点	81
神経回路網の工学的、数理、情報、の理論から何を学ぶか?	81
脳とコンピューター	81
痴呆	81
神経作用頭端移動の法則、	81
画期的(BREAKTHROUGH)研究業績.....	81

パブロフの条件反射理論	81
カハールのニューロン説、	81
シェリントンの神経生理学、	81
モルガン一派による近代遺伝学の基盤の確立、	81
シュペーマンによる形成体の発見、	81
ベルガーによる脳波の導出、	81
ヤスパースによる精神病理学の方法論の確立.....	81

脳の発達と精神の異常

いわゆる精神（こころ）の病気

別稿「精神医学関係」へ

精神分裂病 (schizophrenia)

現実ばなれすることもある脳の病気 (臺 弘)

精神病は不自由病である (ハインロート、臺 弘)

指揮者のないオーケストラ

綴じ目を失った本

私見として、分裂病は、扁桃体－視床下部－連合野が関連する辺縁系の情動制御の両価性 (ambivalence) の障害を中軸とするものとして捉え得るように思う。

通常、分裂病は種々の異なる原因で起こる病気ではないかと可成りの人々が考えている。同一の原因で起こる疾患単位であるならば、共通した症状や経過をとり、病理組織像も共通したものであろう。事実、Kraepelin はそのような定義による疾患単位を理想として疾病分類を行い、dementia praecox として分裂病の原型を抽出してその概念をつくった。この場合原因は不明だし、病理組織でも異常を見出していないので、症状と経過とを重視して、しかしこの考えに反論も多く、E. Bleuler は経過より心理機制を重視した、観念連合弛緩、両価性、自閉、感情鈍麻を基本として分裂病概念をつくり上げ、彼は Gruppe der Schizophrenien として疾患群と考えた。

このように分裂病は、均一で単純 (単一) の疾患とはみなされない (heterogeneity) 。

Crow は 1980 年に、精神分裂病は妄想、幻覚や思考障害のような陽性症状で特徴づけられる I 型と、感情鈍麻や会話貧困のような陰性症状で特徴づけられる II 型に分類されると提唱した。I 型の症状は Schneider の一級症状に類似しており、II 型の症状は Kraepelin や Bleuler の分裂病の基本症状に一致している。すなわち I 型症候群は急性分裂病、II 型症候群は慢性分裂病の欠陥状態に呼応する。さて、この I 型は脳内ドーパミン伝達系の何らかの変化に関連し、II 型はドーパミン伝達系の変化には関連せず、むしろ知的障害や脳の構造変化におそらく関係していると述べている。

躁鬱病

この疾患の本体は明らかにはされていないが、脳幹のアミン系、特にインドールアミン（セロトニン）系の機能調節異常及び視床下部－脳下垂体－副腎皮質系（HPA系）、－甲状腺系（HPT系）、－性腺系（HPG系）を主とするホルモン分泌調節障害による機能異常という両要素の変調が基盤になっているものと考えられる。

躁鬱病の生化学的研究の歴史は、脳内アミン研究の歴史といっても過言ではない。1946年の von Euler による哺乳動物の脳でのノルアドレナリンの発見は、脳の芳香族アミンの研究の幕あけとなった。1954年には、Vogt, M. によりノルアドレナリンの脳内分布が明らかにされ、脳幹網様体に豊富に存在することが報告された。つづいて 1958年には、Carlsson らにより哺乳動物でドーパミンの脳内分布が検討され、ノルアドレナリンの分布様式とは異なり錐体外路系の諸核に選択的に高濃度に分布していることが発表され、翌年このことは佐野らによりヒトの脳を用いて確認された。このような研究から、ノルアドレナリンと脳幹網様系の機能、ドーパミンと錐体外路系の機能との関係が注目されるようになった。

一方、セロトニンは 1948年に Rapport, Green および Page により構造決定がされたが、1953年には Twarog と Page により哺乳動物脳内での存在が、つづいて Amin らにより視床下部に比較的高濃度に局限していることが明らかにされた。1957年に至り Udenfriend 一派は哺乳動物の脳内分布を詳細に検討し、大脳辺縁系といわれる部位に高濃度に分布していることを報告し、情動に関係した自律神経機能との関連を示唆した。

1960年代に入って蛍光組織化学の開発により、モノアミン作動神経の走行も次第に明らかにされ、さらに免疫組織化学的、薬理的、電気生理学的方法および RI 法などを用いて、これらのニューロンの詳細な分析が急速に進められ、アミンニューロンと脳機能との関係が検討されるようになった。一方、1951年のフランスにおけるクロールプロマジンの開発と精神病の治療への応用、さらにアメリカでのレセルピンの薬理作用の研究は精神薬理学の端緒となった。その後、モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤によるうつ病の治療効果が Kline らにより報告され、1957年には Kuhn がイミプラミンによるうつ病の治療効果を発表したことにより、うつ病の病因究明に向けて薬理学的研究と生化学的研究が生理活性アミンを中心に互いに関連して行なわれてきた。1960年代に提出された躁うつ病のアミン仮説、すなわち、うつ病における脳内アミンの減少、躁病におけるその増加という考えはのちの研究により、いくつかの修正や統合がなされながら今日に至っている。

癲癇、てんかん (epilepsy)

てんかんの本態是一群の大脳皮質ニューロンにみられるシンクロナイズされた電氣的異常興奮刺激状態であると定義されよう。局所的に起こる場所としては、新しい皮質（運動領野とか側頭葉とか）でも古い皮質（例えば海馬アンモン角領域）であつてもよい。また、しばしばその部位は経時的に移動する。

Lennox は 1928 年に「突発する発作を主徴とする症候群」としたが、1960 年には同一著者が「脳の発作性律動異常として表現される脳疾患」と定義した。これは疾候群から疾患単位を推測させる方向に変換させたことになる。秋元は 1964 年「発作を反復性にくり返しておこす脳の生物学的基盤がてんかんの本能で、その基盤が脳の律動異常を形成する」とした。

古く Alzheimer (1898 年) により真性のてんかん（現在の原発全般てんかん）に固有の病変として海馬角硬化 (Ammonshornsklerose) があげられていたが、Spielmeyer、内村裕之 (1927 年) はこの病変が痙攣の際の脳血管れん縮による断血性細胞変化であるとした。現在もこのように真性てんかんの形態学的変化はまだ明らかにされていない。

てんかん研究に重要な役割を果たしたのは Berger、H. (1929 年) の脳波の発見である。脳波により痙攣がニューロンの過剰興奮によることを知り、電気生理学的研究が多く行なわれるようになった。

てんかんの生化学的研究は 1940 年末期から 1950 年代初期にかけての神経生化学の体系化に伴い、脳のグルタミン酸、 γ -アミノ酪酸 (GABA)、手術により切除された脳組織のアセチルコリンなどの物質と痙攣の関係の研究が始められた。そのほか痙攣という現象に伴う脳の糖代謝、エネルギー代謝、アミノ酸、イオン、酵素などの変化が検討され、Tower によりその時期までの研究が 1960 年にまとめられた。1

1967 年には痙攣モデルというよりヒトてんかんに類似したてんかんモデルとしてのキンドリングモデルが完成した。このモデルによりてんかん原性、てんかん形成過程、痙攣準備性の研究が可能となったが、まだこれらの生化学的解明はなされていない。

てんかん epilepsy 発作とは皮質ニューロンの同調した異常興奮によって起きる突発的な大脳機能の障害である。

てんかん患者ではしばしば脳波検査によって発作間次期にも棘波が認められる。これは脳の異常興奮部位において、一群のニューロンが同調して脱分極を起こしているからである。実験的には発作性脱分極変位 paroxysmal depolarizing shift として知られており、その後 EEG では棘波を伴う徐波に対応する過分極後電位が起こる。この shift は興奮したシナプスにおける脱分極性電流やその後の電位依存性チャンネルを介したナトリウムやカリウム還流によって起こる。

正常では興奮性ニューロンからの放電は周囲の抑制性の介在ニューロンを活性化して放電細胞とその周囲の活動を抑制する。ほとんどの抑制性のシナプスは神経伝達物質の γ -

aminobutyric acid (GABA) を利用している。電位感受性でカルシウム依存性のカリウムの流れは放電ニューロンで活性化されており、興奮を抑制する方向に働く。さらに、興奮時放出される ATP よりアデノシンがつくられ、周囲のニューロンに存在するアデノシンレセプターに結合することによって神経興奮を抑制する。イオンチャンネルの変化や抑制性ニューロンやシナプスの障害によって、この抑制機構が破綻すると発作の焦点が形成されることになる。また、脳障害後に神経ネットワークが再構成されたとき、局所の興奮性サーキットが増強されると一群のニューロンは同調する。

局所放電の波及はいくつかの機序が組み合わさって起きる。発作性脱分極変位の間、細胞外にカリウムが蓄積し周囲のニューロンが脱分極する。放電の頻度が増加すると、神経終末へのカルシウムの流入が増加し、反復性刺激後増強 posttetanic potentiation として知られる過程によって興奮性シナプスにおける神経伝達物質の放出が増加する。この過程では電位感受性チャンネルやグルタミン酸レセプター依存性イオンチャンネルのうちの N-methyl-D-aspartate (NMDA) 型を通じてカルシウム流入が増加する。NMDA レセプター依存性チャンネルは主にカルシウムイオンを通過させるが、正常のシナプス伝達ではマグネシウムイオンによってブロックされているため、比較的静止した状態にある。マグネシウムによるブロックは脱分極によって解除される。一方、抑制性のシナプス伝達の効果は高頻度の刺激によって減少する。高濃度の放出 GABA 存在下で GABA レセプターの急速な脱感作が、部分的にはこの減少の原因となる。異常な変化の総和が近隣ニューロンの同調的な放電を促進して、てんかん発作を起こすことになる。

二次性てんかんにおいては、抑制性回路の消失と興奮性ニューロンからの線維進展が発作焦点の形成に重要である。特発性てんかんでは、生化学的または構造的欠陥は一般に不明である。しかし、嗜眠性マウスlethargic mouse (1h/1h) の研究からは欠神発作の発症機序についてある程度のこと明らかになっている。欠神発作は、視床ニューロンにおいて低閾値のカルシウム電流 (T、または一過性電流“transient” current) が活性化されることによって伝えられる同調性の視床放電から生ずる。抗痙攣剤であるethosuximideはヒトにおいてTチャンネルをブロックし欠神発作を抑制する。Tチャンネルは細胞膜の過分極の後に活性化されやすい。GABA_B レセプターの活性化は視床ニューロンを過分極し、Tチャンネルの活性化を起こしやすくする。嗜眠マウスは脳波上5-6 Hzの棘徐波複合を伴う欠神発作をしばしば起こし、ヒトの欠神発作に用いられる抗痙攣剤に反応する。第2染色体上の単一の変異がこの常染色体劣性疾患の原因であることが知られている。このマウスでは大脳皮質のGABA_B レセプターの数が増加しており、GABA_B アゴニストであるbaclofenは発作を悪化させ、アンタゴニストは軽減する。このことはGABA_B レセプターの機能、あるいは発現の異常が欠神発作の発生に重要であることを示唆している。

神経症

Pavlov の犬を用いた実験神経症は後世に残る仕事である。

パブロフは条件反射学を創始し、壮年期に消化機能と神経機能との関連を追究したが、熟

年になるに従って高次神経活動、ことに大脳精神機能に関心を集中するようになった。すなわち、55歳を過ぎてから条件反射を武器に脳活動の研究に主力を注ぎ、80才の高齢に達してから初めて精神医学的研究に手を染めた。

82歳の高齢に達したパブロフが、1931年、ベルンで開かれた第一回国際神経学会で、「実験的神経症」として講演したものによると、動物が異常行動、パブロフのいわゆる実験的神経症を起こすのは、非常に強い刺激を与えられるとか、動物が判断に迷うような複雑な刺激を与えられたり、あるいは延滞条件反射によって制止過程が消耗させられるとか、興奮過程、制止過程とを相剋させるような条件が与えられるとかの場合であるという。そして、これらはいずれも、興奮過程と制止過程のどちらか一方、あるいはその両方の神経活動が、弱められるか、混乱におちいらされるかするためだと彼は説明した。要するに、条件反射に参加する大脳皮質の興奮作用と抑制作用とのバランスがとれていることが正常な精神機能の基本であり、この二つの作用のどちらか一方、あるいは二つの作用間の関係に何らかの異常が起こった時に異常な反応が見られるとしたのである。

観察される動物の異常行動はさまざまであるが、制止過程が強く表面に現われたものを、パブロフは、人類の睡眠、催眠状態、カタレプシー、緊張病状態などと比較すべきものとした。また動物に見られる病的不安定性、すなわち興奮過程の表現たる異常な運動性を、彼は人類の刺激性衰弱の状態になぞらえる。そして常同症や強迫観念は、病的の持続性興奮過程が制止過程によって影響されにくい状態になっているものに関係付けられるとしたのである。

パブロフはその最後の試みとして、これら条件反射の実験的方法によって得られたい異常状態が、人類の神経衰弱やヒステリーや精神衰弱—パブロフは神経症の分類を、おおむねジャネにならって、この3型に分けていたようである—をはじめ、躁鬱病や精神分裂病とまで比較できるのではないかと想像した。つまり人類の神経症に見られると同じ症状を、特別の条件を附与することにより、動物に再現させることができたので、これによって人類の神経症を解明する手掛かりをもつかんだと考えたわけである。しかし彼は同時に、実験動物についての結果を直ちに人類の臨床医学に当てはめることについては十分に慎重でなければならぬと強調することを忘れなかった。これを想うと、彼の最後のこの試みは、将来の研究のためのプランであったと理解すべきであろう。なおパブロフが、人類の行動理解が動物のそれに比べて著しく複雑かつ困難な理由として、人類においては、「第二次信号系」とも言うべき言語の発達のあることを指摘したことはよく知られている。

ところで重要なこととしてここに附記しなければならぬのは、パブロフの神経症の実験において、きわめて反応しやすい犬とそうでない犬とがいたという事実から出発して、犬の性質に四つの型のあることを彼が確認し、「神経症」の成立またはその反応形式にとって体質の重要であることを強く主張するようになったことである。そしてこの業績もまた、人類の精神医学上の理論に合致するものとして、体質学を重視する研究者たちから高く評価されているのである。

(内村「精神医学の基本問題」より)

ニューロンとシナプス

古典的なニューロン説

ここでニューロン説について若干述べることにする。この説は 1890 年頃導入されて、His や Ramon y Cajal によって強い支持を受けた。そして Forel, Kölliker, von Monakow, Waldeyer 他の前世紀後半の著名な解剖学者や神経学者に承認された。ニューロン説の最も重要な主張は、神経組織は、他の組織と同様、genetic, anatomical, functional, and trophic の unit(単位)であるところの個々の細胞から構築されているということである。神経細胞とその突起から成るニューロンなるものは、神経組織の構造上の単位であり、しかもニューロンは、神経刺激を伝導する神経系における唯一の要素である。樹状突起と細胞体は receptive 受容するものである—すなわち、これらは、他のニューロンからの刺激により活動される—。一方、軸索は、ニューロン内に起こるインパルスをその終末部に送る(ニューロンの“動的分極”)。他のタイプの細胞、種々のグリア細胞、ependyma(上衣細胞—脳室と脊髓中心管の表面を覆う単層立方および円柱上皮)脈絡叢中の上衣細胞 epithelium、結合組織細胞らは他の機能的役割をもっている。この古典的ニューロン説は神経系に対するわれわれの解釈における central point であって、作業仮説として大変有益であることを証明してきた。

数 10 年間ニューロン説の支持者は他の研究者(しばしば“網状説”支持者 reticularists と呼ばれている)により異を唱えられてきたが、彼らは大部分鍍銀標本を基にして、神経細胞間は細い繊維より連なっている(continuity)と主張してきた。これについてはニューロン説支持者によれば細胞への終末は単なる接触(contact)である。ニューロン説の長短について Cajal により慎重に評価 evaluate されたがそれは彼の死後 20 年英訳で出版された単行本に見られる(カハール、1954)。この論争が決定的に神経元(ニューロン)説の勝利として決着ついたのは電顕的研究によってであった。神経終末は他の神経細胞やその樹状突起に軸索の最終枝や側枝が接触しており種々と形態学的に異なっているが、常に 2 つのニューロンに属する要素 elements の間とは明らかに分離 separation がある。図 1-4 は電顕的に観察された軸索の終末膨大(終末ボタン、終末束)と神経細胞との間に見られる最も普通にみられる接触の例を示している。終末ボタンと神経細胞との間には約 200 \AA ($\text{\AA} = \text{Angström}$ 単位: 1 ミクロンの 1 万分の 1、 10^{-10} m , 10^{-8} cm) の細隙がある。(光の波長 [の単位] は現在普通 nanometers, nm が用いられている。1 nm = 10 \AA 。このテキストでは古い単位を用いる)。接触部位に沿った或る部分で特別な部位がみられる(図 1-4 の矢印間)。この部位はブトンから細胞へ刺激の伝達が起こると信じ(考え)られている領域でシナプス部位を表す。神経の機能を理解する上で重要なことなのでシナプスは以下別に考察しよう。特に強調すべきことは、ニューロンは単に構造上の単位であるばかりでなく、たいていの場合、ニューロン説でそのような定められたように栄養部位 trophic unit でもある。このことはニューロンを含む傷害において一目瞭然で、以下にみるように、この基本的事実が神経系における繊維結合の研究を正確になしうるのである。

シナプス

シナプスという言葉は 1887 年 Sherrington によって、神経刺激の伝達が起こる 2 つのニューロン間の接触部位に対して作られた。すなわち、これは機能的な術語ではあったが刺激伝達の現象に対する構造上の基礎があるという意味を含んでいる。光顕標本で、いろいろな神経繊維終末の型が観察されている。シナプス前構造のありふれたタイプは上述したシナプス・ブトンで、軸索の枝や側枝の終末でみる小さな球状体 (Schwann cell of bulb) として現れる (Fig. 1-7 図をみよ)。このようなブトン像は、細胞体表面にも、樹状突起にも、軸索にも見い出される。従って axosomatic, axodendrite, axoaxonic シナプスといわれる。ブトンの大きさは色々あるが、普通、直径が $0.5\sim 3\ \mu\text{m}$ のものである。特殊な染色法によって、少なくともある部位で、細胞体と樹状突起の全表面がブトンにより密に被われているのを見ることが出来る (Fig. 1-5)。電顕は、神経細胞間に起こる数々の contact の微細な研究を可能ならしめたし、古典的方法で作成した標本でみられた 2 つの神経細胞間の接触が必ずしもシナプスを作っていないことをもはっきりと示した。

シナプス結合の prototype は図 1-4 に示されている。シナプス前終末 presynaptic terminal、ブトンにはミトコンドリアがぎっしりつまっている (恐らく酸化リン酸化 oxidative phosphorylation の高率なることを示している)。シナプス後構造物 (細胞体や樹状突起) との接触部位では特に、ブトンは多数の直径 $300\text{--}600\ \text{\AA}$ のシナプス小胞と呼ばれる小さな胞 vesicle を含んでいる。ある種のブトンの中には "dense core" 芯をもった特殊な小胞がみられ、これらは一般に生体アミンに関係していると考えられている。時には "complex vesicles" や fine filaments もみられる。シナプス前膜とシナプス後膜の接触の部位に電子密度の高い物質の condensation という形の特殊像がみられる。これら 2 つの領域の間にある通常 $150\ \text{\AA}\text{--}250\ \text{\AA}$ 幅のシナプス間隙の内にもしばしば condensation がある。シナプス、たとえば大脳皮質などで、この物質はシナプス間隙を橋渡ししている一連の細かいフィラメントとして現れる。種々の organella 小器官もシナプス後膜肥厚の下に記述された (Gray and Guillery, 1966; De Robertis 1967; D. G. Jones, 1975, 1978 のレビューをみよ)。

上述したシナプスの原型には数多くの variation がある。そのいくつかを図 1-6 に示している。ブトンが細胞体又は樹状突起につくことがある (1-6A 図)。樹状突起の上で、ブトンが神経細胞の樹状突起の上にはしばしばみられる spines (棘、トゲ) に、しばしばシナプス結合をしている (1-6B 図)。これらの棘は Golgi 標本で初期の研究者により認められていたが、多くの人たちにより、以前は人工産物と見なされていた。ブトンが棘全体を取り囲むこともある。ある種の細胞は、たとえば、海馬にある錐体細胞は樹状突起が非常に大きなイボ状のふくらみが生じそれが数個の棘状の tip に分かれているのがみられるが、その全体が 1 つの大きなブトンにつつまれて (1-6B 図) そこは、ブトンと棘の間に多数のシナプス複合体がみられる。樹状突起の終枝がブトンの内に飛び出ることもある。樹状突起に沿って走るあるいは接近して位置する軸索が、いくつかの部分でいわゆる bouton en passage (通過性のブトン) (1-6D 図) 通過繊維が spine に contact することもある (1-6C 図)。シナプスのこれらすべてのタイプでシナプス小胞はシナプス前要素にみられる。

(Garey 1959)

Type 1 シナプス 厚い postsynaptic 肥厚

Type 2 シナプス 薄い

Colonnier

Symmetrical シナプス pre と post 同じ厚さ 平べったい(flattened)

asymmetrical post 厚い 丸い小胞(round)

(移行型もある)

シナプス小胞と膜の特殊構造部分が化学的に mediated のインパルス伝達の真の部位であると現在、一般的に認められている。

伝達物質 transmitter substance: シナプス小胞に bound していると考えられている。インパルスがブトンに到達すると、伝達物質は恐らくシナプス前膜を通り抜けてシナプス間隙に入り、シナプス後膜での受容物質に結合する。

最近は分子の解析まで進んでいる (高木)

●電氣的シナプス (20 Å, 2nm). 化学的シナプス (100-200 Å, 10-20nm)

完成された脳と脊髄について、その各部位の形成過程

脊髄

延髄

橋

小脳

● (1000 文字) 学習を基礎にした自動的に習熟され計算された巧妙な運動を遂行させるための司令部。苔状繊維 mossy fiber (MF), 登上繊維 climbing fiber (CF), [作用] 3C:co-ordination 協調、calculation 推尺, compensation 代償. ; Pj:500/sq. mm, gr. c. 50 万/sq. mm-1000 倍数、皮質機能遂行の過程に直接的影響を及ぼして、その働きを修正することにより、適正な結果を与えうる一種の機能単位としての役割が蔵されている。大脳の 10-15%重。菱脳唇 (8w)。CF:Szentagothai & Rajkovits (1959);Eccles, Llinas & Sasaki (1966, JP, excit syn action of CF on Pj);The cerebellum is an central organ that made the organism to conduct skillful movement of automatically well-computed device which is based on behavioral learnings. Its function can be summarized in 3 categories;3Cs.

数多くの解剖・生理学的研究が小脳の分野でなされたにもかかわらず、小脳の機能とその他の脳の部分との協同を正しく理解するまでには至っていない。Sherrington は小脳に“固有知覚系の頭部神経節”という名前を献上した。が、後年の研究により、小脳は“固有知覚系のみならず他の機能分野の活動にも関連していることが示された。その繊維結合から判断するに、小脳は脳の(他の)殆どどの部位にも影響を及ぼし得ると思われる。従って、一般に小脳は、筋活動を調節 regulate するとしられていると同じ様式で神経系が関与するほとんどすべての機能をも調整、制御 coordinates and controls すると推量して良いであろう (surmise)。小脳は幾多の身体機能を完成に行うという欠くべからざるものであろう。しかしながら、小脳は生命にとっては不可欠のものではない。事実、小脳が先天性に欠除した人でもさしたる欠陥なく日常生活を営みえるのであるから。

この10年間の解剖学と生理学上の小脳に関する成果はめざましく。簡潔でしかも意義ある小脳に関する説明(考察)、結合、機能をすることは今日不可能なこととなった。この章は、故に、新しい所見(証明)のやや詳しい提示をもしなくてはならぬ。この新しい情報の多くが、われわれの小脳構成に関する理解をより深めたとしても、これまでのところ臨床神経学に対する影響結果は大きくないものであった。しかしながら、ここでなされる小脳に関する多少とも詳しい記述(考察)は一定の目的に役立つ。即ち、神経系というものの構成の若干の一般的特徴を例示し、その研究に於いて種々の戦略を例示する。

比較解剖学的側面

小脳内の機能的区分を反映するが上に、小脳機能を理解する基礎として価値がある。一對の原始小脳(primordia)で2つの部分に分けられる。そのうち一つは前庭核の matrix(未分化細胞塊)と密接な関係を有し、もう一つはそのすぐ前方に発達するものである。前者は大抵の脊椎動物で大体きまった形をしておる。Larsell に従い。これを片葉小節葉 flocculonodular lobe と普通よばれ、片葉と小節からなる(5-1 図)。

他の小脳の大部分は片葉小節と後外側裂 fissura posterolateralis という一つの裂溝によりへだてられる。この裂溝は系統発生的にも個体発生上も最初に現れるものである。この裂よりも前方に発達する小脳部分は小脳体 corpus cerebelli と呼ばれる(図 5-1)。片葉小節と対照的に、小脳体は脊椎動物が系統的発生的に高等化するほど大きくなる。しかし、小脳体のすべての部分が等分に大きくなるのではない。最前部は、前葉と呼ばれ、いわゆる第一裂溝 fissura prima により他部と区画されるが、適度の変化(程々の)しか示さない。(第1列は以前にいわれていたように小脳最古の裂溝ではない)。小脳体の最後部は、(虫部)錐体 pyramis と(虫部)垂 uvula も又、比較的一定の形を大抵の脊椎動物でしている。大変形が大きくなるのは小脳体の中央部である。その中心部に関してそうであるが、とくにその(小脳体の)外側部が著しい。ここは、哺乳類でのみ明らかに発達しており、サル、類人猿、ヒトではたいへん大きくて小脳の他の部分を完全に被っている。この外側部が大体小脳半球といわれる部分に相当する。前葉の外側部の大きくなる。

小脳の外側部および虫部の中央部は小脳のうちで系統発生上最も新しい部分でしばしば

まとめて新小脳 neocerebellum(図 5-1、左半、白い部分)と呼ばれる。これに対比して、他の部分は時に旧(or 古)小脳 paleocerebellum としてまとめられる。しかしながら、Larsell(1934, 1937)により提唱された区分によろう。Larsell によれば、片葉小節葉は原始小脳 archicerebellum(図 5-1、左半、黒)と呼ばれ、旧小脳 paleocerebellum は前葉の虫部および錐体、垂、と房片葉(図 5-1、左半、斜路)という。

比較解剖学を基礎にした小脳区分は大体、小脳求心繊維結合を基にした区分と相応する(しかしながら、後述をみよ)。

原始小脳-前庭小脳、旧小脳-脊髄小脳、新小脳-橋小脳、の如く言及される。

ヒトの類同は議論のある所であったが、大体明らかとなった。(図 5-2)。

小脳の縦帯区分

小脳を葉や小葉に古典的に区分するに加えて、最近縦割りパタンの存在が小脳皮質にあることが示された。

Jansen と Brodal(1940, 1942) 3 帯. (ネコ、ウサギ、サル)

medial (zone) (vermis)→N. M.

intermediate→N. I.

lateral→N. L. (図 5-4)

この見解は Chambers と Sprague (1955a, b)の生理、解剖の仕事により支持された。

Korneliussen (1967, 1968, 1969)ラット・クジラの小脳皮質と核の個体発生の研究

中間帯を 2 帯に、内帯を 3 亜帯に分けた。

中位核が発達しているクジラ類は中間帯が小脳皮質の大部分を占める。

Voogd (1964, 1969)詳細にした。細い繊維(raphes, Voogd, 1964)は域帯の境界を作るがどこも等しく明瞭という訳ではない。

皮質と核への求心繊維の終止部位の研究を行い。多くの求心繊維(成分)(contingents)は、皮質と strip を作り分布するのが明らか。例えば脊髄小脳路や楔状束核小脳路 cuneocerebellar tract (Voogd, 1969. for review)。

これらの神経路の各々は、一つの帯以上に終止している。このことは、機能的に異なるカテゴリーの繊維を運んでいることを示している。この帯状パターンはとくに下オリーブ核からの終止(域)で詳細にマップされた。(後述、5-18 図)。図 5-5; A, B (Vermis), C₁C₂C₃(intermediate) D₁D₂ (lateral)。

生理学的にも(cp. Oscarsson, 1973). 図のようにシンプルでなく。もっと複雑、B帯、C₂帯の如く全域に互らぬもあり、又、或る系は上肢、下肢のinformationの如くzoneの特定の部分に終わるものあり、全帯域に分布するものではない。

小脳皮質

たくさんの深い溝のためヒト小脳の最前から最後まで距離は 1 メートルを超える(Braitenberg と Atwood, 1958)多少の領域差があるが、小脳はどこをとっても基本的に同一構造を呈する。分子層、Purkinje 細胞層、顆粒層、プルキンエ細胞、フラスコ型、整然

と配列。たくさんの樹状突起。(一つの面にひろがる)一小葉の長(タテ)軸に垂直な面。自己の領域 territory を有するが如し、棘がありシナプス結合1つのプルキンエ細胞の棘の数のネコで8万個、ラットで1万8000個、平行繊維と結合。棘は樹状突起の近位部にも起こる。登上繊維は棘とのみ結合する如し。

プルキンエ細胞

核と前庭神経核へ軸索、それは反回副側枝を出し、一面上でその細胞の樹状突起につく。一部は細胞体や近位樹状突起や Golgi 細胞につく。Golgi 細胞は顆粒層内にある。

顆粒細胞

細胞質乏しい scanty、4-5本の短い樹状突起、色々の方向に放射する(鳥獣の)つめ状のひろがり claw-like expansion 苔状繊維終末結合。軸索は特徴的で分子層まで上行し T 型に2分し平行繊維 parallel fibers と呼ばれ、常にプルキンエ細胞の樹状突起 dendritic trees を貫く形で小葉をタテ方向に走っている。平行繊維の長さは2分れた部分を合わせて1.5-3mm (Fox と Barnard, 1957) (ネコ)でヒトではやや長い程度。平行繊維は Purkinje 細胞の棘と結合(他に星状細胞、籠細胞、Golgi 細胞とも)。1個のプルキンエ細胞の dendritic tree を貫く平行繊維の数は、20-40万本(ネコ)。これからして恐らく1本の平行繊維が約450個のプルキンエ細胞と結合するので、各々のプルキンエ細胞は恐ろしい数の顆粒細胞の影響下に入る。

顆粒層内のもう一つの要素は、ゴルジ細胞である。ある面でプルキンエ細胞に似ている。細胞は大型で分岐した樹状突起 tree をもち、分子層にまでも広く外に広がっている。しかし異なる所は、樹状突起がすべての方向にひろがる点である(5-6 図)。樹状突起は平行繊維とも他の求心繊維(若干の樹状突起は顆粒層に残り、且苔状繊維と結合している)とも結合する。ゴルジ細胞の軸索は豊富に分岐しているが小脳皮質を去ることはない。

分子層は繊維が多く比較的少数の神経細胞を含んでいる。それらのあるものは星状細胞 stellate cells で数型ある。特殊型としていわゆる籠細胞 basket cell がある。これはプルキンエ細胞のすぐ上に位置する。その樹状突起はプルキンエ細胞のそれと同じく小葉の横断面にのびており、登上繊維の側枝を受けている(後述)。籠細胞の特色はその軸索の配列である。この軸索は可成り長い距離を小葉を超えて Purkinje 細胞のすぐ上を走直角に下行する側枝を出す。これらの側枝はプルキンエの細胞体を取りまいて、それとシナプス結合をもつ。これらのゴルジ細胞の配列があることにより、小葉間一を超えて配列して一連のプルキンエ細胞に働きかけることができ、これは、小葉(の縦軸)に沿った一連のプルキンエ細胞を活動する平行繊維と対比している。これらのそして他の特殊な幾何学的配列は小脳皮質の機能を解析する上で興味深いものである。

小脳皮質への求心性繊維

登上繊維 細い granular layer → Purkinje cells dendrite branch (← spine にシナプス結合) に沿って follow and wind (along) 巻きつく。主たる標的 Purkinje 細胞に行く他、側枝がとなりにあるプルキンエ細胞、星状細胞、籠細胞、ゴルジ細胞終わる。(Scheibel と Scheibel, 1957; Hámosi と Szentágothai, 1966a) プルキンエ細胞に強力なシナプス作動をする。登上繊維の大多数は下オリーブ核、他の脳幹の核からもあるかもしれない。1本の登上繊維が1ヶのプルキンエ細胞へという特別な関連があると云われていたが、実際は皮質の直下又は内部で分岐し、2-3-4の Purkinje 細胞を支配する(互いにそう離れてない所)。生理上は1本の繊維が分岐し、かなり離れた小葉を支配する(Faber と Murphy, 1969; Armstrong et al. 1971, 1973a; Cooke et al., 1972)。同一帯状内で分岐する。

両側オリーブ核細胞の数は約100万個(ヒト)。プルキンエ細胞の1/15にあたる。ネコでは両側オリーブ数12万~14.5万個でプルキンエは1.2-1.3-1.5 million 故これも1/10にあたる。(研究者名と年号略)

苔状繊維はあらゆる点で登上繊維と異なる。比較的太く有髄。皮質内で何回も分岐を繰り返す。1つの繊維が2つ又はそれ以上の小葉を支配する。経路中たくさんの側枝を出しそれらは、終末枝さながら、房状に小さい終末をロゼットとしばしばよばれるものを作って顆粒層内に終わる。これらの終末は顆粒細胞のつめ状の樹状突起といりくみ合ってシナプス結合をする(5-6 図)。この部分は小脳の糸球体 cerebellar glomerulus と通常呼ばれるものに属している。

(接触要素)

細胞染色標本では神経終末は染まらないので glomeruli は顆粒細胞の内に抜けた空隙としてみられる(“cerebellar islands”)

EM: 1本の苔状繊維がたくさんの異なる顆粒細胞からの樹状突起とシナプス結合を糸球体内にみることがある。前述したように、ゴルジ細胞の軸索も糸球体内に終わっている。この Golgi axons は顆粒細胞の dendrites とシナプス結合をしている(又、逆に Golgi cell dendrites に苔状繊維の終末がついている)

苔状繊維の顆粒細胞に対する影響は興奮性であるが、Golgi 細胞の活動は抑制性である。

オリーブ以外、ほとんど mossy, 系により分岐の度合い(程度)が異なる。

小脳皮質の構造の特徴

regularity 規則性と各要素間にみられる幾何学的パターン geometrical patterns → 機能に反映(仮定)。

プルキンエ細胞への抑制経路は興奮経路よりも1シナプス多いので、平行繊維を刺激すると EPSP 後 1-2 msec してから 1 PSP が現れる。

Purkinje 細胞は抑制性(小脳核、前庭核)(Ito と Yoshida, 1966)。しかしすべてのプルキンエ細胞が然りとはいすべての研究者が確信している訳ではない。

図 5-7 は、登上繊維と苔状繊維を刺激(activate)して小脳皮質で見られるインパルスによっておこるであろう多くの可能な回路のうちの若干のものをとりあげて示したものにすぎない。明らかに求心インパルスの到達時点が、その結果おきる活動にとって重要である。更に、一定の領域に終わる苔状繊維は多くの源から起こって来る。異なる種類の生理学的意味をもった情報を選んで来るものであることを思い起こすべきでしょう。条件は確かに非常に複雑であり、しかも 1 つ又は 2 ~ 3 の要素が別々に研究される実験動物におけるよりも、成体で条件はより複雑である。

しかしながら、これらの新しい知見は小脳皮質の働く機械として興味ある(討)論議を生んだし、機能の主たる様式の模型を作り上げることを促進した。ここでは、種々の要素とこれらの幾何学的配列の性質の観察に基づいて(た)推論(演繹 deductions, 普遍命題→特殊命題)が結びつけられた。この主題の説明に関しては読者は Eccles (1966a) と Eccles, Ito と Szentágothai (1967)を参照されたい。

最近、Falck と Hillarp の組織蛍光法を用いて製版核からのアドレナリン性繊維縫線核からのセロトニン性繊維が小脳皮質に至ることが示された。これらの繊維と古典的な苔状繊維と登上繊維との関係はなお明らかにされていない。小脳の構造と機能は充分には明らかにされたとは云えない。総説と多くの詳細については Chan-Palay (1977)のほんの中に見い出される。

アドレナリン性繊維 少、散在性のものプルキンエの樹状突起と棘にシナプス結合(Bloomら、1971)。EM歯状核(外側核)にラット、蛍光繊維 2 型(CAT₁, CAT₂)アドレナリン性とセロトニン性に相応と推量する。

小脳核

室頂核

球状核

栓状核

歯状核

核内に種々の大きさや型あり、細胞構築物に minor region あり、一様な結合と機能を 1 つの亜核がものではないことを示す。未解決の Flood と Jansen (1961). Courville と Brodal (1966) Brodal と Courville (1973) NL と NIA の境が F. J. より少し外側より。

小細胞群(SMP) 1. NM の腹側部 subnucleus pervicellularis medialis

(SLP) 2. NL の腹側部 subnucleus pervicellularis lateralis 特別の結合(後述)

アカゲザルの小脳核 Courville と Cooper (1970)

小脳核への主たる求心繊維はプルキンエ細胞の軸索

他は、脊髄、下オリーブ核、橋核、小脳前網様核、赤核、他、多くは側枝らしい。

小脳からのほとんどすべての遠心繊維は小脳核の細胞の軸索である。

行先は：前庭神経核、赤核、視床、網様体、下オリーブ核、他
核内の構成(造)とその機能 cp. Vicky (1977)

どの垂核でも基本は似ている。(松下と岩堀、1971a, b; Angaut と Sotelo, 1973; Sotelo と Angaut, 1973)。プルキンエ軸索は核に入ると豊富に分岐するが、各々の繊維は大体1つの円錐域を支配する(Cajal, 109-111)。プルキンエ数と核ニューロン数=約 26:1 で一本のプルキンエ細胞軸索は 35 個の(平均)核ニューロンとシナプス(主に axodendritic)結合をする。(Palkovits, Mezey, Hamori, と Szentágothai 1977)。

小脳核の細胞からの axons は側枝を小脳核に出す。小細胞に結合(松下と岩堀 1971c)。
介入ニューロン?

小脳の内での体性部位局在

最初に Bolk(1906, オランダの解剖学者)が説いた。哺乳類の比較解剖学を基礎にして、
身体の筋肉の量(mass)と小脳の一定部位との間に関連(並行)ありとした。(仮説)

eg. 前肢→Bolk の crus I

後肢→Bolk の crus II

熱烈に迎えられたが、必ずしも一致せず決定的な結論とはならなかった。

最初の確信持った証明は(自然又は電気)刺激→活動電位。

Adrian (1943), Snider と Stowell (1942, 1944). Cp. 5-9 図。

同側前葉と両側 Paramedian lobule. 皮膚受容器、又は、皮膚神経からよく得られる。(体性)虫部中央部(顔面域と一部重複)から聴・視刺激(+) 活動電位

対側の脳皮質を刺激した後も、同じ領野から(+)。

Adrian (1943; Snider と Eldred, 1948, 1951, 1952; Hampson 1949)後に内側・外側の局在も見い出させる。

B帯の外側→後肢(B₁)

B帯の内側→前肢(B₂)

小脳の繊維結合。一般的ないくつかの点

求心系はすべての受容器から(固有知覚、(一般)体性知覚、前庭、聴覚、視覚など)すべてから来、すべて(殆ど)に行く。直接・間接に影響 結合は広く相互的、複雑、然るにいくつかの一般的な特徴があることに注目すべき也。

第一に、小脳からの遠心繊維数/求心繊維数は著しく劣り 1/40 である(Heidary と Tomasch, 1969)。つまり入出力関係でみると入力のはるかに優る。繊維の情報伝達力が完全に発揮されていると合理的に仮定してみたとき、小脳の作業効率をみてる(計算して)、入力シグナルの 5%以下しか、作業結果を伝えるのに要していないことになる。

遠心性結合に関して云えば、皮質からのものすなわちプルキンエの axons の大多数は小

脳核より先に行かぬ(少しは前庭核へ行く)。核からは、しばしば中継部位を介して、小脳メッセージを他の領域に伝える(脊髄、大脳皮質、他)。

求心性繊維については、直接(前庭装置)もの又脊髄から(dorsal と ventral spinal cerebellar tract)又、中継所、relay stations in 脳幹(下オリーブ etc.) 数種のインパルスの集中 convergence の座、多く相互結合 直接

重要なものは：橋核、下オリーブ核、小脳前網様核。他に弱い小脳投射のあるものとして、perihypoglossal nuclei、縫線核、青斑核、赤核など

前庭小脳路

前庭装置から小脳へインパルスを伝える経路。前庭神経節の細胞の軸索が直接行くものと中継される間接的なものあり。

Dow (1936) Marchi 法 一次前庭神経繊維→片葉小節、虫部垂の腹部、および室頂核(NM)。

Dow (1939) ネコ・ラット VIII 神経の刺激(電氣的)で小脳の同領域に活動電位。

Brodal と Høivik (1964) 鍍銀変性法で以上の他に腹側旁片葉と歯状核の小細胞部分(SLP)に終止を見たが、NM への終止は確かめられなかった。

最近、一次前庭神経の小部分(minor portion)が全虫領域に終わることが示唆(HRP で Kotchabhakdi and Walberg, 1978a)。

電氣的又は自然刺激を前庭装置に与えたのち、全虫領域と中間帯部の領野に potentials が記録されている(Precht ら、1977, Ferin, Gregorian と Strata, 1971)。しかしながら、これらの反応のうちには(中継核を介するものも含まれるかもしれぬ)。

前庭神経核からの二次前庭小脳投射

Dow (1936) 二次繊維の分布は一次繊維の小脳分布と相応する。苔状繊維と思う(Carrea ら、1947)。グッテン改良法で起始部は前庭神経核の内側核と下核の一定部位及び Group x of (Brodal と ポアンペア 1957)に限られている(Brodal と Torvik, 1957) HRP 法でも以上の領域および前庭核群の他の部分からも少し投射があることが確かめられた(Kotchabhakdi と Walberg, 1978b)。彼らは、片葉小節葉以外、たとえば前葉及び後葉の虫部に HRP を注入した例でも前庭核にいくつかの陽性細胞を見出した(Precht, Volkind と Blanks, 1977 もみよ)。一次と二次の前庭小脳投射の他にも、多少の関節ルート(脳幹経由 e. g. 二次繊維をうけて小脳に投射する外側網様核)があるようだ(Precht ら、1977 が示唆)。

脊髄小脳路

古典的な経路の DSCT と VSCT の他に RSCT と (external) 外側(後柱を上行する一次知覚繊維を受ける)楔状束核を経由するもの(E) CCT(一般に cuneocerebellar tract と呼ばれている)がある。→前肢から

又最近中心頸核 central cervical nucleus からの経路も発見された(後述)。

背側脊髄小脳路DSCTは、長いことクラーク柱(背核)から起こるとされていた。Th₁-L₂(ヒト)[ネコでは~L₃-L₄まで広がる]RexedのVII層(後角の基部)やや太い有髄繊維同側性、(外索)外側皮脊髄路の背外域を上行する(Fig. 2-3B. cf. p. 63)下小脳脚に入り、小脳の”spinal region”に終わる(後述)。

Marchi 法で、DSCT の終止領は主に、同側性に前葉(虫部と中間部)と後部虫部主に錐体 pyramis paramedian lobule (正中旁小葉)にも終わるとした鍍銀法で Grant (1962a) が DSCT は前葉と正中旁小葉の後肢域にのみ終わることを示した。(5-10 図)。錐体(VIII 小葉)の尾部にもいくらか終わる。小脳に到達する前に内・外に配列した一連の束に分離し、縦帯に終わる。Voogd (1969)は諸動物で6つの束を前葉に区別したが、大多数の繊維はC帯を給する。生理学的にも前葉に終わるDSCTの繊維は主に中間帯に intermediate part に終わることが確かめられた苔状繊維(解剖学的にも又 response タイプも然り)。(Oscarsson, 1973)、DSCT は当初の間、固有受容器からのインパルスを送るとされていた(Grudfest と Campbell, 1942; 他)が、単一繊維からの記録から Lundberg と共同研究者は(Lundberg と Oscarsson, 1960 をみよ)。いくつかの(数種の)機能的な成分を区分し得た。

筋紡錘、腱器官、無毛の掌手からの圧受容器、有毛皮膚部の触・圧受容器からの情報を伝える。関節受容器から単シナプスの興奮するニューロンがクラーク柱にも発見(Lindström と Takata, 1972)。多くは小さい受容野をもつ。1cm²のみ、又、単一筋から activateされる。DSCTは明らかに下部体幹と下肢からの様式及び室間一特異的な情報を運ぶ。modality-and space-specific external, lateral, or accessory頸髄でのクラーク柱に相当するものは外側(副)楔状核である。(モナコフ核ともよばれる)CCTこの核は薄束核や主楔状束核と対比して、相当数の大型細胞を有する。同側性、下小脳脚、ほとんどのcellsが遠心ニューロンらしい。C₁~Th₄₋₅の後根繊維が求心繊維。cuneocerebellar tract (副楔状束核小脳路) 頸部、前肢、上部体幹。終止域は、前葉中間部の後方域(主にV小葉)と正中旁小葉の前方部の他に少し後部虫部に。Cooke, Larson, Oscarsson と Sjölund (1971a)によれば、ECNの細胞は殆ど2分し小脳のこの二つの領域に体尾在投射する。←ECNの一部は視床核に投射する(2章)。←頸髄と上部胸髄の後根繊維。(空間特異性が高い)

CCT 1つ以上の成分より成る(Oscarsson, 1973)副楔状核のみでなく楔状核からも恐らく薄束核からも小脳へVSCT, RSCTは脊髄から小脳へ直接投射であるがDSCTやCCTと多くの点で異なる。VSCT(昔からGower路)主として交叉性に側索を上行、DSCTの腹側を上行。下小脳脚に入らず延髄橋を上行し、三叉神経根繊維の上を曲がって背外側にまがり上小脳脚から小脳に入る。Marion Smith (1957)によれば、ヒトでは多くの繊維がDSCTにjoinする。cp. 5-10 図。一部が小脳内で交叉する(正中部で)。後肢、下部体幹からのみのインパルスを送る(Oscarsson, 1973 をみよ)。Cooper と Sherringtonはサルで”spinal border cells”から起こると示唆した。(1940)前角の背外側に主に表層性に位置する幾分大型の細胞。後にネコでも、Sprague(1953), Matsushita と Hosoya (1979) Hubbard と Oscarsson (1962) V-VII(主にVII)L₃₋₆(ネコ)

VSCTに相当する前肢よりのインパレスを伝えるものにRSCT(OscarssonとUddenberg, 1964)機能的に多くの点でVSCTに相当する起始細胞の受容野は同側性で前肢に関連している。同側性(非交叉性)に上行し、一部上小脳脚に、一部下小脳脚に入るようだ。松下と細谷、VII(C₄₋₈)。

VSCT, RSCT は共に屈曲反射求心繊維により多シナプス性に強く活動化 activate され、せれ、脊髄レベルで高度に統合された情報を運ぶ、屈曲反射求心繊維の RSCT 細胞への action は主として興奮性であり、一方V S C T細胞へは抑制が優位である。この2つの神経路は多くの点でDSCT, CCT を明らかに異なる。これら4つの神経路は苔状繊維として終わるようだが(文献略)。DSCT と CCT の単一繊維により介されるインパルスは VSCT, RSCT からのものよりもはるかに狭く小脳領域に分布しており、このことはこのことは後者の苔状繊維はより豊富に分岐していることを示すものだという生理学的に証拠がある。

三叉神経核小脳投射

一次性 V-fiber が小脳へ行くことは疑わしいが二次繊維の小脳投射は確率された。Carpenter と Hanna (1961) interpolaris と oralis(三叉神経脊髄路核の)から、同側性(主に)V小葉後部とVI小葉中脳路核顔面からの固有感覚インパルス、有るか?

視蓋小脳路

昔の仕事、(Ogawa と Mitomo, 1938)正常標本、あったとしても量は少ない。

小脳前核とそれらの結合

小脳前核は多くの源から求心繊維を受ける。一部小脳からも

橋核

大脳皮質から小脳への最も重要な中継核、Nd1. 大型細胞、Nv. 小細胞系統発生的に大きくなりヒトでは片側に 2000 万個のニューロンあり(Tomasch, 1969)。背側に nucleus reticularis tegmenti pontis of Bechterew あり。構造は多くの点で reticular formation に似る。すべての細胞が小脳へ軸索を送るようだ。多くの繊維は比較的細い、苔状繊維中小脳脚、主として交叉性、昔の解剖学研究(?) (Jansen と Brodal, 1958; Larsell と Jansen, 1972 をみよ)小脳半球や旁片葉に豊富に繊維を送るが虫部へは比較的少ない。

半球へは主に対側性だが虫部には両側性。片葉投射も少しある。小節(nodulus)は橋核投射をうける唯一の小脳部分と思われる。小脳核もうける。いくつかの橋核部分から一定の小脳皮質域へ、柱、縦状、ラット(Burne, Eriksson, Saint-Cyr, と Woodward 1978)の橋核小脳投射も似たパターン。

サルの構成も同じパターン(P. Brodal, 1979)。起始ニューロンの柱状パターンはネコに比してハッキリしない。一部 fuse。ネコと少しの異の小脳終止領の重複はネコに比して少ない。

橋核小脳路は非常に正確に構成されている。converge - divergence 特定小脳小葉へ、

小橋核域から。

皮質橋核投射にも

同様の原理原則 principle ある如し。橋核へは上丘、下丘、小脳核、他から来るが、求心繊維の最大は cortex から、体性局在パタン、end within circumscribed, approximately longitudinally oriented columnar or more lamellar-shaped pontine areas. 皮質の“運動性”、“知覚性”橋核終止域はネコよりもサルで分離している。よりハッキリした機能分化を示している(反映している)。サル(P. Brodal.)皮質-橋核路(1978b)

強い投射。area 4, 3, 1, 2, 5, 視覚野(peripheral visual field)

弱い投射。central region の前方と後方

皮質脊髄路の側枝によって橋ニューロンが activate されると生理学者達に考えられていたが、之は程度が限られている。ヒトで橋縦束(peduncle): 錐体=20:1 である。側枝支配の多い橋部とそうでない所があるのであろう。cp. Allenkom, Oshiwa と Toyama (1975) の成績は代表例といえぬ。Jones と Wise (1977)

一般に1つの部位に繊維を送る細胞は他の部位に側枝を送るとは思われぬ。皮質橋繊維は橋ニューロンの樹状突起のみにシナプス結合(Höllander, Brodal と Walberg, 1969) 介在ニューロンの存在も? Golgi (Mihailoff と King 1975; Cooper と Fox, 1976) と EM (Cooper と Beal, 1978) 研究で主張。corticopontine fiber 単シナプス、fast fiber と slow fiber あり (Allen, Korn と Ooshima, 1975)。

生理でシナプス関係、集合(求心インプット)を云々するとき部位を明示する要あり、橋核は広大なるニューロンの集合体であり、構成が複雑で分化している故に、

Allen と Tsukahara (1974) review.

小脳半球と NL. 運動のプレプログラミング

中間帯と NI updating of ongoing movements 進行中の運動を更新する。

運動の発動と遂行における運動領と頭頂連合による相異なる役割を考えると、(4章をみよ)これら2つの皮質から橋核への投射とそこから更に小脳への投射は興味がある。

橋核ニューロン: 皮質橋核繊維=1:1.6 (Tomasch 1969) cortex 以外にも橋核求心繊維あり、最も重要な可能性は小脳核から、上丘から、下丘から VGL. →paramedian nucleus (Graybiel, 1974). Pretectum から (Itoh, 1977). 小脳核から上行性上小脳脚から NL と NIA から起こる。交叉性の下行枝により。橋核内に3つの縦柱に、NIP ないようだ (Angaut をみよ、1970)。NM (hook 束を離れ) から若干がオポムス、とサルでみられている。脊髄から少し (Walberg と Brodal 1953b; Kerr, 1966; Rüegg, Eldred と Wiesendanger, 1978). 弓状核 arcuate nucleus. (ヒトでのみよく発達) と pontobullar body も cortex から afferent,

cerebellum へ送る。

小脳の臨床解剖

大脳が種々の感覚入力系の分析と統合をその出発点とするのに対比して、小脳は単に協同運動を複合的反射機構を通じて常同的にコントロールするのみならず、他の感覚系の脳幹レベルで成立する運動反射機構に密接に関連した機能分野の活動のコントロールにも大いに関係が深いように思われる。近年明らかにされた複雑かつ広範にわたるその線維連結の状況から判断されるように、小脳は中枢神経系のほとんどの部分からの入力を受け、かつ、それらに出力を与えているので、中枢神経系の広範囲の部分に影響を及ぼし得ると考えられる。

小脳疾患時にみられる症状としては、筋緊張の調節の障害、筋肉群間の協調の障害、身体の姿勢および平衡の保持の障害などにまとめられよう。全体的に調和のとれた習熟を要する複雑な運動が円滑にして無意識的に行なわれるためには、まず第一に、運動系の活動が正常に統合され、一連の筋緊張の緩徐的变化と筋の収縮と弛緩を起こさせる神経機序がスムーズに働くことが必要な条件である。しかし、これを十分ならしめるためには、これら小脳遠心路が関与する小脳の活動の他に、小脳求心路が関与する種々の感覚受容器——とくに伸展受容器（筋紡錘とゴルジ腱器官）——からのインパルスが正しく入力されていなければならない。これらの入力系を種々の出力系に変換する小脳は、いわば「各種の感覚性入力を素材として、学習を基礎にして自動的に計算された巧妙な運動を時間的・空間的に正しくしかも迅速に遂行させるために必要な情報および統合の司令部」で、工学的概念を借用していえば種々の制御作用（多変数制御、予測制御、学習制御）を行う器官（機関）である。

これまで述べてきたように、実験神経解剖学の分野の研究に限っても、小脳に関して詳細な研究がなされてきた。そして小脳の種々の部位が異なる結合関係（求心性も遠心性も含めて）を有していることが明らかになるにつれて、小脳の一定の部位に選択的に傷害を与えてその脱落症状を観察するといういわゆる剔除ないし破壊実験法を用いた小脳機能の解釈が30年代後半からなされてきた（古典的文献として Dow and Moruzzi, 1958, をみよ）。最近では、主として電気生理学的手法を用いた解析が行われている。

先にみたように、小脳皮質の要素的構造はどの領域をとっても均一である。したがって、小脳皮質のどの領野も基本的な動作機構の様式は同じであろうと思われる。とすれば、ある特定領域の機能はその部位への求心線維を介しての入力（感覚情報）とそこからの出力（運動の司令またはメッセージ）の標的が異なることによる表現形態の差を反映しているとみなしうる。この点からみると、小脳皮質領域間に機能的に差違があつて当然である。その入力としては、単に骨格筋の活動に関連する体性運動感覚性（または深部感覚性）のみならず、自律性のもの、視覚性のもの、また聴覚性のものなどおそらくすべての感覚様態に関与するものが含まれる。これらの入力は小脳脚から登上線維と苔状線維という、いわゆる二重のシステムにわかれて小脳内に入り、小脳皮質の定まった領域に終わるが、動

物における破壊実験においても、臨床においても、いわゆる機能的にみて要素的な損傷を受けることは実際にはまずみられない。したがって、小脳の慣用的領域区分の障害を手始めとして若干の考察を以下に試みてみたい。

前庭神経核および神経節からの入力、下小脳脚から入り、“前庭小脳”に終わるが、この系が傷害されると体全体の平衡を自動的に調整する機能が冒され、体の平衡の障害（とくに起立時に）歩行障害が現れる。しかし協調運動の障害や振戦や筋緊張の低下は認められない。

脊髄からの深部感覚性の刺激は大部分が下小脳脚（背側脊髄小脳路、Flechsig）内を通り、ごく一部が上小脳脚の表面（腹側脊髄小脳路、Gowers）を通る。なお後索核由来の線維によって小脳に伝えられる深部知覚（関節の位置覚など）もあるが、これは脊髄小脳路によって伝えられるものと異なり意識にのぼり、認知することができるものであるとされ、臨床神経学上一般には区別されている。以上の脊髄小脳路を経由するインパルスを受ける領域を“脊髄小脳”と定めるとすれば、小脳の虫部と中間部にあたる。とくに前葉で広い領域を占める。機能的には姿勢の保持ないし調節に関与する。古典的小脳皮質の縦帯構造を基にしてChambersとSprague(1955)はネコ小脳皮質の破壊実験を行い症状を分析した。彼らが示した結論によれば、虫部は姿勢、筋緊張、動作、平衡などの調節に関与し、中間部は姿勢の踏立ち反射および跳上反射、筋緊張の調節とか同側肢の個別的運動に関与し、半球部は主として同側肢の随意運動に関与する。これに関連して、背側脊髄小脳路と副楔状束核小脳路の主たる終止域が小脳皮質中間部であることは注目を要する。本領域の障害では、四肢の協調運動はかなりよく保たれている。臥床時の下肢の協調運動は保たれている反面、起立や歩行が困難となるのは姿勢反射や平衡機序の異常ないし障害のために認められるものである。

中小脳脚は橋核からの苔状線維のみから成る求心性線維群であるが、この部分の純粋な症状を臨床上みることがほとんどない。ところで小脳半球は新小脳とか“橋核小脳”とか呼ばれ、橋核からの投射を多く受ける領域といわれているが、ネコの実験データからみる限り必ずしも正しい表現とはいえない。系統発生的にみてサル、ヒトと動物が高等になるにつれて、大脳皮質・橋核・新小脳（橋核小脳）という2つのニューロンによって構成される系が著しく発達してくる。30年代から50年代に行われた破壊実験後の症状を文献的に調べてみると、ネコやイヌで小脳半球に傷害を与えてもさしたる変化はみられないが、サルを用いた例では同側性に筋緊張の低下（hypotonia, γ 系の機能低下を示す）、動作の拙劣化、四肢の運動失調（協同不能 asynergia）などが認められるようになる。上肢では物を把むときに、下肢では歩くときにはっきり現れてくる。そして傷害が歯状核にも及んでいるときには、これらの症状は著明に現われ長く続き、振戦も加わってくる。この振戦は動物が随意運動を行うときはっきり現

れてくる。ヒトの小脳半球は運動性小脳、随意性小脳ともいわれるように、随意的な運動（皮質脊髄路系に関係する運動）の調整に大いに関与している。小脳半球部・歯状核・視床運動核・大脳皮質運動関連領野・脳幹および脊髄の運動ニューロンから成る系が著しく発達することによって熟練を要する巧妙かつ迅速な運動が可能となってくる。したがって、

ヒトの小脳半球の病変では筋の協同運動は非常に障害され (asynergia)、筋収縮の程度や方向や大きさがうまく釣り合った状態で適切に行われることがない。運動を行う際に関係する一群の諸筋肉間の調製が乱れるということは、個々の筋の緊張の変化がトータルとしても、個々のベクトルとしても動的に正しく把えられず、測定障害 (dysmetria) の連続の上に行動が成立するということである。つまり円滑な運動が解体され (decomposition of movement) 単に簡単な運動のみが続行される。半球病変では四肢の運動障害が強く平衡障害はごく軽い。これら asynergia と dysmetria を基調とした小脳性の運動失調は、指指試験、踵膝試験、指鼻試験 (とくに眼を閉じて視覚性の補正を不可能にした状態で) を行わせたり、前腕の回内、回外交互反復運動を行わせたりして臨床的に観察される (dysdiadochokinesia, 拮抗運動反復不全・交換運動障害)。さらに企図振戦 intention tremor がみられるが、これは上小脳脚から中脳にかけての病巣があるときに出現するといわれている。眼振 nystagmus (病巣側に眼を向けたときに著しくなる) や失調性の構語障害 (断続的、緩慢、単調、爆発的) なども、少なくともそれぞれ眼筋および構音筋・発語筋の協同運動の障害として把えられてよい。この場合に限らないが、小脳疾患一般においても小脳皮質や小脳核のみならず、小脳と連絡する脳幹の構造物と小脳脚、ひいては間脳や終脳の組織の病変なども存在する場合、その程度が症状をさらに複雑にしている。一言つけ加えておくと、小脳病変の場合しばしば代償作用 compensation がみられるので時間的経過の観察はとくに重要である。

以上みてきたように、高等哺乳動物で最大の小脳求心線維群である中小脳脚を構成する苔状線維は、他の小脳脚を経由して小脳に入る苔状線維系と異なり、その大きな部分が大脳皮質からの情報をより直接的に受けたものである。皮質橋核投射は大脳皮質のほとんどすべての領域からおこっており、橋核小脳路の投射域は単に小脳半球のみならず小脳皮質全域に終わっている。なお臨床上、中小脳脚が単独で侵されることは皆無に近いが (ほとんどの場合オリブ・橋・小脳萎縮症や脳橋底部の軟化を伴っている)、その主たる症状が病巣側の運動性協調障害であることは、たとえ下および上小脳脚病変が加わっていても、ヒトにおけるその臨床症状は小脳半球症状にきわめてよく一致するといえてよい。

半球部と並んで虫部のうち発生的に新しい部分である**虫部中央部** (虫部葉と虫部隆起) に病変がある時にはどのような症状が現われるであろうか。ネコやサルを用いた生理学的実験からこの領域は遠隔受容刺激 teleceptive impulses (視覚刺激と聴覚刺激) が到達する部位であることが明らかにされている。解剖学的にも視覚および聴覚系の伝達経路が明らかにされている。この新皮質に属する虫部中央部の領域は、原始皮質に属する片葉、小節と同様に——互いに異なる機序をもってはいるが——眼球運動に関与しており、とくに動く物体に対してその位置を“脳”の内で計算して定め (orientation)、それに従って反射的に反応するなど、いわゆる視覚性および聴覚性の運動性反射に関係しているように思われる。この障害は臨床上他の症状に隠れて見落されていることが多いのかもしれない。

以上、大雑把ではあるが、前葉、虫部、半球部、片葉小節葉などの障害についてみてきたが、求心性および遠心性の線維結合の相違を反映して症状の様相も多岐にわたり、一見茫洋としているかにみえる。しかし、各小脳領域ごとの障害の際に現われてくる“欠損症

状”が基本的に異なっていることははっきりしている。さらに細かく精度を高めた見方をすれば、小脳自体のもつ領域間のより詳細な構造上の差を反映できる分析や解釈も可能となるであろう。しかしそのためには、臨床検査の手技上の問題ばかりでなく病変の純粹性ないし限局性や代償性回復などの時間的・空間的問題も含まれてくるので事は単純ではない。一般的原則が小脳性病変にあるとすれば、①同側性におこる障害、②協同運動の調整機能の障害、③短時間のうちに情報を計測し処理する働きの障害、④多くの場合、代償作用により時間と共に回復される障害などにまとめられよう。

川村（1986、「小脳の神経学」より）

中脳（視蓋、黒質）
 間脳
 視床
 視床下部
 大脳辺縁系
 大脳辺縁系の解剖

辺縁葉limbic lobeと辺縁系limbic systemについて

大脳辺縁系という用語の内容は、文献的に考察してみると年とともに広げられルースになってきていることがわかる。歴史的にみると、前脳胞から発芽した突起（内に腔所を有する）から大脳半球が内側部と外側部と2つリング状に形成されるが、そのリングの中心は室間孔（Monoro 孔）であると Meynert（1872）がすでに記載している。さらにこの内側環部は帯状回、海馬形成、前梨状皮質から構成され、皮質域はこの inner ring に終焉すると述べている。その後 1878 年に Broca, P. が、Monro 孔の周囲の脳の中心部分を縁どって（limbus）リング状にとりまいている

広義の嗅脳	1) だいたい古皮質とその皮質下部にあたるもの (狭義の嗅脳)	前部	嗅葉（嗅球、嗅索・嗅三角） 梁下野（旁嗅領）	} 大脳辺縁系
		後部	終板旁回（梁下回） 前有孔質・梨状葉前野 梨状葉皮質・扁桃体	
		2) だいたい原皮質とその皮質下部にあたるもの	海馬（海馬足・海馬采）・海馬台 中隔・脳弓 齒状回・小帯回・脳梁灰白層	
3) だいたい中間皮質にあたるもの	Gilacomini 帯・前海馬台			

嗅脳以外の部	島および弁蓋部・側頭葉極部・上、中、下側頭回の前部・ 前頭葉眼窩面後部 (Area13) ・視床の一部 (前核を主とす) ・ 視床髓条・手綱核・[脚間核] ・[視床下部] ・中脳辺縁系 領野
--------	--

表2 辺縁系の分類と範囲 (小池上)	
1. 固有辺縁系 limbic structures proper	海馬・海馬采・歯状回・海馬鈎・海馬旁回 (海馬回) ・帯状回 (前部) ・扁桃 体 (扁桃核) ・梨状葉・梨状葉前野 (前梨状葉) ・中隔部・脳梁灰白層 対角帯とその床核・嗅結節・梁下野 (旁嗅領) ・前有孔質・終板旁回 (梁下回)
2. 傍辺縁系領域 paralimbic area	分野 13 (後眼窩回) ・島・前障・側坐核・帯状回 (後部) 視床前核・視床髓板内核・視床枕核・手綱核・脚間核・視床下部 (とくに乳頭 体) ・視床旁下部・中脳辺縁系野 (Nauta) ・背側および腹側被蓋核 (Gudden) ・上側頭回・側頭葉極部・楔前部

灰白質領域を一括して、“le grand lobe limbique” 大 (脳) 辺縁葉と呼称した。他方、辺縁系という用語はこの辺縁葉という名称に由来しており、主として比較解剖学的研究をベースにして導入されたものである。通常、辺縁葉といった場合に、帯状回、脳梁灰白層、海馬、歯状回、海馬支脚 (または海馬台)、前海馬支脚、旁海馬支脚、嗅内野、前梨状皮質、中隔、嗅結節、扁桃核 (とくに内側核と皮質核) などが含まれる。さらに、終板旁回 (または梁下回)、眼窩面皮質後部、島前部、側頭葉極など細胞構築学的に古皮質に類似しているということで辺縁系の内に含める学者もいる。さらに詳しい説明については、小池上著“大脳辺縁系”を参照されたい (表1, 表2,)。

このような種々の領域を解剖学的用語で一色にまとめ上げることは相当に無理があり、概念のない言葉が流行する結果となる。また、機能的意味合いをもたせた辺縁系という用語も当を得たものではなく、単に暗黙の推量があるだけである (Brodal, 1981)。この点、大脳皮質連合領や網様体という用語のあいまいさと実によく通じている。辺縁系という用語は意味のない言葉となりつつあり、とくに本稿の表題のように形態学との関連のなかで使用されるとき然りである。しいていえば、辺縁系とは通常視床下部および中脳の一部と密接に (多シナプス性であるにしても) 相互に結合しているワンセットの複合構造体であるといえよう。

それにしても、海馬 (sea horse, hippocampus, ギリシャ、ローマの神話に登場する海神ポセイドン—別名ネプトゥヌス—が乗る海の怪物ピッポカンポスの胴についている魚の尾の形に似ていることから名づけられた) といい、アンモン角 (Ammon's horn—海馬足 pes

hippocampi—その断面がアンモン貝の化石に似た形をしていることからつけられた名称、またアンモンはエジプト人の崇拝する太陽神) といい、扁桃核 (または扁桃体、旧約聖書によくでてくる木の実アーモンドは悲嘆にくれたセラスの姫君の落涙結実物で涙の形をしている) にしろ、辺縁系の構成部分の領域に実によく神秘的名称が付けられているものである。

海馬の解剖

海馬 (アンモン角ともよばれる) は原始皮質ないし古皮質 (archicortex or allocortex—old pallium) とよばれ、終脳の蓋板につづく半球内側面の部分が翼板の肥厚によって発生の早い時期に形成される大脳皮質の一部である。海馬は内部に閉じこめられているために外からはみえない。発生初期には脳梁の背側に位置しており、脳梁が背尾方に発達してくる時に同伴して次第に発達し、尾方では脳梁膨大の腹側で狭い小帯回 gyrus fasciolaris となる。さらに腹側前方に進んで数珠玉を並べたような外観を呈する歯状回 gyrus dentatus となり、また側脳室内に突出して海馬足 pes hippocampi (固有の海馬、アンモン角) を形成する。海馬の尾方発達に伴い吻側部は退化し、完成された脳では単に脳梁の表層を被うだけの脳梁灰白層 indusium griseum として残っている (内に内側縦条と外側縦条を入れる)。

いわゆる海馬はその発生初期から乳頭体と一部結合しているが、この結合部の内に割って入った形で新皮質の発達に伴って脳梁が膨大化し尾方に発達するので、この結合も伸張され脳弓 fornix とよばれる弓状彎曲体 (アーチ) が形成され、海馬足の上に海馬采 fimbria をつくって終わる。なお、左右の脳弓間には海馬交連が形成される。このように脳弓が迂回した経路になっているのは海馬が発生の途上で尾方へ引きずられたためである (図 1)。

原始皮質 archicortex は両生類において出現する。(固有の) 海馬に歯状回および海馬支脚 (subiculum, およびその近傍領域) を含めて海馬体または海馬形成 hippocampal formation と一括してよばれることが多い。完成されたヒトの海馬は側脳室下角の床部に沿って前方・内方に折り込まれた形に入りこんでおり、海馬溝を被うようにその上に位置を占めている。その部分に相当して側脳室には凹みがある。したがって側脳室に接している面が最深層で脳室上衣層で被われた海馬白板 alveus とよばれる白質 (有髄線維の薄い層) から成っている。

海馬は細胞構築学的にみて特徴的であるが、一見貧弱かつ単純である。表層から深層 (脳室面) へと順に、① (外) 叢状層、②錐体細胞層、③多形細胞層の 3 層構造から構成されている (図 2)。それぞれ新皮質の IV、V、VI 層に相当すると考えられている。一般に叢状層に求心性線維が入り、錐体細胞層および多形細胞層から遠心性線維が出ている。一方、これに髄鞘染色が加味されると海馬の層構造は複雑となる。すなわち、側脳室の方から順に、①脳室上衣層、②海馬白板、③上昇 (行) 層 str. oriens または内叢状層 internal plexiform layer, ④錐体細胞層 str. pyramidale, ⑤放射 (線) 状層 str. radiatum, ⑥網状層 str. reticulare s. lacunosum, ⑦分子層 str. moleculare または外叢状層 external plexiform layer, ⑧内髓層 str. medullare involuta または带状層 str. zonale に分けられ

る。なお、海馬 cornu ammonis 内の皮質分野区分名として、Lorente deNó (1934) は海馬台側から歯状回側へ順に CA1 (a, b, c) CA2, CA3 (a, b, c), CA4 に分けた。H1~H3 (Vogt) や h1 から h5 (Rose) という区分法もある。

海馬形成 hippocampal formation (海馬体) あるいは海馬領域 hippocampal region として通常固有の海馬 (hippocampus proper, またはアンモン角) とともにまとめられる歯状回と海馬支脚 (または海馬台: 海馬を支える台のような外観を呈する) について以下に述べる。歯状回 gyrus dentatus (旧名 fascia dentata) は動物の種による差が大きい領域であるが、海馬に連続して海馬溝の背壁にロシアのマトリューシカ人形のように内に隠れている痕跡的な脳回である。一方、海馬溝から腹方、外方に側副溝までつづく領域は広義の海馬台 subiculum (とくに細分すれば prosubiculum, subiculum, presubiculum, parasubiculum となる) と嗅内野 (entorhinal area, 28 野) を含み、おおよそヒトの海馬旁回 (旧名の海馬回を使用する人もありまぎらわしい) に相当する。組織学的には、歯状回は表層から深層へ、①辺縁層 str. marginale, ②分子層 str. moleculare, ③顆粒層 str. granulosum, ④多形細胞層または錐体細胞層と区分された明瞭な層構造を呈しており、この錐体細胞層は海馬の CA4 の同名の層に移行している。他方、海馬旁回は皮質の幅も広くなり層的分化も進み6層構造を呈する古い皮質 periallocortex (Lorente deNó, 1934) に属し、その (おそらく) IV-V層は海馬の CA1 の錐体細胞層に連続している。なお、嗅内野は梨状葉皮質 piriform cortex の後部の大部をつくりあげている (図3)。

扁桃体 (扁桃核) の解剖

海馬体を東の横綱とすれば、西の横綱の位置を占めるのが扁桃体であろう。哺乳動物の扁桃核は、尾状核や被殻と同様に、半球胞の腹側壁が側脳室の内腔に隆起状に発達した神経節丘の後下部から生じる。側頭葉が形成されるにつれて神経節丘の腹側が前方に移動し、側脳室下角の前端の前上部に扁桃体が位置するようになる。ヒトの扁桃体は側頭葉前部の海馬旁回鈎 (uncus, 海馬旁回の前部が後外側に曲った部分) のすぐ下にみられる。一般に扁桃体と海馬は“関係が深い”と考えられているが、このように発生の過程を調べてみると、両者は互いに独立分離して発達し、たまたま最終的に定着した位置が比較的接近しているという理由が大きいのかもしれない。

扁桃複合体 amygdaloid complex という全体名称があるように、扁桃核は構築の異なる幾つかのグループまたは亜核に分けられる。動物種により発達の程度が異なるのは当然としても、領域により必ずしも境界が明瞭でないこともあって、区分や命名法が研究者により多少異なる厄介な構造物である。従来から比較解剖学上嗅覚との関連で発達してきたと考えられている扁桃体 (およびその周辺皮質部) の亜核間の関係が動物が高等になる程、複雑になっていることは興味深いし、また注目に値する (小池上 1971)。

動物種間の相違はあっても、扁桃体にみられる一般的構成パターンは似ている。すなわち、小細胞群のことを抜きにすれば、皮質内側核群 corticomедial と基底外側核群 basolateral とに大別される。基底外側核群 (基底核と外側核) は動物が高等化するにつれて発達し、ヒトで著明である。一方、内側核・中心核および皮質核は逆にヒトで発達が悪い。なお、

鳥類以下の原始線条体（または嗅線条体）は哺乳類の扁桃体に相同とされている。

中隔核とその関連領域

大脳半球の内側面で、左右の側脳室前角を分離し、脳梁と脳弓の間に垂直に張られた1対の薄い板（透明中隔板）の内にある灰白質の層板から構成されており、終脳由来の核である。その大部分の領域は前交連よりも前方を占めている。下等哺乳類でよく発達している。ヒトでは発達が悪く、中隔野の上部には神経細胞が殆どみられない透明中隔があり、その下部（“precommissural”septum という）には外側核と内側核がみられる。その他の小さい細胞集団として、中隔海馬核（背側中隔核）・中隔海馬采・前交連床核・側坐核などをあげる研究者もいる。さらに、終板旁回（旧名、脳梁下回）や対角帯核などの皮質部も含めることがある。

辺縁系のサブシステム

辺縁葉ないし辺縁系に関する専門家達の著書や研究論文を、形態学的なものだけに限っていくつか読んでみただけでも、海馬体（海馬・歯状回・海馬台）・扁桃体・視床下部（当然乳頭体も含む）・中隔野・嗅内野など（固有辺縁系領野 limbic structures proper）の間の結合関係、さらには、大脳基底核、視床核の一部、中脳辺縁系野・側頭葉極部など（旁辺縁系領域 paralimbic areas）まで含めた神経連絡路となる素人の目には迷路のように複雑である。まして研究者による、また研究方法による所見の相違や動物種間の差などを逐一考察してまとめあげることは困難である。小異を捨てて重要な点に注目して要述的にまとめてみたい。以下に、大脳辺縁系についての鳥瞰図（図4）を示し短い説明を付けておく。なお、神経路に関する全体的な知識は本号の“線維連絡”の章から得ていただきたい。

（a）：嗅内野（皮質の2層と3層に神経線維の叢がある。詳しくは、細胞構築学的にも線維結合の上からも、内側部-28a野-と外側部-28b野-とに分けられる）からの内側および外側貫通線維 perforant path。海馬台を通り抜けて海馬溝を越えるのでこの名がある。主要なものは歯状回の顆粒細胞の先端樹状突起が存在する分子層の外層（外側貫通線維）と中層（内側貫通線維）に終わる。exteroceptive の情報を運ぶ。なお、内層には対側歯状回からの交連線維が終わる（海馬采からの線維とともに psalterium, 紘または hippocampal commissure として入る）。

（b）：歯状回の顆粒細胞からおこり CA4, CA3 の錐体細胞の樹状突起に終わる苔状線維とよばれる線維。

（c）：CA3 と（おそらく）CA4（歯状回の hilus 域）の大型錐体細胞の神経突起の分枝 recurrent collaterals が CA1 の小型錐体細胞の樹状突起（網状層）に終わる。Schaffer 線維という。

（d）：主として CA3 よりおこり中隔の外側核に終わる。中隔・海馬路はコリン作働性線維を多く含み内側核からおこり海馬内の広範囲の領域（上行層）に終わる。interoceptive の情報を運ぶ。

（e）：いわゆる海馬乳頭体路で海馬台からおこり脳弓を通過して乳頭体外側部に終わる。

アンモン角（固有の海馬）からの投射はない。

(f) : Vicq d'Azyr 束ともよばれ乳頭体の主として内側部からおこる。細かくいえば、視床前核は乳頭体の内側核から同側性に、外側核から両側性に線維を受けている。

(g) : 視床前核群（とくに AM 核、AV 核）から帯状回皮質への投射には部位局在の関係が存在する。

(h) : 嗅内野および（おそらく）海馬台から白板線維 *alveus, alvear path* として海馬（主として CA1）に終わる。貫通線維の一部も終わる。標的はバスケット細胞と（おそらく）錐体細胞の基底樹状突起。

(i) : 扁桃体からの皮質遠心性投射（発生的に古い皮質内側核群との結合が強い）

(i₁) : 分界条 *stria terminalis* および内側前脳束 *medial forebrain bundle* を通る。視床下部腹内側核 (VMH) に多く、また外側核 (LH) にも終わる（他に視索前野、分界条床核にも終わる）。視床下部扁桃体投射は、主として皮質内側核群に終わる。

(i₂) : 下視床脚 *inferior thalamic peduncle* を通り、MD 核の発生的に古い部分である内側部（大細胞性領域）に投射する。この投射域は嗅覚野が存在する眼窩面皮質との結びつきが強い。

(i₃) : 連合縦束 *longitudinal association bundle* を通る。一部が尾状核腹側部、中隔核にも終わるが主たる終止域は側坐核である。なお、側坐核は黒質内側部および中脳腹側被蓋域からドーパミン含有線維を受けており、被蓋腹側部を介して中脳網様体の腹内側部（いわゆる中脳の *locomotor region*）へ、線条体からの線維とともに投射している。

(i₄) : 下視床脚を通る弱い投射である。なお、手綱核は視床髓条を介して中隔核、視床前核、外側視床下部域、対角帯核、外側視索前野からの神経線維を受けている。また反屈束（手綱脚間路）を介して中脳の脚間核へ線維を送る。

(j) : 扁桃体—大脳皮質間結合（発生的に新しい基底外側核との結合が強い）。側頭葉前部、前頭葉眼窩面皮質、帯状回と相互に結合する。

(k) : (j) と同様な領域との相互結合の他に比較的広範囲の新皮質領域からも嗅内野への投射がみられる（図 5）。前頭葉からの線維のうちかなりのものが帯状束内を通路とする。

(l) : 弱い結合が、おそらく存在する。

図 4 から読みとれるように、大脳辺縁系を、①海馬台—乳頭体系、②海馬—中隔系、③扁桃体—視床下部系の 3 系に分けることができる。①と②を海馬系としてまとめれば、③の扁桃体系と対比させられて 2 つに大別できよう。

おわりに

1975 年頃すでに、小池上は当時の一般的見解として次のように述べている。すなわち、“辺縁系は新皮質と対立するいわゆる古い脳部を代表するものであり、自律神経系の最高中枢である視床下部に対し、ある程度の制御を与えているものであり、種族保存・自己保存などの本能的な機能ととくに関連が深く、また情動行動や記憶にも関係し、臨床上てんかん発作との関連が重視せられ、その他いろいろの関係から脳の基本的構造上、新皮質—脳

脊髄系と対立せしめて考えるべき重要なものと考えられるようになった。視床下部－自律神経系（視床下部およびより下位の自律神経中枢とその末梢を綜括する）と、脳幹網様系（視床汎性投射系をふくむ）に対して、辺縁系は概して前者の系統と関係が深く、新皮質－脳脊髄系は後者すなわち脳幹網様系と関連が深い。”

10年後の今日、この見解に何をつけ加え、どこを訂正し、どのようにより正確に記載することができるであろうか？モノアミン系投射線維（帯状束と脳弓を通過して海馬に入る。なお、歯状回には至らないようである）、ニューロンの活性物質（GABA・ソマトスタチン・CCK・ニューロテンシンなど）、シナプスレベルでの結合、さらに嗅覚系や脳幹や大脳基底核との関連などの知識が集積してきている。本能、情動、記憶との密接な結びつきなど、いわれてから久しいが、今日は、これらの心理学的言葉は徐々に生理学的、生化学的用語におきかえられようとしている。形態学的に調べてみて大脳辺縁系は、一方で終脳の新皮質（“連合野”も含めて）との相互結合関係が意外に強く（van Hoesen1982）、他方では視床下部との結びつきも強いという複雑な特異なシステムであるように思われる。新皮質から海馬体への入力はず嗅内野・海馬台（ヒトでいう海馬旁回 parahippocampal gyrus）を介している。これは連合線維（皮質－皮質間結合）のチェーンである。皮質間の相互結合という点からみたとき、固有の海馬ないし海馬体は、“大脳の辺縁”の奥まった所において視床下部を含めた脳幹部から入力される生存に必要な要素と連合野からの高度な情報を一時的にでも結びつける事により、一般記憶の記銘過程や空間記憶の保持に関連した作業に関与しているらしい。これを支持すると思われる行動・生理学的な証拠も提示されている。他方、扁桃体と大脳皮質との関係は、海馬体とは対照的に、連合線維系の結合ではなく投射線維系である。扁桃体は側頭葉極や下部側頭葉皮質や前頭葉の腹側部および眼窩面皮質など、感情とか情緒とかに直接または間接的に関連すると思われる皮質と比較的強く相互に結合している。その上、扁桃核は味や臭いや自律神経系統の皮質下核と結合しており、亜核内（発生的に新しい部分と古い部分がある。前述）での役割分担も示唆されており、皮質－扁桃核間の神経回路が働くことによって、賞罰、報酬などの意味づけ、動機づけ（ないし連合表出）などの形成がなされる所なのであろう。このようにみても、大脳辺縁系は大別して、①**記憶変換器**としての海馬体系と、②**感情表出複合体**としての扁桃体系とから構成されているとみなしてよいだろう。しかしながら、両者とも量質の差があるにしても、ともに大脳皮質と脳幹部からの入力（感覚系についていえば単に嗅覚系のみならずすべての種類のもが入ってくると思える）に制御ないし調節されており、そして2系の働きを結びつけようとするならばその主要な接点は嗅内野ないし海馬旁回（海馬台を含めて）にあるのかもしれない。上に述べたような神経回路ないしシステムから構成される辺縁系の行動・生理学的研究に立脚して、Mishikin（1982）のグループは視覚再認記憶に関する連合野・扁桃体・海馬・視床を包含した仮説的なモデルを提唱していることを特記しておく。

追記：著者校正後に、海馬と扁桃体の間に以前考えられていたより広範な相互結合がサルで存在するという研究論文（Exp. Brain Res., 64/3, November, 1986, 515～526）が現れ

た。今後の研究の一つの焦点と思われるので注目したい。

大脳基底核、線条体

大脳基底核（その一）

解剖

皮質下、視床、さらに脳幹の神経核のいくつかは、随意運動の調節や姿勢の維持にきわめて重要である。これらには、尾状核と被殻（線条体）、淡蒼球、前障、黒質、視床下核、赤核さらに中脳網様体核が含まれる。これらの構造物を含む主要経路は、3つの神経回路（図 5-9）を形成する。第1は、皮質－大脳基底核－視床－皮質ループである。主に運動前皮質、第一次運動皮質、さらに第一次感覚皮質（1, 2, 3, 4そして6野）からの入力、線条体に投射する。そして、線条体は淡蒼球内節および外節に線維を送る。淡蒼球からの線維はレンズ核わなとレンズ核束を形成し、内包を通り過ぎて、腹側視床核と視床髄板内核に投射する。これらの核からの軸索は、運動前皮質と第一次運動皮質（4と6野）に投射し、ループが完成する。第2のループでは、黒質が線条体にドーパミン作動性線維を送り、線条体は黒質と相互に関連している。黒質もまた、腹内側部視床に投射している。第3のループは、淡蒼球と視床下核の相互関連からなる。視床下核も黒質や線条体に遠心性線維を送っている。

病態生理

大脳基底核回路は、運動の大きさ、速さ、さらに開始を調節する。大脳基底核の疾患は、運動の異常を引き起こし、まとめて運動異常症 movement disorder として知られている。それらは、運動障害（運動緩慢 bradykinesia, 無動 akinesia, 姿勢反射の欠如）や運動系の異常な活動、すなわち、筋固縮 rigidity, 振戦 tremor, さらに不随意運動（舞踏運動 chorea, アテトーゼ athetosis, バリスム ballismus, さらにジストニー dystonia）が特徴的である。

いくつかの神経伝達物質が、大脳基底核の中でみつまっているが、病気の際のその役割については、部分的にわかっているにすぎない。アセチルコリン acetylcholine は、線条体内に高濃度に存在する。そして、線条体で合成され、大型のゴルジ2型ニューロン Golgi type 2 neuron によって放出される（図 5-10）。アセチルコリンは、中型の有棘線条体ニューロンで興奮性伝達物質として働き、線条体ニューロンは、抑制性神経伝達物質、γ-アミノ酪酸 γ-aminobutyric acid (GABA) を合成し、放出し、淡蒼球に投射する。ドーパミン dopamine は、黒質ニューロンで合成され、黒質ニューロンの軸索は黒質線条体経路を形成し、線条体に終わる。これらの線維から放出されるドーパミンは、線条体の GABA 作動性ニューロンを抑制する。Parkinson 病 Pankinson's disease では（図 5-11）、黒質ニューロンの変性により、ドーパミン作動性抑制がなくなり、コリン作動性活性が相対的に高ま

る。これらが、線条体からの GABA 作動性の出力を増加させ、病気の主要症状である寡動を生む。抗コリン作動薬およびドーパミン作動薬は、線条体のコリン作動性およびドーパミン作動性入力の正常なバランスを回復させ、治療的に効果がある。Parkinson 病の病因は、この章で後に論述する。

Huntington 病 Huntington's disease は、常染色体優性遺伝性疾患である。この疾患では、線条体の有棘 GABA 作動性ニューロンが選択的に変性し、線条体からの GABA 作動性出力の正味の減少が起こる。これが舞踏病やアテトーゼの発病につながる。残った線条体ニューロンがドーパミン作動性線条体線維によって抑制されるのを、ドーパミン拮抗薬がブロックし、不随意運動が減少する。最近、この病気の遺伝子座は4番染色体にあり、ハンチンチン huntingtin という未知の機能のタンパクをコードすることがわかった。この遺伝子は、多型3塩基 (CAG) のリピートを11-34コピーもっていて、この病気の患者では、リピート数が増えていることが特有である。この増幅されているリピードが、ハンチンチンの構造あるいは発現を変えると考えられている。しかし、このことがどのように線条体ニューロンを変性させるかはわかっていない。

臨床症状

無動 akinesia と運動緩慢 bradykinesia は、すばやく動くことができない状態をいう。まばたきしたり、笑ったり、顔に触ったり、足を組んだりするような随意的、習慣的な運動がおかされる。表情は、あまりまばたきをしない動きの少ないものになる。唾液の産生に合わせて嚥下ができなくなり、よだれが垂れてしまう。口や舌の動きが制限されるため、話し方は単調で静かで発音の不明瞭なものになる。書字はしばしば小さくなり、痙攣したようになる。不動状態は苦痛があると起こりやすくなる。運動緩慢は、黒質線条体線維や皮質線条体-視床回路がやられるどのような障害でもおこり得る。運動緩慢は、パーキンソン病によくみられる症状である。

筋固縮 rigidity は、痙直とは異なった形の筋緊張の増加で、運動緩慢とよく関連している。筋固縮は、受動運動に対する抵抗が増すのが特徴で、それが運動範囲を通じて一定で、屈筋にも伸筋にも存在する。深部腱反射は亢進しない。姿勢障害 postural disturbances には、直立時の体幹、四肢、さらに頭部の不随意的な屈曲や、横になった姿勢から起き上がることができないこと、さらに、倒れないように姿勢を調節できないことが含まれる。姿勢異常は、Parkinson 病でよくみられる。4-5/s の頻度の安静時振戦 resting tremor も Parkinson 病や関連疾患でみられる。

舞踏運動 chorea は、不随意的な、速い、ぎくしゃくした、無秩序な運動からなり、その運動が激しいために、計画的な運動が障害されてしまう。患者は舞踏運動をあまり目立たなくさせるために、随意運動にそれを織りまぜようとする。小脳疾患でみられる筋緊張低下 hypotonia や振り子様反射 pendular reflexes もよく関連している。ある患者では、体の片側の近位筋を巻き込み、激しく投げ出すような性格の動きがみられる。この状態はヘミバリスム hemiballismus として知られており、通常反対側の視床下核の虚血性病変によるものである。アテトーゼ athetosis は、不随意的な、ゆったりした、もがくような動き

が特徴的である。一般に、足が回内、内反し、口唇をすぼめ、頸部と体幹を捻転させ、額にしわを寄せたり、伸ばしたりを交互にして、目を開けたり、閉じたりする。舞踏運動を伴っているときは、その状態は舞踏アテトーゼ choreoathetosis という。随意運動は、よりゆっくりとなり、複雑な不随意運動によって妨げられる。

舞踏運動 chorea は、線条体をおかす病気の症状であり、Huntington 病、Sydenham 舞踏病 Sydenham's chorea, さらに、稀に甲状腺機能亢進症や全身性エリテマトーデスで見られる。アテトーゼは、Huntington 病の成人でよくみられ、時に線条体、淡蒼球あるいは視床の虚血に伴ってみられる。またアテトーゼは、Wilson 病 Wilson's disease でもみられる症状である。Wilson 病は常染色体劣性遺伝性疾患で、組織の銅沈着の増加とそれに伴う神経系と肝臓の機能不全が特徴である。この疾患の遺伝子は、13 番染色体の長腕に位置しているが、その遺伝子産物は同定されていないし、生化学的異常の正確な性質もわかっていない。銅キレート剤による治療や食餌性の銅の制限（例えば、貝類、内臓肉、豆類）は、症状や神経障害を軽くする。

ジストニー dystonia は、アテトーゼ様運動に由来した姿勢の持続からなる。手や足の過伸展、過屈曲の持続、頭部の外側への屈曲や回転、脊柱の捻転、強制的な閉眼（眼瞼攣縮 blepharospasm）、あるいは、固定したしかめ顔などがある。その最も激しい形である特発性捻転ジストニーは、孤発性疾患と遺伝性疾患からなる不均質の疾患群で、四肢、頸部（斜頸 torticollis）、体幹、さらに顔面や顎の筋にも病変が及ぶ。また、Parkinson 病やいくつかの疾患、すなわち、Wilson 病や Huntington 病のようなアテトーゼを起こす疾患でも起こる。ジストニーはある種の薬剤、とくに神経遮断薬 neuroleptics の使用に併発して起こる。このような場合、通常、抗コリン剤の投薬で改善が得られる。ジストニーの限局した形には、顔面、頸部、あるいは手（例えば、書痙）をおかすものがある。

（病態で学ぶ神経・免疫・遺伝子、Mc Phee ら、より）

基底核といくつかの関連した核群

上述の如く、たくさん下行線維束が脊髄に至り影響を与える。大脳皮質は直接的に又間接的に（赤核、網様体の一部、上丘、弧束核、縫線核の一部）影響を与える。更に大脳から小脳、それから前庭神経核や網様体との結合を介した遠回しの回路もある。

他の神経路もある。つまり大脳基底核 basal ganglia を通るものを介して。この 15 年間基底核とその結合はよく調べられ関心をもたれて来。大きい特徴のある脳の部分故、少し考察を加えたい。以前から大脳から脊髄へ導く経過にある重要な中継点と思われてきたが、（つまり、一義的に“運動性”機能をもつと）。最初の研究結果はこの考え方の改定を必要とされている。

時代の経過と共に“basal ganglia”は（種々の）異なった（言外に含んだ）意味合いをもっていた。昔の解剖学者は、脳内の視床も包んだすべての大きな核に対する。一般的名称として使用した。脳の発達がよく理解されてからは、視床が除外され、たとえば扁桃体が加えられた。今日まですべての研究者は尾状核とレンズ核（被殻と淡蒼球）を主たる部分（main

mass)と考えているものの、どの構造物を包含すべきかという一般に承認された定義をもっていない。前障は通常含められるが、一方、扁桃体とその大ざっぱに云って(大きく)異なる結合と機能の故にしばしば除かれる。通例として、basal ganglia との関連で視床下核 subthalamic nucleus と黒質が考察される。これは以下のような意味合いにおいてなされる。線条体(striate body or corpus striatum)という術語は基底核と殆ど同義語としてしばしば使用されており、前障、尾状核、被殻、および淡蒼球を包含する。この名前は、多数の有髓線維束が細胞集団を貫いており“線条”の外観を与える。髄鞘染色標本の appearance に言い及んだものである。

線条体

半球の髄鞘層(白質層)中、繊維条 strand によりいくつかに分け、(4-9, 4-10 図)。

前障 島の下(最外側部)。thin sheet 薄い板の灰白質

最外包 capsula extrema により皮質と隔てられ被殻には外包 capsula externa で、前障は島域の皮質由来の如くでだから発生上厳密に線条体には属さず。

固有の線条体(尾状核-レンズ核)は論ずべき特徴あり、系統発生的にも微細構造上も、尾状核と被殻は似ており、共に、しかし、淡蒼球とは異なる。(globus pallidus, palladium)

淡蒼球はレンズ核の内側の部分で pale color(尾状核、被殻とくばべ)でこの名あり。

外節(anterior lateral)

内節(posterior medial) primitive neural tube

尾状核や被殻に比し系統発生的に古く(間脳内に生じる)原始神経管の基板から発生する。

尾状核と被殻は、これに反して(他方)、系統発生上、遅れて、終脳(telencephalon)から発生し、大脳皮質の発達に相応して大きくなる。下等な動物では caudatus と Putamen は内包によってハッキリと分離されていない。

ヒトでは内包が発達し、皮質遠心性(e. g. 錐体路)と皮質求心性繊維に富む。caudatus と Putamen 間に橋渡しの条(strands)淡蒼球はいわゆる paleostriatum, 尾状核と被殻は neostriatum (単に striatum) (扁桃体は archistriatum)

細胞構造をみても

淡蒼球は大型の主として紡錘型細胞がむしろまばらにあり、striatum (尾状核と被殻)は、密に小型多性細胞がみられ、その内に大型の多極性細胞あり、しかしくわしくしらべてみたところ、cytology is far more complex.

淡蒼球は、尾方に黒質の網様部 pars reticulata の前部と連結している(下述)。

この2つは neuropil の微細構成が非常によく似ている。おそらく両者とも striatum からたくさんの繊維をうけているという事実に関連がある。(kemp, 1970; Fox and Rafols, 1976)淡蒼球(pallidum)は、丁度黒質や赤核と同じように、組織化学的に同定されうる。大量の鉄を含んでいる。血管床も(線条体の如く密でなく)異なる。この構造上の striatum と pallidum との差はこれらの核の疾患の時に見れる症候の差で、とりわけ、示される機能的相違に対応する。

★Neostriatum: 終脳胞の腹外側に出現する神経節丘 (Ganglionhuegel) から同一細胞群として発生。Caudate, Putamen; Paleostriatum: Globus pallidus; Archistriatum: Amygdala;

Mynert, Diagonal band of Broca

嗅球

嗅上皮からの繊維は1対の嗅球に終わる。嗅球に終わる。嗅球は脳の一部でもともと終脳から evaginate (外転、翻転、turn inside out) した部分である。篩骨篩板上の頭蓋骨面に位置する嗅球から、嗅覚インパルスを中枢に伝える繊維結合が始まる。これらの結合は完全にはまだ判っていない。以下に主たる点のみを記述する。主たる点のみを記述する。嗅球構造はすべての脊椎動物で似たもの。(Allison, 1953b をみよ)。大まかに云うと、嗅感覚細胞からの求心繊維は2次ニューロンである僧帽細胞 (mitral) と房飾細胞 (tufted) の樹状突起といわゆる糸状体 glomeruli 内で結合 interlock している。僧帽細胞はたくさんの可成り粗な2次樹状突起をもち、軸索を嗅索に送る。房飾細胞も多少これに似ており、同様に多くの樹状突起を有し、それらのあるものは糸球体に送る。且、少なくとも一部は中枢に投射 (axon) するようである。これには疑問 (論議) ある所だが、最近 Haberly と Price (1977) は HRP 法で房飾細胞の軸索が rostral terminal stations of the olfactory tract fibers に達することを確かめた。又、僧帽細胞も房飾細胞も正中を超えて前交連 cross して軸索を送ることはないようだ。Golgi 標本を基礎に房飾細胞の軸索のあるものは嗅脳内に終わる intrinsic ものと主張する (Valverde, 1965 をみよ)。最後にいわゆる外叢状層 external plexiform layer より下 (深部) に顆粒細胞 granule cells があり、この細胞は樹状突起を外叢状層に送り、ここで僧帽細胞や房飾細胞の長い樹状突起と dendro-dendritic のシナプスを作る散在性のいわゆる periglomerular cells (PB 細胞) が糸状体の付近にみえる。

嗅受容細胞の軸索が糸状体中の樹状突起状に作るシナプスは asymmetric タイプで丸い小胞をもち、一般に興奮性を考えらる。

僧帽細胞 (M) と顆粒細胞間 (G) にみられ、dendrodendritic シナプスは相互いに presynaptic。

M→G (E) (asymmetric タイプ、球状小胞)

G→M (I) (symmetric 扁平小胞)

顆粒細胞の樹状突起には棘が密、顆粒細胞は古典的意味での軸索を欠くようだ (網膜上のアマクリン細胞と比較) そして、それ故、その action を樹状突起のみで他の細胞に及ぼす。

顆粒細胞は、嗅球に繊維 (後出) を送る中枢の構造物から elicit され嗅球の activity 活動の抑制に必須の如し、CNS のある一般原則の公式化 formulation を促進 局所回路とその構成ノルアドレナリン終末は顆粒層に存在する如し、以上 from Alf,...

以下2頁 (X-5, X-6) 嗅球の回路 (森憲作) - 脳の統御機能3 “感覚と知覚” より

嗅球の層状構造

図 1 は(嗅球)ちょうど地球が核を中心とする幾層かの層状構造によって構成されているのと同様に、嗅球は顆粒は顆粒細胞層を中心にして 5 して層がほぼ楕円体系にとりかこんで構成されている。その最外層は嗅神経繊維層(olfactory nerve layer; ONL)で、嗅上皮中の嗅細胞から投射されてきた軸索(嗅神経)からなる層である。嗅神経はさらに、すぐ下層の糸球層(glomerular layer; GL)にある糸球とよばれる神経叢の中に侵入して、ここで終末を形成する。この糸球には、嗅球の出力細胞である僧帽細胞 tufted cell の主樹状突起の先端部が細かく分枝して分布しており、嗅神経からシナプスを受ける。糸球の周りには多数の小型の細胞(periglomerular cell; PG 細胞)が存在する。この細胞は樹状突起を糸球内に送っており、またその軸索は糸球層付近に局限して分布する。糸球層から約 500 μm 深部に僧帽細胞層(mitral cell layer; MCL)があり、ここに僧帽細胞の細胞体がほぼ 1 列にならんでいる。僧帽細胞は通常 1 本の主樹状突起と数本の副樹状突起をもっており、主樹状突起は糸球層まで分枝することはなく伸びて、糸球の中で細かく分枝するが：副樹状突起は糸球層と僧帽細胞層とはさまれた外叢状層(external plexiform layer; EPL)に局限して存在する。僧帽細胞層より深部に顆粒細胞層(granule cell layer; GCL)がある。ここには多数の小さな細胞(顆粒細胞)が密につまって、多くの集落を形成している。顆粒細胞は無軸索細胞であり、peripheral process とよばれる樹状突起を外叢状層に、そして deep dendrite とよばれる樹状突起を顆粒細胞層深部に向かって出している。嗅球には上記のニューロンの他に、少数ながら幾種類かの短軸索細胞がまばらに存在する。

嗅神経入力と糸球層の構造

Allison らによると、ウサギの一侧の嗅球に投射する嗅神経の数は約 5 千万本と推定されている。これに対して、嗅球には約 1,900 個の糸球が存在する。嗅神経は嗅球に入るまでほとんど分枝しないことから、1つの糸球は約 2 万 5 千本の嗅神経入力をうけることになる。また、嗅球には約 4 万 5 千個の僧帽細胞と 13 万個の tufted cell があり、それぞれ 1 本の主樹状突起を糸球に送っている。したがって、1つの糸球には約 2 4 個の僧帽細胞と約 68 個の tufted cell が関与していることになる。さらに、糸球の周りには数百の PG 細胞が存在し、樹状突起を糸球内にだしている。

この嗅覚系の最初のシナプス中継部位である糸球内の神経叢の解析は Pinching と Powell や White らによって電子顕微鏡学的になされてきている。彼らの研究によると、嗅神経は糸球内で僧帽細胞、tufted cell および PG 細胞の樹状突起上にシナプスを形成する。さらに、糸球の中には嗅球中のニューロンどうしの樹状突起間シナプスも多数存在する。

たとえば、僧帽細胞樹状突起から PG 細胞の樹状突起に向かって、球形のシナプス小胞と非対称形のシナプス膜肥厚をもった(おそらく抑制性だと思われる)シナプスが、また PG 細胞の樹状突起から僧帽細胞樹状突起に向かっては、扁平型のシナプス小胞と対称形のシナプス膜肥厚をもった(おそらく抑止性だと思われる)シナプスが存在することが報告されている。さらに、これらのシナプスは相反型シナプスもしくは直列型シナプスの形で見い出

されてきており、糸球内部での複雑なシナプス相互作用が推測される。この糸球層でのシナプス相互作用、特にPG細胞の働きを電気生理学的に解析しようとする試みは、GetchellとShepherdらによってなされてきたが、まだ十分とはいえ、今後の進展が期待される。

嗅球の結合

一次嗅覚繊維→嗅球…他の脳の部分へ嗅覚インパルスを送る経路の出発点。(嗅球への主たる求心繊維で感覚細胞の中枢性突起) 他の求心路については後述する。

嗅球から僧帽細胞と房飾細胞の軸索が出。嗅索 olfactory tract を作る(10-3, 10-4 図)。後方に扁平に延び、外側及び内側嗅条としてやや(比較的)分離されてある。両嗅条が分かれる所に3角領が嗅三角 olfactory trigone, trigonum olfactorium で、この嗅条からの繊維はいくつかの核に行く繊維を構成する。多くの方法(Marchi, 鍍銀法、Nauta, FH, EM, HRP)で多くの動物で調べられた。動物差に程度の差あり。オポスム、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ、ツパイ、サル。

ARG法でもラット、ウサギ、ツパイ、サルで行われた。

小さな相違を除き一般に、哺乳類での嗅球からの繊維の終止部位は以下の如し、

- 前嗅核 anterior olfactory nucleus(嗅索に散在する細胞 Niimi)
- 嗅結節 olfactory tubercle
- 扁桃核の一部の垂核 amygdaloid nucleus
- 梨状葉皮質 piriform lobe
- 中隔核
- 視床下部

以下にこれらの終止について記する(10-3 図)。

前嗅核 anterior olfactory nucleus

嗅索の base(底部)にあり、嗅球より繊維をうける。対側のパートナー(前嗅索)に投射。他に遠心繊維が嗅球へ、及び、嗅三角、前梨状皮質、視床下部へ少し(Brodwell, 1975b)。前嗅索は嗅球から求心繊維をうける部位に、一般的に云って、投射するように思われる。そして、これは嗅球からの直接の経路を補足する意味の、一定の領域への嗅覚インパルスに対する間接ルートの中継核である如し。生理総説として Daval と Levetau (1974)をみよ。

嗅結節 olfactory tubercle

明からに(恐らく)前有孔室(ヒトの形態で)に相当し、嗅三角のすぐ後部に位置する。嗅結節は嗅球と前嗅核から繊維をうける。これは microsmatic 動物において可成り大きく。anosmatic のクジラでさえ可成り大きい。サルでは、嗅核求心繊維は少く。しかし、側頭葉から可成り繊維をうける(20, 21, 35 野)。霊長類では、嗅結節は嗅いと関係が薄く。‘二次的’嗅核領野とはほとんど考えられない如し。

扁桃核amygdaloid nucleus

への嗅球からの繊維は、皮質核と内側核に限局される。うち、ARG 法により、皮質核が主であることを示した。中心核へもあるらしい。嗅覚繊維が、視床下部とくにその VM 核 (ventromedial 核) に投射する扁桃核に主として終わることは機能学的観点から興味深い (11 章をみよ)。かくして嗅覚受容器と視床下部の“食餌(摂食)中枢、feeding center”との間に比較的直接的なシナプスの少ない oligosynaptic ルートがあるようである。しかしながら、嗅球から直接の視床下部 hypothalamus への投射もある。とくに、その前方域と外側域 (Powell, Cowan, Raisman, 1963, 他) 嗅覚刺激、生殖および他の種々の行動パターンへの影響。

梨状葉皮質piriform lobe

へも rather consistent に投射あり、paleocortex に属する。種間の差もあり。梨状葉の細胞構築上の核分類は一致しない。しかし通常的には、吻側から尾側へ3つの主たる領野に分かれる (Valverde, 1965)。

prepiriform area 梨状前野

piriform (periamygdalid 扁桃周野) uncus の上前面を占める。

entorhinal (Brodmann's 28) ヒトで最大。…海馬旁回の広い前方部を占める。

以前は梨状前野、梨上野(周扁桃野)より後方域には感覚繊維は行かぬと思われていたが、内嗅野 (Brodmann's 28) にも終わる。ことが近年の方法で判った。内嗅野は海馬の主たる求心入力 of the 起始部である。

嗅球から海馬固有部への繊維は確証無し。

第一次嗅覚皮質はどう考えるべきか(他の感覚系に対応して)? 多くの研究は、嗅球と前嗅覚から直接の繊維がところと限る。故に(こう考えると)prepiriform area と periamygdaloid area と内嗅野の可成りの外側部。

この一次嗅覚皮質はある種の哺乳類(ウサギなど)では比較的大きいが、ヒトでは 10-4 図に示されているように海馬旁回の前端と鉤に接する小域を占めるにすぎぬ。視覚、聴覚、味覚、体性知覚の第一次知覚領野とは対照的にこの一次嗅覚野は allocortex (12 章参照) 内にある。この皮質は、他の一次知覚野に特徴的な典型的な顆粒状の外観を欠いている。又、他の面でも異なっている。すなわち、視床内の中継核の後、脳の内部(深部)からこの皮質に達するのではなく。表面から達する。(cp) 最近の Takagi group の仕事→新皮質—眼窩(面)前頭皮質にある。

惟うに、ヒトの一次嗅覚領は、第一に、嗅覚刺激の意識的な認知に関与するらしい。他の終止域は、おそらく嗅覚刺激反応で引き起こされた反射活動と行動反応に主に関与している。しかしながら、一次嗅覚皮質と扁桃核からの二次結合も考慮されねばならぬ(後をみよ)。嗅球へは体側嗅球からも繊維が入る。HRP 法で prepiriform cortex “horizontal nucleus of the diagonal band” nucleus of the olfactory tract and the olfactory tubercle.

lateral hypothalamus cortical amygdaloid nucleus からの bulbus への afferents を証明。この centrifugal fibers は糸球体まで行く。顆粒細胞と asymmetrical シナプスをつくる。抑制的(Kerr と Hagbarth, 1955)。交連繊維前交連を通る。嗅球間、しかし、少なくとも、これらの大部分の繊維は前嗅核 anterior olfactory nucleus からの対側の嗅球へ。前交連は他の繊維も含む(後出)。[d. h. 左右の嗅球(古皮質)を結ぶ。高等動物では新皮質の一部も加わる。扁桃体を結ぶものも少数あり。](by Niimi)
続く fort,

鋤鼻器官 [vomeronasal organ]

鋤鼻器官は Jacobson の器官ともよばれ、鋤鼻嗅覚系の感覚器つまりフェロモンのセンサーである。両生類以上の動物にみられ、爬虫類でよく発達し、多くの哺乳類に認められる。長い間、ヒト、ある種のサルおよび鳥類では退化して存在しないとされていた。しかし最近、ヒトでも鋤鼻器官の存在が確認され、今後は機能面からの研究結果が期待されている。

鋤鼻器官は鼻中隔腹側基部に沿って前後に細長く左右対称に対をなして横たわる器官で、その前端は、鼻腔に直接あるいは切歯管(鼻腔と口腔を結ぶ管)に開口するなど種によって異なる。後端は後背方に伸びて鼻中隔基部の粘膜に盲嚢として終わる。感覚細胞は自ら軸索を有し、鋤鼻ニューロンともよばれる。この軸索は鼻中隔内を後方に向かい、副嗅球内に終止する。鋤鼻器官の構造は動物種によりさまざまであるが、ふつう、内腹側に横たわる感覚上皮と外背側の非感覚上皮により、鋤鼻腔を形成する。

フェロモンは前端開口部からこの鋤鼻腔に侵入する。非感覚上皮の外側には血管が上皮に沿って存在する。げっ歯類では、異性に接近するなどして興奮すると、血管系が脈動することにより鋤鼻器官内の血管も拡張・収縮をくりかえし、その結果、鋤鼻腔が陰圧になる。このいわゆる「鋤鼻ポンプ」が働いて、鼻腔内のフェロモンが鋤鼻腔に取り込まれやすくなるといわれている。また、一般にこの血管の外背側には鋤鼻腺が密に分布する。分泌液は鋤鼻腔に運ばれ、粘液として鋤鼻上皮表面を覆う。この粘液の機能は明確にされていないが、フェロモンの受容作用を助けていると推測される。感覚上皮は、鋤鼻腔表面に微絨毛を有する感覚細胞および支持細胞、そして上皮の深部に存在する基底細胞から構成される。フェロモンは感覚細胞の微絨毛上あるいは突起の腔表面に存在するレセプターに結合すると考えられるが、いまだ確認されていない。鋤鼻感覚上皮は、動物が成熟したのちも新しい感覚細胞を基底細胞より再生産する。しかし、嗅上皮と異なり、げっ歯類の鋤鼻感覚上皮では基底細胞(幹細胞)がいまだに同定されていない。嗅上皮に比べて、まだまだ未知の器官である。

[pp. 2059-2106 市川真澄, 1998]

★鋤鼻器、vomeronasal organ, Jacobson 器、解、 v. n. organ---accessory olf. bulb---med. amyg. nucl. ---preoptic area. (市川真澄)。鼻中隔の外側面の下部の粘膜内を前後方向に走る細い管状の憩室で、ヒト 6w 胎芽で、一次鼻中隔の表面を前後に走る一本の溝として出現する。later, 後端は盲端におわり、前端は切歯管のすぐ後上方に開く管状の憩室となる。

大脳皮質 cerebral cortex

●大脳皮質は系統発生的に”古い”部分として古皮質と原皮質とがあり、両棲類ではこれらの皮質部分のみが存在し、嗅覚系の機能に関連している。爬虫類にではじめて新皮質が現れてくるが、哺乳類ではとくに発達している。表層に平行に走る繊維束：I 層内に切線繊維層、II-III 層間に Kaes-Bechterew 線条、IV, V 層内に内外の Baillarger 線条。これらが髓放線 (Radii medullares, III-V 層) と交わる。

脊椎動物、とくに哺乳類の大脳半球の全表面をおおっている灰白質 (神経細胞の密集部) の層をいい、ヒトでは厚さ 1.5~4mm、表面積 2200c m²におよび、部位的に前頭葉、頭頂葉、後頭葉、側頭葉などに区別される。大脳皮質は、中枢神経系のなかでも最も高度な役割をもつところとされているが、その構造—機能についての知識は必ずしも豊富ではない。大脳皮質には、下等な脊椎動物からすでに存在している部分と、高等になって初めて出現する部分とがあり、前者を系統発生的に古い皮質、後者を新しい皮質 (新皮質) という。また個体発生的にみた場合、発生初期にできる部分と、発生が進んでからできる部分とがあり、前者と後者とは古い皮質と新しい皮質とにほぼ対応する。

系統発生的にみると、両生類では嗅覚系の機能に関連した古い皮質のみであり、爬虫類で初めて新皮質が現れ、この新皮質の発生は霊長類とくにヒトで最高のレベルに達する。大脳皮質の表面は多くの溝 (脳溝) により脳回に分けられている。ヒトでは胎生の初期では大脳半球には脳溝はなく表面は滑らかである。胎生の 3~5 カ月にかけて中心溝、外側溝、鳥距溝、頭頂後頭溝などの脳溝が現れるが、大脳の発育は出生後も長期間継続し、およそ 7 歳で大人の脳と外見上同じになるといわれている。

[構造]

大脳皮質の構造は系統発生的に古い部分と新しい部分で差異がみられ、また新皮質領域の間でも部位的差があるが、すべての哺乳類でみられる新皮質の構造の一般原則は下記に示すように似ている。すなわち、皮質は表層の第 I 層から第 VI 層までの 6 層に区分される。

第 I 層 (分子層または表在層) 脳軟膜のすぐ下にあるこの層は、繊維成分は多いが細胞の数は少なく、神経膠細胞のほかはカハール細胞と呼ばれる小型の水平細胞が散在しているのが特徴である。

第Ⅱ層（外顆粒層） 小型の円形、星形、三角形の細胞が密集している。

第Ⅲ層（外錐体細胞層） 幅の広い層で、中型のいわゆる錐体細胞が主体をなし、その深部には大型のものがある。皮質領域により錐体細胞の数やその大きさ、その配列のようす（散在性のものや放射状に並ぶもの）にかなり異変のある層である。錐体細胞は、他の層と同様に、その樹状突起の一部が細胞の先端から表面に向かっており（先端樹状突起）、他の一部は底および側面から数本の突起が出て、その付近に終わっている（基底樹状突起）。なお、これらの錐体細胞の多くは連合繊維や交連繊維の起始細胞である。

第Ⅳ層（内顆粒層） 外顆粒層同様、小型の細胞が密集している。その細胞の多くはその軸索が皮質内で終わる（非錐体細胞）。その突起の分布状態から垂直型、水平型、局部型などに分類される。この層も変異が大きく、運動野などでは発達が悪いが、その反面、感覚野とくに視覚野では非常に幅が広く、いくつかの亜層に分けられる。そして、この層は多数の求心繊維とくに視床核からの投射を受け、それらの終末分枝と考えられる水平方向に走る有髄繊維が密集して線条をなしている（外バイヤルジェ線条, external band of Baillarger）。

第Ⅴ層（神経細胞層または内錐体細胞層） 第Ⅲ層と似た構造を示し、比較的少数で大型の錐体細胞が存在し、ここでも深層ほど細胞は大きくなる。大型の錐体細胞は運動野などのこの層の深部にみられる（例、ベッツ細胞、Betz）。この層の細胞は上丘、下丘、赤核、橋、脊髄、網様体など皮質下の諸核に投射繊維を出す。また一部に皮質皮質間繊維の起始細胞もみられる。水平方向に走る有髄繊維は深部で数を増し、これは内バイヤルジェ線条 internal band of Baillarger と呼ばれる。

第Ⅵ層（多形細胞層） 皮質の最深層で、三角形、円形、紡錘形など大きささまざまな形の細胞が不規則に散在する。領域によって、この層は細胞の数や形の変異が大きい部分である。皮質視床投射の起始細胞が多数を占める。

以上は新皮質（等皮質または同種皮質）と呼ばれる大脳皮質の基本的構造であるが、そのほかに、発生のかなる時期にも定型的6層形成を示さない古い皮質（不等皮質または異種皮質）と呼ばれる領域がある。嗅脳（広義）と呼ばれる領域は後者に属する。

[皮質区分と機能局在]

大脳皮質は部位的構造に差異があり、20世紀初頭にキャンベル A. W. Campbell、ブロードマン K. Brodmann、フォークト C. & O. Vogt、エコノモ C. von Economo とコスキナス G. N. Koskinas らによって、ヒトや動物の皮質の構築学的研究がなされた。そのなかで、ニッスル標本を用いて細胞構造学的に皮質を47~52の区域に分類したブロードマンの脳地図が有名である。皮質全体、層ごとの細胞の大きさや形、分布とその数（密集度）、層の幅、垂直方向における細胞の分布状態や特別な形の細胞の存在など、これらの相違を基礎にして分類したものである。これらの境界の多くが必ずしも脳溝と一致していないことや、この形態上の区分が皮質の機能局在と密接な関係にあることは注目し得る。すなわち、4野は運動野、3、1、2野は体性感覚野、17、18、19野は視覚野、41、42野は聴覚野という具合である。また、同一機能領域内にも上肢域、下肢域、顔面域、特定周波数分

析域、特定視覚復現域、というふうに皮質内に局在が存在し、細分化されている。このほかに、高次の機能に関連すると考えられる皮質連合野が存在する。

一般に、連合野は前連合野（前頭前野）と後連合野（頭頂連合野、後頭連合野、側頭連合野）とに大別される。霊長類を用いた生理・心理学的実験研究により、機能的には前頭前野（前頭連合野）は遅延反応や弁別学習、行動のプログラミング、短期記憶など時間的な情報処理に関与するのに対して、頭頂連合野は、主として5野が体性感覚性の身体各部の定位に、7野が視覚性空間の定位にというように空間的要素の情報処理に密接に関係している。また、後頭前野（後頭連合野）と側頭連合野の後および下部（20、21、37野）は、視覚性認知に、さらに後者の上部および前部はそれぞれ聴覚性および嗅覚性の認知機能に関連している。このように連合野内にもはっきりした機能局在が存在する。

ヒトになると、大脳皮質の発達が進み、言語領域といわれる分野もこの連合野内に存在する（前頭前野内に運動性の言語領域－44野、頭頂連合野内に感覚性言語領域－39、40野など）。左右の大脳半球間にも明らかな機能分化が認められている。ヒトの同側性の大脳皮質間の結合としては、昔から、離れた皮質間を結ぶものとして、上縦束、前頭後頭束、鉤状束、帯状束、下縦束などが知られており、このほか、隣接した脳回を結ぶ弓状繊維と呼ばれる短い繊維がある。さらに、大脳皮質と視床核との間には、部位局在的な相互連絡がある。また近年、大脳皮質内の〈柱状構造〉の存在とその機能についての研究が進んでおり、皮質表面から垂直方向にむかう直径400～600 μ mほどの柱状範囲内にある神経細胞が一定の機能単位をもって活動していることを示す証拠も得られ、現在、そのベールがはがされつつある。

皮質分野 Area corticalis, corticalis areas, Feldergliederung des Cortex

大脳皮質が領域的に分類されることを最初に認めた功績は Meynert (1867) に帰せられてよい。彼は細胞構築学的にヒトの皮質を六つに区分し、それに機能的意味をもたらせた。また、この組織学的研究の分野での重要な貢献は Betz (1834－1894) によってなされた。

大脳皮質の構造は一様ではなく部位 (lobes, territories, regions, subregions, areas というような) ごとに種々の特徴を有し、その構成成分である神経細胞、神経線維、神経膠および血管の形、大きさ、分布密度とか配列などを基礎として研究され、それぞれ、細胞構築学、髄鞘膠細胞構築学、血管構築学とよばれる。20世紀の初頭に Campbell, Elliot smith, Brodmann, C. and O. Vogt., Rose, von Economo and Koskinas らは、ヒトや動物の大脳皮質の構築学の分野で活躍したが、細胞構築学と髄鞘構築学が主役となっている。ここで一言しておきたいことは、これらの研究者たちは局在論的な見解をもって皮質における機能の複雑な局在を個々の構築学上の領域 (zones) に関係せしめようと試みたことは特徴的である。

英国の解剖学者 Campbell は、ブタ・ネコ・イヌ・チンパンジー・ヒトの材料を用いて細胞構築学及び髄鞘構築学的に研究したが、ヒトの大脳皮質を20の領野に分けた。この仕事は、Elliot Smith の肉眼的切片の研究にもうけつがれ、ヒトで50の領野に分けられた。

さらに Brodmann は、ヒト・サル・齧歯類を含む多くの動物を用いて大脳皮質の細胞構築学的研究を行い、ヒトの皮質についていえば、それを 52 の分野 (areas, Felder) を含む 11 の regions に区分し、各皮質野に番号を付して詳細な脳図譜をつくった (1909)。現在、この Brodmann の番号が皮質部位の表示に最もよく用いられており実用的価値が高い。同じ頃、Vogt 夫婦はヒトの大脳皮質分野を髄鞘構築学的に 200 の領域に区分した。

von Economo と Koskinas はその後、Vogt・Brodmann の分類原則に基づいて出発して細胞構築学的研究を進め、Brodmann 所見を確かめ、かつ不足を補って皮質を七つの葉に大別した。すなわち、(F) frontal、(P) parietal、(I) insular、(O) occipital、(T) temporal、(L) limbic、(H) hippocampal である。54 の皮質分野に細区分したが、その各領野の名称表示には二、三の文字をコンビネーションして用いている。すなわち、第 1 番目のラテン印刷大文字は葉 (lobe) を示し、第 2 番目のラテン書体大文字はその葉内での領域 (area) の順番を示し、第 3 番目のアラビア数字またはラテン小文字は特別な亜域 (subarea) の主な性質を示すように工夫されている。

その後、今世紀の 30~40 年代に入り、Foerster, Bailey, von Bonin らにより研究が進められ、皮質分野の区分けの再検討がなされた。しかし、初期の研究者の結果をしのぐ業績と一般に評価され採用されるものは産まれておらず、今でも Brodmann の番号表示による大脳皮質の区域が脳研究の場合、一般的な基準とされている。

〔皮質〕 感覚中枢〔野〕

体性感覚、聴覚、嗅覚、味覚、視覚などの感覚器からの入力 (刺激) が、いくつかのニューロンを介して大脳皮質に伝えられる。これら大脳皮質の機能領野は感覚の種類により異なり、一般的に局在性が認められる。感覚系により違いはあるが、感覚の認知はこれらのニューロンがシナプスを形成する各々の部位 (脊髄、延髄、橋・中脳、間脳のレベル) である程度行われるが、終脳レベルに最終的に到達したとき一定の感覚系の知覚がその個体において最高度に分析されるという意味を含めて、その部分を〔皮質〕感覚中枢〔野〕とよぶ。ヒトの大脳皮質におけるこれらの領野は、主として体性感覚野は中心後回 (分野 3、1、2)、聴覚野は横側頭回 (分野 41)、視覚野は鳥距溝周囲の皮質 (分野 17) にある。なお、味覚野および嗅覚野は、それぞれ前頭頭頂弁蓋部 (分野 43) と海馬傍回付近にあるといわれている。

〔皮質〕 運動中枢〔野〕 motor centers motorische Zentren

おもに中心前回および中心傍小葉には運動野がある。これは錐体路のおもな起始部をなし、体局在性がみとめられる。つまり、下肢の運動中枢は中心傍小葉と中心前回の上約 1/4 に、体幹部は下肢の中枢の腹側に、上肢は中心前回のほぼ中央部に、そして顔面・舌などは中心前回の下部に、それぞれ局在する。運動野の組織学的特徴として、第 4 層は不明瞭であるが第 3 層と第 5 層はよく発達しており、とくに第 5 層には巨大な錐体細胞

(Betz 細胞) がみられる。運動野のすぐ前方には運動前野があり、これは運動の統合を行う部位とされている。運動前野のすぐ前で、中前頭回の後部には、前頭眼野があり眼球の随意運動をつかさどっている。前頭葉において、運動野および運動前野を除いた部分は前頭前野（前頭連合野）とよばれる。

〔皮質〕言語中枢 speech center Sprachzentren

言語は人類に特有の活動である。その意味で、言語中枢は、高等な霊長類、とくにヒトの段階ではじめて発達した最高皮質中枢部位ともいえる。したがって、大部分が人間の限局性脳病変が言語におよぼす影響の観察から推論されてきた。

言語中枢は大別して、運動性言語中枢 (Broca, 1861) と感覚性言語中枢 (Wernicke) に分けられる。前者は下前頭回後部 (Brodmann, 44, 45 野) で、この皮質部位の傷害により運動性失語症が発現する部位で前連合野内にあり、後者は、ほぼ、角回 (Brodmann, 39 野) と縁上回 (Brodmann, 40 野) を含む下頭頂小葉に相当する。この皮質部位の傷害により感覚性失語症が発現する。なお、後頭連合野と下側頭回を含む角回を中心とした領野は視覚性言語中枢、上側頭回後部を含む縁上回を中心とした領野は、聴覚性言語中枢とよばれ、いずれも後連合野内の中心部に位置を占めている。

皮質錐体外路

系統発生的には錐体外路系は錐体路系よりも古く、鳥類以下の下等動物の運動はすべて錐体外路性のもので、運動作用の基礎はこの系によってつくられるとあってよい。しかし、錐体外路系の研究の歴史は今世紀初頭以来で、錐体路系にくらべると比較的新しい。

錐体外路は骨格筋の緊張および運動を反射的、不随意的に支配する神経路の総称であるが、字義通りに解釈して意識的 (随意的) 運動をつかさどる錐体路以外のすべての運動系統を包含する多彩な系である。

皮質錐体外路の起始ニューロンは前頭葉、側頭葉、頭頂葉、側頭葉など広く、ほとんど皮質全体にわたり、その深層 (5~6 層) に存在する。それらは三角形、多角形、時に紡錘形の錐体細胞でそれらの軸索は皮質下の種々の諸核、すなわち、大脳基底核、視床核、中脳視蓋 (上丘と下丘)、赤核、橋核、脳幹網様体、三叉神経核、下オリーブ核、後索核などに終止している。

これらの皮質錐体外路のうち、皮質橋核路、皮質視蓋路、皮質視床路の起始ニューロンは大脳半球全域の皮質第 5 層 (ただし、皮質視床路の起始ニューロンは第 5、6 層に存在し、むしろ 6 層に多い) に分布し、起始域と終止域との間に局在的な関係がある。一方、皮質赤核路、皮質下オリーブ核路の起始ニューロンは運動領 (4 野) と補足運動領 (6 領) の第 5 層に集中し、皮質三叉神経 (知覚) 核路、皮質後索核路は主として体性感覚領野 (3、1、2 野) の第 5 層にみられる。皮質網様体路、皮質大脳核路の起始領野は、体性感覚運動野を含め広い範囲の皮質第 5 層にあると思われる。

[発生]

新皮質ニューロンの増殖 proliferation は、側脳室壁に並ぶ 脳室層 ventricular zone と 脳室下層 subventricular zone で生じる。皮質神経細胞発生の間、脳室層の大部分の細胞は、radially oriented, bipolar である。例外として、round, mitotic cells がある。そして、偽多層円柱上皮の外観を呈し、脳室表面で分裂し、脳室層の外 1/3 で DNA 合成が起こるといふ具合に、細胞質と核の radial disposition がばらついている。この運動は "interkinetic nuclear migration" と呼ばれ、一細胞周期は 11-13 時間である。他方、脳室下層の細胞は stratified で、interkinetic nuclear migration には参加しない。皮質形成の初期には polygonal cells の不連続な層から成るが、その後期になると、細胞がつまり密度が高くなり、脳室層よりも厚くなる。

サブプレート (subplate)

正確には大脳皮質副層 (cortical subplate) とよばれるべきものである。最初 Santiago Ramón y Cajal らによって発生期の神経管／大脳皮質組織に観察された Cajal Retzius 細胞とよばれる大脳皮質の最深層の神経細胞層をさす。通常、将来大脳皮質を形成する神経細胞は、発生期、脳室側での細胞分裂で生まれ、ラジアルグリア細胞に沿って次々と古い細胞をすべて越えて外の軟膜直下まで移動して、神経上皮層の周りに皮質層を外へ外へと成長させる。サブプレートの細胞は、この過程で最初に分裂を終了、移動した皮質層の深層 (第 7 層ともよばれる) に位置する最も古い神経細胞群である。これらの神経細胞は、すでに胎児期において皮質層の細胞の神経成熟に先だって分化発達を終了し、成熟した神経細胞の形態を示す。さらに、これらの細胞は、初期の皮質内神経回路を形成し、出生後は細胞死 (アポトーシス) により死んでいくとされている。

視床から皮質内への入力線維先端は皮質神経細胞の発達、成熟が完了するまでこのサブプレート層でその伸長を休止していること、この層の細胞を破壊すると皮質内の神経回路形成が乱れることなどにより、このサブプレートの細胞は、大脳皮質の回路発達に重要な機能を果たしているものと推測されている。

皮質視覚野の細胞と円柱構造

神経生理学の実験

Hubel と Wiesel は、麻酔したネコの V 1 野に金属針電極をさしこんで神経細胞の活動電位を記録できるようにしておき、ネコの眼の前においたスクリーンにいろいろなパターンの光刺激をプロジェクターで投影して見せた。視放線の線維の受容野はすでに述べたように同心拮抗型であるが、V 1 野の神経細胞の受容野は大きく変化していた。さらにそれら

の受容野にもいろいろな特徴があり、かれらはV1野の細胞を単純細胞、複雑細胞および超複雑細胞に分類した。

まず、単純細胞である。この種類の細胞の受容野は細長い短冊状で、その長軸の傾き（方位軸）にピッタリあったスリット状の光刺激にたいしてはよく応答する。ある単純細胞では、受容野の中心線ではスリット光がついたときにさかん活動電位を出し（ON応答）、中心線の両側では光が消えたときに活動電位を出さず（OFF応答）。細胞によってはちょうどこの逆に応答するものがある。

いずれにしても、ON応答領野とOFF応答領野はとなりあって並んで、サンドイッチ状になっている。スリット光が受容野の方位軸にたいして大きく傾くと、ON応答領野とOFF応答領野とが同時に刺激され、両者の効果は相殺されるから、応答はいちじるしく減少するか、あるいはまったくおこらない。単純細胞は皮質のIV層に近い層（III層とV層）に多く見つかるから、IV層に入力した視放線からの情報があまり修飾されていない段階と考えられる。もし図のように、網膜から外側膝状体に来た神経線維が、それらの受容野が直線状に並ぶように組みかえられ、シナプスを介して単純細胞に収束したとすると、その受容野は短冊状になると考えられる。これはいまのところ想像にとどまり、確たる証拠はない。

複雑細胞はどんなものだろうか。一定の方位軸のスリット光におうずることは単純細胞と同じであるが、受容野のどこにスリット光があたっても応答する。すなわち、単純細胞に見られたON応答領野とOFF応答領野の区別があいまいなのである。さらに特徴的なのは、スリット光が受容野の方位軸に直角方向に動くとき、ある方向では複雑細胞はさかんに活動するが、反対の方向の動きにはまったくおうじないことである。この現象を運動方向選択性があるという。

このような複雑細胞は、IV層から遠い層で比較的多く見られる。くわしくは説明しないが、複雑細胞の性質は単純細胞の出力が特定な配列で収束した結果と推測されているが、これも確証はえられていない。

最後の超複雑細胞を見てみよう。この型の細胞の性質は複雑細胞に似ているが、スリット光の長さを選び好みする。受容野の長さより短いばあい、応答がよわいのはどうぜんだが、スリット光が長すぎてもよわい。おそらく受容野をはみだした部分が刺激されると、受容野に抑制をかけると考えられる。

このようにV1野では、神経細胞の受容野は同心拮抗型→単純細胞型→複雑細胞型→超複雑細胞型へと階段を踏んで変化し、視覚情報の中から特徴を抽出していると考えられる。このHubelとWieselの考えかたを階層説とよぶ、現在までこれを裏づける神経解剖学や神経生理学の確証はえられていないし、反論もある。

視覚中枢の円柱構造

HubelとWieselのもう一つの大きな功績は、V1野神経細胞の受容野の方位軸選択性や左右の眼からの入力のしかたに一定の法則があり、これに対応した神経細胞の集団が円柱（カラム）構造をしていることを見つけたことである。

V1野の皮質の表面に垂直に電極①をさしこんでいくと、記録したすべての神経細胞の受容野の方位軸が同じだった。べつの場所でやってみると、先の方角軸の角度とはちがうが、遭遇するすべての細胞の方位軸は同じだった。そこでかれらは、皮質の表面に垂直な円柱状の構造の中に同じ方位軸をもつ細胞が並んでいると考え、この円柱を方位選択性円柱とよんだ。だから電極②を皮質表面に斜めにさしこんでいくと、つぎつぎにべつな方位選択性円柱を通過することになり、遭遇する神経細胞の方位軸は徐々に回転していく。

電極③を方位選択性円柱と垂直の方向にさしこんでいく。すると、ある神経細胞は左眼からの入力だけにおうじ、さらに電極をすすめると徐々に右眼からの入力にも多少おうずる細胞があらわれ、やがて両眼からひとしく入力を受ける細胞が見られるようになる。さらに電極をすすめると、こんどは右眼からの入力にだけおうずる細胞に遭遇する。このような左眼→両眼→右眼→両眼→左眼と順ぐりに入力が左右いれかわるわけで、これもまた円柱構造をしていて、眼球優位性円柱とよぶ。大なり小なり両眼から入力を受ける両眼反応細胞は全体の80%くらいであり、残りは左右どちらかの入力にしかおうじない。

円柱構造を見る

以上述べたように、HubelとWieselは眼球優位性と方位選択性の二種類の円柱構造の存在を知ったがどうにかしてこれらの円柱を目で見たいと考えるのはとうぜん、かれらはアイソトープ（放射線同位元素）を使った巧妙な工夫でこれを実現した。

水素のアイソトープであるトリチウムを入れたプロリン（アミノ酸の一種で水に溶けやすい）を左（右）眼の硝子体に大量に注射すると、神経節細胞がこれを取りかこむ。神経線維には能動輸送（軸策輸送ともいう）があって、神経線維をとおしていろいろな物質をはこぶから、アミノ酸は外側膝状体の所定の層に到達し、シナプスを越えて、左（右）眼からの入力におうずる眼球優位性円柱に入る。そのときV1野を切りだし、急速に凍結乾燥させてうすい切片標本をつくる。暗室の中でこの切片を写真乳剤の中に埋めこみ、板にはさんで光をさえぎりしばらく放置する。このあいだにアイソトープで標識されたプロリンから出る放射能は写真乳剤を感光させるから、ころあいを見て写真現像すれば、眼球優位性円柱が見えるという方法である。これをオートラジオグラフ法という。

ところが、見えたものは円柱状でなく、脳の表面から見ると、ちょうどヒトの指紋のように曲がりくねった縞模様で、また縞と縞の間隔も指紋とほぼひとしく約0.5ミリであった。縞模様であるので、もはや円柱という名前はふさわしくないが、いぜんとして円柱とよんでいる。ことわるまでもなく、縞と縞のあいだの現像されない部分には、反対側の眼からの円柱が縞模様で並んでいる。

方位選択性円柱を見る方法を説明するには、少々前置きがいる。神経細胞をふくめて、細胞が活動するにはエネルギーを必要とする。そのため細胞は外部からブドウ糖（グルコース）を取りこみ、グルコース-6リン酸を経た後、複雑な代謝経路を経て、ついには二酸化炭素と水になって細胞外へ放出される。この代謝はいろいろな酵素のはたらきによって進行することはいうまでもない。

グルコースのかわりに、すこし構造を変えた2-デオキシグルコース（2-DGと略記）

をあたえると、細胞はグルコースと区別ができず、2-DGは細胞内にとりこまれ、2-デオキシグルコース-6リン酸にまで代謝される。ところが動物にはこの物質を代謝する酵素がないので、ここで代謝は停止して、この物質は細胞内に残る。さかんに活動する細胞ほどたくさんのエネルギーがいるから、さかんにグルコースをとり入れるし、2-DGもどんどんとりこむ。アイソトープを入れた2-DGを投与し、オートラジオグラフ法を使えば、活動がさかんな細胞を見つけることができるという巧妙な方法であり、ソコロフ(Sokorof)によって考案された。

HubelとWieselはさっそくこの方法を視覚中枢の研究に応用して、みごとに方位選択性円柱を見るのに成功した。まず動物に、アイソトープを入れた2-DGを静脈注射しておき、縦縞でも横縞でもどちらでもかまわないが、一定の方向に並んだ縞のパターンをスクリーンにうつして、しばらくのあいだ動物に見せる。すると縞の方向に一致した受容野の方位軸をもつ神経細胞はさかんに活動して、多量の2-DGをとりこむことになる。あとは眼球優位性円柱を見たときと同じオートラジオグラフ法を使えば、方位選択性円柱を眼で見ることができる。見えたのは円柱ではなく、やはり眼球優位性円柱のばあいと同様な指紋に似た不規則な縞模様であったが、方位選択性円柱とよんでいる。

これで視覚中枢は二種類の円柱構造をもっていることを確認できたが、残念ながら、上記のアイソトープを使った二種類の実験は、動物の同じ個体で同時におこなうことが不可能なので、眼球優位性円柱と方位選択性円柱の位置関係はかわらない。

(村上元彦著より)

神経は集団（円柱構造）で働いている？

大脳皮質で、脳の表面に対して垂直な方向に神経が集まっている構造をコラム（またはカラム）といいます。一つのコラムの中にある神経細胞は、性質が似ています。

脳にコラム構造があることは、ロレンテ・デ・ノが1935年ごろに脳の標本を顕微鏡で見ている気づいていましたが、神経細胞の性質でもコラム構造があることは、1957年にアメリカの生理学者マウントキャッスルによって発見されました。

彼は、ネコを使って、大脳皮質の中の体性感覚野で、後肢をさわったときに反応する神経細胞の活動を調べていました。そして、脳の表面に対して垂直な方向に並んだ神経細胞は、皮膚や関節の同じ部分が刺激されたときに反応することに気づいたのです。神経細胞の活動を記録する電極を脳の表面に対し垂直に動かして調べると、反応が得られる皮膚の領域（感覚受容野）や刺激に対する反応までの時間（反応潜時）が、ほとんど同じだということが分かりました（機能的コラム説）。そこで、コラムは大脳皮質での機能的な単位と考えられるようになりました。

その後、1961年にデイビット・H・ヒューベルとトーステン・N・ウィーゼルがネコの視覚野に、1972年にはサルの視覚野にも、脳の表面に垂直な方向に性質の似た神経細胞が集まっていることを見つけました。

ネコやサルの大脳の視覚野の神経細胞は視野の中の特定の部分（受容野）で、ある傾き

をもった線分（スリット）が示されると反応します。どのくらいの傾きに対して反応するかは、脳の場所によって違ってきます。左にサルの大脳皮質視覚野のコラム**模式図**を示してあります。縦方向、すなわち脳の表面に対して垂直な方向では、同じ傾きに対して反応する神経細胞が、薄い棒状（20 ミクロン）の構造に含まれています。視覚野では脳表面に垂直な方向（深さの方向）には反応を示す傾きがほぼ同じ、言い換えると傾きに関して共通の性質をもった神経細胞が規則的に並んでいて、脳の表面にそって場所が変わると、違った傾きに反応する神経細胞が分布していることが明らかにされました。この、縦に並んだ細胞の構造、すなわち刺激の傾きに関して共通の性質をもった神経細胞が垂直に並んで集まっている構造を「傾きコラム」といいます。

また、サルでは、片方の眼に放射性同位元素（ ^3H ）で印をつけたアミノ酸を入れると、そのアミノ酸は網膜の神経節細胞に取り込まれ軸索内を脳へと運ばれていきます（軸索輸送）。脳の中のどこで放射線がでていたのかを調べると、注入した方の眼からのびた軸索が脳の中のどこにやってくるのかを知ることができます。結果は、大脳の第一次視覚野（後頭部）に幅が約 0.5 ミリのシマウマの模様のような帯が見られました。これは、脳の表面から見ると、片方の眼からの神経の情報を受け取るところと、受け取らないところが第一次視覚野では分かれて分布していることを示しているのです。この構造は、左右の眼からの情報が別々に投射しているという構造で「眼球優位コラム」と呼ばれています。

（205 ページの図に右、左と書かれている例のかたまり）。

そのほか、サルを使った実験では、傾きコラムや眼球優位コラムが見つかった第一次視覚野の神経細胞の中に含まれているチトクローム酸化酵素という特殊な酵素を抗体で染め出すと、上の2つとはまた違った模様（ブロブ、パフと呼ばれている直径 200 マイクロメートルの斑点状の模様）が見られました。この模様の中にある神経細胞は、三原色のそれぞれに対して違った応答を示すので、色覚視に関係していると考えられます。このように、ある一つの性質について見ると、脳の表面に垂直な方向に向かって似た性質の神経細胞が集まった構造をしており、また、それらがその性質の機能的な分析単位となっています。そのため、この構造は「コラム構造」と呼ばれるのです。

また、ある視覚受容野で見ると、傾きコラム、眼球優位コラム、ブロブは受容野ごとにまとまって存在し、ちょうど、受容野ごとのコラム構造があるように大脳視覚野の中で構造的な単位をかたちづくっています。ある特定の受容野ごとの傾きを検出する機能を持つ傾きコラム、左右からのそれぞれの入力を反映している眼球優位コラム、色覚視に関係していると考えられているブロブがひとまとまりとなって、視覚に関する機能的な単位となります。この単位構造の集まりを「超コラム (hypercolumn)」と呼んでいます。超コラムは、いくつかのコラムが集まってできた、一つの大きな機能単位と考えられます。

もう一度、図にもどりましょう。左の眼からの情報は、視交叉、外側膝状体を經由して、大脳皮質視覚野左眼の領域に送られます。右、左の文字は、視覚情報をそれぞれ右眼、左眼から受け取っている場所（眼球優位コラムの区分）。左右の眼からは交互に入ってきています。右端の数字記号は、大脳皮質の層区分。表面側（上）からⅠ層、Ⅱ層、Ⅲ層、…再深層（Ⅵ層）を示しています。傾きの違った小さな線は、その傾きコラム（短冊状の部分）

が反応を示して線分（スリット）の傾き。ここには、傾きがぐるっと回って一周したところまでを示してあります。ところどころにある円柱はプロブです。左と右の例、傾きのコラムが一周分、プロブをまとめて「超コラム」というのです。

近年、今まで例にあげてきたような感覚や運動に直接関係する領域だけではなく、受け取った感覚情報を処理し、運動の情報に変換している大脳連合野でも、同じような構造や性質が見つかっています。サルの前頭連合野では、大脳皮質から他の大脳皮質へ投射する神経線維が大脳皮質に対して垂直な狭い幅の柱構造の中に起こっていることを、ゴールドマンとナウタが報告しました。それ以後、解剖学的な研究報告が多数行われています。澤口・久保田らは、生理学的な実験結果から、サル前頭葉にあるコラムは約10個が集まって機能をもつ単位となっているのではないかという考えを示しました（1989年）。さらに、サルの前頭連合野では、ある特定の空間位置に対する情報の処理過程を皮質に対して垂直方向に（コラム内で）行っているらしいとする、コラムの機能的な働きについての可能性を示唆しています。藤田一郎らは、サルの側頭連合野において、図形のある特定の特徴に対して選択的に応答する神経細胞が柱状に存在し、コラム構造をもっているといっています（1992年）。

このようなコラム構造は、その存在が強く予想されていますが、コラム構造に対していまだに疑問を投げかけている人たちもいます。たとえば、傾きコラム説によれば、すべての傾きを再現しようとする「微妙に傾きの違ったコラムが無数必要」になってしまうけれど、実際の脳の容量は限られていてそのようなことは起こっていないので、この説と矛盾してしまうことなどがあります。しかしながら、解剖学的にコラム構造は大脳皮質のいろいろな部位で普遍的に見いだされており、生理学的にもその存在が示されているので「コラム構造は、解剖学的、機能的に大脳の基本単位なのではないか」と考えられます。

これまで行われてきた主な生理学的な研究方法は、単一あるいはごく少数の神経細胞の活動を解析するものだったので、たくさんの神経細胞が集まっているコラム内のごく一部の神経細胞の働きや活動しか直接研究することができず、そのために一つのコラムとしてのまとまった活動や、コラムとコラムの間での相互的な活動を同時に調べることができませんでした。近年、MRI、PETあるいは光学測定法など脳内の広い場所の活動を同時に観察できる方法が開発され、ようやくデータがとれるようになってきたので、これらの方法によって、コラム内のたくさんの神経細胞の活動の様子や、コラムとコラムとの間の相互的な活動をとらえることができるようになりつつあります。これらの技術開発にともなって、コラムの機能的な側面がさらに明らかにされていくでしょう。

ごく近年開発された光学測定法（Optical Recording Methods）によると、大脳を取り出し薄切りにした標本で、神経細胞は皮質表面に対して垂直方向に活動が伝わっていくのが見られ、神経細胞の活動がコラム構造に沿って起こっていることが示されています。また、動物の脳の表面から神経細胞の活動を観察すると、島状に神経細胞の活動が起こっているところが観察されました。これは薄切りの標本でみられたコラムに対応するものと考えられます。この島状の活動は、一つ一つが別々に活動するのではなく、島と島の間に関連をもっているようで、同時に活動したり、少し離れたところにある別の島を興奮させた

り、逆に抑制したりすることがわかったいます。

この光学測定法によって得られて結果は、先にあげた、ヒューベルとウィーゼルのモデルのような、一つのコラムが一つの特徴（ある決まった傾きなど）を担っているという説とは合わないのですが、神経細胞の活動がコラム構造の中に起こっており、その働き方がより細かく分かってきたということです。しかしながら、この方法は現在のところ、とりだした脳や麻酔をした動物の脳でしか行われておらず、コラム構造の機能的な働きの解明のためにも、活動中の動物の脳での記録など、今後の研究成果が待たれるところです。（小高）

脳の謎を解く②久保田編（1995）より

繊維連絡からみた脳と脊髄

一般的に大きく捉える

上行性知覚性

下行性運動性

その他のもの

神経興奮のメカニズム

ニューロン —興奮が伝わるしくみ—

神経は、運動の指令や感覚の情報を、身体のすみずみにまで運びます。神経には細い線維がたくさん集まっていて、その線維が情報を運びます。神経の線維の正体は、実は神経細胞が出す細長い突起なのです。核のある細胞体から、突起の先端までが一つの細胞ですが、その突起があまりに長いので、細胞の全体像を一目でみることはできません。そこで、細胞体とすべての突起を含む神経細胞の全体を、ニューロンとよぶのです。

ニューロンの細胞膜は、興奮します。細胞膜のどこかが興奮すると、その興奮を伝えていく性質を、ニューロンの細胞膜はもっています。その性質によって、ニューロンは興奮を遠くに伝えていくことができるのです。

ニューロンはたくさんの突起を出して、しかもその形はさまざまです。でもよくみると、ニューロンの突起には、二種類あることがわかります。一つは、軸索突起といって、遠くまで一本長く伸びていく突起で、興奮を遠くへと伝えていきます。もう一つは、樹状突起といって、細胞体の近くで、木の枝のように張りめぐらされていて、ほかの神経細胞からの興奮を受け取る役目をします。

では、ニューロンの細胞膜が興奮するとは、どういうことでしょうか。そしてニューロンは、次のニューロンにどうやって興奮を伝えるのでしょうか。

興奮というのは、細胞膜の電気の流れです。ニューロンも含めて細胞は、細胞の中にカ

リウムイオンを集め、またマイナスの電気を帯びています。細胞の外の液は、ナトリウムイオンを多く含んでいます。この細胞内外のイオンと電気の偏りが、興奮の基礎になっています。

細胞が興奮するというのは、細胞膜の上にあるナトリウムを通すチャネルが一瞬開いて、プラスの電気をもったナトリウムイオンが細胞内に流れこんで、プラスの電気を細胞内にもたらし現象です。興奮は、周辺の細胞膜を興奮させる性質をもっているため、神経線維の膜の上を進んでいくのです。

また、隣のニューロンに興奮を伝えるには、伝達物質が使われます。神経線維の先端が少し膨らんで、隣のニューロンにくっついている場所を、シナプスといいます。線維の先端に興奮が伝わると、膨らみの中に蓄えられた伝達物質が、放出されます。相手のニューロンの細胞膜には受容器があって、その伝達物質を受け取って細胞膜に興奮を起こします。

身体に効く毒や薬で、細胞膜の興奮や伝達物質の働きを、強くしたり抑えたりするものが、いくつもあります。たとえばフグの毒は、テトロドトキシンといい、ナトリウムのチャネルを開かなくする働きがあります。また鎮痛剤として用いられるブスコパンは、副交感神経の伝達物質のアセチルコリンが、内臓の平滑筋に働くのを抑えます。

神経細胞の基本的性質

1。悉無律 2。一方向伝送 3。多入力一出力 4。空間的加重 5。シナプス遷延 6。閾値 7。不応期 8。時間的加重

ニューロンの膜の興奮

●ニューロンの膜興奮、活動電位：細胞内外の電位差を測定し、原形質膜の膜電位を知ることができる。静止電位（神経非興奮時） $-50\sim-100\text{mV}$ （細胞内液の電位は外液に対しマイナスである）。静止膜は高い抵抗（膜抵抗）を示す。この為、膜に電流を与えると、膜電位は変化する。電流が膜に対し外向きの時は、細胞内電位はプラスに動き、静止電位の絶対値は減少する。これを＜脱分極＞という。脱分極がある閾値を越えると、膜は興奮状態に陥り、活動電位の発生を見る。電流が膜に対して内向きのときは、細胞内電位はマイナスに動く。これを＜過分極＞という。過分極によっては膜は興奮しないが、電流が強い時には、電流を切った後に活動電位の発生を見ることがある。これを陽極解放性興奮という。興奮時には、神経繊維の膜のイオンチャンネルが強く低下する。また、膜のイオン透過性は著しく増大する。Na, Ca. . in, K. . out, 活動電位は \uparrow （+方向の電位変動で \uparrow 後静止電位の方向へ）と後電位（後脱分極と後過分極）とから成る。 \uparrow 時電位、外液の電位を超えることが多い。この時、細胞内がプラスとなるので、これを＜膜電位逆転＞という。

a. 活動電位

神経線維の細胞内に電極を刺入し、他の一つの電極を細胞外液中に置いて、細胞内外の電位差を測定し、原形質膜の膜電位を知ることができる。神経線維が興奮していない時（静止時）には、細胞内液の電位は、外液に対しマイナスである（大きさは $-50\sim-100\text{mV}$ ）。これを静止電位という。静止膜は高い抵抗（膜抵抗）を示す（大きさは $1000\ \Omega\ \text{cm}^2$ の程度）。このため、膜に電流を与えると膜電位は変化する。電流が膜に対し外向きの時は、細胞内電位はプラスに動き、静止電位の絶対値は減少する。これを脱分極という。脱分極がある閾値を越えると、膜は興奮状態に陥り、活動電位の発生を見る（図 1-13A）。電流が膜に対し内向きの時は、細胞内電位はマイナスに動き、静止電位の絶対値は増加する。これを過分極という。過分極によっては膜は興奮しないが、電流が強い時には、電流を切った後に活動電位の発生を見ることがある（図 1-13B）。これを陽極解放性興奮という。

活動電位は、スパイクと後電位とから成る。スパイクはプラスの方向に向う大きな電位変動で、鋭いピークを作って再び静止電位の方向へ戻る。ピークでの電位は、外液の電位を超えることが多い。この時、細胞内がプラスとなるので、これを膜電位逆転という。電位は、このあと、すぐ静止電位に戻ることなく、尾をひくことが多い。これを後電位とよぶ。後電位が、静止電位より正の方向にある時は後脱分極、負の方向にある時は後過分極と呼ぶ。

活動電位が発生したのち、神経線維は、短期間、全く興奮性を失う。これを絶対不応期という。これに続いて、興奮性が次第に回復してくる時期がある。これを相対不応期という。相対不応期の間は、神経線維は、強い刺激にのみ反応し、出現する活動電位は不応期でない時のものより小さい（図 1-13D）。

興奮時には、神経線維の膜のインピーダンスが強く低下する（図 1-13F）。イカ巨大線維では、膜抵抗は $1/40$ に低下するが、並列に存在する膜容量は、ほとんど変化しない。このことから、興奮時には、膜イオン透過性は著しく増大することがわかる。実際、アイソトープによる測定で、 Na^+ 、 Ca^{2+} の細胞外より細胞内への流入、 K^+ の細胞内より細胞外への流出が観測されている。

b. ナトリウム説

以上に述べた変化のうち、電気的変化のほとんどすべては、1952年にHodgkinとHuxleyにより提唱されたナトリウム説によって説明される。刺激によって脱分極が起こると、gating mechanismと呼ばれる機構によって、膜の Na^+ イオンに対する透過性が増大し、これから、やや遅れて、膜の K^+ イオンに対する透過性が増大する。この、イオン特異性のある透過性の変化は、膜電位の変化をもたらす。膜が、 Na^+ にのみ透過性を持つときには、膜電位は、

$$E_{\text{Na}} = RT/F \times \ln [\text{Na}]_o / [\text{Na}]_i$$

という、いわゆるナトリウム電位となり、 K^+ にのみ透過性をもつときには、

$$E_{\text{K}} = RT/F \times \ln [\text{K}]_o / [\text{K}]_i$$

という、いわゆるカリウム電位となるはずである。一般に、細胞内液の K^+ 濃度は Na^+ 濃度より高く、細胞外液の Na^+ 濃度は K^+ 濃度より高いので、 E_{Na} は正、 E_k は負となる。活動電位の発生の際には、 Na^+ に対する透過性も K^+ に対する透過性も相ついで上昇するので、電位は、 E_{Na} と E_k の間の値をとって時間的に変化してゆくことになる。

g_{Na} および g_k は、膜電位と時間の関数であるが、比較的簡単な数式で表現できることは驚くべきである。数式は、次のようなモデルにもとずいて組立てられている。 g_k についていうと、膜の外面に電荷を持った粒子 (gating particleと呼ばれる) 4個を想定し、脱分極によってこれが膜の内面に向かって動き、4個とも内面に到着した時に、 K^+ を通す通路 (K^+ -チャネルと呼ばれる) が1つ開くと考える。 g_{Na} については、同様に4個の粒子を考えるが、その中で活性化に関するもの (m粒子と呼ばれる) が3個、不活性化に関するもの (h粒子と呼ばれる) が1個あって、m粒子が3個到着した時に、 Na^+ を通す通路 (Na^+ -チャネルと呼ばれる) が開くが、h粒子が到着すると、通路は再び閉せられると考える。これらの仮説は、HodgkinとHuxleyにより、1952年に提出されたものであり、現在でも有用な考え方の一つであるが、証明されているわけではない。ことにh粒子による不活性化機構については、実験的な反証もあげられている。それにもかかわらず、このモデルによって作成された g_{Na} と g_k の曲線は、実験的に得られた g_{Na} と g_k の曲線とよく合わせる事ができる。

膜の性質を記載する数値がわかると、これを利用して活動電位を計算できる。この、再構成された活動電位は、実験的に得られた活動電位と、時間経過および大きさがほとんど等しい。形のみでなく、前の節に述べた活動電位の多くの性質 (全か無の法則、閾値の存在、極興奮の法則、陽極解放性興奮、閾値付近の刺激による局所応答の出現、不応期の存在など) をすべて再現する (図 1-13 を参照)。また、考察を拓げると、神経線維の伝導速度も計算することができるし、外液中の Ca^{++} 濃度の変化による神経線維の性質の変化についても説明を与えることができる。それ故、ナトリウム説の採用した仮定やモデルが、興奮機構の本質を正しく把握したものであることを疑うことはできない (ナトリウム説をはじめ、興奮学説についての最近の綜説としては、松本 1981-1982 を参照)。

c. イオン特異性チャネル

ナトリウム説の等価回路は、興奮性膜が、一種のモザイク構造となっていて、 Na^+ のみを通す部分 (Na -チャネル) と、 K^+ のみを通す部分 (K -チャネル) が、独立に存在する、と考えれば、よく理解できる。この2つの機構に独立性があることは、この中の一つのみを選択的に停止させる毒物があることから確かめられる。 Na チャネルの活動を選択的に停止させる代表的な毒物にはフグ毒テトロドトキシン (TTX)、貝毒サキトキシン (STX、鞭毛藻類中で作られ貝類に蓄積される) などがある (Narahashi, 1974)。これらの毒物は低濃度で Na 電流を押えるが、 K 電流には影響を与えない (図 1-14-bA)。 K チャネルの活動を選択的に押さえるものとしては、テトラエチルアンモニウム (TEA)、4-アミノピリジン (4AP) などが知られている。TEAは、やや高濃度を必要とし、 Na チャネルにも影響を与

えるが、4APは、低濃度でよくK-チャンネルを押える。

脳の構造と機能（上）より大村編（1985）。

◎活動電位 action potential 【動作電位】

興奮性細胞（神経細胞および筋細胞）が、興奮にあたって生ずる一過性の電位変化。静止時には細胞内が $-60\sim-80\text{mV}$ の負電位であるが（静止電位）、興奮時には電位差が減少し（脱分極）、瞬間的に内側が正電位となる（オーバーシュート）。この変化は Na^+ チャンネルの開口によって Na^+ が急激に流入するために起こる。ついで K^+ チャンネルの開口で K^+ が流出するので、電位差は一度行き過ぎ気味（過分極）になってから、静止電位に戻る（図）。

イカの巨大神経突起（giant axon）を用いた活動電位測定は、イオンポンプ説提唱の実験的根拠となった。活動電位の全経過スパイク（spike）といい、その開始を興奮性細胞のfiring（ピストルの引き金を引く意味）という。活動の結果として流出したイオンは、細胞膜の Na^+ 、 K^+ -ATPアーゼによってもとにもどされる。活動電位を発生する細胞と電位誘起イオンは、各生物や細胞によって異なる。植物細胞（シャジクモ、カサノリ）では Cl^- 、原生動物（ゾウリムシ、テトラヒメナ）では Ca^{2+} 、骨格筋細胞（カニ、カリイカ、フジツボ）では Ca^{2+} 、心筋細胞（カエル、ヒツジ、ウシ）では Na^+ と Ca^{2+} 、平滑筋細胞（モルモット、ブタ）では Ca^{2+} である。

神経伝達物質の発見の歴史

神経伝達物質研究 90 年の流れ

1. 末梢神経系の伝達物質

神経伝達物質の研究が始まったのは、今世紀の初頭ということができる。1901年に高峰譲吉がアドレナリンを単離結晶化し、その結果、CambridgeのLangley研究室においてアドレナリンの作用と交感神経の刺激効果とが類似していることが明らかになった。この事実に基づいてCambridgeの学生であったT.R.Elliottが1904年「交感神経の作用はその終末から放出されるアドレナリンによって効果器に伝えられる」という化学伝達の考えを初めて提唱した。今世紀の前半は主として末梢神経系、とくに自律神経系を中心に研究が進められ、アセチルコリンとノルアドレナリンの2つが伝達物質として見出された。

2. アミノ酸神経伝達物質

今世紀後半になると、研究の興味は中枢神経系に向けられ、中枢ニューロンの多くがアセチルコリン、ノルアドレナリンなどに感受性をもたないことが分かり、中枢にはこれ以外の重要な伝達物質の存在することが推定された。このような状況の中で、1960年代にGABAが抑制性伝達物質であることが見出され、次いでグリシンも抑制性伝達物質として働くことが明らかにされた。このようにして中枢神経系の抑制性シナプス伝達は、主としてこの2つのアミノ酸神経伝達物質で説明されるようになった。

1960年代 GABA が抑制性伝達物質として確立したのに伴って、**構造的に近縁のグルタミン酸が興奮性伝達物質として提唱された**。しかし、グルタミン酸の方の証明は意外に難航し、多少の疑念を残したまま長い時間が経過したが、1980年代になって漸く多くの研究者によって、グルタミン酸が中枢神経系の主要な伝達物質であると信じられるようになった。これに伴ってグルタミン酸と近縁のアスパラギン酸もグルタミン酸と同じように興奮性伝達物質として働くことが推定され、グルタミン酸ほど確定的な証拠はないながらも、グルタミン酸とともに興奮性アミノ酸神経伝達物質として一括されている。

このようにして GABA、グリシン、グルタミン酸などアミノ酸が脳内のシナプス過程の主役として働くことは確実と一般に考えられている。

3. モノアミン

後にも述べるが 1950年代、。1960年代に精神神経薬理の分野でドーパミン、ノルアドレナリン、アドレナリンおよびセロトニンに関する研究が進展し、とくに疾患とモノアミンとの密接な関係が明らかになるに従い、ドーパミン、セロトニンも次第に伝達物質として考えられるようになった。勿論、厳密な電気生理学的検討も下等動物の神経系などを用いて行なわれた。一方、蛍光組織化学でそれぞれのモノアミンが中枢の単一ニューロン中に染め出せるようになったこともドーパミン、セロトニンを伝達物質と信じさせる有力な根拠となった。

4. ペプチド神経伝達物質

1960年代にはこれまで述べた物質を含めて、伝達物資の種類は全部で 10 種以下であろうと推定されていた。しかし 1970年代になってペプチドの 1 つであるサブスタンス P が神経伝達物質として働くことが次第に明らかになり、それに引き続いて多種多様のペプチドが伝達物質として提唱されたため、伝達物資の種類は急に増え、現在では 50 あるいはそれ以上と考えるのが一般的となっている。

5. ATPと一酸化窒素

ATP が伝達物質として働く可能性は 1954年 Holton らによりすでに述べられていた。1970年代になって平滑筋組織でアセチルコリン、ノルアドレナリンに依らないシナプス伝達の存在することが示され、そこで ATP が伝達物質として働くことが G. Burnstock により提唱された。ATP の伝達物質としての役割については、現在では中枢神経系および平滑筋組織で確証が得られている。一方、平滑筋組織とくに消化管ではタキキニン、エンケファリンなどのペプチドが伝達物質として働いていることは確実であり、また一酸化窒素 NO も抑制性伝達物質として働いていることを示す有力な証拠がある。最近になって NO が血管拡張性神経伝達物質として働くことが有力な証拠を以て示された。

(大塚正徳、神経精神薬理、Vol. 19, 1997, Feb, 増刊号)

●神経伝達物質 neurotransmitter

隣接するニューロン間のインパルスはシナプスを介して伝達される。シナプスには電氣的シナプス (electrical synapse) と化学的シナプス (chemical synapse) とがあり、化学的シナプスに含まれ、神経伝達に参与する物質が神経伝達物質である。神経伝達物質は通常終末小胞中に含まれ、それらが終末からシナプス間隙中に放出され、シナプス後膜に存在するレセプターに結合し、それが引き金となり細胞内セカンドメッセンジャーが活性化され、後シナプス神経要素に脱分極、過分極、活動電位の発生や細胞内での物質産生などが起こる。セカンドメッセンジャーとしてはイオンチャンネルの開口、アデニル酸シクラーゼの活性化、Gタンパク質、プロテインキナーゼの活性化によるタンパク質のリン酸化などがある。

神経伝達物質にはアセチルコリン、カテコールアミン (ドパミン、ノルアドレナリン、アドレナリン)、5HT (hydroxytryptamine ; セロトニン)、ヒスタミン、GABA、グリシン、グルタミン酸などがあり、それらのうちあるものは神経細胞体で合成されシナプスに運ばれ、あるものはシナプスで合成される。レセプターについてはアセチルコリンにはニコチン性とムスカリン性レセプター、ノルアドレナリン (アドレナリン) には α_1 、 α_2 -アドレナリン性レセプター、 β_1 、 β_2 -アドレナリン性レセプター、ドパミンには D_1 ~ D_4 レセプター、セロトニンには5HT₁、5HT₂レセプター、ヒスタミンにはヒスタミンレセプターGABAにはGABA-A、GABA-Bレセプター、グルタミン酸にはNMDA、カイニン酸、AMPA型レセプターなど特異的レセプターが存在し、それらを介するセカンドメッセンジャーの活性化にも相異がみられる。

以上が現在、神経伝達物質のカテゴリーに入る化学物質である。その他神経伝達物質の機能を調節・補完する物質に神経修飾物質 (neuromodulator) がある。なお、神経伝達 (修飾) 物質として働くものに神経ペプチドがあり、その多くは神経伝達物質とシナプス内に共存する。→神経ペプチド

●神経ペプチド neuropeptide

アミノ酸鎖 (ペプチド) からできており、小さいものでは数個のペプチド、大きいものでは数十個のペプチドからできている。神経ペプチドの産生には遺伝子の賦活、DNA 転写、RNA 翻訳などの過程が必要であり、この点、多くの神経伝達物質のように細胞内酵素により短時間に合成されるものとは異なる。神経ペプチドは、①下垂体前葉ホルモンの産生・放出を調節するもの (LHRH、ソマトスタチンなど)、②下垂体後葉ホルモン (バソプレシン、オキシトシン)、③脳-腸管ペプチド (ニューロテンシン、VIP など)、④内因性アヘン様物質 (オピオイドペプチド、エンケファリン、エンドルフィンなど)、⑤心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) などに分類される。

神経ペプチドは神経細胞体で産生され、軸索流により軸索末端に運ばれ、軸索末端からシナプス間隙や毛細血管中に放出され、神経修飾物質 (neuromodulator ; 神経伝達物質の機能を調節・補完する物質) やホルモンとして作用する。神経ペプチドの多くは、それらを含む前駆体タンパク質が最初に産生され、酵素によって切断されて産生される。その場

合、VIP (vasoactive intestinal peptide) と peptide histidine isoleucine (PHI)、LHRH と gonadotropin releasing hormone associated peptide (GAP) などのように同一前駆体タンパク質からできるものもある。神経ペプチドの多くはシナプス中にあり神経伝達物質と共存しており、共にシナプス間隙や毛細血管中に放出される。その場合、神経伝達物質は作用時間が短くミリ秒単位のものが多いが、神経ペプチドは秒、分単位と長い。神経ペプチドもシナプス間隙に放出されると、シナプス後膜に存在するレセプターに結合し作用すると考えられているが、神経ペプチドのレセプターについてはオピオイドペプチド (opioid peptide) でよく研究されており、 μ 、 δ 、 κ レセプターが知られている。

チャンネルとレセプター

伝導と電位依存性イオンチャンネル

興奮の伝導

HodgkinとHuxleyらの電気生理学的研究によって神経細胞の興奮とその伝導は細胞膜のイオン透過性の変化に基づくことが明らかにされ、細胞膜にあつて膜電位の変化に応じて特定のイオンを選択的に透過させるチャンネルの存在が示された。刺激を受けた神経細胞が興奮すると活動電位が発生する。活動電位の大きさは刺激の強さに依らず一定であり、刺激が強くなればその頻度が増す。活動電位は速やかに軸索中を伝えられていく。神経細胞の興奮、すなわち脱分極は電位依存性 Na^+ チャンネルを活性化し、 Na^+ が濃度勾配と電位勾配に従って細胞内に流入し、さらに正の電位にまで脱分極を押し進める。この正への電位変化は隣接する膜面との間に局所的回路を作り、その部分を脱分極に導く。この脱分極によってその部位の Na^+ チャンネルが活性化され膜興奮が起こりさらに Na^+ の流入が進む。この過程がつぎつぎに起こることによって興奮が軸索を伝わっていく。(図 3. 10)。また膜興奮が一方向のみに伝わるのは、一度活性化された Na^+ チャンネルがすぐ不活化され、不応期があるためその膜面がすぐには興奮しないことによる。興奮によって生じた膜の脱分極は、 Na^+ チャンネルに少し遅れて、やはり脱分極によって活性化される電位依存性 K^+ チャンネルによる K^+ の流出で解消され、負の膜電位が回復される。有髄神経の場合には、軸索の外側を取り巻く髄鞘が高い電気抵抗を持っているので、興奮によって生じた局所回路は髄鞘の間隙であるランヴィエ絞輪ごとに起こる。このため伝導はいちじるしく速くなる(跳躍伝導)。

電位依存性イオンチャンネル

Na^+ チャンネルは Na^+ 透過性を電位に依存して変化させる膜タンパク質であり、活動電位の発生に必須の役割を担っている。 Na^+ チャンネルは約 2000 アミノ酸からなる巨大膜タンパク質で、分子内に 4 回の繰り返し構造を有している。各繰り返し単位がアセチルコリン受容体チャンネルのサブユニットのようにほぼ同心円上に配位して中央にイオンチャンネルを形成していると想像されている(図 3. 11)。それぞれの繰り返し構造には五つの疎水

性領域 (S1, S2, S3, S5 および S6) と一つの正に荷電した領域 (S4) が存在し、これらの領域で膜を貫通しているものと推定されている。さらに、S5 と S6 の間の領域が膜中においてチャンネルの内壁を形成していることが示唆されている。Na⁺チャンネルが膜電位に依存して開閉することはその分子内に膜電位の変化を感受する部位すなわち電位センサーが存在することを意味するものと考えられている。実際、膜の電場の影響によって移動する電荷の集合が電流 (gating current) として測定されている。正に荷電した領域 S4 は種を越えて保存されており、3 塩基ごとに並んだアルギニンまたはリジンを含んでいることから、この領域が電位センサーとして働いているものと推測されている。

電位依存性イオンチャンネルの一つである Ca²⁺チャンネルは、膜電位の変化という電気信号で送られる神経情報を種々の細胞応答に変換するのに重要な役割を担っている。電位依存性 Na⁺チャンネルと K⁺チャンネルの働きで、神経終末まで達した神経細胞の興奮は電位依存性 Ca²⁺を開口し、Ca²⁺を流入させることによりシナプス小胞から神経伝達物質を放出させる。一方、骨格筋および心筋には興奮から筋収縮に導く過程を担っている Ca²⁺チャンネルが存在している。これらの筋の電位依存性 Ca²⁺チャンネルは電位依存性 Na⁺チャンネルと類似の構造的特徴を有しており、特に電位センサーと考えられる正に荷電した領域 S4 をはじめ四つの分子内繰り返し単位において高いアミノ酸配列の相同性を示す。さらに、骨格筋のジヒドロピリジン感受性 Ca²⁺チャンネル (L 型) は Ca²⁺チャンネルとしてだけではなく筋膜の興奮を筋小胞体膜に伝え Ca²⁺の放出を引き起す過程 (興奮-収縮連関) の必須の成分としての役割を果たしていると考えられている。すなわち、骨格筋において興奮-収縮連関と L 型 Ca²⁺チャンネル活性を同時に欠損する遺伝性筋変性疾患マウスの骨格筋細胞にクローン化した Ca²⁺チャンネルの cDNA を導入発現させることにより、両者の機能がともに回復することが示された。骨格筋の興奮-収縮連関の機構として、電位センサーとしての L 型 Ca²⁺チャンネルが筋小胞体の Ca²⁺放出チャンネルに直接作用するという考えが提出されている。

また電位依存性 K⁺チャンネルは Na⁺チャンネルや Ca²⁺チャンネルの繰り返し単位 1 個分に相当しており、電位センサーと考えられる正に荷電した領域 S4 を有している。したがって、これら一群の電位依存性イオンチャンネルは構造的にも機能的にも類似した電位依存性イオンチャンネルのファミリーを形成していることが明らかとなった。

G タンパク質共役型神経伝達物質受容体

光情報の伝達

神経系の情報伝達にはイオンチャンネル以外に G タンパク質と共役して働く受容体も重要な役割を果たしている。われわれが世界を感じる主な手段である視覚、聴覚、味覚、嗅覚および体性感覚の五感の中で、比較的によく理解されている視覚系を一つの例として取りあげる。

脊椎動物の網膜は視細胞と神経細胞から成っている。光情報は視細胞で捕捉され、膜電位の変化を引き起こす。この過程で光情報は神経情報の形に変換され、神経細胞群により

情報処理を加えられ視細胞を経て脳へ伝達される。

視細胞には脂質二分子膜で囲まれている円板が数百枚も積み重なっており、この円板膜を貫く形で視物質ロドプシンが存在している（図 3.12）。ロドプシンは7カ所の疎水性領域で膜を貫通しているものと考えられており、7番目の推定膜貫通領域のリジン残基のεアミノ基に発色団11シス型レチナールがシッフ塩基を介して結合している。視覚の初発段階は、一つの光量子が発色団レチナールのシス→トランス異性化反応（11シス型→全トランス型）を引き起こすことである。ロドプシン分子中のレチナール結合部位は、11シス型レチナールによく適合する形をしているので、光異性化直後のレチナールはかなり歪んだ形となり、ここに蓄えられたエネルギーがロドプシンの高次構造の変化を起こし、活性化する。円板膜の細胞質側に存在するGタンパク質（トランスデュシン）はロドプシンによりGDP結合型からGTP結合型へと変換され、GTPと結合したトランスデュシンαサブユニットが遊離してくる。この活性化型αサブユニットはcGMPホスホジエステラーゼを活性化し、細胞内のcGMPが速やかに分解される。cGMP濃度の減少により細胞膜に存在するcGMP依存性カチオンチャンネルが閉じ、暗状態で続いていたNa⁺の細胞内への流入（暗電流）が停止し、細胞膜電位が過分極側へ傾く。視細胞は、暗状態でcGMP依存性カチオンチャンネルによって脱分極し、次の神経細胞（双極細胞）に抑制性の神経伝達物質を放出しているが、光刺激により膜電位が過分極方向に変化し、伝達物質の放出が抑制され、その結果、双極細胞が興奮し、光情報が伝達されるといわれている。上記の一連の過程において、1分子の活性化されたロドプシンは数百分子のトランスデュシンを活性化し、さらに活性化されたホスホジエステラーゼは非常に高い代謝回転速度でcGMPを分解するので、光情報はいちじるしく増幅される。また、情報伝達の各段階にはそれぞれ停止機構が存在し、光刺激の停止とともに細胞内情報伝達も速やかに遮断される。

心筋機能の神経調節

イオンチャンネルを持たない神経伝達物質受容体の多くは、光の受容体であるロドプシンと同様にGタンパク質と共役してシナプスにおける情報伝達を担っている。心筋機能は促進的に働く交感神経と抑制的に働く副交感神経によって拮抗的に調節されている（図 3.13）。交感神経の興奮により終末から放出されるノルアドレナリンはβアドレナリン受容体に結合し、主としてCa²⁺チャンネルの開口確率を高めることにより細胞内へのCa²⁺流入を増大させ、心筋収縮力の増強、心拍数の増加を引き起こす。βアドレナリン受容体は、促進性Gタンパク質を介してアデニレートシクラーゼを活性化し、cAMP濃度を上昇させる。これによって活性化されたcAMP依存性プロテインキナーゼがCa²⁺チャンネルをリン酸化し、その開口確率を高める。一方、副交感神経の興奮により放出されるアセチルコリンはムスカリン性アセチルコリン受容体に結合し、主として**特異的なK⁺チャンネルを活性化**し膜電位を過分極側に押しやることにより、心筋活動の抑制を引き起こす。この場合、ムスカリン性アセチルコリン受容体によって活性化されたGタンパク質が直接K⁺チャンネルを活性化するものと考えられている。

このように、アドレナリン受容体やムスカリン性アセチルコリン受容体は、Gタンパク質と共役し間接的にイオンチャンネルを調節することによって神経情報の伝達に参与している。これらの受容体および前述の光の受容体であるロドプシンはともに七つの疎水性膜貫通領域を有すると推定されており、共通の基本構造を持つことが明らかになっている(図 3.14)。その後、セロトニン受容体、ペプチドであるサブスタンスKやアンギオテンシンの受容体ならびに脂質である血小板活性化因子の受容体などの一次構造が決定され、Gタンパク質と共役する受容体はいずれも同様な基本構造を有することが明らかとなった。したがって、これらの神経伝達物質あるいは神経修飾物質(neuromodulator)受容体の作用機構はGタンパク質共役型ホルモン受容体と基本的に同じである。Gタンパク質と共役して情報を伝達する受容体には、同一の神経伝達物質、神経修飾物質あるいはホルモンに対しても複数のサブタイプが存在し、サブタイプによって共役するチャンネルや酵素などの効果器を異にする場合が明らかになり、機能的多様性を生み出す一因となっている。主要な情報伝達経路としては次の三つが考えられている。

(1) アデニレートシクラーゼを活性化あるいは不活化することにより cAMP 濃度を変化させ、cAMP 依存性プロテインキナーゼによるリン酸化あるいは cAMP の直接作用によりイオンチャンネルの活性を調節する。

(2) イノシトールリン脂質の代謝回転を促進し、細胞内に蓄えられていた Ca^{2+} を細胞質に放出させ、またプロテインキナーゼCを活性化する。遊離した Ca^{2+} は直接あるいは Ca^{2+} 依存性プロテインキナーゼを介して、プロテインキナーゼCはリン酸化により、イオンチャンネルの活性を調節する。

(3) Gタンパク質が直接イオンチャンネルに作用し、活性を調節する。

Gタンパク質共役型受容体を介する応答はゆっくりかつ長く持続し、神経伝達物質依存性イオンチャンネルが担う速いシナプス伝達に対して調節的に働いている。カテコールアミンや神経ペプチドなど多くの神経伝達物質や神経修飾物質がこのような作用を示す(図 3.14)。神経ペプチドは大きな前駆体から生成し、多くの場合複数のペプチドが前駆体に含まれている。また神経ペプチドは神経終末で他の神経伝達物質あるいは神経修飾物質と共存している場合が多いことが知られている。

Gタンパク質共役型受容体は単に情報伝達を担っているのみならず、より高次の神経機能である古典的条件学習にも重要な役割を果たしていることが明らかにされている。Kandelらは軟体動物アメフラシが比較的少数の大きな神経細胞を持つため個々の神経細胞の同定が容易なことに着目し、アメフラシを用いて条件反射の機構を探究してきた。アメフラシはエラ周辺の刺激によってエラを引っ込めるという反射行動を示すが、頭部に同時刺激を加えると反射行動が増強される。この頭部刺激の効果はGタンパク質と共役するセロトニン受容体を通じて感覚細胞と運動細胞とのシナプス伝達の効率を調節することによって発揮される(第4章参照)。

シナプス伝達の可塑性と記憶

学習、記憶の基礎となる中枢シナプスの可塑性に神経伝達物質依存性イオンチャンネルが関与していることが明らかにされている。臨床的研究から海馬を破壊すると過去の記憶は保持しているものの新しい記憶を獲得する能力を喪失することが報告されており、高等動物の脳で海馬が学習に重要な役割を担っていると考えられてきた。Bliss と Lømo は海馬体のシナプスにおいて短時間の高頻度刺激によってシナプス伝達効率が上昇し、長時間保持される現象を見出し、**長期増強**と名付けた。このような入力様式に応じて伝達効率を変えて情報を蓄積できる可塑性シナプスの存在が脳の学習、記憶を可能にするものと考えられている。

中枢神経系における主要な興奮性神経伝達物質はグルタミン酸であり、長期増強を示すシナプスの伝達物質もグルタミン酸である。海馬CA1領域のシナプス後膜には2種類のグルタミン酸受容体チャンネル、すなわちキスカル酸/カイニン酸受容体（非NMDA型）とN-メチル-D-アスパラギン酸受容体（NMDA型）が共存している（図 3.15）。シナプス前細胞の興奮に応じて終末からグルタミン酸が放出されると、非NMDA型グルタミン酸受容体チャンネルが活性化され、 Na^+ を流入させ脱分極を引き起こし、興奮性シナプス後電位が発生し、興奮が伝達される。NMDA型グルタミン酸受容体チャンネルはグルタミン酸依存性であると同時に電位依存性であり通常の分極状態では Mg^{2+} でそのチャンネルが閉塞されているため、グルタミン酸が放出されても機能しない。ところが、シナプス前細胞の高頻度の興奮により繰り返しグルタミン酸が放出されると非NMDA型グルタミン酸受容体チャンネルによってシナプス後細胞に強い脱分極が惹起される。この脱分極条件下では、NMDA型受容体チャンネルに対する Mg^{2+} 閉塞が解除され、NMDA型受容体チャンネルが活性化される。NMDA型グルタミン酸受容体チャンネルは Na^+ のみでなく Ca^{2+} に対しても透過性を有しており、シナプス後細胞に Ca^{2+} が流入する。このNMDA型受容体チャンネルを介するシナプス後細胞への Ca^{2+} の流入が長期増強の誘発に必須であることが明らかにされている。長期増強の確立、維持の機構についてはシナプス後細胞側の変化によるとの説と、 Ca^{2+} の流入によってシナプス後細胞にもたらされた情報がシナプス前細胞に伝えられそこで変化を引き起こすとする説の両者が提唱されている。

神経科学に分子生物学をはじめとする新しい手法が導入されたことにより、神経情報の伝達、伝導に中心的役割を担っている神経伝達物質受容体およびイオンチャンネルの実体が明らかにされ、その機能が構造との対応において解析されるようになった。その結果、これらの多様な膜タンパク質はその構造と機能において少数の基本型から成り立っていることが示された。本章で紹介した神経伝達物質依存性イオンチャンネル、電位依存性イオンチャンネル、Gタンパク質共役受容体が代表的な基本型である。これら以外にも視細胞のcGMP依存性イオンチャンネルと嗅覚細胞のcAMP依存性イオンチャンネルの類似性、および細胞内膜に存在する Ca^{2+} 放出チャンネルである IP_3 受容体とリアノジン受容体の類似性が指摘されている。

それでは神経情報伝達を担う素子がどのようにイオン透過を調節しているのでしょうか。この問題については各基本型を代表する受容体とチャンネルについて cDNA の発現、特定の

部位への変異導入、単一チャンネル機能解析などの手法を用いて精力的に研究が進められている。この分野では受容体、チャンネルの高次構造を明らかにすることが当面の課題であるが、膜タンパク質の結晶化、X線解析は多大な労力と幸運を必要とする。新しい簡便で確実性の高い方法の開発が切望される。立体構造が明らかにされればこれに基づいた構造-活性相関の知見と理論モデルとの対応によってイオン透過調節の分子機構を理解することが可能となるであろう。

神経伝達物質受容体やイオンチャンネルの構造と機能の解析が進められているのは、これらの知見が脳・神経系の高次機能の理解に必要であるからである。今後は、解析だけにとどまらず神経情報伝達の基本分子をもとに脳・神経系の生理機能を明らかにしていこうとする方向が重要である。すなわち、シナプス伝達にその基礎をおくことが次第に明らかにされてきた情報の統合、処理および行動、学習、記憶など脳研究の最も魅力的な高次機能を分子レベルで理解しようとするものである。このためには分子レベルと個体レベルとを結ぶ研究が大切であろう。さらに、中枢シナプス伝達機序の分子的理解は未だ断片的であり、伝達物質放出の機構、長期増強に至る過程など解決すべき数多くの重要な問題が残されている。

イオンチャンネルと種類

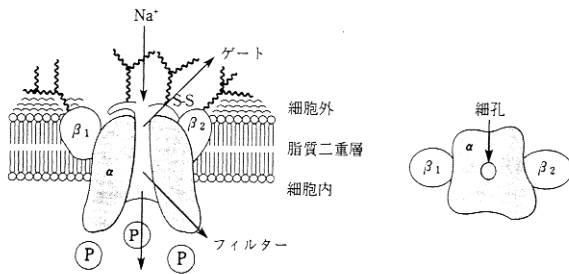
神経、筋肉、感覚受容器などの興奮性細胞は、化学物質によるシナプス入力により、細胞膜上で活動電位とよばれる電氣的興奮が引き起こされる。この活動のにはない手は生体膜に存在するイオンチャンネルとよばれるタンパク質である。哺乳類細胞では Na イオンは細胞外 145mM、内 12mM、Ca イオンは外 1.5mM、内 0.1 μ M、逆に K イオンは細胞外 4mM、内 155mM に保たれている。これはイオンチャンネルの開閉に伴い、イオン濃度勾配により素早くイオンが出入りする一方、つねにイオンポンプ、交換系によりイオンが汲み出されているからである。このような膜を隔ててのイオン濃度勾配は、そのイオン電荷により結果として細胞内側から負に荷電し、約 -70~80mV の静止電位が存在する。イオンチャンネルの開閉によって流入（出）されるイオンによって生じた電位の変化が細胞の興奮となって現れる。イオンチャンネルには大きく 2 つに分類される。1 つは膜電位の変化に応答してチャンネルが開閉する電位型チャンネルと、特定の伝達物質の結合が作動するリガンド型チャンネルとがある。いずれのイオンチャンネルも細胞膜を数回貫通するサブユニット数個からなる構造をとり、中央にイオンを通す細孔には、その開閉を行うゲート、イオンの選択を行うフィルターと 2 つの独立した機能部分をもっている (①)。

電位型イオンチャンネルには、Na, K, Caイオンチャンネルが知られている。電位型Naイオンチャンネル分子構造は最も調べられており、巨大分子のサブユニット（約 260kDa）の他、小さな β_1 (36kDa)、 β_2 (33kDa) サブユニットとからなる糖タンパク質である (①)。 α 鎖は相同性の高い4つの繰り返し構造（リピート）があり、このリピート中に細胞膜を貫通するセグメント（S1-S6）が6つ存在する。KチャンネルはNaチャンネルのリピート1つに相当し、50~60kDaのサブユニット4個からなる。各サブユニットをコードする遺伝子

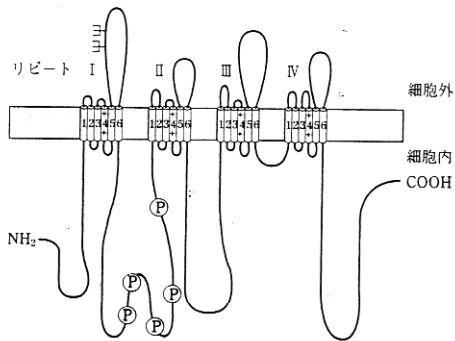
は多数存在し、4量体の組合せで数多くのタイプが存在し、機能面でも膜電位に応答し、素早くチャンネルが開くものも遅く開くもの、さらに逆向きにイオンを通すものも知られている。

一方リガンドを受容したときにイオンチャンネルの開閉が制御されるリガンド型チャンネル（イオンチャンネル内臓型受容体）には神経細胞シナプスに多く存在する、神経伝達物質受容体群があげられる。最もよく調べているニコチン性アセチルコリン受容体は5個のサブユニットからなり、分子量約290kDaのNaチャンネルである。一方ムスカリン性アセチルコリン受容体は、Gタンパク質を介し活性化される7回膜貫通型のCaチャンネルであり、その応答はニコチン性のものより遅い。グルタミン酸受容体は種類が多いが、大きく2つに分類されている。速い神経伝達をになうnon-NMDA型とシナプスの可塑性に関わるNMDA型であるが、non-NMDA型はNa、Kチャンネルであるのに対し、NMDA型はCaチャンネルである。これらのカチオンチャンネルに対し、Clチャンネルをもつ受容体にはGABA（ γ -アミノ酪酸）受容体があげられる。

図解、生物科学講座（1998）、分子生物学（村松 正実編著）

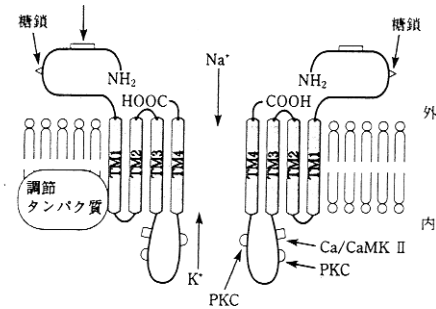


(a) Naイオンチャネルの立体構造模式図



(b) Naイオンチャネル α -サブユニットの細胞膜内モデル
リピート(I-IV)とセグメント(1-6)を示す。

① 電位型イオンチャネル(Na)の分子構造



② リガンド型イオンチャネル(non-NMDA受容体)
構造の模式図
リガンド(グルタミン酸)結合部位, リン酸化
部位(PKC, Ca/CaMK II)は矢印で示した。

●カルシウム (Ca^{2+}) チャネル calcium channel

カルシウムイオン (Ca^{2+}) を通過させて情報伝達をになう膜貫通型タンパク質。受動輸送系で、膜電位感受性 (voltage-sensitive Ca^{2+} channel) とレセプター作動性 (receptor-operated Ca^{2+} channel) の2種類に大別されている。膜電位感受性 Ca^{2+} チャネルは、電気生理学や薬理的にT型、N型、L型、B型、P型の5種類が同定される。T型は、神経、筋、分泌細胞を含む多くの組織に同定され、活性化の域値が低く (-70mV)、

膜電位依存性に速やかに不活性化される。N型は神経系にのみみられ、域値が高くCa²⁺依存性に不活性化される。ω⁻コノトキシン(ω-conotoxin)によって不可逆的に抑制を受け、脳や神経終末からの神経伝達物質の放出が阻害される。L型は、遅い不活性化のため持続的高濃度のCa²⁺が必要な反応系の賦活化に適している。ω⁻コノトキシンによって不可逆的に抑制を受ける。また、カルシウムチャンネル拮抗薬はこのCa²⁺チャンネルに作用する。L型もT型と同様各種臓器に分布し、心臓の収縮、副腎髄質や膵臓β細胞などのホルモン放出に関与している。B型は、静止膜電位で開き、不活性化はない。心臓にあり、静止時のCa²⁺濃度の維持に関与していると考えられる。P型は、モルモットの小脳プルキンエ細胞の樹状突起やイカ巨大シナプスの前末端にある。クモ毒(funnel web spider toxin)によって阻害を受ける。レセプター作動性Ca²⁺チャンネルは、脱分極を伴わずに関連したレセプターの活性化によってチャンネルが開く。レセプター分子がチャンネルのポア(pore: 小孔)を含むものとして、神経筋接合部のニコチン性アセチルコリンレセプター、GABAレセプター、グルタミン酸レセプター(NMDA)などがある。一方、レセプター分子がポアをもたずCa²⁺チャンネルに関連しているものが、T細胞、好中球、血小板に見出されている。細胞内にCa²⁺チャンネルが存在していることが明らかとなった。筋小胞体の貯蔵Ca²⁺、T管膜のL型チャンネルの活性に関連し、Ca²⁺放出チャンネル分子(リアノジンレセプター)から放出される。L型チャンネルは、5種のサブユニット(α₁、α₂、β、γ、σ)から構成され、cDNAの構造解析から、α₁にチャンネルポアが存在する。→イオンチャンネル

パッチクランプ

これまで紹介してきた記録法では、イオンチャンネルを多数もつ膜全体の電氣的挙動は測定できるが、一つのチャンネルの特性を得るには全体の挙動から推量するしかなかった。そのような推論法として、ノイズ分析または変動分析といわれる方法が1970年代に導入された。これは、一つのイオンチャンネルの開閉で起きる電気ノイズの増加を分析し、一つのチャンネルの振幅と時間変化を推論する方法であった。役には立ったが、個々のチャンネルの挙動についての間接的な情報しか得られなかった。

Erwin Neherと**Bert Sakmann**は1976年に初めて、パッチクランプという記録方法を用いて、一つだけのチャンネルを流れる電流を直接観察した。この方法では、熱で先を細くして先端直径が1~5 μmになるようにしたガラス製の微小ピペットを、蛋白質分解酵素処理で細胞外マトリックスと粘着物質を除いた細胞表面に接触させた。ピペット先端と膜が接触し、ピペット先端内に小さい膜のパッチができた。このパッチは電氣的に隔離されており、そこを記録に用いた。Neherがのちに重要な改善を行い、ピペットをわずかに吸引することでピペット開口部と脂質二重膜間を非常にしっかり密閉した(ギガオームの密閉状態)。このような密閉のよさから、二つの重要な結果が得られた。第一は、ピペットの内側と細胞外液の間の電気抵抗が非常に大きい(100ギガオーム=10¹¹Ω)ため、膜内のたった一つのチャンネルの開閉で生じるごくわずかの電気抵抗の変化を見つけることができ

ることである。第二は、ピペットと膜の間の密閉が機械的に非常に強いことである。

ギガオームの密閉状態は機械的に非常に強いので、いく通りかの組み合わせの記録法を行うことができる（図 A）。細胞に付着したままのパッチでは、電極を使ってピペット開口内の膜のパッチを電氣的に隔離する。これにより単一チャンネルの活動が直接観察可能となる。一方、さらにピペットを吸引すると、先端内の膜がこわれ、細胞内部に通じる抵抗の低い経路ができる。この全細胞型記録法は普通、通常の微小電極で細胞を貫くよりも損傷が小さい。また細胞内への抵抗が低いため、記録時のノイズが少ない。さらに、ピペットにより細胞内に物質を拡散させて導入することができる。実験が難しくなるが用途がふえる。例えば、G 蛋白が活性化を仲介するチャンネル（第 6 章参照）は、ピペットから GTP を供給しないと活性がない。

ギガオームの密閉状態は機械的に強いので、ピペットの先端部で膜のパッチを周囲の膜から引き離すことができる。細胞に付着するパッチを作製後、ピペットを細胞から引き抜き、ピペットの先端を空気に短時間さらすと、外表面が壊れた膜の小胞が簡単にできる。これで、細胞質面が外液に面している内外逆転膜がピペット先端についたままとなる。一方、全細胞型から始めてピペットを引き抜くと、外が外のままのパッチができ、膜の外表面が外液に面する。この方法を用いれば、低分子や蛋白質、あるいは試薬などを膜のどちら側にも容易に投与することができる。通常の方式で、電圧固定回路によって膜電位を容易にコントロールすることができる。

ギガオームの密閉状態により電気生理学に革命が起こり、以前にまったく例がないほど細かく個々のイオンチャンネルの研究が可能となった。さらに、他のさまざまな応用も可能となり、細胞だけでなく通常の微小電極を挿入すると非可逆的損傷が生じる細胞内小器管からも、また純粋な膜蛋白質を含む脂質小胞からも、全細胞記録が得られるようになった。また、全細胞記録は細胞静電容量の測定に適当な電気回路としても使えた。開口分泌 exocytosis と 飲食作用 endocytosis によって表面膜の面積が変わり、その結果、膜静電容量も変わるため、その生理的過程が新しい方法で研究できた。分離したパッチを使うことで、調べたいイオンチャンネルと精製蛋白質の相互作用を研究することが可能となった。また、生物活性のある少量の分子に感受性をもつチャンネルを含むパッチを分離して使うと、生物学的“試験”に用いることができる。ACh 受容体を含む筋線維膜の外外パッチをこのように用いて、一つの成長円錐が放出する ACh を発見できた。

パッチクランプと全細胞記録のいろいろな技術が今や多くのタイプの細胞とイオンチャンネルに使われている。アフリカツメガエル卵母細胞 *Xenopus oocyte* と、トランスフェクションさせてイオンチャンネルの突然変異体をもつようにした細胞のチャンネル 1 個を解析分析することは、イオンチャンネル機能の分子的基礎を研究するうえで特に重要だった（第 3 章参照）。この記録技術は培養細胞中で非常に容易に使われるが、最近の進歩では、脊椎動物の CNS からの薄片神経組織にも応用可能となった。このようにして、CNS 中のシナプスの複雑な相互作用の理解に、新しい進歩の波がやって来るのを期待できるであろう。

From Zach W. Hall, Mol, NB, 1992/96（訳本）

RRA (Radio labeled Receptor Assay) – Scatchard plot

レセプターの親和性、結合部位の数などを知るために一般に用いられているのが、Scatchard plot である。神経伝達物質やホルモンとレセプターとの結合は可逆的で、平衡状態をとることから質量作用の法則により、次の式が成立する。

$$[L] + [R] = [LR]$$

$$K_a = [LR] / [L][R] = 1 / K_d \dots\dots\dots (1)$$

[L] = 未反応のリガンド濃度 K_a = 親和定数
[R] = 未反応のレセプター濃度 K_d = 解離定数
[LR] = リガンド-レセプター複合体濃度

全レセプター濃度を [Rt] とすると、

$$[Rt] = [R] + [LR]$$
$$[R] = [Rt] - [LR] \dots\dots\dots (2)$$

(1) 式より、

$$[LR] / [L] = [R] / K_d = - ([LR] - [Rt]) / K_d \dots\dots (3)$$

$[LR] / [L]$ (結合型リガンド (Bound) / 遊離型リガンド (Free) ;

B/F) を [LR] (結合型リガンド濃度 ; B) に対してプロットすると、図 I-14 のようになる。これは傾きが $-1 / K_d (= -K_a)$ の直線で、 $[LR] = [Rt]$ の時この直線は横軸を切り、レセプター総数 (最大結合量 ; Bmax) が求められる。これが Scatchard 解析であるが、この解析法が成り立つためには、

- 1) 反応が平衡状態に達していること
- 2) レセプターに相互作用がないこと
- 3) リガンドとレセプターは homogeneous であること
- 4) 遊離型リガンド濃度が正確に測定されていること
- 5) 非特異的結合が正しく確認されていること (過剰の非標識リガンドによってレセプターがマスクされるのが普通であるが、用いる非標識リガンド濃度が必要以上に高すぎると、標識リガンドのレセプター以外の部分、例えば試験管壁などへの結合さえも阻害するため見かけ上特異的結合が増えてしまうおそれがある)

などの条件が満たされていなければならない。しかし、実際のところこれらの確認は困難であり、未確認のまま解析が行われることが多く、RRA の解析上の一つの問題点となっている。

(新脳のレセプター 小川紀雄編著 平成元年)

チャンネルとレセプター（その二）

グルタミン酸受容体チャンネル（受容体カチオンチャンネル）

哺乳動物中枢神経系内の興奮性シナプス伝達の大部分はグルタミン酸（Glu）によって担われている。また、脳機能の最大の特徴とってよい記憶現象も、Glu 作動性シナプスに固有の性質に帰着すると考えられている。そうした意味で Glu 受容体（GluR）のもつ生理学的役割は大きく、その分子の実体の解明と性質の解析は現代神経科学の最も大きな課題の1つといえる。

Glu 受容体は、G 蛋白共役型とイオンチャンネル共役型とに大きく2分されるが、本稿では後者について解説する。

イオンチャンネル共役型 Glu 受容体も、単一の分子種ではない。表1に挙げたように、作動薬・阻害薬の種類や透過イオン種などの特徴から、**NMDA**（N-メチル-D-アスパラギン酸）型・**AMPA**（アミノヒドロキシメチルイソキサゾールプロピオン酸）型・**カイニン酸型**の3分法、またはNMDA型と非NMDA型の2分法が行われてきた。最近になり、脳 mRNA の発現クローニング法によってこれらの受容体 cDNA のクローニング・シーケンシングが進み、従来の薬理学・生理学的分類と蛋白質としての分子構造上の分類とが対応していることが確かめられた。

cDNA 解析の結果からは逆に、各亜型がさらに複数の分子種を含むファミリーをなしていることが推測されている。したがって、将来それらのメンバーを識別するリガンドが発見されて薬理的細分類が進む可能性がある。また、現在 cDNA はとられているが、いずれの既知リガンドとも結合が弱くて分類の確定していないもの（三品らの δ 型）に、将来特異的リガンドが発見されて別の亜型に落ちつく可能性もある。したがって現在の分類法が将来も不変とはいえない。

名称 () 内は別名	NMDA 型	非 NMDA 型 (AMPA/カイニン酸型)	
		AMPA 型	カイニン酸型
アゴニスト	Glu, NMDA,	Glu, キスカル酸	Glu, カイニン酸
[] 内はアロステリックアゴニスト	イボテン酸 [グリシン]	AMPA	ドーモイ酸 アクロメリン酸
アンタゴニスト 各カッコ内は非拮抗阻害薬	APV, CGS19755, Mg^{2+} , [7CK], [MNQX], {MK801}		CNQX, DNQX, NBQX

透過イオン種	Ca >> Na, K > Mg	Na, K >> Ca, Mg (mRNA 未編集型は Ca, Mg > Na, K)	
単位導電率/開存時間 (典型値)	大/長 (30pS/10ms)	中/中 (10pS/5ms)	小/短 (2pS/2ms)
脱感作	弱	強	弱
アイソフォーム分子の名称	NR1 _{938N} (* ζ 1 _{920N})	GluR1 _{889Q} (GluRA, * α 1 _{889Q})	GluR2 _{862R} (GluRb,) * α 2 _{862R})
() 内は別名、*	NR2A _{1445N}	GluR3 _{866Q} (GluRC)	
印はマウスでの相同	(* ε 1 _{1442N})	GluR4 _{881Q} (GluRD)	
分子、小数字はアミノ酸残基数、小英字	NR2B _{1456N} (* ε 2 _{1456N})	GluR5 _{875Q} R	GluR6 _{877Q} R (* β 2 _{833Q})
は M2 中の極性アミノ酸種	NR2C _{943N} (* ε 3 _{1220N})	KA-1 _{935Q}	* γ 2 _{961Q}

表1 イオンチャネル共役型グルタミン酸受容体の分類。

本文中に記したように、従来、生理学・薬理学的基準から3分法がなされてきたが、分子生物学的知見から現在は後2者を同一種分子群のもつ2種の制御様式と考えて、一括して扱う場合が多い。他にAPB(アミノホスホノ酪酸)型を提唱する研究者もあるが、これはチャネル共役型かG蛋白共役型か確定していない。

1) NMDA型受容体

NMDAは、Ca²⁺に対し高い透過性があるため単位導電率の大きなイオンチャネルを活性化する(図1)。ただし、通常の興奮性神経伝達では活性化しないと考えられる。それは細胞外液中のMg²⁺によって抑制を受けているため、細胞膜が何らかの原因で脱分極状態にあると、Mg²⁺抑制が解除されて活性化する(図2,3)。この「膜電位とGluという2つの因子が同時に働いて初めて細胞内Ca²⁺濃度上昇という1つの効果を生む」という性質は「本来独立だった2つの情報が連合される」点で記憶現象の本質と重なるうえ、実際この受容体の阻害薬であるAPV(アミノホスホノ吉草酸)を投与すると、海馬長期増強に代表される記憶の原型現象の成立が阻まれるため、近年強い関心を集めている。通常は抑制性神経伝達物質と考えられているグリシンが、この受容体の活性化に必要なことも特徴的である。

分子的には現在までに2つのアイソフォーム(NR1とNR2、NR2にはAからCのホモログがある)が同定されている。mRNAのin situ hybridizationの結果からは、それぞれが脳内で特徴的なパターンをもって発現していることが示唆されるが、現在の時点ではアイソフォーム特異的な抗体は得られておらず、蛋白としての脳内分布・細胞上分布パターンはわかっていない。いずれのアイソフォームも、分子の全形としては他のイオンチャネル共役型受容体と共通で、N末端に大きな細胞外領域があり、C末端近くに4本の膜貫通領域をもっている。

卵母細胞発現系で検定するかぎり、NR1は受容体チャネル活性をもつが、NR2群はそ

れのみでは活性を示さない。ところが、NR1 と NR2 を共発現させると活性が飛躍的に増大する。したがって、生体内では NR1 と NR2 が数個ずつ集まってヘテロオリゴマーをなし、数個の Glu 分子の結合によってチャンネルが開くと考えるのが妥当である。つまり、NR1 と NR2 をニコチン性アセチルコリン受容体の α と非 α サブユニットになぞらえて考えることができる (図 4)。

プロテインキナーゼによるリン酸化を受けると、活性化に必要な Glu 濃度閾値や Mg^{2+} 阻害特性が変化することも知られており、脳内の他の受容体 (カテコールアミンやペプチド類) との相互作用の可能性が推測される。

2) 非NMDA型受容体

Na^+ と K^+ に対して透過性をもち、脳内の通常の興奮性シナプス伝達はこの分子によって担われている。分子的には、すでに 8 種以上のアイソフォームが同定されており、ホモロジーの程度ごとにサブグループに分けられている。それぞれにスプライシング様式の異なる分子種があり、しかも上記 NMDA 受容体と同様に、機能的単位としてはヘテロオリゴマーを作っていると考えられるので、生体中に現実に発現しているサブタイプの種類は膨大な数になると思われる (表 1)。

分子の全形は、NMDA 受容体と同じく、大きな N 末端側細胞外領域に続く後半 (C 末端側半) 部に 4 本の膜貫通領域がある。Glu 結合部位がどこにあるかはまだ同定されていない。

従前、非 NMDA 受容体をキスカル酸型 (または AMPA 型) とカイニン酸型とに大別する分類が行われてきた。両アゴニストによって引き起こされる反応は確かに異なるのだが (図 1)、再構成実験ではいずれの分子種も両アゴニストに対して反応を示すので、最近では両者を非 NMDA 型受容体 (または AMPA / カイニン酸受容体) とよんで一括して扱い、ただ分子種ごと (または組合せごと) にアゴニストへの相対的な結合定数が少しずつ違い、かつアゴニストによってチャンネルの開閉様式が違うという解釈がとられている。

NMDA 受容体チャンネルとの特徴的な差は Ca^{2+} の透過性にあるが、これは 4 本の膜貫通領域のうち 1 本 (M2) の特定位置の 1 個のアミノ酸 (極性アミノ酸) の差によっているらしい (図 4)。この位置が、NMDA 型では中性 (極性非荷電) のアスパラギンだが、非 NMDA 型の一つ、GluR2 では塩基性のアルギニンである。このアルギニンを中性残基、たとえばアスパラギンやグルタミンに置換すると Ca^{2+} 透過性を示すようになる。

ところが、非 NMDA 型でも GluR1、3、4 は中性のグルタミンで、これが発現されれば、 Ca^{2+} 透過性のある非 NMDA 受容体ができるはずである。それは卵母細胞での発現実験で確かめられた。実際にも培養海馬神経細胞や小脳ベルグマングリア細胞などでは、 Ca^{2+} 透過性の高い非 NMDA 受容体が相当程度発現している。そこで、GluR1 などと GluR2 とを共発現させてヘテロオリゴマーを作らせたところ、 Ca^{2+} 透過性を失うことがわかった。したがって、GluR2 サブユニットの発現の有無が非 NMDA 受容体の透過イオン種の決定要因と考えられる。

さらに興味深いことに、実は GluR2 も遺伝子上のこの位置はグルタミンをコードする

CAGであることがわかった。つまり、そのまま蛋白に解釈されればCa²⁺透過性になるはずなのだが、mRNAの段階で1塩基が選択的に置換されてCGGとなり、これが翻訳されてアルギニンが代入されるために最終的にCa²⁺非透過性になるらしい。この塩基置換は、細胞の成熟のある段階から始まるという。いずれにしてもこの塩基置換（mRNA編集という）現象は遺伝学セントラルドグマを崩す現象なので、脳研究者以外の分子生物学者の注目を集めている（図5）。

文献

個々のデータは多数の原著から引用した。また、この分野は競争が激しく、公平さを尊重すると相同内容の複数の文献を引用しなければならず膨大になる。これを避けるため、各テーマに代表文献を挙げるにとどめたので、興味ある読者はそのなかの引用文献に遡って検索されたい。

Glu 受容体全般については、

実験医学 1991年5月号「特集／グルタミン酸レセプター」

Glu 受容体 cDNA の構造については、

Kutsuwada, T. et al. : Nature 358 : 36~41, 1992.

mRNA 編集現象については、

Sommer, B. et al. : Cell 67 : 11~19, 1991.

小倉明彦 (1993)

GABA受容体チャネル（受容体アニオンチャネル）

GABA（γ-アミノ酪酸）は、中枢神経系における主要な抑制性神経伝達物質として知られているが、この抑制性の機能はGABAの作用点であるGABA受容体が担っている。GABA受容体には、大別してGABA_AとGABA_Bの2種類の受容体が存在することが知られている。これらの受容体は当初、薬物の選択性の違いから見出されてきたものであるが、現在ではその薬理的、生化学的性質などが異なる、それぞれ独立した受容体であることが確立されつつある。すなわち、GABA_A受容体はイオンチャネル型であり、GABA_B受容体は代謝調節型であると考えられるようになったのである。このようなイオンチャネル型と代謝調節型の受容体を有する神経伝達物質としては、ほかにアセチルコリン、セロトニン、グルタミン酸などあげられる。これらの受容体のうちイオンチャネル型のは、前項で述べられているように、いずれもカチオンチャネルを形成しているが、GABA_A受容体やグリシン受容体はアニオンチャネルを形成している点で異なっている。したがって、本稿ではこのアニオンチャネルを包含するGABA_A受容体について、最近の分子レベルでの話題を中心に紹介することとする。

GABA_A受容体の薬理学

GABA作動性神経のもたらす抑制能は、後シナプス膜においてCl⁻の透過性が高まることに起因することは古くから知られていた。この作用は、GABA_A受容体分子自身がCl⁻チャネルを形成しており、GABAがGABA_A受容体に結合することで活性化され、Cl⁻チャネルを開口させるためであると理解されている。すなわち、迅速型抑制性シナプス後電位 (fast IPSP : fast inhibitory postsynaptic potential) を生じ、情報の伝達を行っている。それに対し、代謝調節型のGABA_B受容体の活性化は緩徐型抑制性シナプス後電位 (slow IPSP) を生じると考えられている。

このGABA_A受容体には多くの中枢作用薬の結合部位が存在することも注目をあびる理由の一つである (図1)。代表的なものが、抗不安薬であるベンゾジアゼピン系化合物、あるいは催眠導入薬であるバルビツール酸誘導体の受容体あるいは結合部位などであり、これらの薬物はGABA_A受容体の活性化を促進させることで神経抑制をかけ、このことがそれぞれの薬物の薬理作用発現につながるものと考えられている。特にベンゾジアゼピン類の特異的な結合部位はベンゾジアゼピン受容体とよばれ、薬物受容体の代表的な例として知られている。この部位は、GABA_A受容体のなかでGABA結合部位、あるいはCl⁻チャネル部位と異なったものとされている。Cl⁻チャネル部位は上述のバルビツール酸類により活性化される一方、神経毒であるピクロトキシンにより阻害され、このピクロトキシンは硬直性の痙攣を誘発する。最近では、ニューロステロイドとよばれる内在性の物質がこのCl⁻チャネル部位に作用し、GABA_A受容体の機能を増強させることも知られている。

GABA_A受容体の構造

電気生理学的観点からGABAによってCl⁻電流が生じることはよく知られていたが、その後、物質的な観点からもその分子機構が明らかにされてきた。まず、受容体の精製が行われたことにより、GABA_A受容体複合体はαとβの主要なサブユニットが集合した分子量20~30万の蛋白質であることが明らかとなった。また、精製受容体を人工リン脂質膜上に再構成することで、GABA誘発性のCl⁻流入の発現を確認することができた。これらのことから、GABA_A受容体自身がCl⁻チャネルを形成していると認められるようになったのである。

さらに、受容体サブユニットの分子クローニングの成功が、より多くの情報をもたらしてきている。すなわち、得られたcDNAから予想される一次構造より膜貫通領域と考えられる部位が4カ所存在することが明らかとなった (図2)。特に、N末端側から2番目の領域は、チャネルを形成する上でイオンの確認に重要な場所と考えられる。また、細胞膜の外側にはジスルフィド結合や糖鎖付加部位の存在が認められている。逆に、膜貫通領域の3番目と4番目の間を形成する細胞膜の内側の部位には、リン酸化酵素による修飾を受ける部位が存在している (図3)。これらの特徴は、他のイオンチャネル型の受容体と共通であり、これらの受容体は遺伝的に同一のファミリーに属すると考えられている。

もう一つの大きな特徴は、GABA_A受容体サブユニットに分子多様性が存在することである。上述のように、GABA_A受容体の精製結果より、αとβの2種類のサブユニットが存在

するものと考えられていた。その一方、ベンゾジアゼピン受容体の観点から、多様性の存在を示唆する報告もされていたが、クローニングの発展は、同時に多数にサブユニットの存在を明らかにしたのである。すなわち、各サブユニットを、ホモロジーをもとに分類した結果、まず α 、 β 、 γ 、 δ そして ρ の5種類のサブユニットの存在が確認された(図2)。その後これらのサブユニットのなかにも、さらに多数の亜型が存在することが順次明らかにされたものである(表1)。実際には、これらのサブユニットが4あるいは5個組み合わせられて、1つのGABA_A受容体複合体が形成されている(図4)。したがって多数の組合せが可能となるが、各サブユニットの発現レベルや機能的観点から、これらのなかで実際に機能しているものは、ある程度の数に限られているものと推測されている。

GABA_A受容体の機能調節

上述のように、GABA_A受容体には多数のサブユニットの組合せをもったものが存在するが、それらの機能的意義は、最終的にはCl⁻チャネルの機能変化の面から判定されることになる。すなわち、これらのサブユニットの組合せの差異により、チャネルの開口時間、イオンの通過量などが異なり、その結果生じるCl⁻電流のシグナルが変化することになる。現在では α 、 β 、 γ の3種類のサブユニットの組合せが、生理的なGABA_A受容体を形成しているものと考えられている。この場合に初めて、GABA_A受容体構成因子の一つであるベンゾジアゼピン受容体の反応性が認められるようになるからである。すなわち、サブユニット多様性GABAに対する親和性を変え、また α サブユニットの多様性はベンゾジアゼピン受容体サブタイプの出現を規制する因子となると考えられるようになってきたのである。

一方、受容体の機能変化は、神経活動を維持していくうえで重要なものである。受容体作動薬が働いたのち、受容体は脱感作現象あるいは“down regulation”を引き起こす場合があることはよく知られている。GABA_A受容体の場合もその例外ではない。これらの変化は受容体の活性化に伴う情報により、蛋白質リン酸化酵素が働くためと考えられている。その結果、GABA_A受容体の場合、上述のように細胞膜の内側にあるリン酸化部位がリン酸化を受け、それが受容体蛋白の構造変化につながりチャネル活性が低下する。また、長期的な受容体刺激下においても、GABA_A受容体の機能低下が認められる。このような長期的な受容体刺激に伴う、GABA_A受容体の機能的変化は、受容体蛋白レベルだけでなく、mRNAレベルでの低下をも随伴することが明らかとなっている(図5)。すなわち、GABA_A受容体を介した持続的な情報伝達が、その遺伝子の転写調節に影響を及ぼしているのではないかと推測されるのである。近年、情報伝達の過程でのリン酸化反応の重要性が唱えられている。すなわち、遺伝子の転写調節の過程においても、転写調節因子のリン酸化がプロモーターに作用する引き金となると考えられているのである。しかしながら、GABA_A受容体のようなアニオンチャネル型受容体の場合、受容体の活性化がどのような作用機構によりリン酸化反応の発現と結びつくのかについての明確な結論は出ていない。このように、GABA_A受容体も自己調節的な能力を有していると考えられるが、その発現機構や生理的な役割については不明の点が多い。神経内の環境変化、病態時、あるいはその保護のための機能変化につながるのではないかと予想されるが、その詳細については、今後の検討課題

といえる。

おわりに

GABA_A受容体に関する研究は、クローニングの成功により分子レベルでの解明が大いに進歩したといえよう。以前は蛋白レベルにおいて多数の受容体サブユニットを明確にとらえることは困難であったが、一次構造が明らかになったことで、特異抗体を作製し、個々のサブユニットを同定するような成果も得られるようになってきている。また、得られたcDNAを利用して変異受容体を作製し、GABA_A受容体複合体分子内におけるGABAやベンゾジアゼピン類の結合部位を同定するような、より詳細な解析も、最近試みられるようになってきている。さらに、GABA_A受容体複合体の遺伝子構造の解明や、ヒトにおける遺伝子座の決定も一部でなされてきている。これらの研究は、脳内GABA_A受容体複合体の変異に基づく遺伝性神経疾患の在否を検討するうえでも、有力な手がかりを与えるものと考えられる。

一方、シグナル伝達におけるCl⁻の重要性も最近再び注目を集めている。一般にCl⁻は細胞膜の外側に多く存在するイオンの1つであるが、胎児の海馬の神経系では濃度勾配が逆であり、したがってGABA_A受容体が活性化されると脱分極を生じるという報告もある。また、Cl⁻がG蛋白質を直接活性化する作用をもつことも明らかにされつつある。このように、脳神経系におけるGABA_A受容体やCl⁻の役割については、まだ不明の点も多く、今後の多角的な研究の進展が期待されるのである。

文献

- 1) Olsen, R. W., Bureau, M.H., Endo, S. and Smith, G.: The GABA_A receptor family in the mammalian brain. *Neurochem. Res.* 16 : 317~325, 1991.
- 2) Burt, D.R. and Kamachi, G. : GABA_A receptor subtypes : from pharmacology to molecular biology. *FASEB J.* 5 : 2916~2923, 1991.
- 3) Schofield, P. R., Darlison, M.G., Fujita, N., et al. : Sequence and functional expression of the GABA_A receptor shows a ligand-gated receptor super-family. *Nature* 328 : 221~227, 1987.
- 4) Olsen, R. W. and Tobin, A. J. : Molecular biology of GABA_A receptors. *FASEB J.* 4 : 1469~1480, 1990.
- 5) Hirouchi, M., Ohkuma, S. and Kuriyama, K. Muscimol-induced reduction of mRNA for GABA_A receptor α_1 -subunit in primary cultured cerebral cortical neurons. *Mol. Brain Res.* 15 : 327~331, 1992.
- 6) Doble, A. and Martin, I. L. : Multiple benzodiazepine receptors : no reason for anxiety. *Trends Pharmacol. Sci.* 13 : 76~81, 1992.
- 7) Cherubini, E., Gaiarsa, J. L. and Ben-Ari, Y. : GABA: an excitatory transmitter in early postnatal life. *Trends Neurosci.* 14 : 515~519, 1991.

8) Higashijima, T., Ferguson, K.M. and sternweis, P.C. : Regulation of hormonesensitive GTP-dependent regulatory proteins by chloride. J. Biol. Chem. 262 : 3597~3602, 1987.

栗山欣弥、廣内雅昭、大熊誠太郎、(1993)

グリア (神経膠細胞) について

グリアの発生・分化

GCM

アストログリア

オリゴデンドログリア

ミクログリア

ニューロンとグリアの相互関係

血液脳関門と細胞外空間

血液脳関門の構造

血液脳関門 (blood-brain barrier, BBB) とは、血液中の物質が脳に移行しにくいという「現象」である。この現象を初めて記載したのは、P. Ehrlich (1854-1915) であった [1885]。アニリン色素を静脈注射すると、いろいろな器官は強く染色される (生体染色) が、脳は脈絡叢 (choroid plexus) を除いてほとんど染らない。

脳の電顕写真を見ると、ニューロン、グリア細胞および毛細血管などの細胞要素がぎっしりと詰まり、広い細胞外空間 (extracellular space) は認められない。図 2-6 はこのような関係を模式図として示したものである。ニューロンとグリア細胞、あるいはグリア細胞とグリア細胞が接するところには、ふつう 15~20nm の狭い間隙が認められるに過ぎない。このような電顕像から計算すると、細胞外空間は脳組織の 5% 以下になるといわれる。血液脳関門の「現象」は細胞外空間が狭いためであって、いろいろな物質はグリア細胞 (アストログリア) の細胞質の中を移動すると考えられたことがある。

イヌリン (inulin; 分子の直径 3nm) をマーカーとして細胞外空間 (イヌリン空間、inulin space) を測定すると、いろいろな種類の動物の脳皮質で 17~23% である。イヌリンはニューロンやグリア細胞に取り込まれうることが知られているから、イヌリン空間は真の細胞外空間よりも大きい可能性がある。急速に凍結固定した脳の標本の電顕像から細胞外空間を計算すると、イヌリン空間とほぼ同じ値が得られるという。さらに、フェリチン (ferritin; 分子量 900,000; 分子の直径 10nm) あるいは西洋ワサビのペルオキシダーゼ (peroxidase; 分子量 43,000; 分子の直径 5~6nm) を脳室内に注入して行くえを電顕で追跡すると、上衣細胞層 (ependymal cell layer; 脳室と脊髄中心管の内側を覆っている

一層の上皮細胞層) および脳軟膜や表層グリア限界膜を容易に通過して、脳の細胞外空間を満たしているのが認められる。すなわち、フェリチンやペルオキシダーゼは脳組織の細胞外空間を通ることができるのである。

脳の毛細血管の内皮細胞 (endothelium) は密着結合 (tight junction) で結ばれている。つまり、毛細血管の内腔は透き間なく形質膜の層で覆われていることになる。西洋ワサビのペルオキシダーゼを血管内に注入すると、脳では毛細血管内腔にとどまって細胞外空間には出現しない。反対に、脳室に注入して細胞外空間に達したペルオキシダーゼは、毛細血管内皮細胞層のすぐ外側にとどまっており、内皮細胞の密着結合にさえぎられて毛細血管腔内には入ることができない。すなわち、高分子のタンパク質の通過に対して、毛細血管の内皮細胞層が BBB であるということになる。

一方、脳室の脈絡叢では、ペルオキシダーゼは毛細血管腔を出て脈絡上皮細胞 (choroid epithelium ; 脳脊髄液を生成分泌する細胞) の層に達している。脈絡叢の毛細血管の内皮細胞層には 20~100nm の窓 (fenestration) があって (有窓毛細血管)、ペルオキシダーゼを通すのである。ところが、脈絡上皮細胞層は密着結合で結ばれて連続した膜となっているから、ペルオキシダーゼを通さない。

BBB が存在しないという下垂体後葉、松果体、正中隆起、最後野などの毛細血管は有窓毛細血管である。これらの部位は機能的にも特殊であって、血液と直接に接触するのが都合がよい。下垂体後葉と松果体はホルモンを分泌し、正中隆起はホルモン・レセプターを含み、また最後野には呼吸運動の調節に関与する化学レセプターが含まれている。このような BBB を欠く部位では、上皮細胞は密着結合してをいる。

イオン通路としての細胞外空間

神経系の細胞外空間が、高分子のタンパク質のみでなく低分子の物質やイオンを通す通路でもあることが、ヒルの中樞神経 (神経節) やイモリ (Necturus) の視神経を用いた実験から示されている。イモリの視神経を Ringer 液中で摘出し、 Na^+ をシヨ糖またはコリン (choline) で置換した Ringer 液で灌流すると、12 秒以内に軸索の周囲の Na^+ の 60% 以上が失われて、視細胞の伝導がブロックされる。ところが Na^+ が失われたのちでも軸索の周辺に存在するグリア細胞の膜電位はほとんど変化しない。ヒルや両生類のグリア細胞の膜電位は、細胞内外の K^+ 濃度差によって規定される。したがって、シヨ糖やコリンによる Na^+ の置換に伴ってグリア細胞の膜電位が変化しないのは、 Na^+ 、シヨ糖やコリンが細胞外空間を通過して灌流されたことを示している。もしグリア細胞内を通過して灌流されるのであれば、当然細胞内の K^+ 濃度は減少するはずで、したがって膜電位は低下するはずである。細胞外空間の幅を 15nm とすれば、直径 0.44nm のシヨ糖分子の拡散は溶液中の自由な拡散に比べてわずか 18% 制限されるのみであるから、 Na^+ や K^+ は細胞外空間をほとんど自由に拡散しうることになる。

刺激によってヒルやイモリのグリア細胞に伝導性のインパルスは発生しない。しかしニューロンの活動に伴って、その近傍のグリア細胞の膜電位が低下 (脱分極) する。ニューロンの活動によって、 K^+ が放出されて細胞外空間に蓄積し、そのためにグリア細胞膜が

脱分極するのである。ニューロンを連続刺激した場合には、その近傍の細胞外空間に相当量の K^+ が蓄積する。この K^+ はもちろんやがて拡散し、あるいはニューロンに取り込まれるが、またグリア細胞にも取り込まれることが示唆されている。グリア細胞は互いに間隙結合で連結し電氣的に結合している。したがって、活動したニューロンの近傍のグリア細胞に脱分極が生じさらに K^+ 濃度が増加すると、膜電位が正常な離れてあるグリア細胞との間に電位差が生じ、 K^+ はそのグリア細胞から放出されることになるだろう。こうしてグリア細胞はspatial bufferとして働き、細胞外空間の K^+ 濃度を平均化するのに役立つはずである。

(神経生化学 I、高垣、S56 より)

現代の脳研究者の道程と恩恵（20世紀の脳研究の歴史）

1930年代以前

ニューロンの形態、連絡、神経解剖学と大脳生理学、神経移植（濫觴）

R. y Cajal, I.P.Pavlov, C.S.Sherrington(1857-1952) cf. 川喜田 p1064

30年代以降

40年代以降

脳幹網様体、ascending activating system, Magoun

50年代以降

大脳辺縁系、limbic system, cf. Meynert (1872), P.Broca (1878)

神経伝達物質、

60年代以降

神経分泌、内分泌、

電気生理学、微小電極(ジェラード/高木)興奮と抑制、Nauta 髄鞘変性鍍銀法

70年代以降

神経軸索流、HRP, ARG、神経回路網

神経再生、移植、Björklund, 可塑性、Raisman

80年代以降

栄養成長因子ほか、受容体

90年代以降

遺伝子操作

21世紀、脳の世紀を目前にして脳研究の計画

pavlov に倣って

情動の研究、

脳から心へ、脳から脳へ、

その他気がついた事項 (必要な項はあとから、どこかへ)

脳組織の代謝 (神経科学・神経生化学からの視点) およびその歴史

レクチン(lectin) : 特定の糖構造と特異的に結合し、相互に作用する糖結合蛋白質

ガングリオシド (gangliosides)

細胞接着の分子メカニズム

TJ, GJ, AJ, DS, ERM family, Band 4.1 superfamily 武内恒成

成長円錐

細胞内シグナル伝達機構

発生生物学(Developmental Biology)の歴史

免疫学と神経学との接点

神経回路網の工学的、数理、情報、の理論から何を学ぶか?

脳とコンピューター

痴呆

神経作用頭端移動の法則、

Gesetz der kranialen Wanderung von nervösen Funktionen, P35 of Hirasawa, 大脳の最
高中枢、1950.

画期的(breakthrough)研究業績

パブロフの条件反射理論

カハールのニューロン説、

シェリントンの神経生理学、

モルガン一派による近代遺伝学の基盤の確立、

シュペーマンによる形成体の発見、

ベルガーによる脳波の導出、

ヤスパースによる精神病理学の方法論の確立