

平野先生講義録

小脳皮質のニューロン・回路と機能

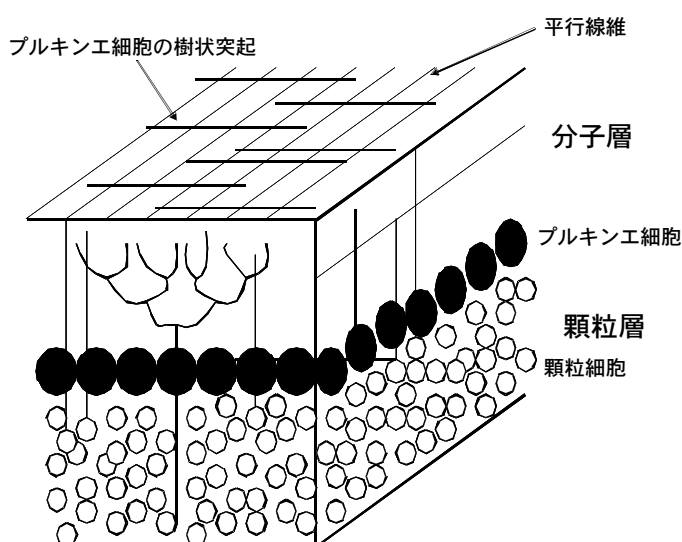
平野丈夫

講義録担当 小島、竹原、樋口、吉田

小脳は神経回路がよくわかっていて、入出力系が単純であるというメリットがあるので、神経系の中で最初に完全に理解できる領域ではないかと考えている。もともと小脳は運動に関与していると言われてきたが、最近は認知機能にも関与していると言われている。小脳の働きの例をあげると、小脳疾患の患者さんでは見ないで（例えば、頭の後ろで）両手の指の先端同士をくっつけることができない。つまり、体の位置を自動的に計算するというところに障害が出てくる。このような知見からも小脳の運動への関与がわかる。

小脳は小脳核とそれを囲む小脳皮質とから成るが、ここでは主に小脳皮質について説明する。小脳皮質は非常にきれいな三層構造（表面から、分子層、プルキンエ細胞層、顆粒細胞層）になっている（図1 小脳皮質の層構造）。この三層構造は大脳皮質と比べても非常にきれいで、これほどきれいな層構造をとるのは、他に網膜ぐらいである。小脳の主要細胞はプルキンエ細胞、顆粒細胞、ゴルジ細胞、バスケット細胞、星状細胞の5つである。プルキンエ細胞は小脳の主要神経細胞で顆粒細胞から 20 万個のシナプス入力を受ける。顆粒細胞は中枢神経系で一番数が多く、おそらく一番小さい神経細胞である。バスケット細胞、星状細胞、ゴルジ細胞は抑制性の介在細胞である。

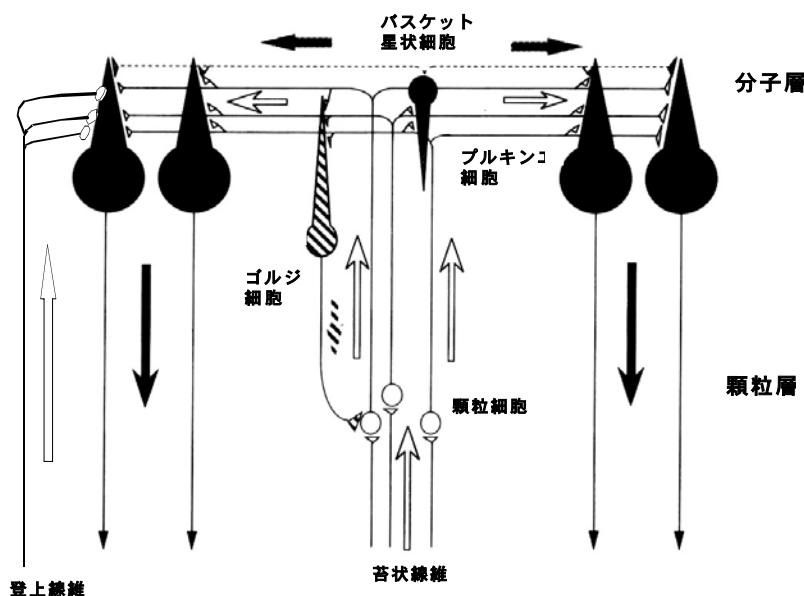
図1 小脳皮質の層構造



次に回路について話す。小脳皮質は入出力が単純であり、出力はプルキンエ細胞からの

出力のみである（図2 小脳皮質回路）。入力は2系統で、一つは苔状線維から顆粒細胞を介してプルキンエ細胞への入力。もう一つは登上線維からの入力である。この2つが主要な求心性経路である。小脳皮質からの出力はプルキンエ細胞からの出力のみであるが、プルキンエ細胞自身は抑制的に働く。抑制シグナルを送って運動を制御するのである。興奮性の細胞は顆粒細胞のみで、ほかは GABA 系の抑制性の細胞である。ゴルジ細胞は顆粒細胞からの入力を受けて顆粒細胞を抑制し、バスケット細胞・星状細胞は顆粒細胞から入力を受けてプルキンエ細胞を抑制する。あとで話すが例外があり、その例外の興奮性の細胞はもしかしたら重要かもしれない。顆粒細胞の軸索で小脳皮質を左右方向に走行しプルキンエ細胞に入力するものを平行線維、下オリーブ核の軸索で小脳皮質においてプルキンエ細胞に投射するものを登上線維と呼ぶ。

図2 小脳皮質の神経回路



まとめると、小脳皮質での情報処理の結果はプルキンエ細胞から出力される。主な入力経路は2つで、一つは苔状線維から顆粒細胞の軸索である平行線維を通してプルキンエ細胞に入る経路。もう一つは、下オリーブ核から登上線維を伝わって、プルキンエ細胞に入る経路。この2つのうち、平行線維からの入力为主要経路と考えられている。なぜなら、平行線維とプルキンエ細胞間のシナプスは20万個と非常に多く、プルキンエ細胞への影響が大きいと考えられるからである。それに対して登上線維は1つのプルキンエ細胞に一本しか投射しておらず、一秒間に10回も発火しない。このように低頻度でしか発火しないものが直接運動を制御しているとは考えにくい。

小脳の働きに関しては有名な Marr - Albus の基本的なモデルがあり、それはパーセプトロ

ンモデルと呼ばれている。顆粒細胞からの回路が情報を伝え、登上線維は一秒間に1回か2回の発火で主要回路を変化させるような働きをし、学習を進めると考える。

質問：平行線維入力が20万もあるというのがとても印象的だが、大脳皮質や海馬の錐体細胞ではどれくらいなのか？

答え：一桁少なく、数千から一万だと思う。

質問：プルキンエ細胞で一桁大きいということは、その分 EPSP の大きさが一桁小さいなどということはあるのか？

答え：一桁までは行かないけれども多少小さいだろう。チャンネルの数を登上線維と平行線維のシナプスで比べると登上線維のシナプスでの数が多いことが知られている。シナプスの状態は海馬でも大脳皮質でもそれほど違いはないのではないかと思う。ただプルキンエ細胞の樹状突起は非常によく発達していて全体として抵抗が小さくなっていると思うので、電位変化が小さくなる可能性がある。

質問：なぜこんなに入力が多いかということについて推測はあるか？

答え：はっきりとはわからない。パーセプトロンモデル等では顆粒細胞で多様な反応パターンが作られ、その中から適当なものを取り入れると考える。ただこれでいいのかという問題があるように思う。

コメント：Marr たちのパーセプトロンは、線形分離しakashないが中間層の数を増やすと次元が増え分離性が高まる。ただ分離性が高まるのが良いのかどうかはわからない。

○プルキンエ細胞

プルキンエ細胞は、扇形の樹状突起を体の前後軸に沿って皮質表面に対して垂直に広がっている。これに対して平行線維は体の左右方向に伸び、プルキンエ細胞の樹状突起と直交している。プルキンエ細胞は興奮性、抑制性の入力を受けるが、入力が無い状態でも数十 Hz の頻度で自発発火している。この自発発火を興奮、抑制入力で上げ下げして、双方向に調節を行っている。非常に規則的な自発発火を示すが、発火パターンがバーストモードなどに変化していくという報告もある。1個の平行線維シナプスでの入力は数 pA に対して、登上線維からの入力は数 nA と非常に大きい。このため登上線維からの入力があると樹状突起のカルシウムチャンネルが開き **complex spike** とよばれる特徴的な波形のスパイクが引き起こされる。

質問：1本の平行線維はいくつぐらいのプルキンエ細胞と結合しているのか？

答え：平行線維の長さはネズミだと2ミリ、猫くらいだと数ミリになる。そのあいだにプルキンエ細胞がいくつあるかという問題で、それぞれの平行線維はプルキンエ細胞に対して1箇所か2箇所で結合していて、おおよそ数百か千のオーダーになるかと思う。

質問：それだけの距離があると、最初のシナプスと比べると遅れがあると思うが。

答え：平行線維はミエリンをもっていないので伝導速度がかなり遅い。運動神経の伝導速度は有髄線維で毎秒100メートルくらいだが、平行線維は1メートル弱だったと思う。運動神経に比べて100分の1以下だろう。

コメント：小脳で作ることができる遅延は10ミリ秒だと聞いたが。

質問：その遅延を積極的に計算に利用しているか？

答え：個々の顆粒細胞の入力は弱いので、顆粒細胞一つ一つの発火タイミング自身がそれほど重要かという疑問に思う。

次にプルキンエ細胞の働きをミュータントマウスの例を通して見ていく。小脳に異常を示すミュータントマウスの一つに **Lurcher** というマウスがいる。この **Lurcher** はプルキンエ細胞が全く無いマウスである。小脳は運動制御に関わるが、小脳が無くても全く動けなくなるわけではない。小脳がうまく働かないと、滑らかな動きができない、正確な位置に体を動かすことができない、といった障害が現れる。**Lurcher** は小脳皮質から出力が無いわけだが、普通に成長して大人になるし、子供を産み育てることもできる。ただし、運動失調を示し、運動学習ができないのである。では、小脳は運動に対してどのように関与しているのか？前庭動眼反射の例を見てみる。前庭動眼反射とは頭が動くことにより生じる視野のブレを補正する眼球運動であるが、その神経回路は前庭器官→前庭神経核→運動ニューロンへと至る主経路と前庭器官→小脳→前庭神経核というバイパス経路からなる。前庭動眼反射自体は主経路のみでも起こるが、正確な運動や学習による調節には小脳が必要となる。**Lurcher** では小脳皮質からの出力が無いので、運動の主経路が調節されない結果として運動失調が起きていると考えられる。

次にグルタミン酸受容体デルタ2サブユニット **KO** マウスについて話をする。グルタミン酸受容体デルタ2サブユニットは小脳プルキンエ細胞でのみ発現しており、その局在は平行線維とのシナプスに局限している。アミノ酸配列からはイオン透過型受容体に分類されているが、実際にチャンネルとして働いているという証拠はない。このデルタ2サブユニットは **LTD** に必須であり、デルタ2 **KO** マウスでは **LTD** が起きない。**KO** マウスはその他にプルキンエ細胞でのシナプス形成に異常を示し、平行線維とのシナプスの数が減少している。また、登上線維の多重支配が生じ、その投射パターンも樹状突起の先端まで伸長してしまっている。そして、運動失調、運動学習障害を示す。

ところで、興味深いことに **Lurcher** の原因がデルタ2サブユニットの1アミノ酸置換であるということがわかっている。したがって、この両者を用いることにより単一遺伝子に由来する出力欠損とシナプス制御異常の運動制御への影響を比較できる。私達はこの **Lurcher** とデルタ2 **KO** マウス（以下、デルタ2と表記）の運動制御能力の比較を行ったので、それについて紹介する。

両者の小脳の形態を比較すると、プルキンエ細胞が無い **Lurcher** では小脳が萎縮しているのに対して、デルタ2ではシナプス形成に異常があるものの一見したところでは野生型

マウスと大差なかった。ロタロッドテスト（回転する棒上にマウスがどのくらい乗っているかを測る実験）を行ったところ、見かけは小脳の形態が正常なデルタ2は、小脳が萎縮している *Lurcher* よりも成績が悪く、運動失調の度合いが重篤であった。続いて、運動制御能力をより定量的に評価するために眼球運動を調べた。ここでは自発性の眼球運動に絞って話を進める。眼球の動きを調べたところ、デルタ2では刺激が無い状態でも眼球がガタガタと動いており、震えが出ていることがわかった。眼球の震えは野生型ではもちろんのこと、*Lurcher* でも起きていなかった。この震えに含まれる周波数成分を解析すると、約 1 Hz と 10 Hz 成分が含まれていた。すなわち、デルタ2では眼球が特定の周波数成分を持って震えていたのである。プルキンエ細胞の無い *Lurcher* では眼球の震えは観察されなかったこと、この震えの約 10 Hz の成分は小脳片葉を破壊することにより消えたことから、眼球の震えの一因は片葉プルキンエ細胞からの出力によると考えられた。そこで、生体内のプルキンエ細胞から細胞外記録を行い、その活動を解析した。

プルキンエ細胞は自発発火あるいは平行線維入力に由来する **simple spike** のほかに、登上線維入力に由来する **complex spike** を発火するので、記録細胞がプルキンエ細胞と同定できる。野生型マウスのプルキンエ細胞では **simple spike** が規則的な発火（スパイク間隔が 20ms 程度）を示したのに対して、デルタ2では短い時間間隔（約 6 ms 以内）で2、3発のスパイクが連続発火する傾向を示した。眼球の震えに対応するような周期性がないかを調べるために **simple spike** の自己相関を計算したところ、デルタ2では約 100ms 毎（すなわち、眼球の震えの 10 Hz に対応する。）に発火するような周期性があることがわかった。ここで、デルタ2で特異的に観察された **simple spike** の連続発火と約 10 Hz の周期的発火との関連を調べるために、**simple spike** 全体をスパイク間隔 (ISI) が短いもの（6 ms 以下；**cluster spike** と呼ぶ。）とそれ以外のもの（すなわち、ISI が 6 ms より大きいもの）とに分けて個別に解析した。それぞれについて自己相関を計算すると **cluster spike** のみ 100 ms の周期性がみられたことから、**simple spike** の周期性は **cluster spike** によることがわかった。他方、**complex spike** を解析すると、デルタ2では **complex spike** も約 100 ms 毎の周期的発火を示した。また、スライス標本で多重支配をおこなっている登上線維の刺激により、通常の **complex spike** の波形ではなくスパイクが連続発火したような（すなわち、**cluster spike** のような）波形が記録できた。これらの結果から、デルタ2における周期的発火パターンは登上線維からの入力によると考えた。

それでは、なぜデルタ2では登上線維からの入力に 10 Hz の周期性を持っているのか？ 登上線維は下オリーブ核ニューロンの軸索であるが、下オリーブ核ニューロンでは膜電位が約 10 Hz で振動していることが知られており、もともと 10 Hz のタイミングで発火しやすい。また、登上線維は運動の誤差情報（特に眼球運動では網膜上の視野のブレ）をコードしていると考えられているが、デルタ2では運動失調や LTD 障害によって誤差信号が増えていると考えられる。これらにより、下オリーブ核が 10 Hz で発火しやすくなっているであろう。さらに、デルタ2ではシナプス形成の異常により、プルキンエ細胞への登上

線維入力の影響が大きくなっている。また、下オリーブ核ニューロン同士は **gap junction** を介して電氣的に共役しているので登上線維入力はある程度同期していると考えられる。以上のような理由により、デルタ2では下オリーブ核ニューロンの内在的な周期性が表に現れプルキンエ細胞の発火に影響しているのであろう。そして、プルキンエ細胞の異常発火が運動失調を引き起こしているのであろう。

まとめると、**Lurcher**、デルタ2の例からわかるようにプルキンエ細胞は小脳皮質からの出力を担い、運動をより正確に滑らかに行うということに重要な役割を果たしている。そして、その機能が正常に働くためにはシナプスの制御が重要であり、それに異常があると出力が無い場合よりも一層深刻な影響を運動制御に対して及ぼしてしまうと考えられる。

質問:小脳出力が生来的に無い場合と後天的に無くした場合とは違うのか？

答え:後天的に出力を無くした場合、その直後は著しい運動障害を示すが時間がたつにつれてある程度は回復する。ただし、完全に元に戻るわけではない。生来的に無い場合では発生、発達段階での影響があるので、両者に違いがあるかもしれない。マウスの前庭動眼反射に関しては、生来的に無い **Lurcher** と野生型において小脳を破壊したマウスとでは症状が異なる。ただし、小脳の投射先、投射元の部位への2次的な影響も関与しているようである。また、デルタ2で小脳を破壊しても運動制御の異常は完全には回復しないし、野生型で小脳を破壊した場合とは異なる。

質問:デルタ2では、眼振以外にも手足など他の部位でも震えがみられるのか？

答え:デルタ2では他の部位にも震えがあるが、眼球運動のように定量的に測定していない。

質問:デルタ2では、結局何が障害されているのか？

答え:平行線維-プルキンエ細胞間 **LTD** の欠損、そのシナプス数の減少、登上線維の多重支配等が起きている。デルタ2サブユニットは **LTD** に関しては **AMPA** 型受容体の膜からの取り込みに関与するといわれているが、その他に関しての役割はわからない。これが欠損しても普通のシナプス伝達、例えば **EPSP** の大きさなどに影響はない。

質問:**LTD** は運動学習に必須であるのか？**LTD** が起きないために、登上線維の多重支配が起きたのか、それともその逆か？

答え:小脳皮質からの出力が消失した **Lurcher** でも前庭動眼反射でゆっくりとした学習は起きるので **LTD** だけで運動学習が説明できるのではなく、他にも学習の部位はあると思う。**LTD** と登上線維の多重支配の関係はまだわかっていないが、多重支配のある **PKC** ガンマサブユニット **KO** マウスでも **LTD** は起こり、その逆の例もあるので、両者はある程度は独立している。

質問:**LTP** はデルタ2サブユニットが欠損しても起こるのか？

答え:調べていないのでわからない。

質問:デルタ2では、プルキンエ細胞の **simple spike** の数と **inter spike interval** が減少しているが、平行線維からの入力が増加しているからか？

答え: inter spike interval が減少しているというよりは登上線維の入力が増加し、その後の不活性化による simple spike の減少の寄与が大きいのかもしれない。

○分子層の抑制性介在神経細胞(バスケット細胞・星状細胞)

抑制性の介在神経細胞であるバスケット細胞と星状細胞は平行線維に対して主に垂直(前後軸)方向に軸索を伸ばしており、この配置は側方抑制を起こしうる。実際小脳皮質表面を刺激すると平行線維の束(平行線維ビーム)に沿って興奮が伝播し、ビームに沿ったプルキンエ細胞は興奮するが、ビーム近傍に位置するプルキンエ細胞列は抑制される (Cohen and Yarom, 1998)。また、抑制性介在神経細胞-プルキンエ細胞シナプス間では、登上線維入力によりプルキンエ細胞が脱分極すると抑制が増強される[Rebound Potentiation(RP)]が、同時に介在神経細胞を刺激すると RP が起こらない。RP の生理的意義としてはプルキンエ細胞の異常興奮時にそれを抑制し、発火頻度を調節することが考えられる。この可塑性調節の分子機構としては、脱分極によるプルキンエ細胞内の Ca イオン濃度上昇により CaMK II が活性化し、GABA_A 受容体の反応性が亢進して RP が誘導されるのに対して、同時に介在神経細胞入力が入った場合は GABA_B 受容体が活性化し、PKA の抑制を介して CaMK II を抑制することにより RP の抑制が起こると考えられる(Kawaguchi and Hirano, 2002)。さらに最近この機構に mGluR1 を介したグルタミン酸性入力も関与することがわかり、抑制性介在神経細胞-プルキンエ細胞間の可塑性の制御に平行線維からの入力も関与していると考えられる。これらの抑制性介在神経細胞の小脳情報処理における役割は今後検討すべき課題である。

質問:RP はポスト側だけで決まるということは、シナプス特異性はないのか？

答え: RP にはシナプス特異性はないが、RP の抑制機構にはシナプス特異性がある。

質問: RP は LTD など他の可塑性と同様に数時間あるいは数週間持続するか？

答え:LTD や RP の持続時間は未解明だが、我々の培養神経細胞を用いた実験では 2 日程度は持続する。また RP の抑制機構は 4 日以上持続する。

ここで小脳皮質の構造について考えると大きな問題があることに気づく。平行線維は横方向に広がっているにも関わらず、機能的に類似した働きをする小脳の領域 (微小帯域)は前後方向に広がっているということである。また小脳 C3 ゾーンの前肢領域では苔状線維は体表面全体からの情報を伝えているが、プルキンエ細胞の受容野は前肢のごく一部分に限られる(Jorntell and Ekerot, 2002)。もともとは平行線維により多様な情報が入っているはずの縦方向に並んだプルキンエ細胞が特定の刺激に選択的に反応するのはなぜであろうか？この問題は小脳情報処理における重要な問題であると考えている。

質問:バスケット細胞と星状細胞の側方抑制は微小帯域の方向に働いているのか？

答え: 抑制性介在神経細胞による側方抑制は微小帯域内で働くような配置になっているので、微小帯域内のチューニングは可能だが、微小帯域の形成に関しては十分説明できない。

質問: 微小帯域と登上線維の入力方向は一致していて、登上線維入力教師信号となり、平行線維入力を調節することによりプルキンエ細胞の応答特性を形成できるのではないか？

答え: 彼ら(Jorntell and Ekerot, 2002)はそのように主張しているが、1 個のプルキンエ細胞は 1 本の登上線維入力しか受けず、それであらゆる誤差信号をカバーできるのかが疑問である。また彼らは平行線維シナプスのうち活性化状態にあるのは全体の 10%程度でしかないと主張するが、そこに仮に LTD 様の現象が起きたとしても、その状態からさらに学習が起きるのかも疑問である。

質問: 抑制性介在神経細胞の可塑性との組み合わせでうまく説明できないのか？

答え: うまく説明できるかもしれないが、各抑制性ニューロンの反応性とそれがシナプス入力するプルキンエ細胞の反応性や両者の位置関係がはっきりしないと本当のところはわからないのではないか。

さらに平行線維-プルキンエ細胞間のシナプスの有効性に関しては、形態的には結合しているように見えるシナプスの 85%は機能的に働いていないという報告もある(Isope and Barbour, 2002)。

質問: 問題は働いている 15%のシナプスがプルキンエ細胞樹状突起上のどこに分布しているかにあるのではないか？

答え: そう思うが、現時点では機能的なシナプスの分布状況はわからない。

○顆粒細胞

顆粒細胞は非常に数が多く、4、5本の樹状突起しか持っていないが、肥大した苔状線維の軸索終末を樹状突起の先端が取り囲むように苔状線維とシナプスを形成しており、あたかも顆粒細胞が苔状線維に突起を伸ばしているように見える。1 個の苔状線維終末は 40 個程度の顆粒細胞にシナプスを形成し、1 個の顆粒細胞は 4、5 個の苔状線維終末から入力を受けている。顆粒細胞には NMDA 受容体が発現しており、これを欠損したマウスではロタロッドテスト(高回転数)で障害がみられると共に、苔状線維-顆粒細胞間シナプスにおける遅い応答成分の消失と EPSP の時間的加重および入出力関係の積分特性の減少がみられる。これらの顆粒細胞の特性が運動制御にどのように関与するかはまだわかっていない。また従来の小脳の理論では、顆粒細胞の役割は多様な入力を受けてさまざまな反応特性を示し、そのうちの一部をプルキンエ細胞が選択的に利用するとされているが、顆粒細胞は本当に多様な情報を担いうるのだろうか？顆粒細胞における情報変換も未解決の課題である。

質問: NMDA 受容体欠損マウスの中程度の運動障害に可塑性の障害の影響ではないのか？

答え: 苔状線維-顆粒細胞間シナプスには NMDA 受容体依存的な可塑性が報告されているが、それがどれだけ重要かはよくわからない。

質問: 苔状線維と顆粒細胞の数の比はどのくらいか？

答え: はっきりとはわからないが、おそらく 3 桁程顆粒細胞が多いのではないか。

○ゴルジ細胞

次にゴルジ細胞について話す。ゴルジ細胞は顆粒細胞からの入力を受けて、顆粒細胞を抑制する。要するに、顆粒細胞・ゴルジ細胞・顆粒細胞というネガティブフィードバックループを形成している。一般的に、このような回路はリズム形成に関与すると考えられる。ゴルジ細胞についてもミュータントマウスを用いた面白い結果が得られている。ゴルジ細胞にだけ発現する遺伝子プロモーターを用いて、ネズミでは働かない分子であるヒト ILR2 を発現させたマウスを作る。そして、抗 ILR2 抗体に毒素をつけたものをこのマウスの小脳に投与すると、その毒によりゴルジ細胞を選択的に殺すことができる。つまり、抗体の投与時期を変えることにより、好きなタイミングでゴルジ細胞を消滅させることができる (Watanabe et al., 1998)。本当にゴルジ細胞が消えているか実際に調べてみると、顆粒細胞層でゴルジ細胞の神経伝達物質である GABA がなくなっていた。さらに、機能的にも調べており、GABA のアンタゴニストである bicuculline をスライス標本にかけて抑制を断つと、野生型では顆粒細胞の興奮が長く続いたが、ミュータントマウスでは bicuculline をかけても興奮時間に変化しなかった。このように、ゴルジ細胞を特異的に殺すことができることが示された。そこで、このマウスでロタロッドテストを行ったところ、歩くぐらいの早さ (10rpm) では、細胞の消滅に伴い一旦はテストの成績は悪くなったが、抗体投与後 10 日もすれば回復した。一方、走るぐらいの速さ (20rpm) では十分な回復は見られなかった。つまり、ゴルジ細胞を殺すと最初は一過性にひどい運動失調を示すが、完全ではないにしろある程度回復することができたのである。

それでは、この回復過程でどのようなことが起きているのか？顆粒細胞の興奮の時間経過を詳しく観察してみると、ミュータントマウスでは抑制がきれているのだから興奮が長く続いてもよいはずなのに、比較的すぐに定常状態に戻っていた。つまり、ミュータントマウスでは興奮の遅い成分がなくなっていた。遅い成分ということから NMDA 受容体の関与を予想することができる。実際、野生型での興奮の遅い成分は AP5 で減少したのに対して、ミュータントでは変化が無かった。ミュータントでは NMDA 受容体の関与がもともと無いと解釈できる。10 日程度を要する時間経過での回復は、顆粒細胞での NMDA 成分を減少させて興奮性を下げることにより回復しているのではないかと考えられる。つまり、ゴルジ細胞からの抑制がなくなると、顆粒細胞では NMDA 受容体が閉じて興奮性が低下し GABA 抑制が無くなったことによる興奮性の上昇をある程度抑えていると考えられる。このような機構で、部分的な運動制御の回復が可能となったのであろう (Watanabe et al.,

1998) 。

○Unipolar brush cell、Lugaro cell

最後に、小脳にある他のニューロンを紹介する。まだあまりよく分かっていない細胞である。一つ目は、Unipolar brush cell と呼ばれている細胞である (Dino et al., 2000)。顆粒層に存在する興奮性の細胞である。苔状線維より入力を受け顆粒細胞に出力する。前庭小脳で多い。もう一つは、Lugaro cell というもので、顆粒層プルキンエ細胞下に存在する抑制性神経細胞である (Laine and Axelrad, 2002)。プルキンエ細胞等より入力を受け、ゴルジ細胞・バスケット・星状細胞に出力する。Unipolar brush cell は、ブラシのような樹状突起の一つを持つ。もしかしたら、この細胞が前庭小脳の特徴に関与しているかもしれない。苔状線維を1回刺激すると、Unipolar brush cell では持続的な発火が観察される。これは、Unipolar brush cell の大きな興奮性シナプス受容部により達成されていると考えられている。Unipolar brush cell により前庭小脳では顆粒細胞は持続的な発火を起こしやすくなっているのかもしれない。

Lugaro Cell は双極の神経細胞である。この細胞は少数なので、いままで注目されていなかった。普段は silent で、セロトニン存在下で活性化されることが知られている。

以上のように、小脳の構成細胞は基本的な5種類以外にも存在する。もしかしたら、このような細胞が、小脳の各領域の特徴を決定しているのかもしれない。

小脳の利点をまとめると、①規則的な層構造②構成ニューロン・神経回路が判明③単純な神経回路(入出力が限定)④さまざまなミュータントマウスの存在⑤小脳機能を調べる行動実験の存在⑥分子・細胞レベルの研究推進に有効な培養系の存在、等が挙げられる。小脳では、ニューロン・シナプスの1つ1つの働きをブラックボックスとしてではなくきちんと理解できる可能性があり、中枢神経系の中で完全な理解を最も早く得られる系ではないかと思う。しかし、問題もまだ残っている。①微小帯域と平行線維の走行②登上線維の役割③顆粒細胞の数・役割④ゴルジ細胞の役割⑤バスケット・星状細胞の役割⑥さまざまな可塑性⑦Unipolar Brush Cell, Lugaro Cell⑧セロトニン・ノルエピネフリン入力などである。これらの問題は簡単には解決しないかもしれないが、いずれこれらの問題も明らかになっていくであろう。

質問:下オリーブ核の 10 Hz 振動の役割についてのコメントだが、それは、カオスでそのようなゆらぎがあるとエラーの感度が上がるという話がある。実際の運動信号とは別にノイズみたいなものがあると運動学習によいのかと思う。もう一つは LTP に関してだが、Eye Blink Conditioning を起こすには登上線維の活動が上昇することが必要で、Extinction を起こすには、登上線維の活動は平均よりも低下していることが必要という報告がある。それは、平均よりも活動が低下した結果、平行線維とプルキンエ細胞間で LTP が起きた結果と解釈していいのか。もしそうならば、LTP は LTD のリバウンドなのか、別の分子メカニ

ズムなのか？

答え：Pre synapse 側で LTP は起きる。Post synapse 側でも起きるという報告があるが、post synapse での LTP が起こりやすいかははっきりしない。

質問：Extinction 後の再学習は早いということもあるので、完全なリバースではないほうが説明しやすいと思うが。Pre synapse 側の LTP はどのくらい持続するのか？

答え：一時間くらいは続く。もっと長く続くかは不明である。

質問：小脳の具体的なイメージを持ちたいのだが、小脳がこわれるとスムーズな運動ができなくなる。小脳は筋活動に関連した時系列パターンを出力しているのか？

答え：それについては北澤先生に。

答え（北澤）：多数のプルキンエ細胞から記録して一次フィルターを通して EMG を再構成することはできる。

質問：小脳と大脳の運動野の役割分担は？

答え（北澤）：小脳と大脳のループがなめらかな運動パターンの時系列を作りだしているというイメージを持っている。

質問：つまりそのループがパターンジェネレーターの役割を果たしているということか？

答え（北澤）：運動開始の Cue を大脳基底核が出して、ループが回りだし運動出力を出し滑らかな運動が達成されるのだと思う。最近、長時間運動野を刺激するだけで滑らかな運動がおこるという報告があった。私の解釈としては、長時間の刺激によりループが回った結果ではないかと思っている。以上のことは、イメージです。信じないで下さい。

質問者：信じました。(笑)

質問：“体で覚える。”というのは、小脳がしているというのは本当か？

答え：全て小脳というのは違うけれど、小脳が関わっているという点では本当だと思う。

答え（北澤）：プリズムをかけて的当てをすると、初めは的からはずれるが次第に当たるようになる。これはプリズム適応という現象だが、小脳障害の人ではこのような適応は起こらない。また、上手投げで適応しても、下手投げには影響が無い。同様に右手の適応は左手に移行しない。そういう意味では、このプリズム適応は“体が覚えている”ということの例になると思う。小脳障害の人ではこの適応は起きないので、小脳が関与しているのは確かだが、実際に LTD が起きているか、記憶が小脳に蓄えられているか、などはまだ分かっていない。

質問：今日の講義では、小脳の出力が減ったりなくなったりするとどうなるかという話だったが、逆に小脳からの出力が多すぎるとどうなるか？

答え：それは、小脳への抑制を断った条件と同じだと思うので、ゴルジ細胞を消滅させたときの初期の運動失調がそれに相当するかもしれない。

司会：Marr - Albus の運動学習モデルが、プルキンエ細胞の LTD の発見で証明され、一応小脳は決着がついたかに思えたが、今日の話から新たな問題点なども見えてきて、これらを整理する時期に来ていると感じた。

References

Cohen D, Yarom Y. Patches of synchronized activity in the cerebellar cortex evoked by mossy-fiber stimulation: questioning the role of parallel fibers. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998 95(25):15032-6.

Kawaguchi SY, Hirano T. Signaling cascade regulating long-term potentiation of GABA(A) receptor responsiveness in cerebellar Purkinje neurons. *J Neurosci*. 2002 22(10): 3969-76.

Jorntell H, Ekerot CF. Reciprocal bidirectional plasticity of parallel fiber receptive fields in cerebellar Purkinje cells and their afferent interneurons. *Neuron*. 2002 34 (5) : 797–806.

Isope P, Barbour B. Properties of unitary granule cell-->Purkinje cell synapses in adult rat cerebellar slices. *J Neurosci*. 2002 22(22): 9668-78.

Watanabe D et al. Ablation of cerebellar Golgi cells disrupts synaptic integration involving GABA inhibition and NMDA receptor activation in motor coordination. *Cell*. 1998 95(1): 17-27.

Dino MR et al. Unipolar brush cell: a potential feedforward excitatory interneuron of the cerebellum. *Neuroscience*. 2000 98(4): 625-36.

Laine J, Axelrad H. Extending the cerebellar Lugaro cell class. *Neuroscience*. 2002 115(2): 363-74.