

# 小脳皮質のニューロン・回路と機能

平野丈夫 京都大学理学研究科

## 1、はじめに

小脳皮質は運動制御・運動学習等を行っているが、明瞭で規則正しい3層構造を示し、構成ニューロンおよび各ニューロン間のシナプス結合パターンも明らかになっている。ここでは、小脳皮質のニューロン構築を説明し、個々のニューロンおよび各シナプスがどのような役割を担っているかを議論し、小脳皮質がシステムとしてどのように働いているかを考察する材料を提供したいと思う。小脳皮質は最も研究が進んでいる中枢神経部位の一つだが、未解決の問題も多い。これまでに何がわかり何がまだわからないのかを明示したい。

## 2、小脳皮質の基礎知識

### 2-1、小脳皮質のニューロンと神経回路

小脳皮質は、顆粒層・プルキンエ細胞層・分子層の三層構造になっており、顆粒層のさらに内側は神経線維の通る白質である。主要構成ニューロンは、プルキンエ細胞・顆粒細胞・ゴルジ細胞・バスケット細胞・星状細胞の五種類である(1)(図1)。プルキンエ細胞の細胞体は一列に並びプルキンエ細胞層を形成している。プルキンエ細胞は非常によく発達した樹状突起を分子層へ伸ばして、そこで10万以上のシナプス入力を受けている。プルキンエ細胞は小脳皮質から出力する唯一のニューロンであって、小脳皮質の情報処理の結果はプルキンエ細胞の活動電位発火パターンで表現される。なおプルキンエ細胞は、GABAを伝達物質として放出する抑制性のニューロンであり、小脳の深部にある小脳核に出力している。顆粒細胞の細胞体は顆粒層にある。小脳顆粒細胞は小型の細胞で数が極めて多い(ヒトでは500億くらい)。顆粒細胞の樹状突起は数本で短く、限られた数のシナプス入力しか受けていない。顆粒細胞は小脳皮質内では唯一の主要な興奮性ニューロンであり、軸索を分子層へ伸ばしプルキンエ細胞にグルタミン酸性のシナプス入力をしている。ところで、プルキンエ細胞の樹状突起は実に見事に発達しているが、全く平面的なもので扇を広げたような形態である。そしてその扇状樹状突起は全て体の前後方向に広がっている(図2)。一方、顆粒細胞の軸索は分子層でT字型に分枝して平行線維と呼ばれるが、この平行線維は全て体の左右方向に伸びている。つまり、平行線維はプルキンエ細胞の樹状突起とは垂直な方向に伸びているのである。このように、プルキンエ細胞樹状突起と平行線維の走行パターンは人工産物のように幾何学的である。小脳における主要な情報は、苔状線維・顆粒細胞・プルキンエ細胞と流れる(図1)。ところで、プルキンエ細胞は下オリブ核由来の登上線維からも入力を受ける。なお、各プルキンエ細胞は一本の登上線維入力しか受けませんが、その入力は極めて強力である。ただし、登上線維は通常1Hzせいぜい数Hzでしか活動電位を発火しない。

ゴルジ細胞・バスケット細胞・星状細胞は全てGABAを伝達物質とする抑制性の神経細胞であり、その軸索は小脳皮質から外へ出ず、抑制性介在ニューロンとも呼ばれる(図1)。ゴルジ細胞の細胞体は顆粒層に存在し、樹状突起を分子層へ伸ばし、軸索は顆粒層で分枝

し多くの顆粒細胞に抑制性シナプスを形成する。ゴルジ細胞は平行線維から興奮性入力を受けているので、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回路が形成される。以前は、ゴルジ細胞は苔状線維からも入力を受け、苔状線維・ゴルジ細胞・顆粒細胞というネガティブフィードフォワード回路も存在するといわれていたが、苔状線維・ゴルジ細胞間シナプスの存在は最近疑問視されている。バスケット細胞・星状細胞の細胞体は分子層に存在し、平行線維から入力を受けプルキンエ細胞を抑制している。バスケット細胞はプルキンエ細胞の細胞体を囲むようにシナプス形成をする。一方、星状細胞はプルキンエ細胞の樹状突起上に抑制性シナプスを形成している。

図1 小脳皮質の神経回路

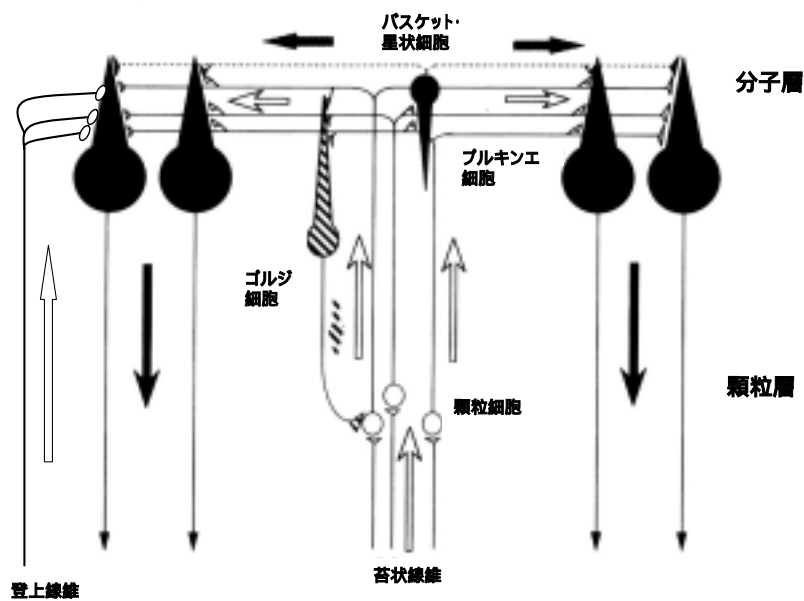
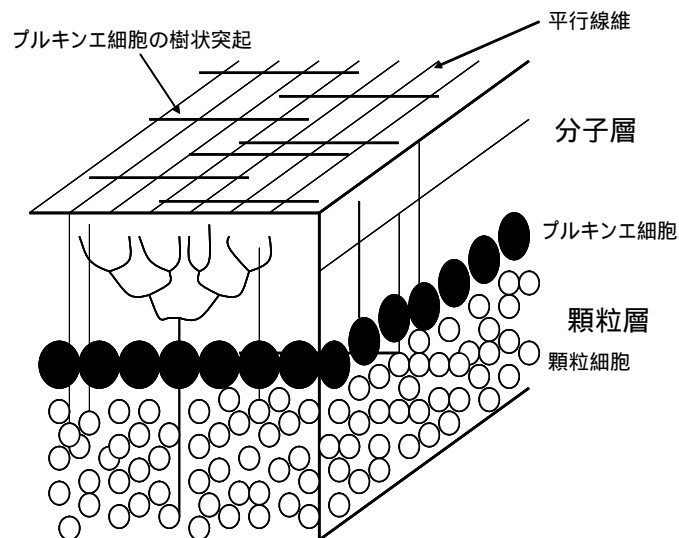


図2 小脳皮質の立体構築



## 2 - 2、パーセプトロンモデルと長期抑圧

小脳皮質の神経回路がどのように働くかということに関してモデルが提唱されてきた。Marr, Albus らのパーセプトロンモデルはよく知られている。Albus のモデルでも、小脳皮質の主要な情報経路は苔状線維・顆粒細胞・プルキンエ細胞と考える。そして、下オリブ核細胞は苔状線維・顆粒細胞・プルキンエ細胞を介した情報処理の結果を判断し、その結果が悪かった時に誤差信号をプルキンエ細胞へ送り、主要情報伝達経路のはたらきを抑え、運動学習に寄与すると考えた。伊藤正男らは登上線維と平行線維がほぼ同時に活性化すると、平行線維・プルキンエ細胞間のシナプス伝達が持続的に減弱する現象を見出し、長期抑圧と名付けた。長期抑圧はパーセプトロンモデルを支持する現象であり、運動学習の基盤となると推測されている(2)。

## 3、小脳のニューロンとシナプスのはたらき（最近の話題を含めて）

### 3 - 1、プルキンエ細胞

プルキンエ細胞は小脳皮質唯一の出力ニューロンであり、その活動は平行線維・登上線維からの興奮性シナプス入力およびバスケット細胞・星状細胞からの抑制性シナプス入力により制御されるが、実はプルキンエ細胞はシナプス入力が全くない状態でも活動電位を自発発火することが知られている(3)。自発発火はプルキンエ細胞に存在する膜電位依存性チャンネル活動によるものであり、数 10 Hz で規則正しい自発発火を示す。したがって、プルキンエ細胞では、興奮性および抑制性シナプス入力が元々の自発発火頻度を増減させるといった活動制御が行われている。なお、自発発火することの利点は、プルキンエ細胞活動を双方向性に制御（活動電位発火頻度の増加と減少）できることと考えられる。

プルキンエ細胞の出力が全くなると、動物の行動はどのようなものになるのであろうか。実は、マウスではこの問題を実験により検証することができる。生後の発達期にプルキンエ細胞が完全に死滅してしまうミュータントマウスの系統が知られている。ラーチャーマウスはそういったマウスの一つであり、運動失調・運動学習障害を示すが、一方でそれなりに動き回っている。この事実は、小脳がなくても運動制御は行えるが、円滑な運動の制御や運動学習には小脳が必要であることを示している。

最近の研究により長期抑圧の制御にかかわる分子が明らかになってきた。そういった分子を人工的に欠損させたロックアウトマウスと呼ばれるミュータントマウスでは、長期抑圧が起こらなくなり、行動異常が観察される。グルタミン酸受容体デルタ2サブユニットロックアウトマウスはそのようなミュータントマウスの一つであるが、この動物でも運動失調・運動学習障害が起こり(4)、その障害の程度はプルキンエ細胞を完全に欠くラーチャーマウスよりも重篤であった。デルタ2サブユニットは平行線維・プルキンエ細胞間シナプスの後部のみに限局して発現する分子であり、長期抑圧などこのシナプス伝達の制御に関わると考えられる。デルタ2サブユニット欠損マウスの細胞レベルの変化は長期抑圧に留まらないが、上記の結果はプルキンエ細胞へのシナプス入力の制御が小脳機能に極めて重要であり、シナプス制御異常は出力の完全な欠失より悪い影響を及ぼすことを示している。プルキンエ細胞は長期抑圧以外の可塑性も示す(5)。平行線維・プルキンエ細胞間シナプスでは長期増強も見られる。また登上線維・プルキンエ細胞間の長期抑圧も報告されている。

さらに、バスケット細胞および星状細胞とプルキンエ細胞間のシナプスでは、登上線維入力等興奮性シナプス入力によりプルキンエ細胞が脱分極すると、長期増強が起こる。この抑制性シナプスの可塑性はおもしろいことに、プルキンエ細胞脱分極時にシナプス前の抑制性介在ニューロン（バスケット細胞または星状細胞）が活性化していると抑えられてしまうというユニークな制御を受ける(6)。こういったシナプス可塑性も長期抑圧と協調的にはたらき、小脳回路の情報処理に寄与していると推測される。

### 3 - 2、顆粒細胞

プルキンエ細胞が 10 万以上のシナプス入力を受けるのに対して、顆粒細胞は 3,4 本の苔状線維から興奮性入力を受け、やはり少数のゴルジ細胞から抑制性入力を受けるだけである。なお、出力線維である平行線維の長さはヒトでは 6mm くらいでかなり長い。プルキンエ細胞はグルタミン酸受容体のうち NMDA 型受容体を持たないが、顆粒細胞は NMDA 型受容体を発現している。この NMDA 受容体は AMPA 型グルタミン酸受容体よりゆっくりしたシナプス応答に寄与しており、シナプス入力の時間的加重にもかかわる。顆粒細胞の NMDA 受容体を完全に欠失させたミュータントマウスでは、苔状線維・顆粒細胞間シナプスにおけるシナプス応答の遅い成分がなくなり、時間的加重が起こりにくくなり、軽い運動失調を示す(7, 8)。また、苔状線維・顆粒細胞間シナプスでは NMDA 受容体に依存した長期増強が起こる。

### 3 - 3、ゴルジ細胞

ゴルジ細胞は平行線維から興奮性入力を受け、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回路を形成している。ゴルジ細胞の役割は、ゴルジ細胞を選択的に欠損することのできるミュータントマウスの開発により実験的に解析された。このミュータントマウスは、ゴルジ細胞選択的にヒトの IL2 受容体サブユニット（マウスでは何のはたらきもしない）を発現させたもので、この IL2 受容体サブユニットに対する抗体に細胞毒を結合したものを小脳に投与すると、IL2 受容体サブユニットを発現したゴルジ細胞を特異的に死滅させることができるのである(9)。ゴルジ細胞を死滅させると、顆粒細胞層の抑制がなくなり、マウスは重篤な運動障害を示すが、運動障害はその後数日中に軽くなる。運動障害が軽くなった時期には、顆粒細胞の NMDA 受容体の働きが低下している。顆粒細胞の活動も興奮性入力と抑制性入力のバランスで決まると考えられるが、抑制性入力が無くなった時には、何らかのメカニズムで興奮性の応答に寄与する NMDA 受容体のはたらきが低下し、顆粒細胞の活動レベルが調整され、それが運動障害の軽減につながったのではないかと推測される。

### 3 - 4、バスケット細胞・星状細胞

バスケット細胞・星状細胞は、平行線維から入力を受けプルキンエ細胞を抑制している。両細胞は主に平行線維とは垂直な方向に軸索を伸ばしており、おもに自身が入力を受ける平行線維に隣接する平行線維から入力を受けるプルキンエ細胞を抑制しているようである。つまり、バスケット細胞・星状細胞は側方抑制を行っていると考えられる。前述したよう

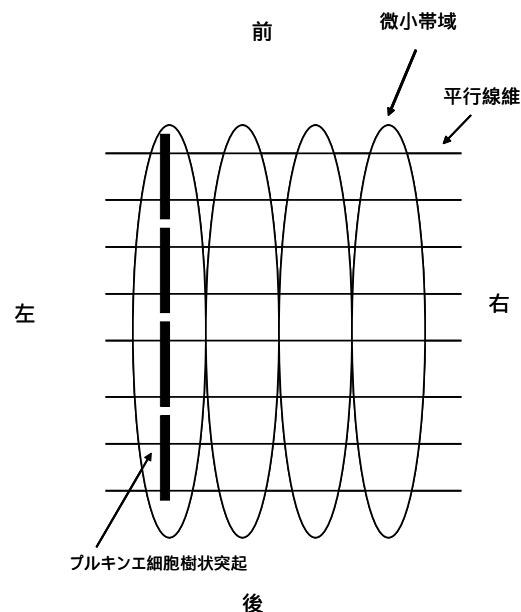
に、これらの介在ニューロンとプルキンエ細胞間のシナプスもシナプス可塑性を示す。

#### 4、問題点

##### 4 - 1、平行線維の走行方向と微小帯域の方向性の違い

前述したように、平行線維は体の左右方向に伸びて情報を伝えている。ところが、機能的に似たはたらきをしている小脳の領域（微小帯域）は体の前後方向に広がっているのである。つまり、左右方向に情報は広がったはずなのに、何故か情報は体の前後方向にまとまっているのである。登上線維は体の前後方向に軸索を分枝するので、微小帯域が登上線維により決定されていればよいが、登上線維の発火頻度は極めて低く、主要な情報経路とは考えにくい。顆粒細胞の軸索のうち、平行線維に分枝する部位より細胞体に近い上行線維が伝えるシナプス出力が重要で、平行線維は大して重要な情報伝達経路ではない（プルキンエ細胞活動に大きな影響を及ぼさない）という説もあるが、本当にそうなのであろうか。また、平行線維が体の左右方向に情報を伝えているならば、あるプルキンエ細胞はとなりの微小帯域のプルキンエ細胞と同様の情報を受け取っているはずである。しかしながら、実際にはプルキンエ細胞は特定の刺激にかなり選択的に応答している。したがって、プルキンエ細胞はしだいに、多くの平行線維入力のうちに限られた特定の興奮性入力に選択的に応答するようになっていくとも推測される。もしそうならば、それはどのような機構によるのであろうか。長期抑圧や抑制性シナプス伝達の増強で説明できるものであろうか。最近、プルキンエ細胞の受容野の大きさが、平行線維単独刺激で増大し、平行線維と登上線維の組み合わせ刺激で減少すること、星状細胞およびバスケット細胞の受容野は逆向きの変化をすることが示され、平行線維とこれらニューロン間のシナプス可塑性が受容野変化の原因ではないかと示唆された(10)。

図3 微小帯域と平行線維の配置、小脳表面から見た図



#### 4 - 2、登上線維の役割

登上線維の役割として、誤差信号を伝えると記述した。しかし、登上線維の役割として他の機能を考える研究者もいる。各プルキンエ細胞には1本の登上線維しか入力しないが、1本の登上線維は体の前後方向ではかなり広く分枝し、複数のプルキンエ細胞に投射している。この登上線維の走行パターンには機能的な意味があるのであろうか。また、登上線維元の下オリブ核細胞は互いに電気シナプスを形成し、ある程度同期して活動し、また自発的な膜電位振動を示す。このような下オリブ核ニューロンの特性は小脳がはたらく上でどのような役割を担っているのであろうか。

#### 4 - 3、その他の問題点

他にも小脳回路のはたらきについて、いくつかの疑問点がある。

- (1) 顆粒細胞の数は非常に多いが、このことは小脳のはたらきにどのような影響を与えているのであろうか。
- (2) 顆粒細胞の NMDA 受容体のはたらきは、時間的加重への寄与ということによいのであろうか。顆粒細胞で行われる情報処理はどのようなものであろうか。顆粒細胞は苔状線維入力をリレーすること以外にどのような情報処理上のはたらきを担っているのであろうか。
- (3) プルキンエ細胞の応答特性はどのようにして決定されるのであろうか。4 - 1と関連するが、プルキンエ細胞活動は、通常一部の活性の高いシナプス入力によって決定されているのであろうか。最近、平行線維・プルキンエ細胞間シナプスの85%がプルキンエ細胞でほとんど応答を引き起こさないということが報告された(11)。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るが、プルキンエ細胞の受容野は前肢のごく一部に限られる(12)。この結果も平行線維・プルキンエ細胞間シナプスの多くがほとんどはたらいていないことを示唆している。平行線維・プルキンエ細胞間シナプスのほとんどは休眠状態なのであろうか。
- (4) ゴルジ細胞の役割がネガティブフィードバック経路の形成として、その役割は何なのだろうか。ネガティブフィードバック回路は一般にリズム形成を行うのに適しているが、ゴルジ細胞のはたらきはリズム形成なのであろうか。ゴルジ細胞により形成されるリズムは実際に生体内で存在するのであろうか。もし存在するならば、その役割は何であろうか。
- (5) バスケット・星状細胞の役割は側方抑制と考えてよいのであろうか。もしそうであるなら、側方抑制によりどのような情報処理がなされているのであろうか。プルキンエ細胞応答の形成にどのように寄与するのであろうか。
- (6) 長期抑圧以外のシナプス可塑性の役割は何なのであろうか。明確な役割分担があるのだろうか。
- (7) 小脳皮質にはノルエピネフリンやセロトニン入力も入るが、これらはどのようなはたらきをしているのであろうか。
- (8) 小脳皮質には unipolar brush cell, Lugaro cell といった、まだ十分解析が行われていない少数の介在ニューロンも存在するが、それらのはたらきはどのようなものなの

であろうか。

小脳皮質神経回路のはたらきを完全に理解するには、今後上記の問題点の解明が必要となるろう。

## 5、おわりに

これまで述べてきたように、小脳は構成ニューロンとそれらのなす神経回路が解明されており、各ニューロン間のシナプス特性に関する研究も進んでいる。また最近、小脳のニューロンやシナプス機能など各ユニットが選択的に障害されたミュータントマウス等も利用できるようになっている。小脳は神経回路網での情報処理メカニズムを総合的にかつ完全に理解することに手が届きそうなような中枢神経系システムではないかと考えている。しかしながら、小脳の各々のユニットが神経回路網内での情報処理においてどのような役割を担っているかはまだ十分には解明されていない。小脳の各ニューロン・シナプス特性のより深い理解とともに、お互いに情報を伝える各ニューロンの生体内での活動パターンの解析と、より包括的な神経回路モデルの構築が今後重要になってくるのではなかろうか。

## 6、参考文献

- 1, Llinas RR & Walton KD (1998). Cerebellum. In *The Synaptic Organization of the Brain*. Edited by Shepherd GM. Oxford University Press.
- 2, Ito M (2001) Cerebellar long-term depression: characterization, signal transduction, and functional roles. *Physiol Rev* 81: 1143-1195.
- 3, Raman IM & Bean BP (1999) Ionic currents underlying spontaneous action potentials in isolated cerebellar Purkinje neurons. *J Neurosci* 19: 1663-1647.
- 4, Kashiwabuchi N, Ikeda K, Araki K, Hirano T, Shibuki K, Takayama C, Inoue, Y, Kutsuwada T, Yagi T, Kang Y, Aizawa S. & Mishina M. (1995) Disturbed motor coordination, Purkinje cell synapse formation and cerebellar long-term depression of mice defective in the d2 subunit of the glutamate receptor channel. *Cell* 81: 245-252.
- 5, Hansel C, Linden DJ & D'Angelo E (2001). Beyond parallel fiber LTD: the diversity of synaptic and non-synaptic plasticity in the cerebellum. *Nat Neurosci* 4: 467-475.
- 6, Kawaguchi S. & Hirano T. (2000) Suppression of inhibitory synaptic potentiation by presynaptic activity through postsynaptic GABA<sub>B</sub> receptors in a Purkinje neuron. *Neuron* 27: 339-347.
- 7, Kadotani H, Hirano T, Masugi M, Nakamura K, Nakao K, Katsuki M. & Nakanishi, S. (1996) Motor discoordination results from combined gene disruption of the NMDA receptor NR2A and NR2C subunits, but not from single disruption of the NR2A or NR2C subunit. *J. Neurosci.* 16: 7859-7867.
- 8, Imamura Y, Inokawa H, Ito A, Kadotani H, Toyama K, Noda S, Nakanishi S. & Hirano T. (2000) Roles of GABAergic inhibition and NMDA receptor subunits in the spatio-temporal integration in the cerebellar cortex of mice. *Neurosci Res* 38: 289-301.

- 9, Watanabe D, Inokawa H, Hashimoto K, Suzuki N, Kano M, Shigemoto R, Hirano T, Toyama K, Kaneko S, Yokoi M, Moriyoshi K, Suzuki M, Kobayashi K, Nagatsu T, Kreitman RJ, Pastan I. & Nakanishi S. (1998) Ablation of cerebellar Golgi cells disrupts synaptic integration involving GABA inhibition and NMDA receptor activation in motor coordination. *Cell* 95: 17-28.
- 10, Jorntell H & Ekerot CF (2002) Reciprocal bidirectional plasticity of parallel fiber receptive fields in cerebellar Purkinje cells and their afferent interneurons. *Neuron* 34: 797-806.
- 11, Isope P & Barbour B (2002) Properties of unitary granule cell > Purkinje cell synapses in adult rat cerebellar slices. *J Neurosci* 22: 9668-9678.
- 12, Ekerot CF & Jorntell (2001) Parallel fibre receptive fields of Purkinje cells and interneurons are climbing fibre-specific. *Eur J Neurosci* 13: 1303-1310.