

# 大脳皮質の神経回路

金子武嗣

京都大学大学院医学研究科高次脳形態学

## 1. はじめに

中枢神経系の最も重要な機能が大脳皮質に存在しているということについては多くの神経科学研究者の見解が一致するでしょう。認識・感情・思考・意識・記憶など、科学的な立場からしても未だに神秘的に見える機能を顕現している大脳皮質がいったいいかなるデザインを用いているのか、この講義で論じてみます。

## 2. 大脳皮質の外観

まず、実際の神経系について御存知ない人も多いでしょうから、ざっと中枢神経系の外観を紹介します。ヒトの大脳皮質は（報告によって違うのですが）およそ26億から230億の神経細胞（ニューロン）から出来ていて、400平方cmほどに広がる1.5から4mmの厚さの薄いシートとして広がってしまっていて、それが折り畳まれて頭蓋に収められています。前頭葉・頭頂葉・側頭葉・後頭葉・辺縁皮質などに分けられています。さらに Brodmann などによれば、50余りの領域（area）に分類されています。こうした、細かい領域がそれぞれあるユニークな機能を司っていると考えられています。また、これらの領域はさらに分割されて、機能単位であろうと考えられる離散的なカラムと呼ばれるモジュールから構成されていると考えられています。ただし、大脳皮質のそれぞれの領域が機能分化しているとしても、それぞれでまったく独立の作動原理を持っているというわけではなさそうで、その構成要素と構築（デザイン）についてはどこをとっても共通のものが認められるということがありますので、何らかの大脳皮質全体に一貫した基本作動原理が存在するであろうと考えられます。

## 3. 大脳皮質の構成要素：ニューロンの種類

次に、構成要素であるニューロンにはいったいどれほどの種類があるのでしょうか？従来は、形態的な分類が主として行なわれておりまして、錐体細胞と非錐体細胞というのは形態的な名称です。非錐体細胞にはその形態から機能が推測されるようなものもありまして、Basket cell, Chandelier cell, Martinotti cell など非常に多彩です。最近になって、ニューロンが発現している蛋白質・ペプチドなどを検出することによって、興奮・抑制などの化学的な性質をもとに再分類が進みつつあります。蛋白質・ペプチドなどに対する抗体を用いた免疫組織化学的手法がこの再分類を可能に

しています。錐体細胞と spiny stellate cell は興奮性のグルタミン酸作動性のニューロンでして、無棘性の非錐体細胞は GABA 作動性の抑制ニューロンであることが判明して来ました。後者の GABA ニューロンはさらに大まかにいって3つの細胞群に分かれまして、

- (1) Parvalbumin 陽性の Basket cell と Chandelier cell。電気的には Fast-spiking cell。
- (2) コリン作動性であったり、 vasoactive intestinal polypeptide, calcitonin, corticotropin releasing factor, cholecystokinin などを含めたりする形態的には 'bipolar neuron' に括られるニューロン群。化学的に多彩なグループでいろいろなサブグループも存在している。
- (3) somatostatin や calbindin を含有するニューロン群で、Martinotti cell がこの群に属してくる。一部に neuropeptide Y や nitric oxide synthase などを含めるサブグループが存在している。

などといったように未だに分類学さえ終わったとは言えない状態です。

#### 4 . 大脳皮質の局所回路

さて、そうした構成要素によって作られている大脳皮質の局所回路について、私達の仕事を中心に論じてみましょう。

私達は、この錯綜する皮質の神経回路をなんとか明らかにしようと「From one to many」という戦略を立てて実験しています。電気的な性質と化学的な性質をつきとめた1個のニューロンを細胞内染色してその皮質内軸索側枝の全体を可視化します。加えて、何らかの機能で一括りにされるニューロンの一群を、別の手段で、ニューロンの入力部位である樹状突起を末端まで可視化します。こうして1個のニューロンから1群のニューロンへ、「From one to many」に、神経連絡の様相を研究し、ニューロンの組み合わせのいろいろなパターンを調べあげようというわけです。こうして、最終的には皮質内の局所の、すなわちカラムとその近傍のカラムにおける神経回路のデザインが決定できるであろうと考えています。

この方法にとって、「機能で一括りにされるニューロンの一群を樹状突起を末端まで可視化できること」が重要なのですが、ここで紹介できるのは皮質の投射ニューロンを逆行性標識法によって染め出す手法です。また、現在、遺伝子工学を使って遺伝子発現により特定される1群のニューロンを樹状突起まで染色する方法を開発してしまっていて、まだ皮質では成功してはいないのですが、この方法についての試みも紹介します。

皮質内の局所回路について、まず興奮性の錐体細胞の連絡を検討してみました。大脳皮質は6層から構成され、錐体細胞はその主要な構成ニューロンで、皮質全二

ニューロンの60%~90%に達します。錐体細胞は他の皮質に出力するⅠ層の錐体細胞、皮質下の脊髄・脳幹などに出力するⅡ層の錐体細胞、皮質への入力源である視床へフィードバックするⅢ層の錐体細胞などに分類されます。これらの錐体細胞は皮質外へ出力するばかりでなく皮質局所に軸索側枝を多数出力し皮質内の情報処理にも重要な機能を持っていると考えられます。前もって大脳皮質の出力ニューロンを逆行性に標識したラットの大脳皮質スライス標本を用いて、微小ガラス電極を用いて細胞内標識をします。固定後、細胞内標識と逆行性標識を染め分けてみますと、Ⅰ層の錐体細胞からⅡ層の皮質脊髄投射ニューロンへの入力が多いが、Ⅲ層の皮質視床投射ニューロンへの入力は少ないことがわかりました。また、Ⅳ層の皮質視床投射ニューロン(錐体細胞)への入力の観点から見ると、Ⅰ層・Ⅱ層の錐体細胞からの入力は少ないが、Ⅲ層の興奮性ニューロンからの入力は多いことがわかりました。このように、皮質内での興奮性ニューロンの連絡が少しずつわかりはじめています。

現状でわかっていることを中心に、皮質内回路で考えられることを議論する予定です。

## 5. 大脳皮質の神経回路の原則

皮質の構成要素・局所連絡がわかったとして大脳皮質の神経回路の理解について十分だと言えるでしょうか?もちろん、皮質領野間の階層性によって情報処理のレベルが上昇するあるいは下行するという問題がありますが、ここでは別の側面を強調しておきたいと思います。すなわち、大脳皮質の神経連絡にとって、原則となる以下の3つのことを視野に入れなくてはなりません。

- (1) 大脳皮質の各領域はそれぞれ対応する視床核をもっていて、そこから入力を受け、入力する視床核へ興奮性にフィードバック出力するという極めて密な関係が存在している。
- (2) すべての大脳皮質領域は大脳基底核の線条体へ出力する。基底核の演算結果は主として運動系の皮質領域に視床を介して戻される。
- (3) すべての大脳皮質領域は脳幹の橋核を介して小脳へ入力する。そしてその演算結果は、大脳皮質の運動領域に戻ってくる。

このような大脳皮質の連絡の一般原則は、皮質神経回路の特性を考えるとときに考慮から外せません。というのは、皮質局所のニューロン同士の連絡について2~5 msecはかかるのですが、こうした視床・線条体・小脳への入出力も同程度の時間遅れで可能だからです。つまり、これらの皮質下部位は空間的には遠いのですが、時間的には皮質内と同程度の距離にあるのです。したがって、大脳皮質で情報処理がなされてその結果がこれらの皮質下部位に伝達され、またそれらの部位での情報処

理が終ると皮質の戻されて次のステップに進むというシリアルな描像は正しくないのです。反対に、皮質で情報処理をしているまさにその時間スケールで並行して処理された情報が皮質情報処理に影響すると考えなくてはなりません。言い換えれば、皮質とそれに直結する皮質下部位とを一塊となったダイナミカルなシステムとして捉えなくてはならないということになります。こういった描像は離れた皮質領域間でも同様に考慮しなければならないでしょう。大脳皮質とそれに直結する神経構造が一塊として作用するからこそ、私達の脳は巨大なダイナミカルシステムとして統一されて、意識・内的時間などといったシステムの統一を必要とする「神秘的」機能を実現しているのかも知れません。