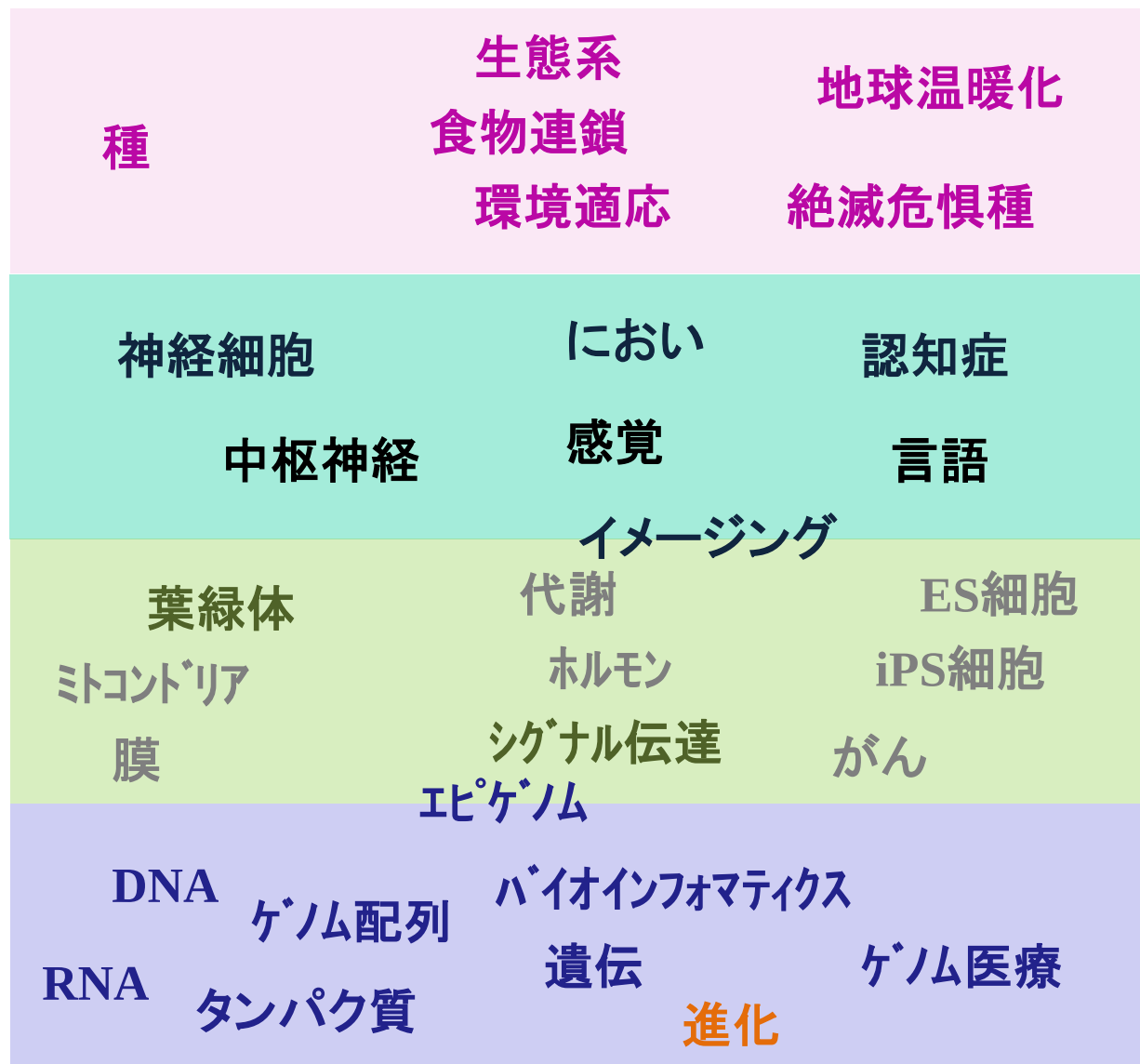


「※:このマークが付してある著作物は、第三者が有する著作物ですので、同著作物の再使用、同著作物の二次的著作物の創作等については、著作権者より直接使用許諾を得る必要があります。」

スケール



集団

脳

細胞

ゲノム

基本単位

制御

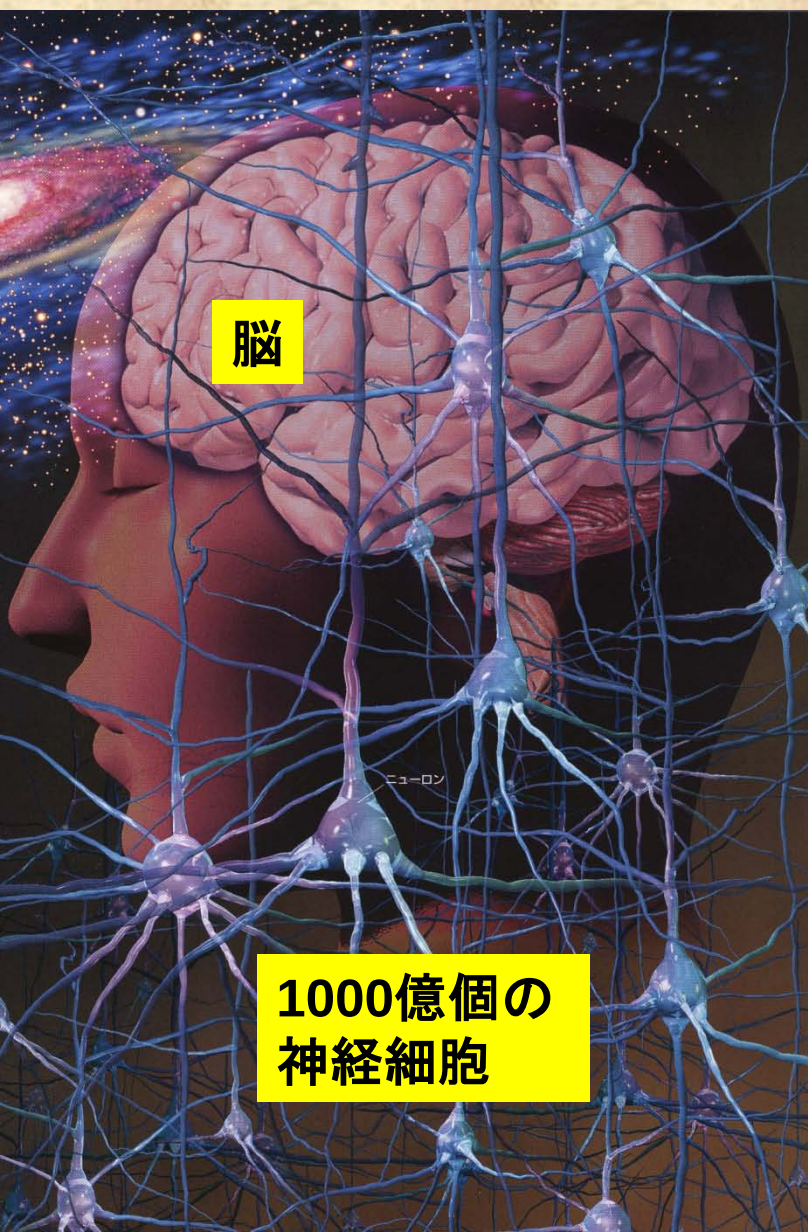
社会との関わり

脳高次機能と神経細胞の運動

2009.7.1.

プリント

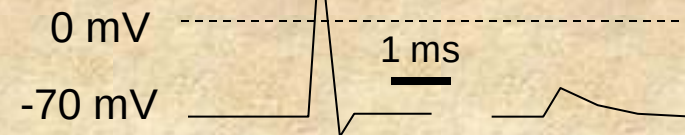
東京大学大学院医学系研究科 疾患生命工学センター 構造生理学
河西 春郎 (かさい はるお) hkasai@m.u-tokyo.ac.jp



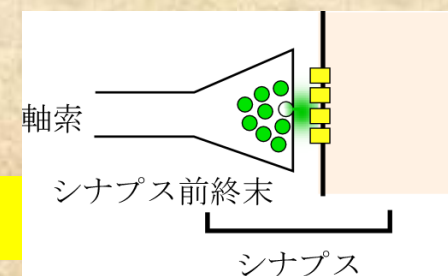
脳の活動

活動電位

シナプス後電位



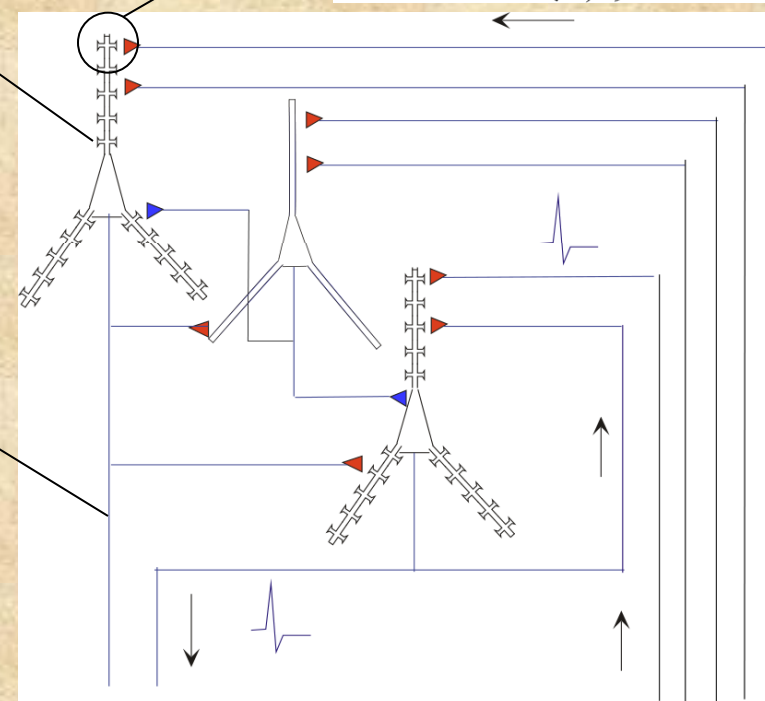
コネクショニズム
Connectionism



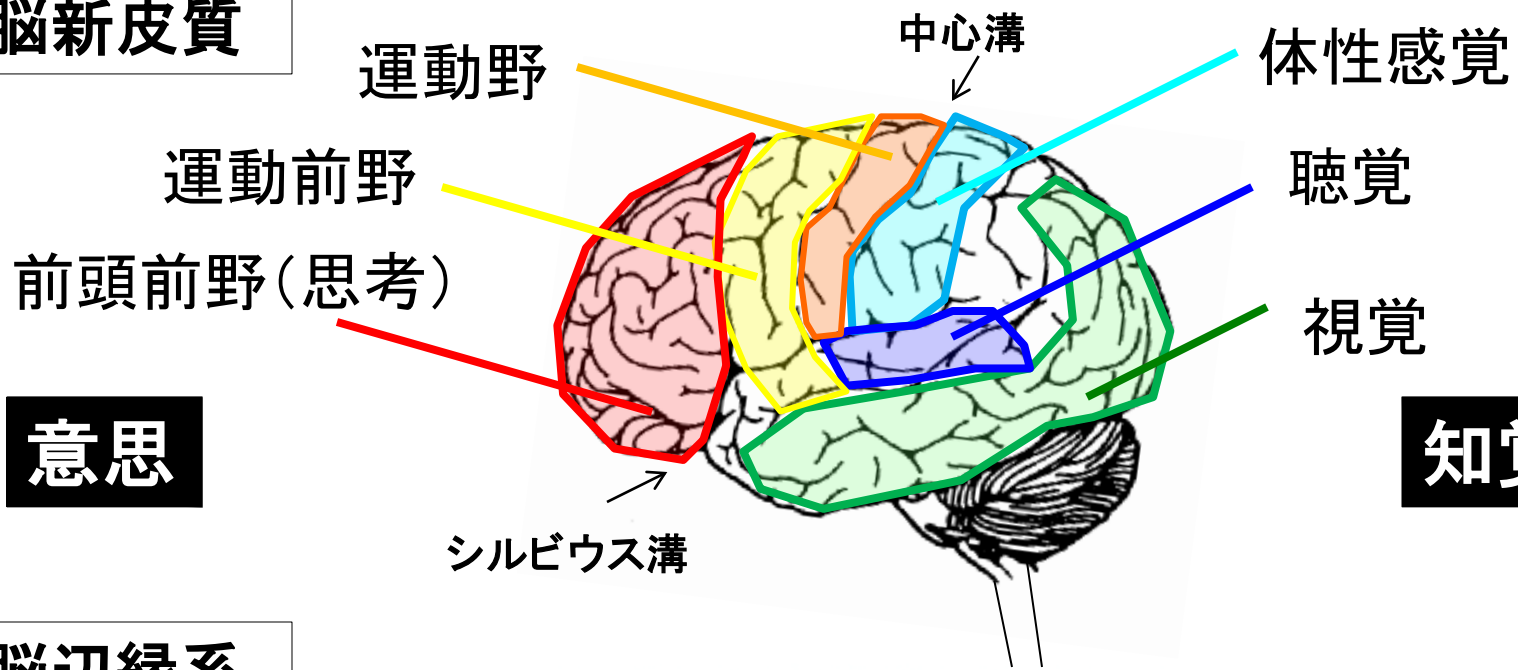
樹状突起

シナプス

軸索



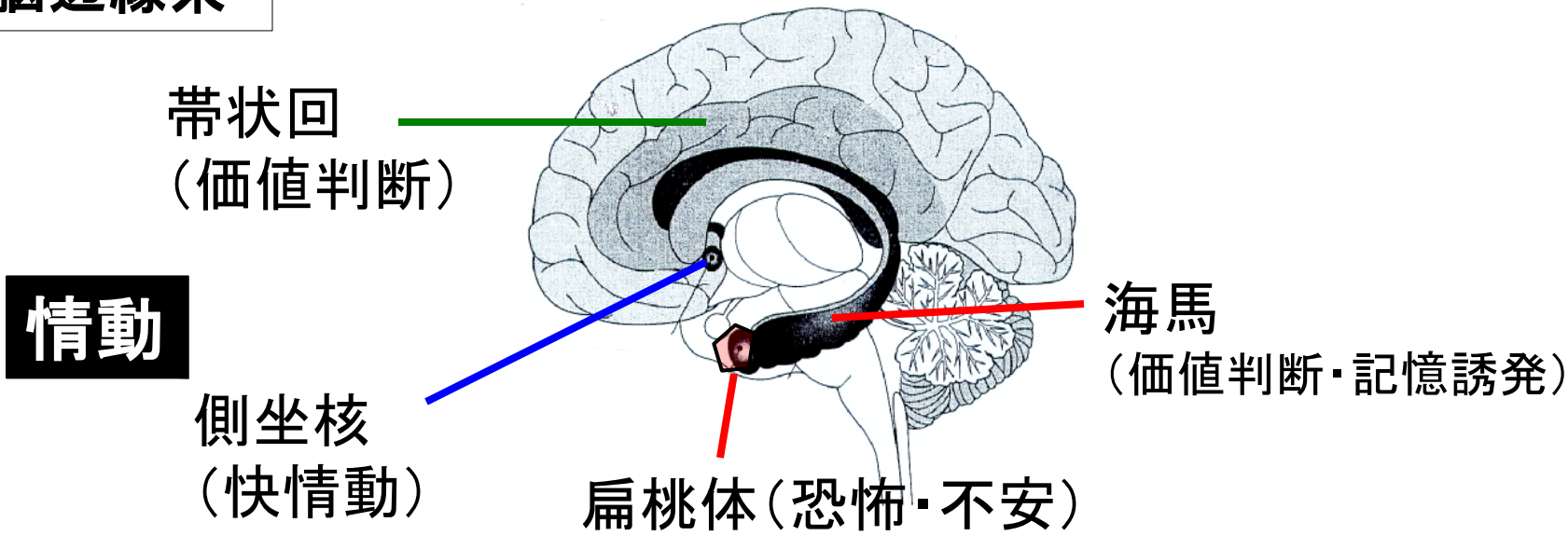
大脳新皮質



意思

知覚

大脳辺縁系



情動

Wilder Penfieldの実験 (1954)

著作権の都合により、
ここに挿入されていた
画像を削除しました。

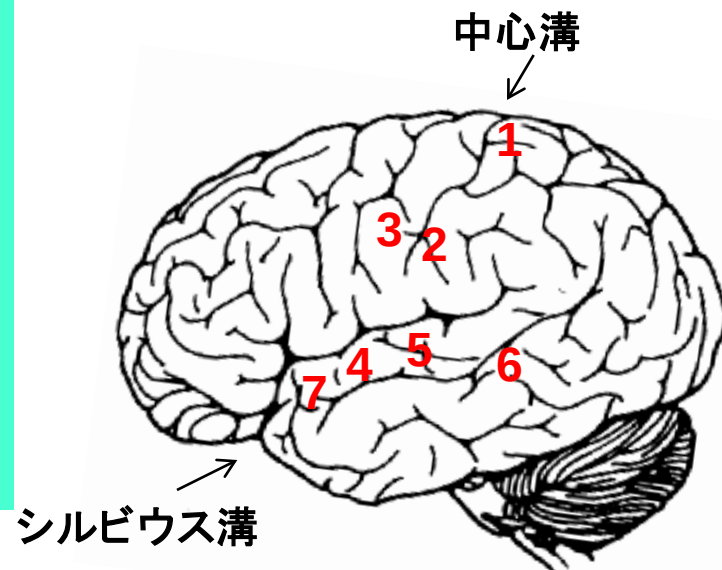
脳と心の正体 (教養選書 58)
ワイルダー・ペンフィールド (著)、
法政大学出版局 (1987) p62写真1

Mystery of the Mind: A Critical Study of
Consciousness and the Human Brain,
Wilder Penfield
Princeton Univ Pr (1978)
p23 Figure3, Case M.M.

著作権の都合により、
ここに挿入されていた
画像を削除しました。

脳と心の正体 (教養選書 58)
ワイルダー・ペンフィールド (著)、
法政大学出版局 (1987) p63写真2

Mystery of the Mind: A Critical Study of
Consciousness and the Human Brain,
Wilder Penfield
Princeton Univ Pr (1978)
p24 Figure4, Case M.M.



1. 左親指触覚
2. 舌に触覚
3. 舌の運動
4. 母親が小さな子供を呼んでいるのが聞こえた。
5. どこか川の方で声がするのが聞これた。
6. ほんのちょっと自分がよく知っている場所にいるような気がして、それから、すぐ後で起きることは何でもわかる気がしました。
7. おお、いつも発作の時に見る光景ですわ。どこかの事務所で机がたくさん見えます。私はそこにいて誰かが私を呼んでいました。



脳の高次機能 (=心)

大脳の三つの領域（後頭・頭頂葉、前頭葉、辺縁系）に比較的限局するもの

知覚 視、聴、嗅、味、痛、平衡感覚、クオリア(質感)

意志 自由意思、判断、思考

情動 痛、快、愛、憎、恐、不安、欲求、怒

大脳全体に広がるもの

記憶、言語、性格、人格、知能、集中力、創造力、想像力

科学的思考、美意識、信仰、習慣、睡眠、笑い、悟り、煩惱

脳の高次機能 と主観的体験

脳の高次機能の一部が主観的体験(=意識)を伴うもの

脳機能の大部分は高度に計算的だが必ずしも主観的体験を伴わない、

脳機能の計算的部分はコネクショニズムで説明可能。

主観的体験は高度な**情報結合能**(binding)と**能動性**を持つ。

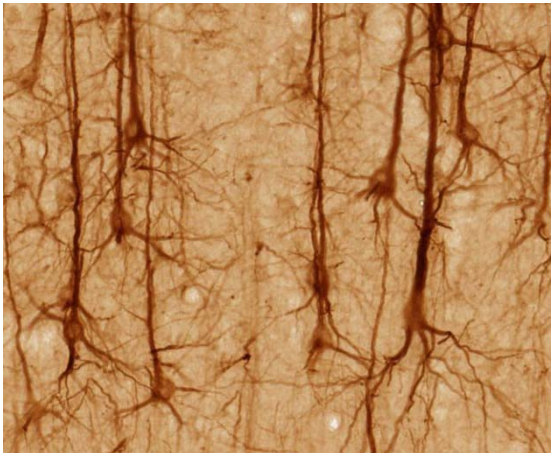
このいずれもコネクショニズムでは説明が困難

電気計算機(鉄腕アトム)に心が持たせられるか。

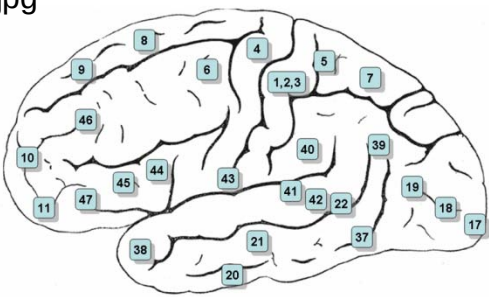
脳の活動が電氣的であることが、あまりに絶對的に信望されてきた。

脳の機能局在は、主観的体験に物理的実態があることを示す。

主観的体験をする脳の物理的状態を特定すること。

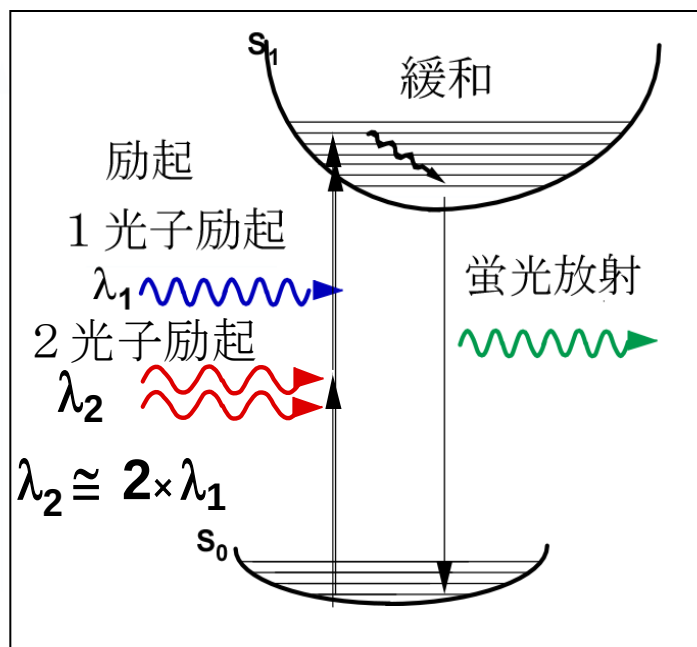


Wikipediaより転載(2009/7/7)
<http://en.wikipedia.org/wiki/File:Smi32neuron.jpg>

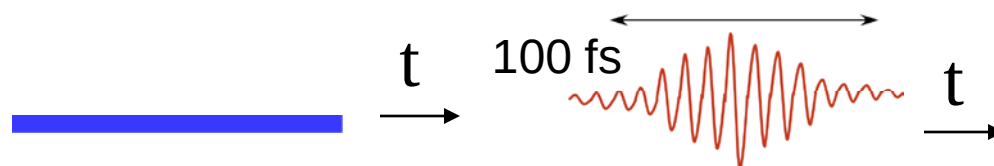


Brodmanの分類

Wikipediaより転載
(2009/7/7)
<http://en.wikipedia.org/wiki/File:Gray726-Brodman.png>



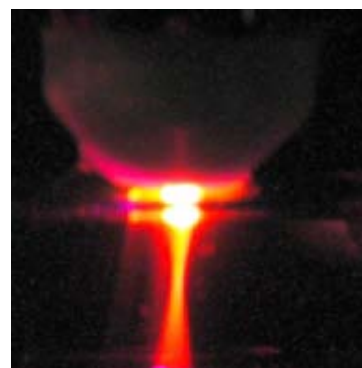
可視連続光(レーザー) 近赤外フェムト秒超短パルス光(レーザー)



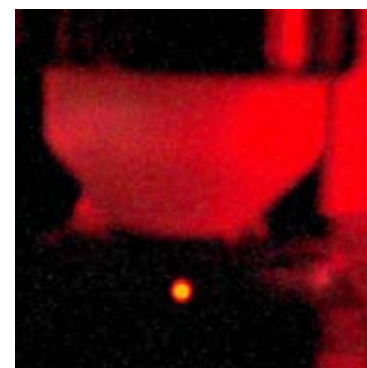
対物レンズ



Sulforhodamine

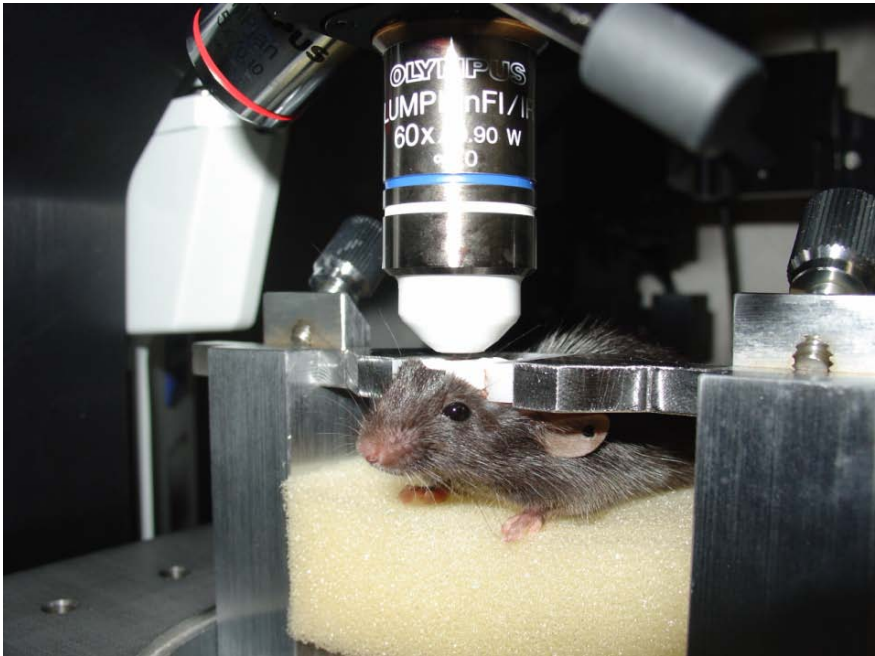
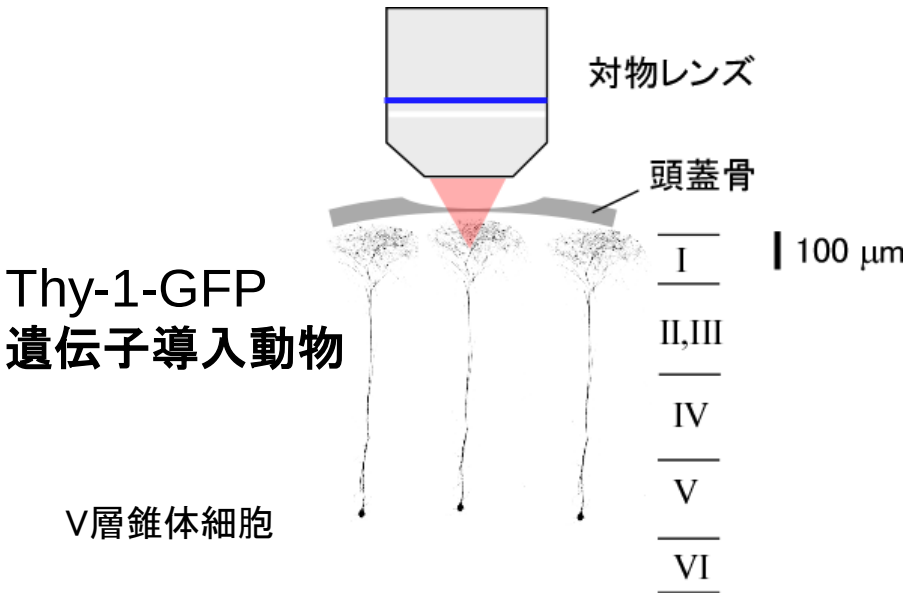
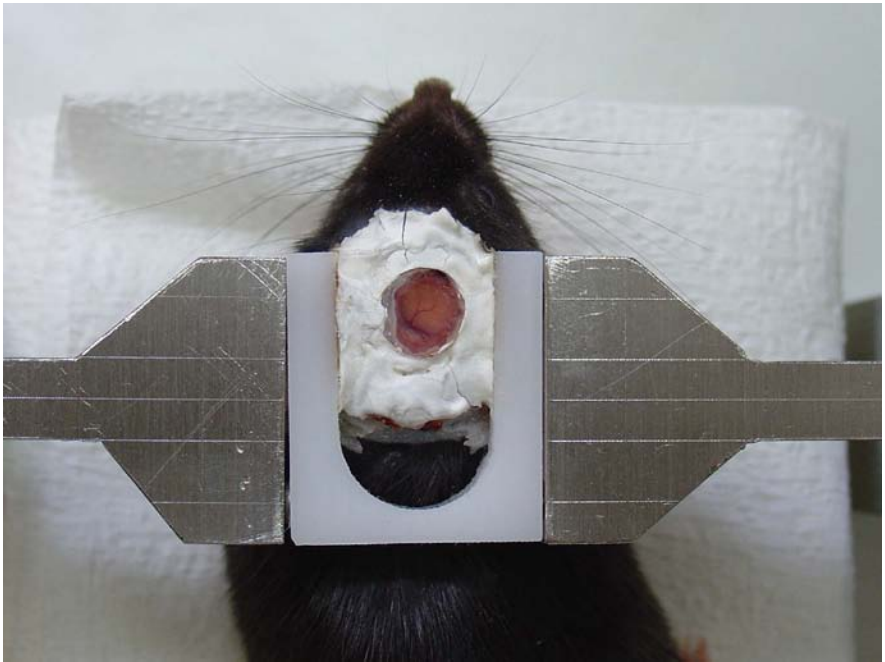


1 光子励起



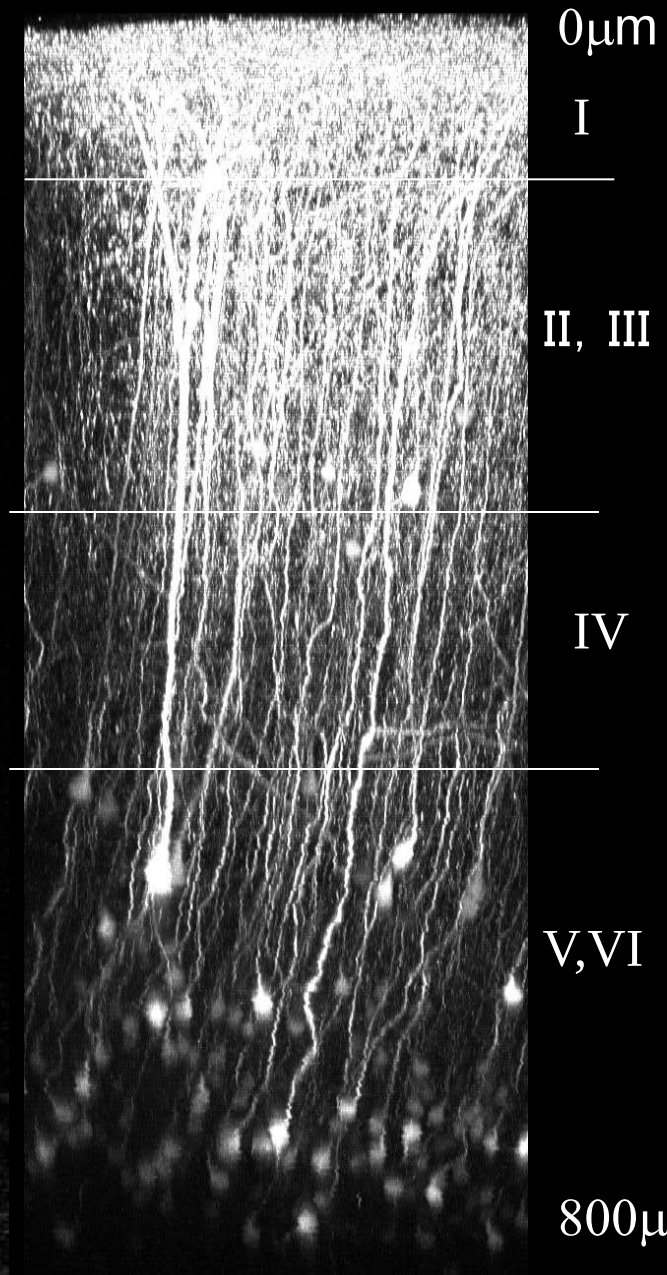
2 光子励起

2光子顕微鏡で脳内を覗く



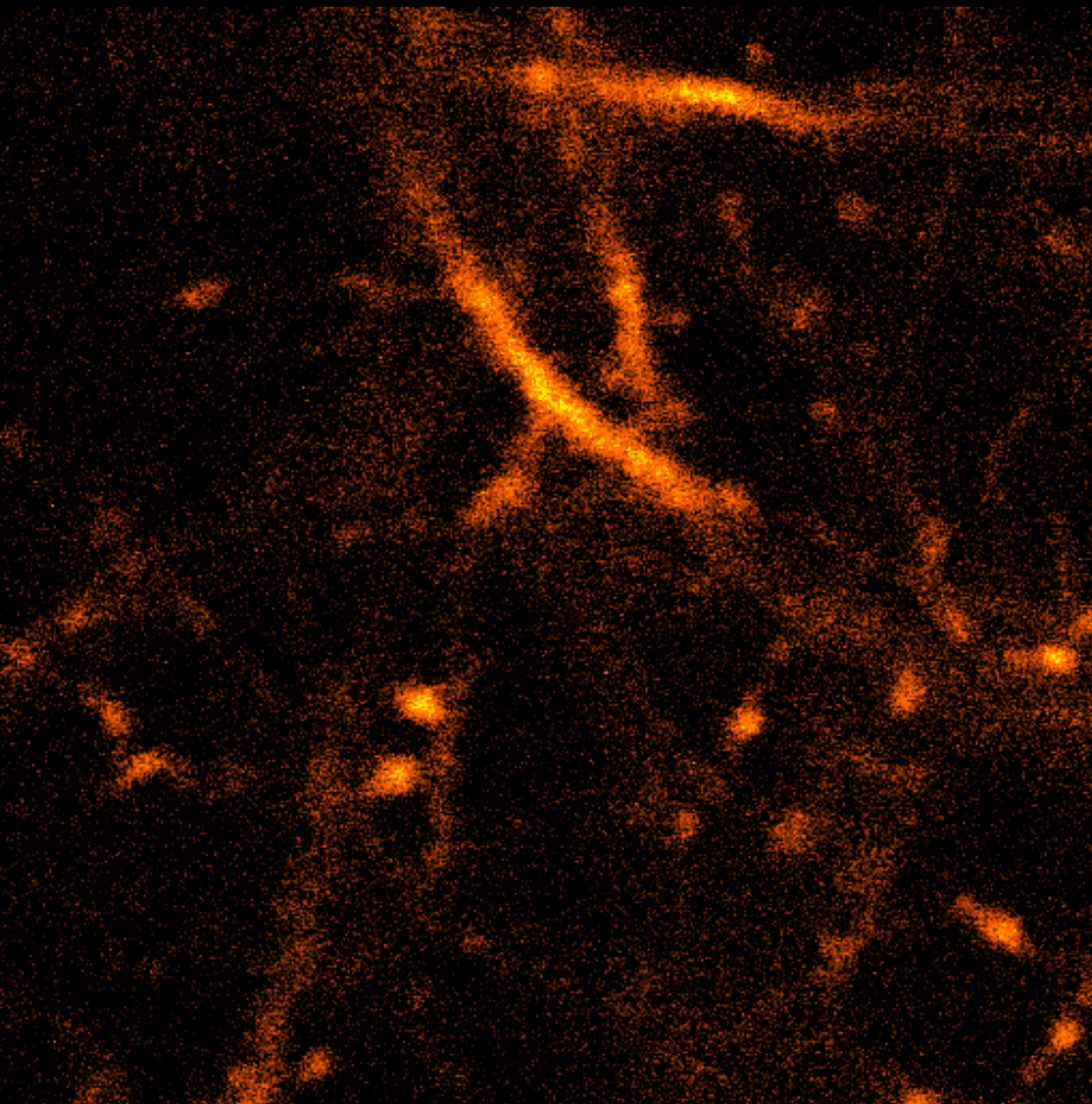
Thy-1-GFP
遺伝子導入動物

0um

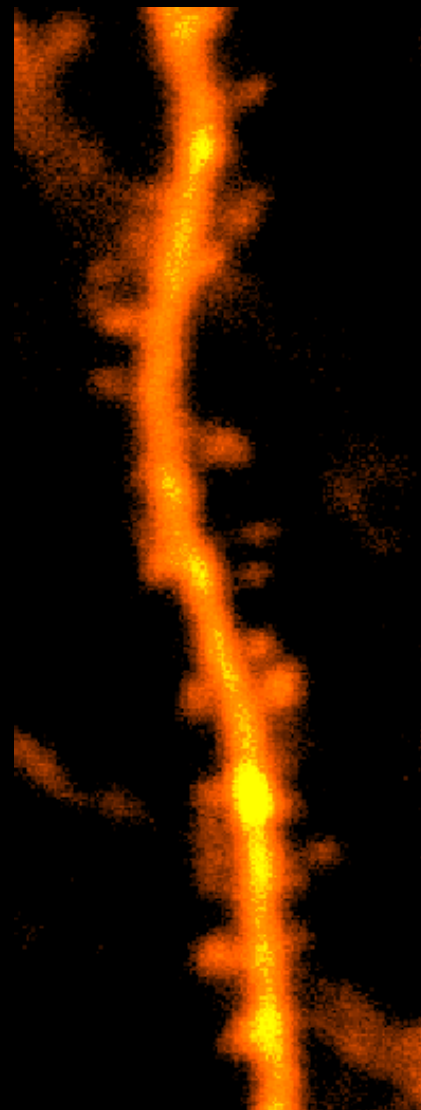


White matter

1 μm

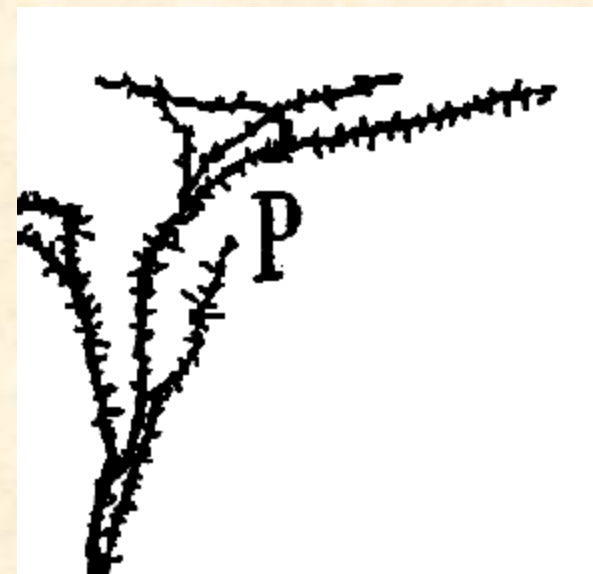
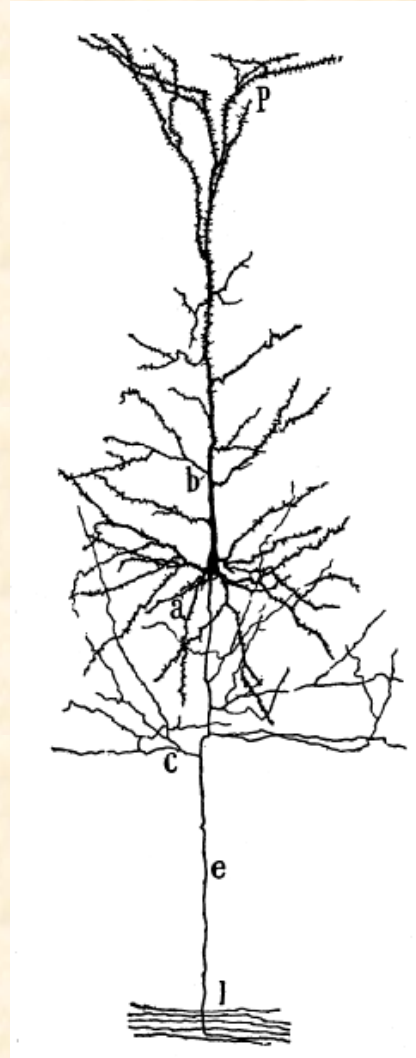


1 μm



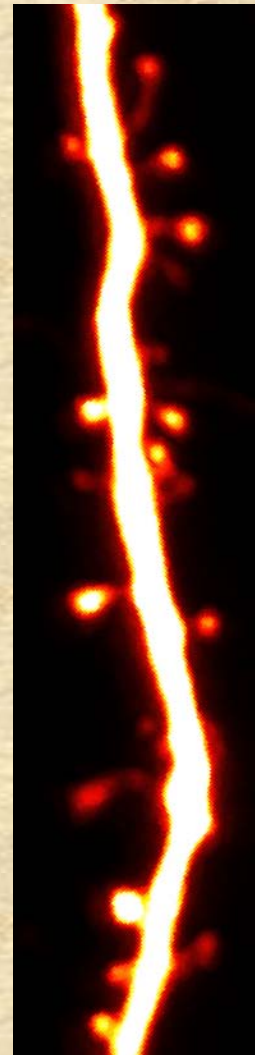
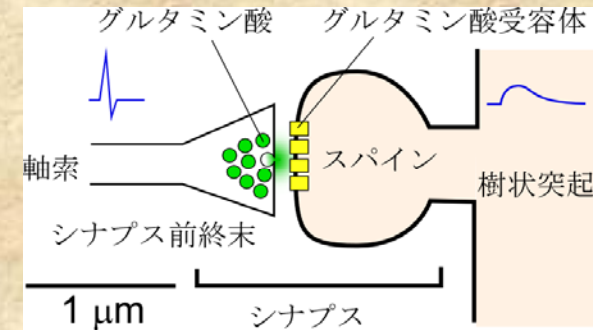
樹状突起スパイン

大脳皮質錐体細胞

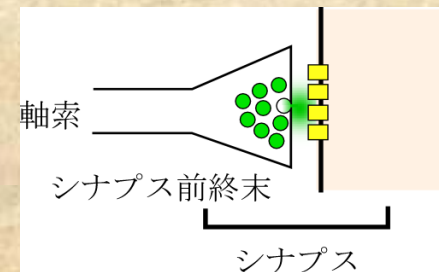


多形
細胞特異性
高等動物特有

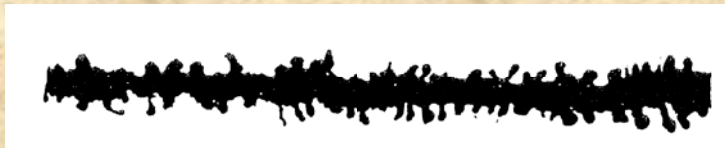
1. グルタミン酸作動性シナプス後部
2. 細胞特異性 3つの細胞で特によく発達
大脳皮質錐体細胞
大脳基底核 medium spiny neuron
小脳プルキンエ細胞



3. 脊髄や下等動物にはほとんどない
4. 多形(頭、首)
5. 神経細胞で最もアクチンの多い構造
6. 多くの精神神経疾患で形態異常が報告
精神遅滞: 知能指数で測られる高度な認知障害



Normal



Fragile-X syndrome

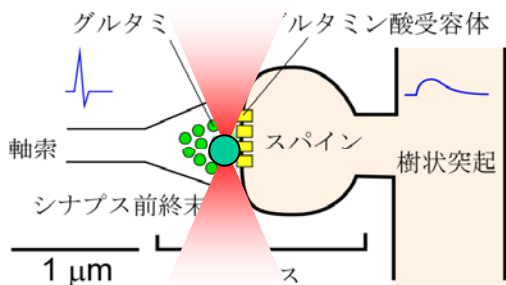
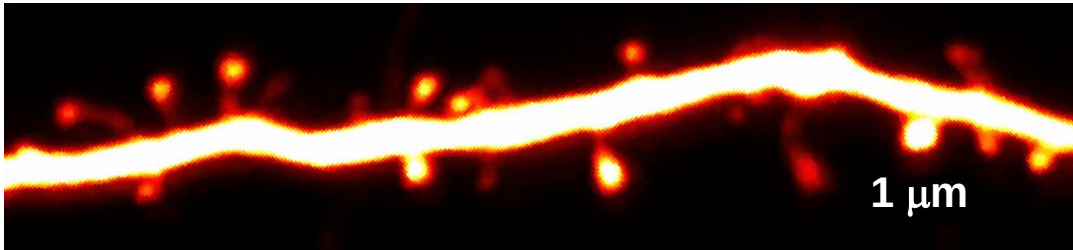


精神遅滞 スパインの体積分布の異常

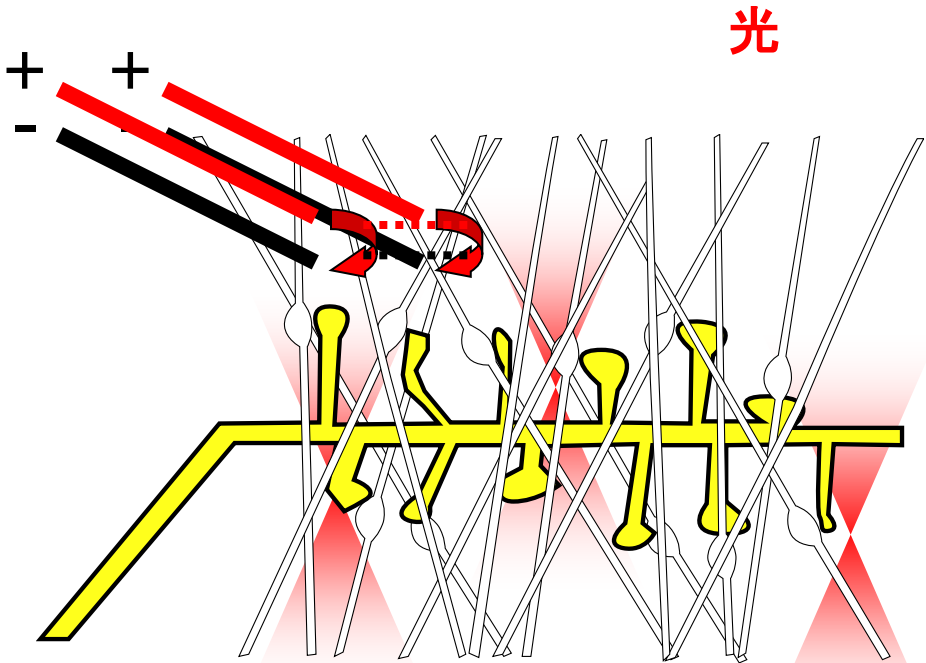
他の多くの精神疾患 スパインの密度異常

スパインは大脳機能理解の鍵を握っている。

単一スパインの刺激は20世紀的な方法では不可。光で刺激する道を拓く。

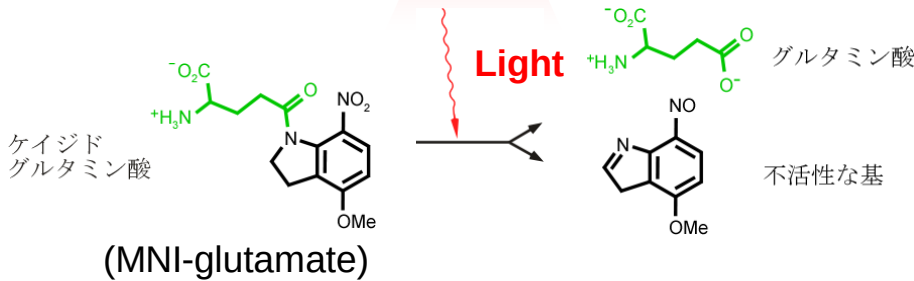


電極

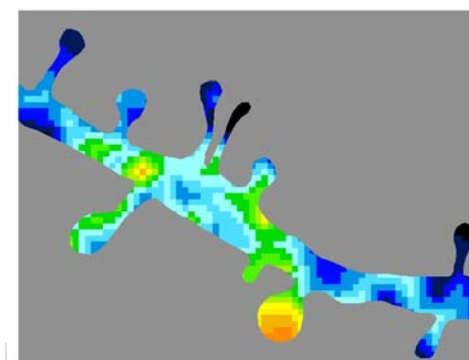
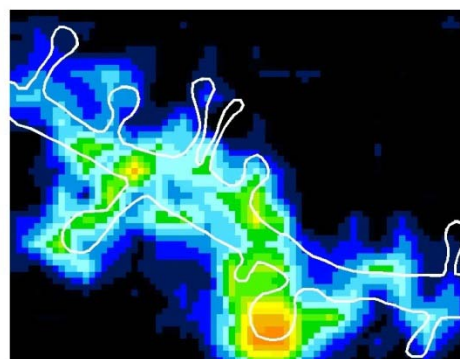
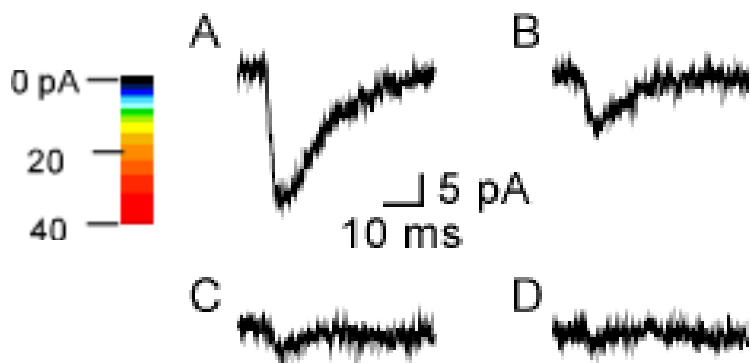
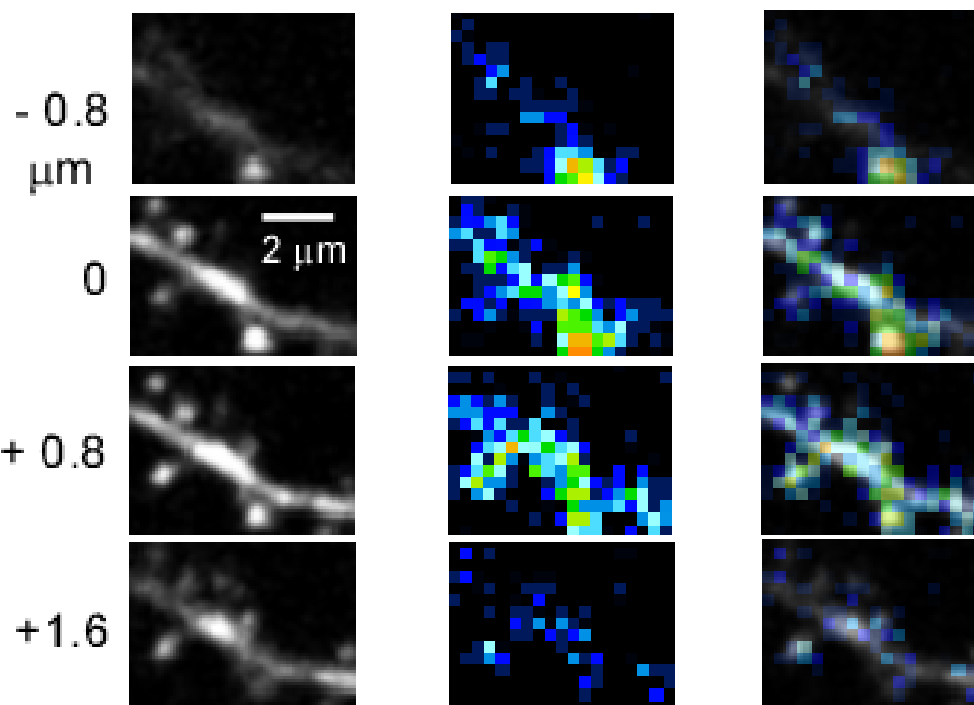
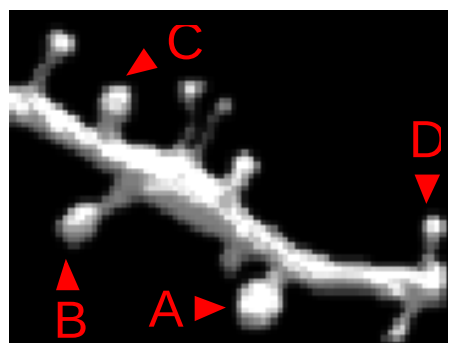
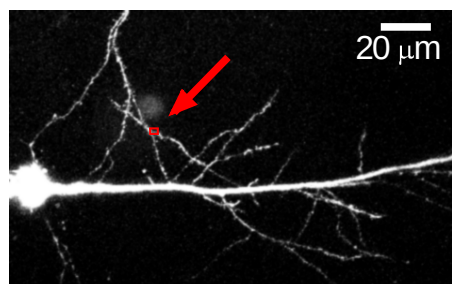


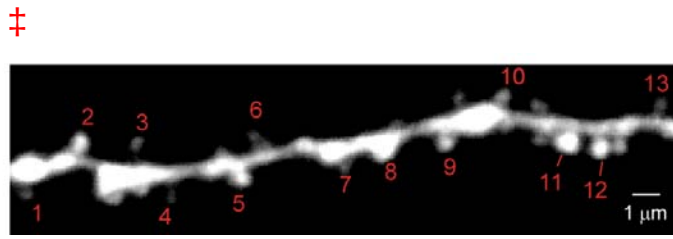
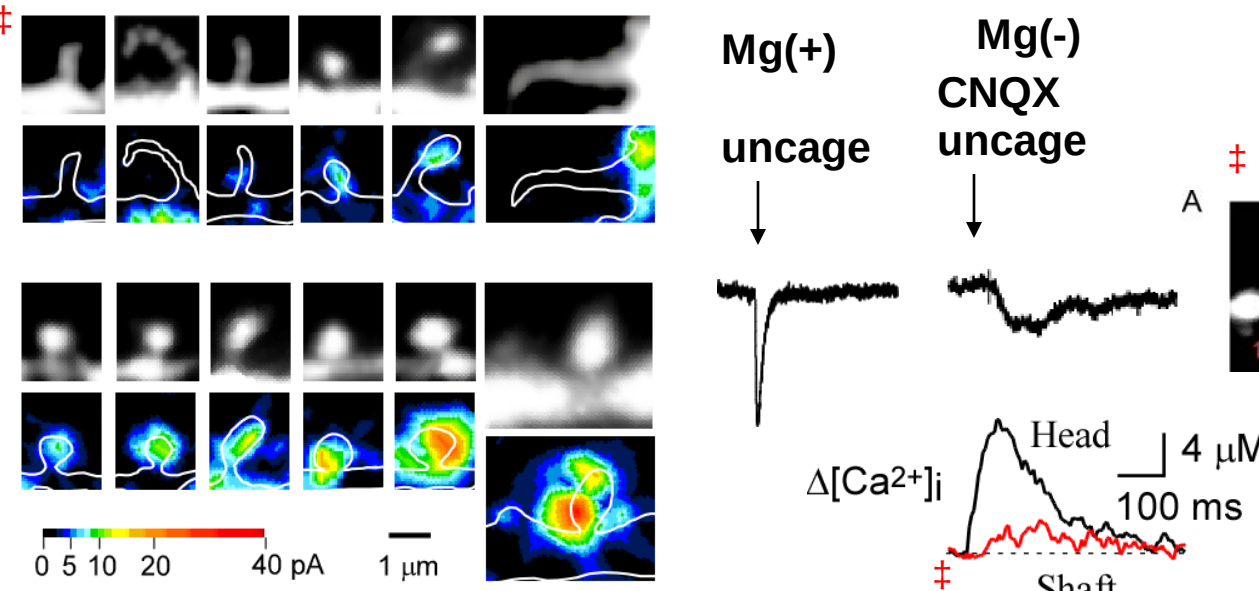
1997 - 1999

Caged-glutamate compound



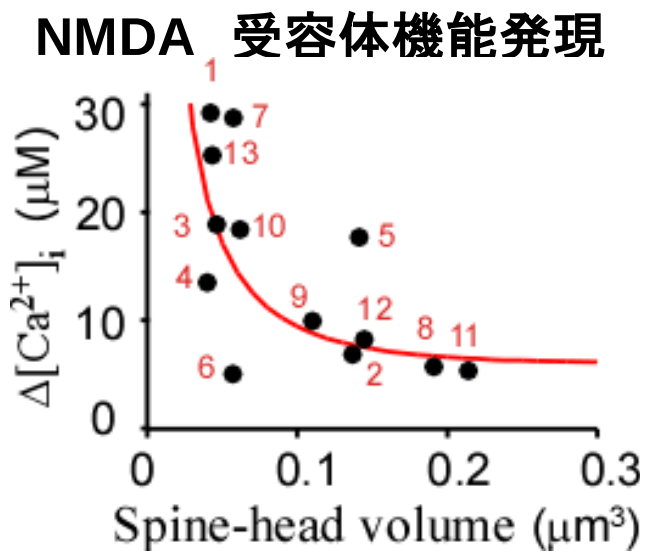
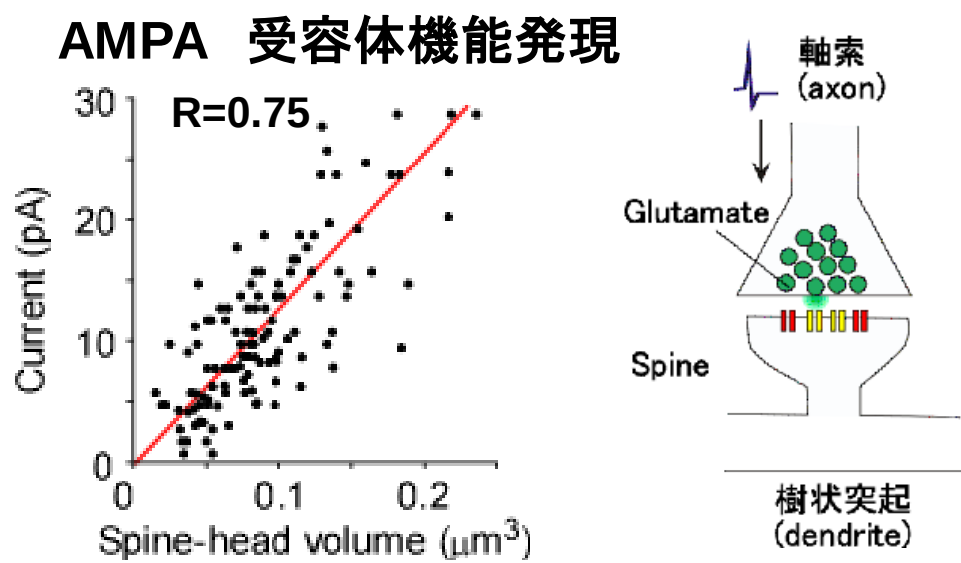
グルタミン酸感受性の3次元マッピング





Reprinted from **Neuron**, Volume 46, Issue 4, Jun Noguchi et al., Spine-Neck Geometry Determines NMDA Receptor-Dependent Ca²⁺ Signaling in Dendrites, 609-622, Copyright (2005), with permission from Elsevier.

Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd:
Masanori Matsuzaki et al., Nature Neuroscience 4, 1086 – 1092, copyright (2001)



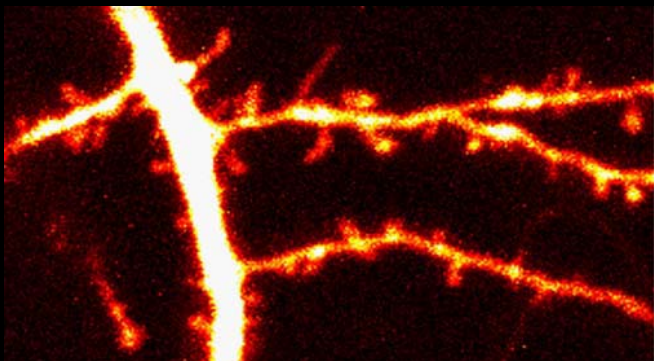
刺激スパイン特異的な速い体積増大の発見 (2004)

0 Mg, 1Hz, 60 回

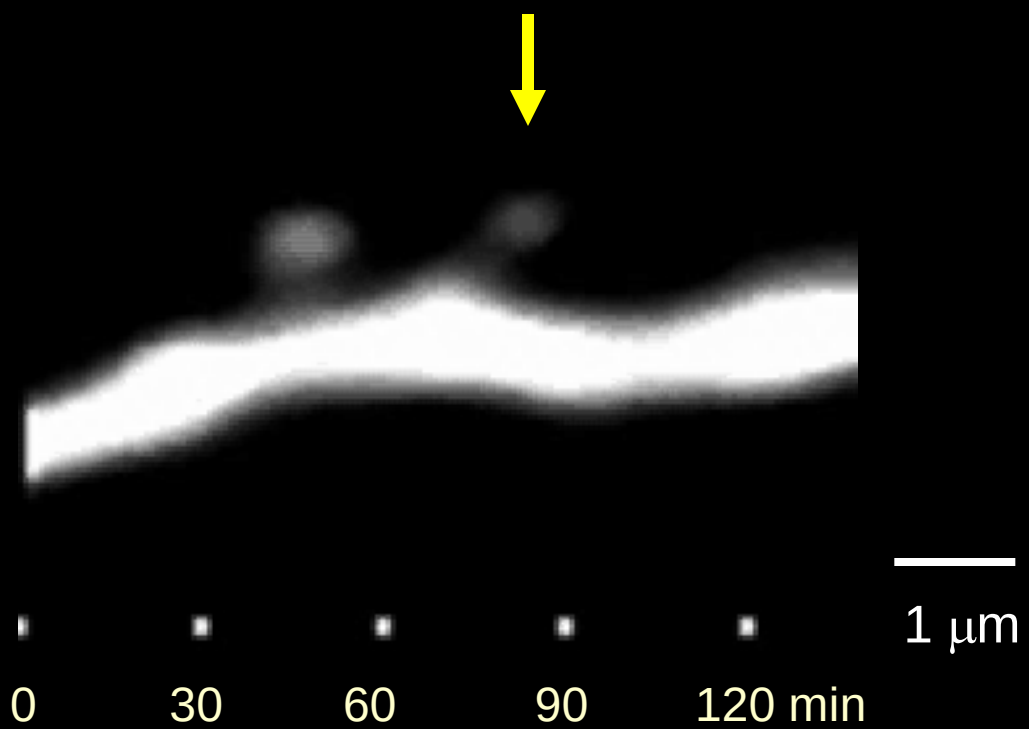
GFP発現細胞

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画
像を削除しました。

100 μ m

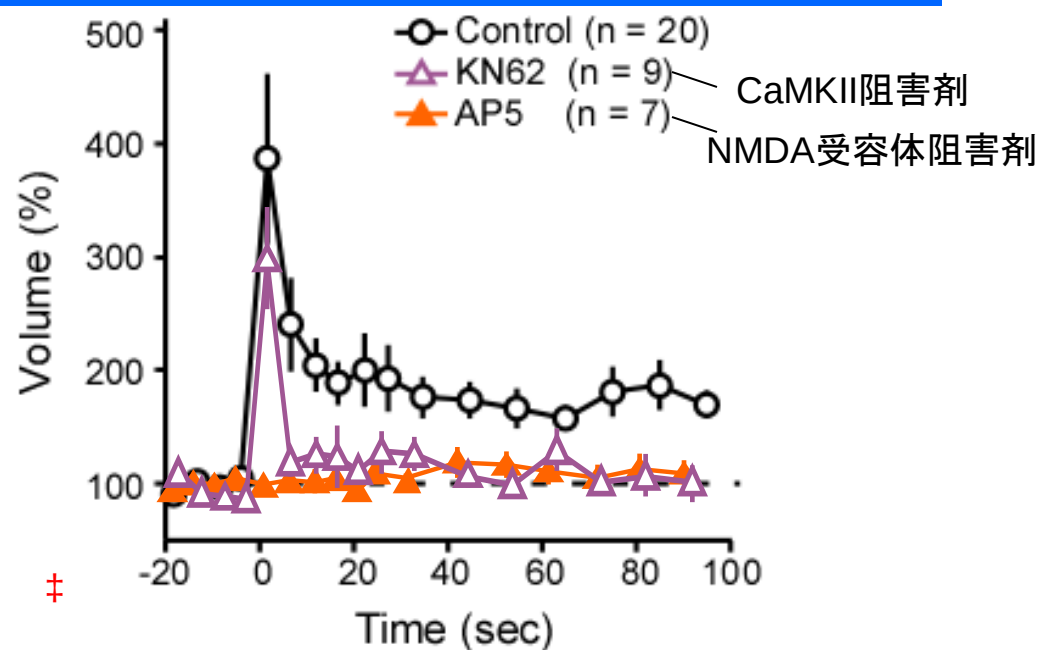


4 μ m

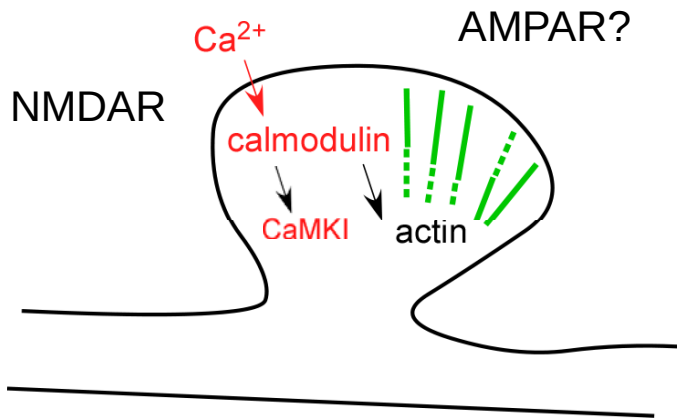


† Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd:
Matsuzaki, Honkura, Ellis-Davies & Kasai, Nature 429,
761-766, copyright (2004)

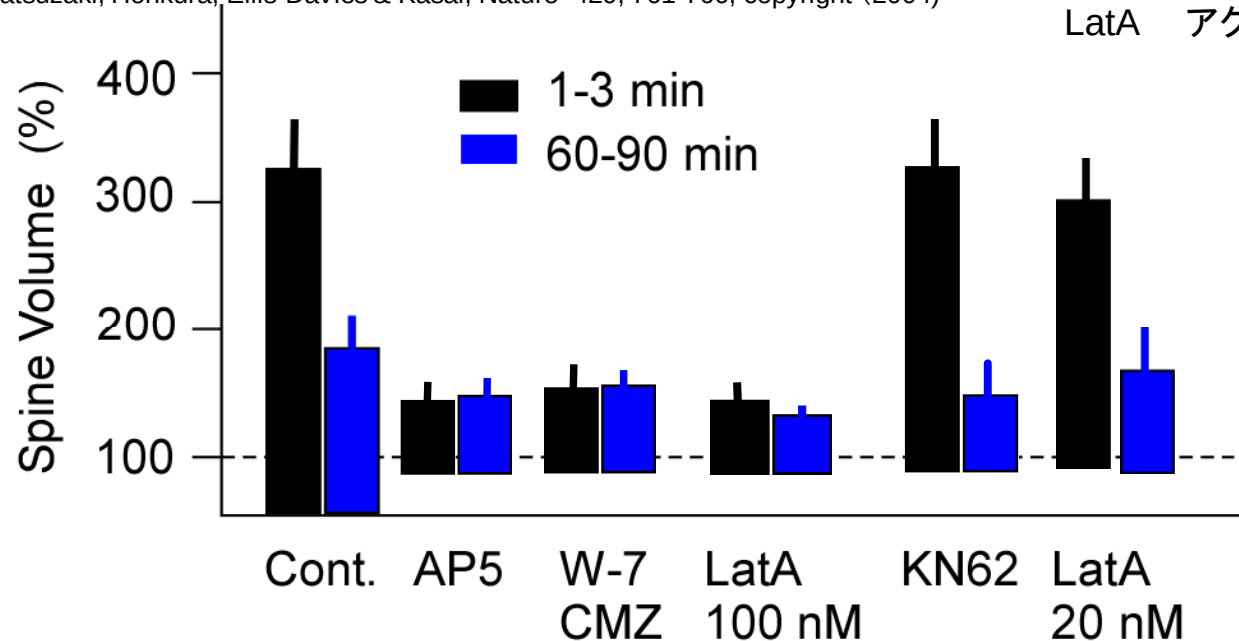
速い頭部増大、遅い頭部増大のメカニズム



頭部増大



Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd:
Matsuzaki, Honkura, Ellis-Davies & Kasai, Nature 429, 761-766, copyright (2004)

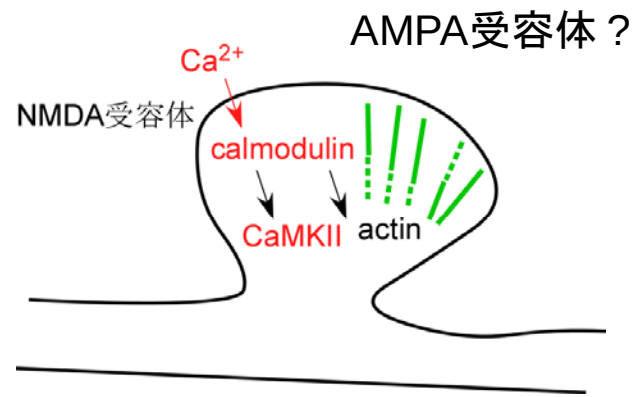
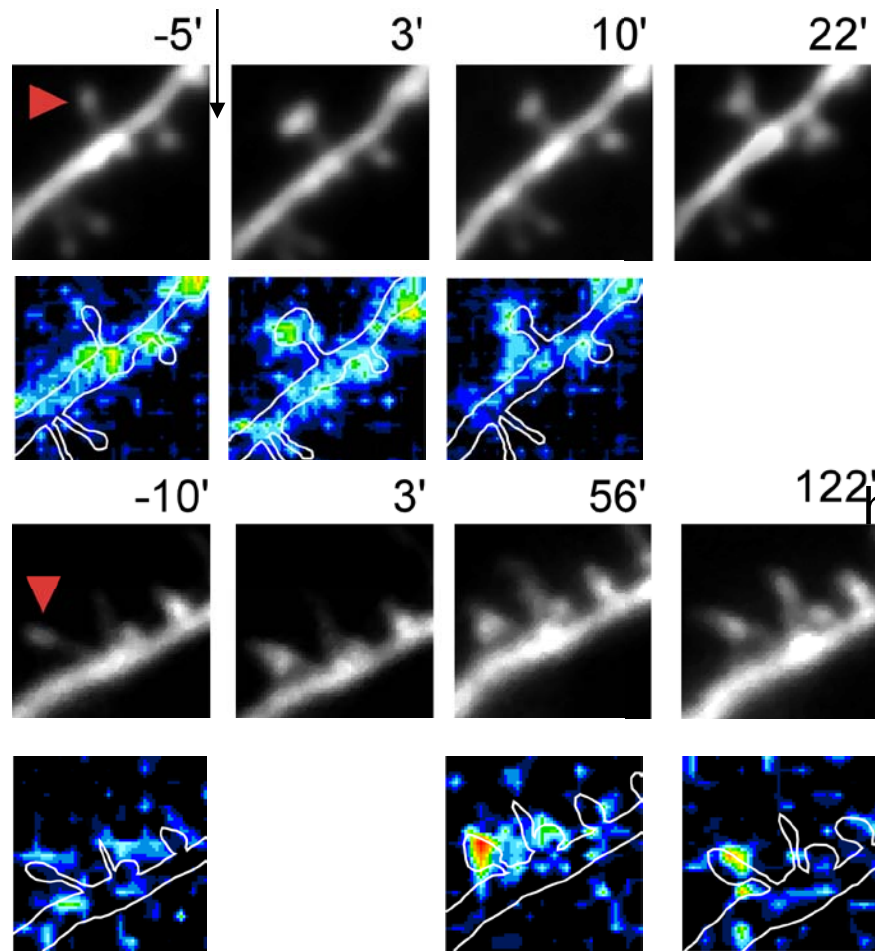


W7, CMZ Calmodulin 阻害剤
LatA アクチン重合阻害剤

スパイン頭部増大と長期増強

スパイン頭部増大

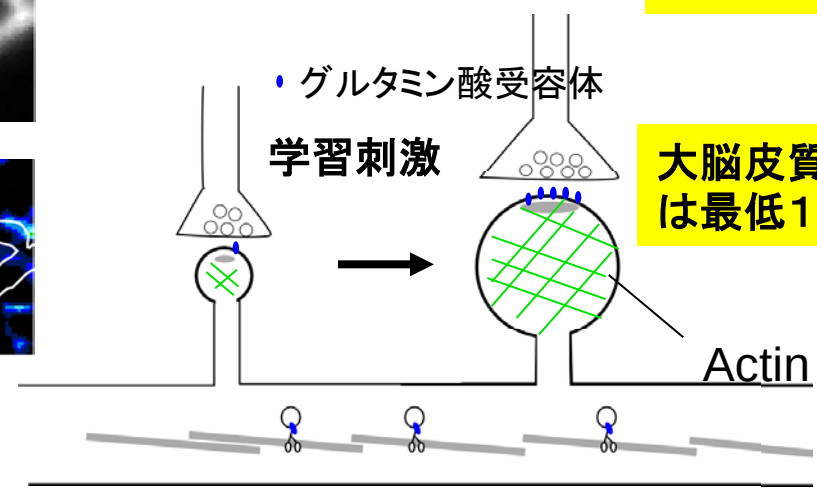
2光子励起グルタミン酸反復刺激 0 Mg



長期増強 $\div$ 長期スパイン頭部増大

スパインは記憶素子

↓
大脳皮質の記憶容量
は最低10テラバイト



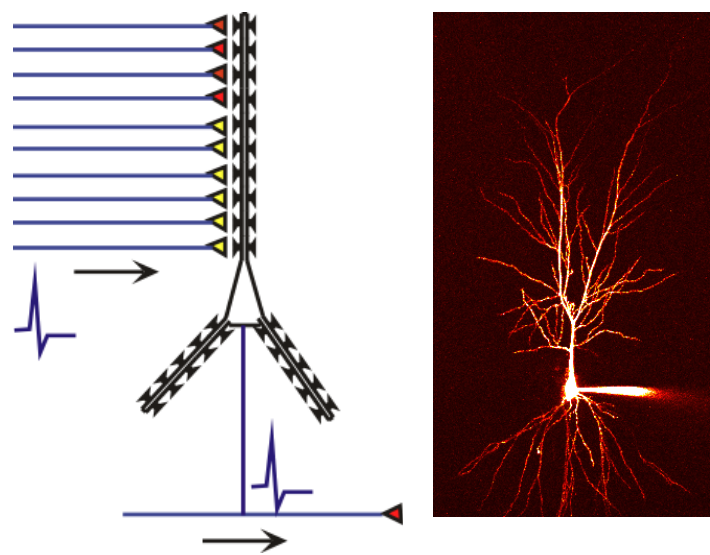
小さなスパイン 大きなスパイン

+

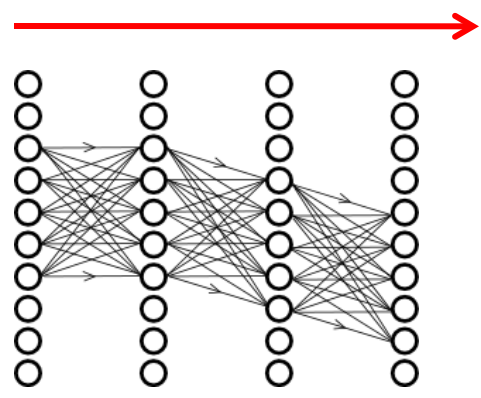
Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd:
Matsuzaki, Honkura, Ellis-Davies & Kasai, Nature 429, 761-766,
copyright (2004)

認知現象と神経細胞の同期発火

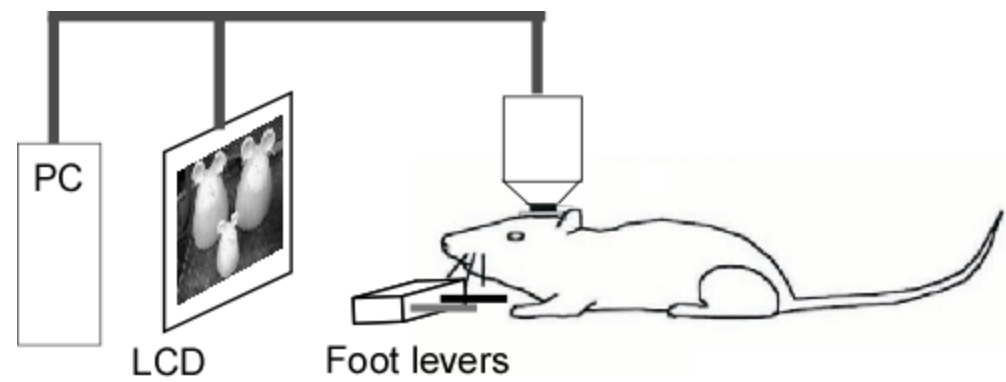
1. 神経細胞の発火には多数の入力細胞の同期は赤が有効



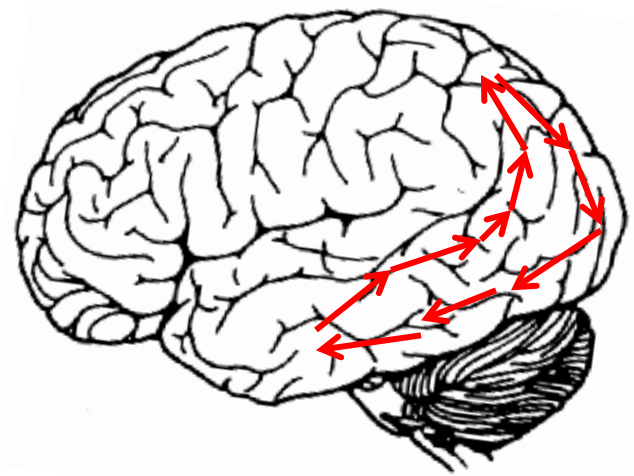
2. 同期発火の連鎖が伝搬しやすい



視覚認知

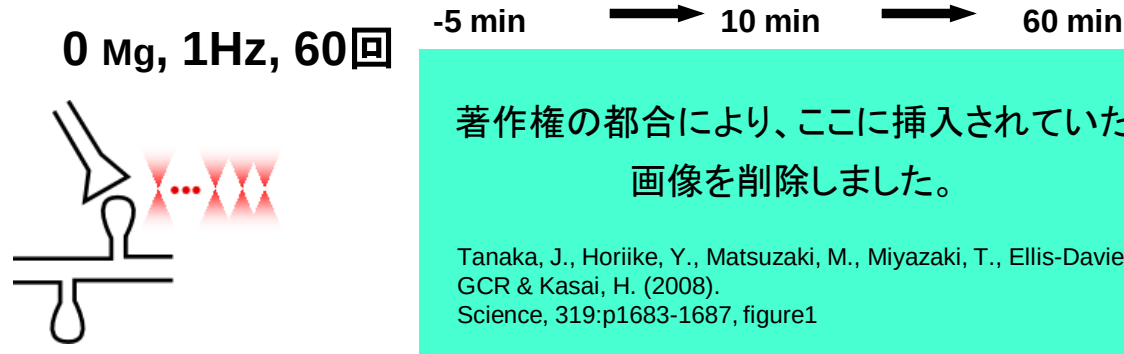


3. Cell assembly (Hebb 1949)



同期発火刺激による頭部増大の誘発

0 Mg 刺激

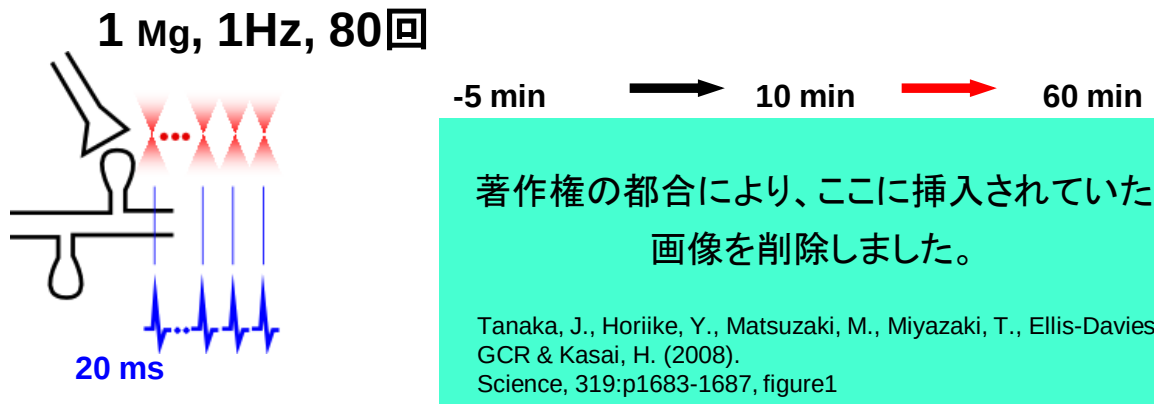


- 0 Mg 刺激
- 蛋白質合成阻害剤

著作権の都合により、ここに挿入されていた画像を削除しました。

Tanaka, J., Horiike, Y., Matsuzaki, M., Miyazaki, T., Ellis-Davies, GCR & Kasai, H. (2008). *Science*, 319:p1683-1687, figure1

同期発火刺激



- 同期発火刺激
- 蛋白質合成阻害剤

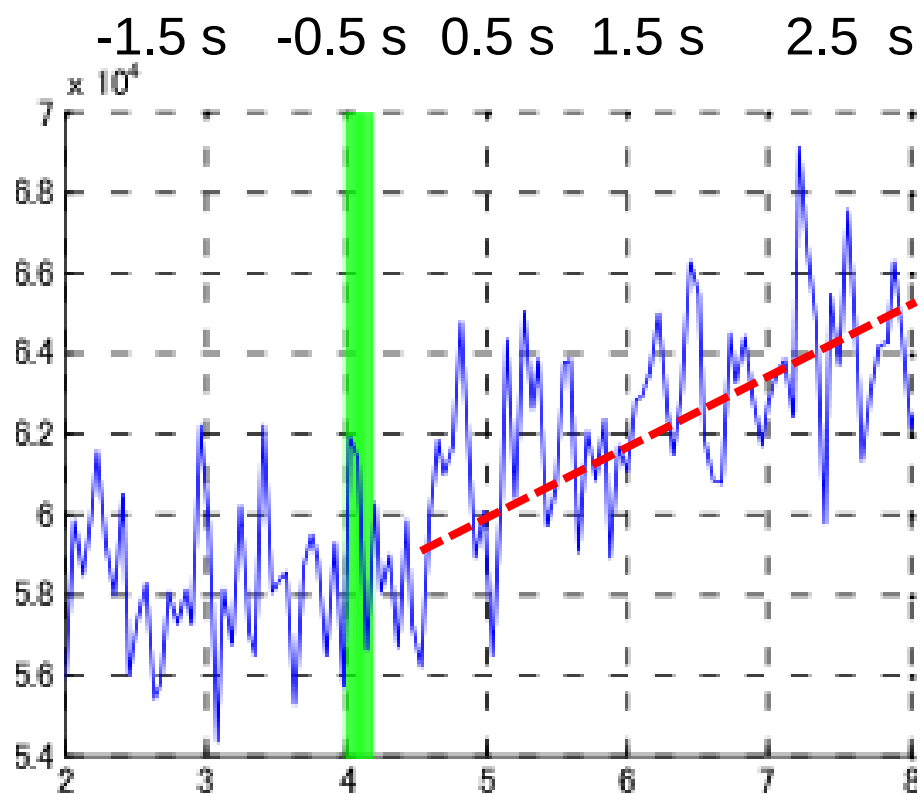
著作権の都合により、ここに挿入されていた画像を削除しました。

Tanaka, J., Horiike, Y., Matsuzaki, M., Miyazaki, T., Ellis-Davies, GCR & Kasai, H. (2008). *Science*, 319:p1683-1687, figure1

スパインは神経回路の同期発火を早く検出して運動する。

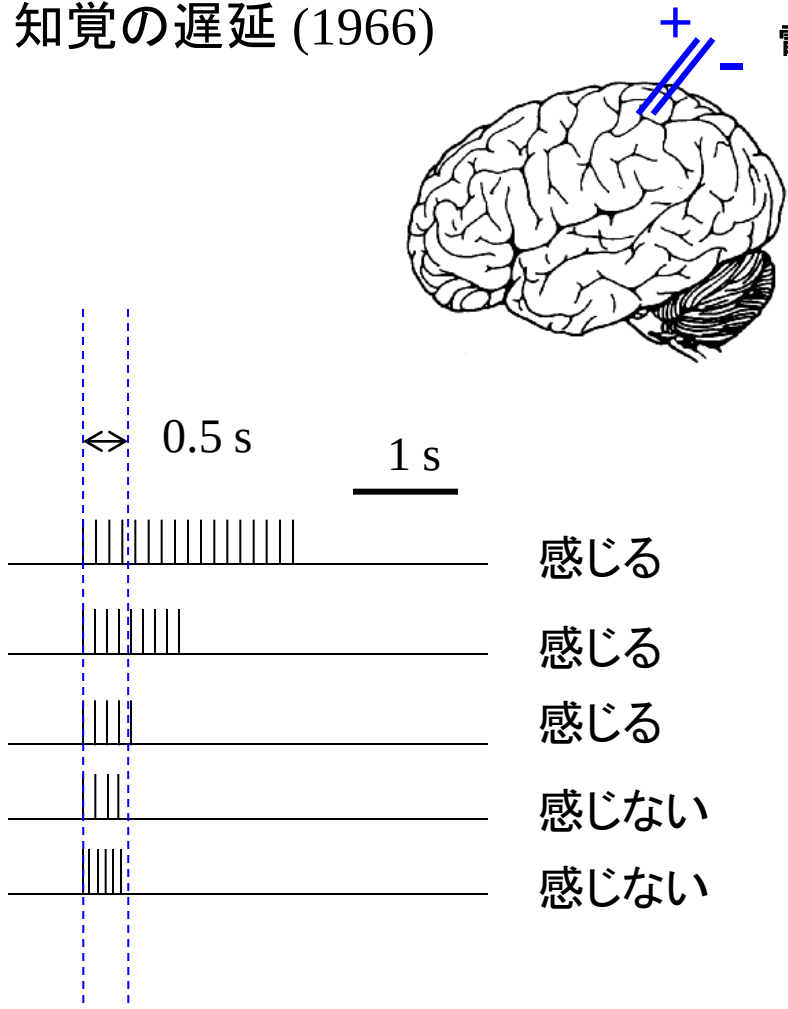
スパイン運動は蛋白質合成依存的で、長期記憶の座として適格。

頭部増大は約0.5秒の遅延で速く始まる。

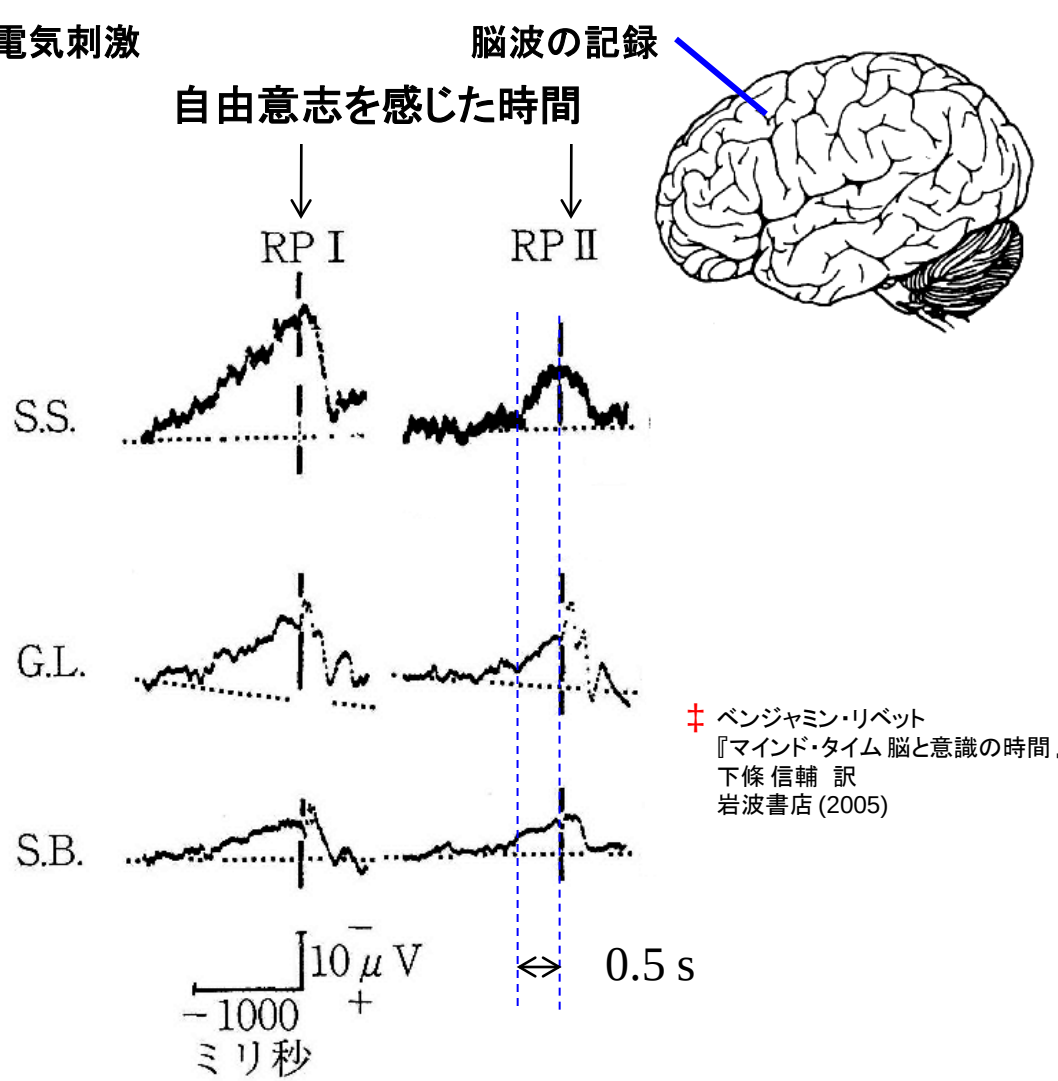


Uncaging 50 Hz, x10 ↑ 0.5 秒

1. 体性感覚野の刺激と主観的知覚の遅延 (1966)

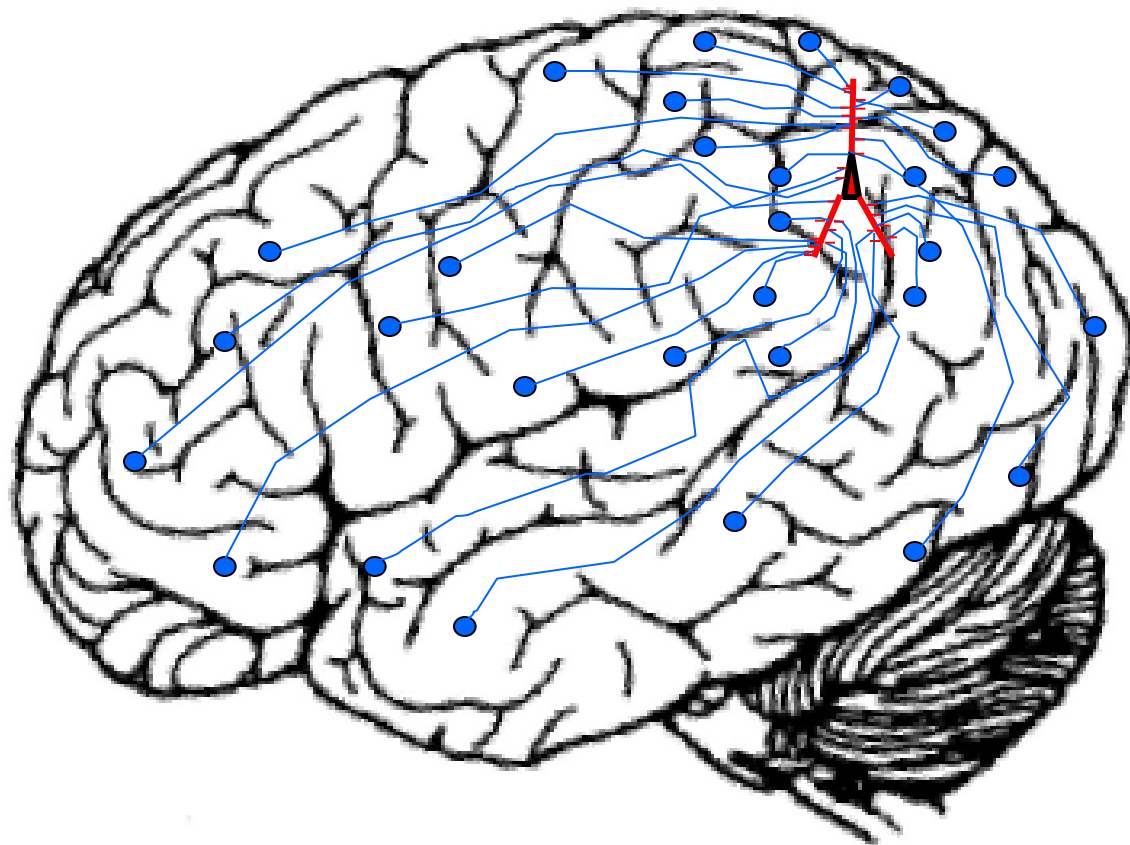


2. 運動野の脳波の自由意志への先行 (1983)



† ベンジャミン・リベット
『マインド・タイム 脳と意識の時間』
下條 信輔 訳
岩波書店 (2005)

細胞運動による同期発火の検出



- 他の神経細胞

30 細胞

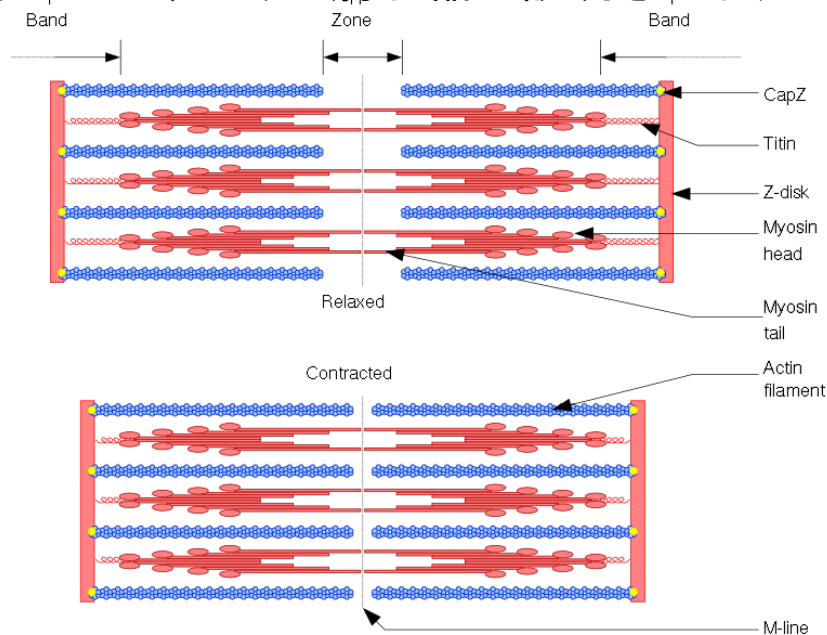
実際には2000 細胞 → 非常に高い情報結合能力

この錐体細胞が100億個

細胞運動とは細胞の自己表現である。

骨格筋

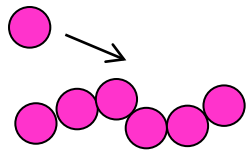
アクチンとミオシンのすべりで筋収縮が説明される (sliding theory)。



† <http://ja.wikipedia.org/wiki/ファイル:Sarcomere.svg>

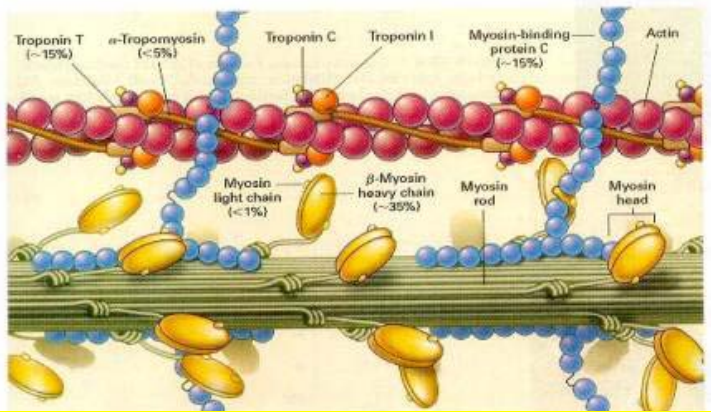
筋肉以外の細胞

Globular actin (G-actin) 42kDa

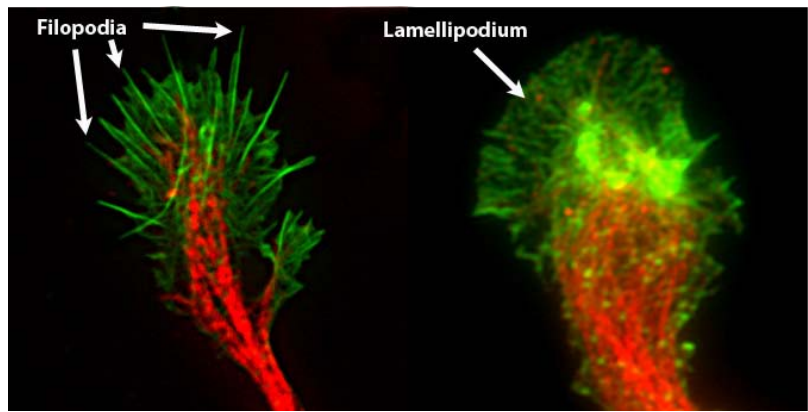


Filamentous actin (F-actin, actin fiber)

<http://en.wikibooks.org/wiki/File:Myosin.jpg>



† <http://en.wikipedia.org/wiki/File:GrowthCones.jpg>

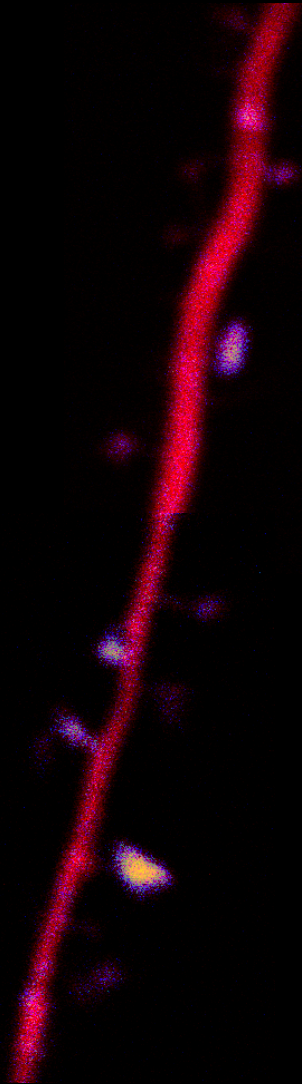
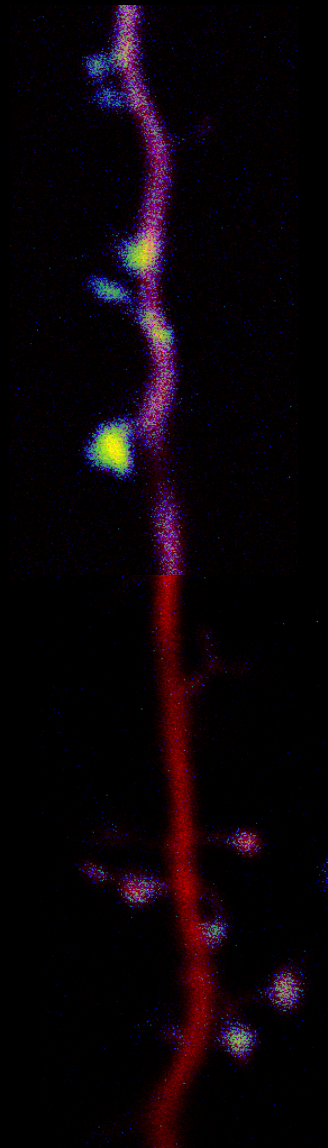


細胞運動は細胞全体の自己表現であり、周囲の細胞に形態的な作用をする。

細胞電気現象は細胞膜に限定した機能であり、周囲の細胞にも限定的な作用しかない。

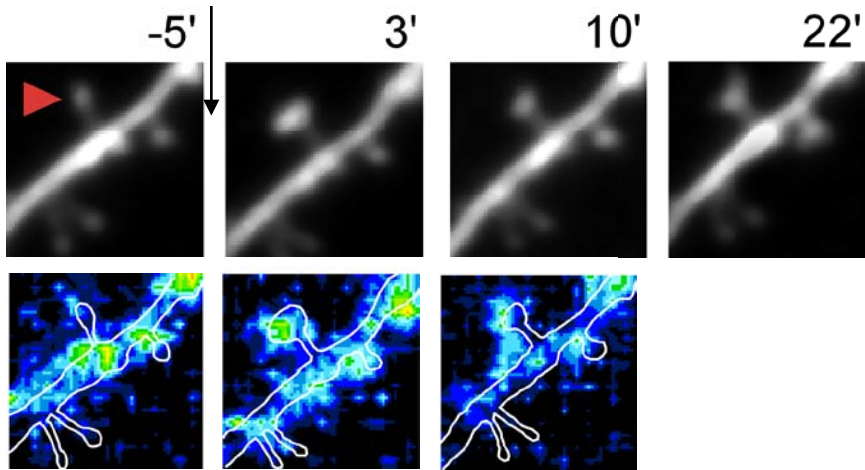
刺激時の樹状突起の運動

神経細胞の運動は極めて豊か。



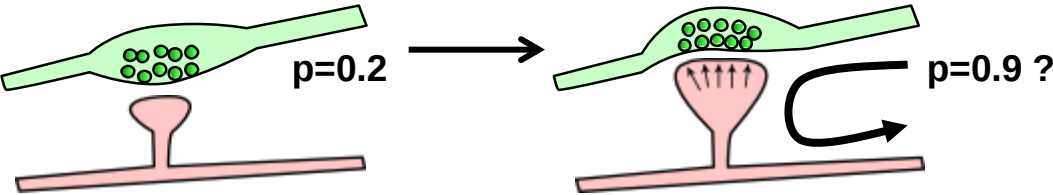
スパイン頭部増大はシナプスに作用する。

シナプス後部機能への作用（検証済）



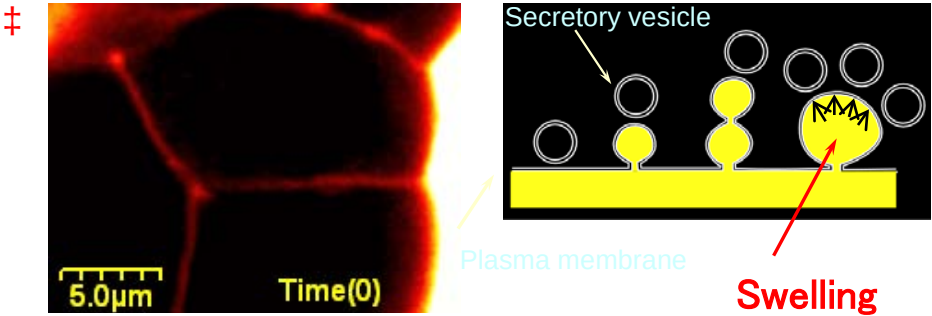
シナプス前終末機能への作用（仮説）

‡ Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Matsuzaki, Honkura, Ellis-Davies & Kasai, Nature 429, 761-766, copyright (2004)



副腎髓質
アドレナリン産生細胞

火事場の馬鹿力



‡ Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Kishimoto et al. EMBO J. 25(2006)673, copyright (2006)

主観的体験

神経集団の特有の時空間的発火

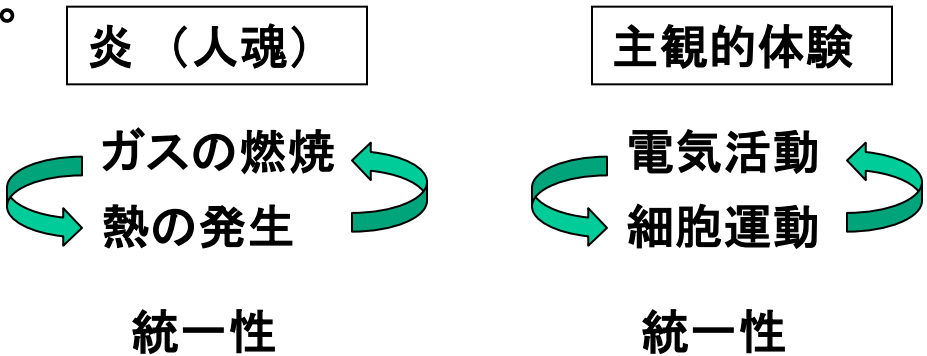
これが標準の考え方であるが、現象的側面や能動的側面の理解に支障

神経細胞運動の示す主観的体験と類似な性質

- 1. 神経回路の動作を表す同期発火で誘発（標準的考えと合致）。高い情報結合能を持つ。
- 2. 脳には2000個のスパインを持つ錐体細胞が100億個あり、豊かな表現が可能。
- 3. スパイン運動は神経活動に約0.5秒弱遅延する。 Benjamin Libet 1966,1983
- 4. 記憶がともなう。（スパインの速い運動が主観的体験、遅く長く続く運動が記憶）
- 5. 大脳に発達。麻酔脳にはない。小脳の主細胞にはNMDA受容体依存的運動は不可。
- 6. 運動が神経回路機能に作用を持つ。

細胞運動は観察操作可能

実験をしよう！！

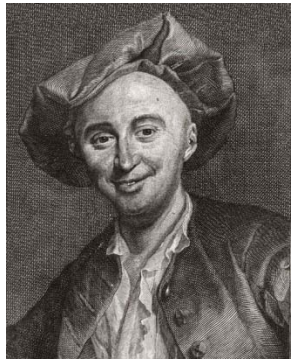




Rene Descartes (1596-1650)

方法序説 1637

デカルト的心身二元論 人体と魂は別
動物には魂がなく、全く機械的に理解される。



Julien Offray de La Mettrie (1709-1751)

人間機械論 1747

「脚が歩くための筋肉を持っているように、脳も考えるための筋肉を持っているのである。」

脳の運動が心であり、魂や神はない。(唯物論)



Luigi Galvani (1737-1798)

カエル骨格筋における電気現象の発見 1780



電気生理学全盛時代 1780 - 2009

1. 脳高次機能(心)は主観的体験される部分とされない部分からなっている。
2. 主観的体験される部分の理解ができていない。

現象的側目と能動的側面を持つ。

能動的側面は細胞運動で説明される可能性が出てきた。

現象的側面の理解にも、豊かな細胞運動は助けになりそうだが、まだ、沢山の観察と月日が必要。

3. 主観的体験を客観的に観察可能にするのが神経科学の(そして私の)目標である。
4. この様な研究は心の理解を進め、心の病を救い、人間の文化のあり方を高める。
5. この様な脳科学の最前線に注目し、また、直接的間接的な参加をしてください。

本日の講義内容は、神経科学の専門誌*Trends in Neuroscience*に本年度発表予定。

また、岩波書店「科学」に解説を執筆中であるので、質問や意見をお寄せください。

Hkasai@m.u-tokyo.ac.jp



安松信明