

活動のタイミングで制御されるシナプス可塑性 Timing-Based Synaptic Plasticity in the Central Nervous System

枝川 義邦

Yoshikuni EDAGAWA

(日本大学 薬学部 薬理学研究室)

1. はじめに

私たちの身の回りには、タイミングが結果を左右することが数多くある。タイミングがずれてしまうと、予想とまったく逆の結果になりかねない。このような例は人の行動に限らず、様々な場合に当てはまる。私たちがものを考えて行動を起こすためには、脳内の神経細胞同士が接合するシナプス (synapse) での情報伝達が必要である。シナプスは、ヒトの個体レベルから考えれば大変小さな構造体である。しかし、そのようなシナプスでさえ、タイミングが決定的な要素となりうる現象が見つけられている。

中枢神経系のいくつかのシナプスでは、伝達の可塑性が知られている。可塑性とは、「固体に外力を加えて弾性限界を超えた変形を与えた時、外力を取り去っても歪がそのまま残る現象。」と定義されている¹⁾。実験室で観測されるシナプス伝達の可塑性とは、神経科学の用語であり、電気刺激等により誘発されたシナプス応答が条件刺激によって、その伝達効率を可塑的に変化させる現象である。

シナプス可塑性 (synaptic

plasticity) を実験室で生じさせるために用いる条件刺激は、脳においてシナプス可塑性が発見されて以来、いくつかの種類のもので知られている。1997年に Markram らが示した型のシナプス可塑性は、「情報を伝える側」であるシナプス前細胞と「情報を受け取る側」であるシナプス後細胞との活動のタイミングが、ある時間の幅の中で揃った場合にのみ発生するというものであった²⁾。この現象はシナプスでの伝達調節を説明した Hebb の法則を考える上でも大変興味深く、神経科学の分野で最近注目されている。本稿では、このような「タイミングによって制御されるシナプス可塑性」について概説したい。

2. 樹状突起にも活動電位が伝わる

神経細胞の特徴的な機能のひとつは、自らの持つ情報を隣の神経細胞に伝えることができる点である。この際、化学シナプス (chemical synapse) におけるシナプス伝達が主な手段として用いられている。シナプス伝達を用いて情報を伝えるためには、情報伝達の間であるシナプスまで自分の持っている情報を伝播

しなければならない。古典的な理解では、情報の伝播は活動電位が軸索 (axon) を伝導することで行われる。細胞体 (soma) に近い、軸索の根本付近にナトリウムチャンネルが高密度に存在しており、これらが開くことによって大きな脱分極が生じ、活動電位が発生する。発生した活動電位は軸索を、有髄神経では速く、無髄神経では比較的ゆっくりと伝導する。最近までの理解では、活動電位は軸索を伝導するものであり、樹状突起には伝播しないものと思われてきたのである。しかし、ここ数年の間に、少なくともいくつかの脳部位では、樹状突起を古典的な情報伝達とは逆向きに伝播する活動電位 (back-propagating action potential) が存在することが知られてきた。逆向き伝播の活動電位が伝導するしくみは、大脳辺縁系 (limbic system) に属する海馬 (hippocampus) においてよく調べられている。

これまででは、樹状突起を活動電位が伝播しない理由のひとつとして、樹状突起には活動電位を生じさせるだけ高密度のナトリウムチャンネルがないからと考えられてきた。しかし、詳しく調べてみると、実は活動電位が生じて何ら不思議ではないくらい高密度のナトリウムチャンネルが存在することが分かった³⁾。では、なぜ樹状突起には活動電位は伝播しないのであろうか？ Hoffman らは、樹状突起には多くのカリウムチャネ

ル (一過性に活性化する電位依存性カリウムチャンネル：Aチャンネル) が存在し、その密度は細胞体から遠ざかるほど高くなっていることを明らかにした³⁾。神経細胞が活動電位を発生させるにはその細胞が閾値以上に脱分極 (depolarization) をする必要があるのである。細胞外液の陽イオンを細胞内に流入させることで細胞は脱分極をするのであるが、Aチャンネルの役割は脱分極と逆向きに陽イオンを流出させ脱分極しにくくさせているのである。樹状突起でのAチャンネルの存在・密度の分布を示したことにより、なぜ樹状突起には活動電位が発生しないのか、また、発生したとしても、なぜ細胞体からの距離が離れるにしたがってその振幅は小さくなるのか？この問いに答えたことになる。Hoffmann らは続く報告で、Aチャンネルの活性化を制御する細胞内の情報伝達系を明らかにした⁴⁾。また、さらに逆向き伝播の活動電位を調節する内在性物質も示した⁵⁾。

実験室で見いだされた逆向き伝播の活動電位であるが、以上のように、合理的な実験結果、特に内在性の物質がその伝導を制御することが示されたことにより、実際に生体内でも同様の制御を受け活動電位が発生している可能性が高い。

3. ある種のシナプス可塑性には タイミングが必須である

逆向き伝播の活動電位がシナプス後細胞の樹状突起を伝わり、シナプス伝達とこの活動電位がタイミング良く合致すると、そのシナプスで伝達の可塑性が引き起こされる。通常、ひとつのシナプス伝達のみでは、シナプス後細胞に活動電位を発生させるために十分な興奮性シナプス後電位 (EPSP) は誘発せず、いくつかのシナプス前細胞が同期した活動をし、それらのシナプス伝達が増重されてようやくシナプス後細胞の活動電位が生じる。この現象を時間軸に沿って考えると、シナプス後細胞に活動電位を発生させるために必要な情報は、シナプス後細胞の活動電位よりも先に伝わってきているはずである。Markram らは、思い通りのタイミングで EPSP と活動電位を起こさせる実験系を組み、それらのタイミングにより、シナプス可塑性の発生が支配されているのか、また可塑性が生じた場合はどのように影響を受けるのかを詳しく調べた²⁾。その結果、シナプス伝達により誘発される EPSP がシナプス後細胞の活動電位より 10 ミリ秒早く始まる (シナプス伝達が生じた後細胞の活動電位よりも先行している) ような繰り返し刺激の組み合わせを用いるとシナプス伝達の効率が上がり長期増強 (LTP) が生じた。逆に、シナプス後細胞の活動電位よりも 10 ミリ秒遅く EPSP を生じさせると、

シナプス伝達の効率は下がり長期抑圧 (LTD) となった。これらの刺激はそれぞれ単独ではシナプス可塑性を生じさせることができず、両者の刺激を組み合わせることによって可塑性が生まれること、これらを組み合わせた刺激のタイミングにはある程度の時間枠が存在し、その枠からはみ出たタイミングの刺激に対してはシナプスの伝達効率は変化を受けなかったことより、シナプス可塑性が生じるには、ある限られた時間枠 ("time-window") の中にタイミングの良い刺激が組み合わせることが必要といえる。まさしく、可塑性に通じる「窓」が存在するのである (図 1)。

Markram らの示したこれらの性質は、シナプス後細胞の活動電位を起こすのに必要な EPSP は増強され LTP を生じ、活動電位の発生後に生じる EPSP は逆に抑圧され LTD を生じることを意味する。すなわち、情報を受け取る側の細胞に有効な情報を伝えるシナプス結合は強化され、意味のない情報を伝えるシナプス結合は弱化されると解釈できる。

これらの結果は、「単独では LTP を生じないような刺激であっても組み合わせることによって LTP を生じさせる」という LTP の連合性を説明する重要な証拠と成りうる。なるほど、先の実験においてシナプス伝達により情報が伝えられたときには、逆向きに伝播する活動電位がシ

ナプス部にまで到達している場合に LTP が生じるという塩梅である。連合性はもともと Hebb の提唱した学習則からの考え方であり、LTP の性質として大変重要な位置を占めている。Hebb 則は、細胞 A が細胞 B にシナプス結合している場合について、「細胞 A の発火（活動電位の発生）に伴って、細胞 B も発火した場合に、そのシナプス結合は強化されるが、発火しなかった場合には強化されない」というものである⁶⁾。

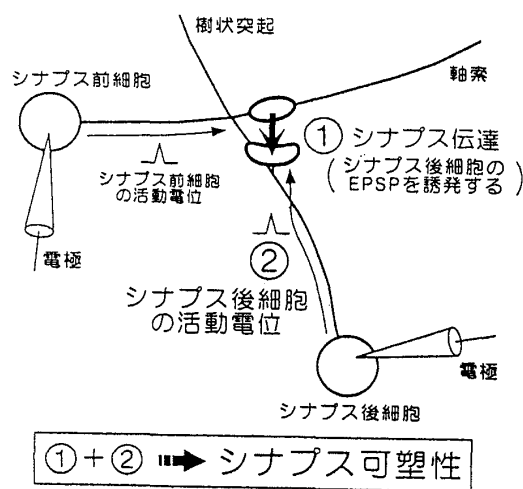


図1 タイミングによるシナプス可塑性の制御

Markram らの実験の模式図（文献2）。①と②のタイミングによりシナプス可塑性の方向（LTP・LTD）が決まる。

これまでも LTP は Hebb 則にの性質を示す具体例として位置づけられていたが、Markram らの示したシナプス可塑性は、これまでの報告より Hebb 則をもっと厳密に具現化した報告例として大変興味深い。このことは、先の Hoffman らが示した逆向き伝播の活動電位調節のメカニズムと考え合わせると分かりやすい。A チャンネルは閾値下の弱い脱分極で不活性化するので、単独では活動電位を発生させないような脱分極を与える EPSP によって A チャンネルがある時間不活性化され、逆行性活動電位の伝播距離を広げている。つまり、細胞体から遠いところにあるシナプスから EPSP が伝わってくると、そのシナプスまで逆行性活動電位が伝播できるようになる仕組みになっているのである。このことは、シナプス後細胞の活動電位に貢献したシナプス伝達がどのシナプスで起こったかのマーキングとなり、LTP の入力特異性を説明する手がかりになるともとれる。

4. 可塑性の窓を通れば、 脳の構造が変化する

これまで述べてきたような性質を示すシナプス可塑性は、どのような脳機能と結びついているのであろうか？

最近、一次体性感覚野 II/III 層のシナプスで、これまでの報告とは異なった時間枠をもつ可塑性が報告された。これまでの報告はシナプス可

塑性の研究が進んでいる海馬 CA1 野の培養細胞間で作られたシナプスや大脳皮質の一次体性感覚野 V 層のシナプスでのものであり、それらは LTP・LTD に対する時間枠は対称であると報告している（注：実際にこれらの脳部位において「対称な」時間枠での制御が行われているかは不明である。上の論文に記されたデータのみでは「対称な時間枠」と読みとれるのであるが、詳しい時間枠を設定するにはデータの精密さが足りないため、実際は「非対称な時間枠」を持つのかも知れない。本稿では論文で報告されたデータのみから判断することにした）。今回報告された論文では、可塑性が生じる時間枠を詳しく調べており、結果は LTP・LTD に対する時間枠は「非対称に」設定されているというものであった。

一次体性感覚野はバレルと呼ばれるコラム構造をしている。バレルのパターンはネズミのヒゲの配置と一致していることが知られている。

バレル構造は後天的に動物個体の経験を通じて変化するので、ヒゲを切除し感覚刺激を遮断したマウスでは脳のバレル構造にもその変化が反映される。このようなバレルで特異的に LTD が生じることが、Feldman の報告⁷⁾により合理的に説明された。すなわち、シナプス伝達の LTD が脳構造の変化を引き起こす基礎過程であることが提案されたのである。Feldman によると、一次体性感覚野 II/III 層では、LTP

を生じるために必要な時間枠は 15 ミリ秒であったのに対して、LTD には 50 ミリ秒であり LTD 誘導のための時間枠が大幅に広がっていたという。

一次体性感覚野 II/III 層の錐体細胞は、同じバレルの IV 層からの興奮性結合だけでなく隣接するバレルの II/III 層から水平結合を受けている。正常にヒゲをもつ場合、隣り合うヒゲからの感覚入力それぞれのバレルに短い時間間隔で起こるので、対応するヒゲからの入力が IV 層を通り II/III 層へ伝わるのと平行して、隣のバレルからの水平入力が LTP を生じる時間枠の中で繰り返される。その結果シナプス結合が強化され、情報処理の効率が良くなる。ヒゲを切除した場合は感覚入力がなくなり、対応するバレルの IV 層細胞は自発発火のみをするようになる。隣のヒゲが正常の場合は、水平結合の伝達によりヒゲのないバレルの II/III 層細胞は活性化される。自発発火はまったくランダムに起こるので、時間枠が広く設定されている LTD 側に自発発火による伝達が落ち着く確率が高くなる。

この説明により、ヒゲがなく機能しないバレルが退縮するという構造変化の基となる機序に LTD が関与しているという生理学的意味が与えられた。一方、隣り合うヒゲの両方を切除した場合、お互い自発発火の頻度が低いので可塑性の時間枠からはずれてしまう。つまりシナプス伝達効率の変化が起きにくいと考えら

れ、実際、バレルの構造に起こる変化も少ない。このようにして、感覚入力の経験を細胞レベルで学習し、脳のバレル構造を変化させているのではないだろうか。

5. おわりに

シナプス可塑性と脳高次機能との関連は大変興味深い命題ではあるが、その全貌を解き明かすためには、難しい問題点が数多く残されている。記憶や学習のような複雑な要素が多く絡み合った現象との関連を示すまでにはほど遠いと思うが、ネズミのヒゲのパターンと脳構造という対応がはっきりしている実験系を用いて、シナプスレベルで観察される現象と脳としての表現形とを合理的に説明出来るようになってきた。

<参考文献>

- 1) 新村出編, 広辞苑第三版 (1983)
- 2) Markram H, Lubke J, Frotscher M, Sakmann B (1997) *Science* 275: 213-215
- 3) Hoffman DA, Magee JC, Colbert CM, Johnston D (1997) *Nature*, 387: 869-875
- 4) Hoffman DA, Johnston D (1998) *J. Neurosci.*, 18: 3521-3528
- 5) Hoffman DA, Johnston D (1999) *J. Neurophysiol.*, 81: 408-411
- 6) Hebb DO (1949) *The Organization of Behavior*
- 7) Feldman DE (2000) *Neuron*, 27: 45-56