

周囲から情報を受け取るしくみ

Information flow through the synaptic formation

枝川 義邦

Yoshikuni EDAGAWA

1. はじめに

私たちの暮らしている現代社会には、情報があふれている。テレビやラジオをつければ即座に情報が流れてくる。最近ではインターネットの普及により、個人レベルで手に入れることのできる情報量は飛躍的に多くなった。以前は、情報を得ることにより多くの努力を費やしていたが、最近ではむしろ逆で、情報を得ない努力をする例も珍しくはない。今や自分の周囲を取り巻く情報の中から、自分に必要な情報のみを選別し取り入れる作業なくしては、この情報洪水の世の中を渡っていくことは困難といえる。同様のことは、神経細胞が周囲から情報を受け取る際にも行われており、実はこちらの方がより厳密なメカニズムで行われているのである。本稿では、神経細胞のもつ情報がどのような場で伝えられ、選別され、受け取られているのかについてまとめてみたい。

2. 情報伝達の場合：シナプス

神経細胞が情報伝達を行っている場合は、主にシナプス (synapse) とよばれる細胞間隙である。シナプスの概念は、前世紀末に Cajal が唱えた。当時、Golgi の唱える網状説との論争があったが、多くの実験結果は Cajal の説を支持した。今日では、実際に画像としてとらえることも可能となり、その存在は疑う余地のないものとなった。

3. 電気シナプスと化学シナプス

シナプスは、その構造と性質により、電気シナプス (electrical synapse) と化学シナプス (chemical synapse) とに大別される。電気シナプスは、ギャップ結合 (gap junction) とよばれるタンパクにより形成され、シナプスをはさむ細胞間の距離はおよそ 2 nm ($1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$) と以下に示す化学シナプスの細胞間距離 (およそ 20 nm) と比較して短い。情報伝達には直接イオンのような低分子量物質を用いる点で、化学シナプスとは異なる¹⁾。電気シナプスは、ザリガニの腹部神経節やキンギョのマイスナー細胞で見られるが、網膜の水平細胞のような速い伝達が必要な細胞にも用いられている。一方、化学シナプスは、上記のように電気シナプスと比較してやや広い細胞間隙 (シナプス間隙: synaptic cleft) をもち、シナプスでの情報伝達は神経伝達物質 (neuro-transmitter) を用いる。代表的な化学シナプスの形態は、非対称的である; 情報を送る側の神経終末は肥大し、情報を受け取る側の細胞はシナプス部の細胞膜付近が厚く電子顕微鏡で肥厚した構造として観察される。このような形態から、シナプスを通る情報の方向性: 情報を送る側・情報を受ける側が決定される。情報を送る側の細胞をシナプス前神経細胞 (presynaptic neuron) といい、情報を受け取る側の細胞をシナプス後神経細胞

(postsynaptic neuron) という。シナプス前神経細胞の情報は、主に神経突起（主に軸索: axon）を伝導により伝えられるので、シナプス付近は神経突起の末端部であることが多い。よってシナプス前神経細胞のシナプス付近の構造を特にシナプス前線維終末 (presynaptic terminal) と呼ぶ。シナプス前線維終末には神経伝達物質を内包するシナプス小胞 (synaptic vesicle) が認められ、内在する伝達物質の種類によりその形態が異なることが知られている；球形の小胞は興奮性の伝達物質を持ち、小さな楕円形の小胞は抑制性の伝達物質を持つ²⁾。神経伝達物質は、神経線維を電気信号として伝導してきた情報をシナプスで化学物質に依存した伝達へ変換するものである。神経線維を情報が伝わる際には、その神経細胞膜で活動電位が起こるか起こらないかの、所謂<all-or-none>型の挙動を示すので、デジタル型 (0 か 1 かの反応性) の情報処理法と見ることができる。しかし、化学シナプスでは、情報伝達に次節に記すような数段階のメカニズムが存在し、無反応と最大反応の中間値を取りうるアナログ型の情報処理が可能となる。シナプス伝達により伝えられた情報は、シナプス後細胞では、ふたたび活動電位として伝えられる。シナプスをはさんだ情報の流れ方を観察すると、このように<デジタル型—アナログ型—デジタル型>となり、アナログ的な部分を含んでいることにより微妙な調節が可能となる。すなわち、情報伝達に多様性が実現するのである。

4. 化学シナプスの多様性

ひとくちに化学シナプスといっても、多

彩な種類の存在が報告されている²⁾。興奮性の神経結合の場合、シナプス前線維終末が肥大しボタン状の構造 (synaptic bouton) をとり、シナプス後細胞の樹状突起 (dendrite) にある棘 (spine) との間にシナプスを形成する例が多く認められるが、それ以外にも様々な型のシナプスが報告されている。また、抑制性の神経結合の場合、シナプス前線維終末が、直接シナプス後細胞の樹状突起や細胞体 (soma) に結合している例もある。

5. シナプス伝達

神経細胞がほかの神経細胞に情報を伝える方法は、主にシナプス伝達 (synaptic transmission) による。シナプス伝達が達成されるには、大きく分けて次の3つのステージが必要である；

- (1) シナプス前線維終末に向けて活動電位が伝導される段階、
 - (2) シナプス前線維終末において、神経伝達物質がシナプスへ放出される段階、
 - (3) 神経伝達物質がシナプスを拡散して、シナプス後細胞の細胞膜上にある受容体 (receptor) へ結合する段階、
- である。実際にシナプス伝達を観測する際には、電気生理学的手法を用いることが多い。この場合、シナプス伝達は、その結果であるシナプス後細胞の応答性により記述されるので、上記 (3) の段階により引き起こされるシナプス後細胞内でのメカニズムも考慮する必要がある。

6. 神経伝達物質は多様である

神経伝達物質は、それを受け取る細胞に与える影響で大きく2つ：興奮性と抑制性

とに分類される。興奮性の神経伝達物質は、シナプス後細胞に興奮性シナプス後電位 (excitatory postsynaptic potential: EPSP) を誘発させ、抑制性の神経伝達物質は、シナプス後細胞に抑制性シナプス後電位 (inhibitory postsynaptic potential: IPSP) を誘発させる。これらは全てシナプス前線維の興奮によって起こるのであるが、そのシナプス前細胞がどのような神経伝達物質を持つか、またはシナプス後細胞が何を選択し受け付けるのかによって、情報を受け取る細胞の活動状況が大きく異なってくるのである。

ある生理活性物質が、神経伝達物質と認識されるためには以下の条件を満たす必要がある³⁾;

- (1) 神経終末に局在し、貯蔵されている。
- (2) 生合成系が存在する。
- (3) 神経を刺激すると神経終末から遊離する。
- (4) 効果器に作用させると神経を刺激した場合と同じ反応を現し、その遮断薬は神経刺激効果も遮断する。
- (5) シナプス間隙では神経や周囲のグリア細胞に取り込まれてシナプス間隙より消失するか、もしくは酵素で分解されることにより不活性化される機構がある。

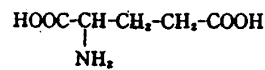
たとえば、アセチルコリンはシナプス前線維終末においてコリンアセチルトランスフェラーゼという酵素によってコリンを基質として合成され、直径 30 - 40 nm のシナプス小胞に貯蔵される。シナプス間隙に放出された後、アセチルコリンエステラーゼという酵素でふたたびコリンに分解され、シナプス前線維終末へ取り込まれ再利用さ

れる⁴⁾。

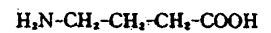
中枢神経系における主要な伝達物質は、以下のように分類されている⁵⁾;

- (1) アミノ酸類
 - (2) アミン類
 - (3) ペプチド類
- である (図 1)。

A

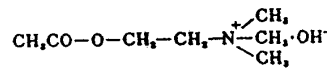


グルタミン酸

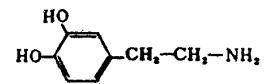


GABA

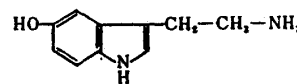
B



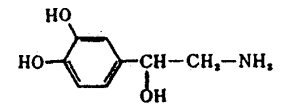
アセチルコリン



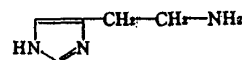
ドパミン



セロトニン



ノルアドレナリン



ヒスタミン

C



サブスタンス P

図 1 中枢神経系における神経伝達物質
A: アミノ酸類の伝達物質. B: アミン類の伝達物質. C: ペプチド類の伝達物質.

7. あいまいな情報が流されている可能性がある

情報をより厳密に選択するためには、シナプス前線維終末から放出される伝達物質の種類を規定する機構のみでは危ういであろう。

たとえば、中枢神経系において興奮性の神経結合での主要な伝達物質として知られるグルタミン酸と、抑制性の神経結合での主要な伝達物質として知られる GABA とは、シナプス後細胞の応答性に全く逆の影響を与えるのであるが、GABA はグルタミン酸からただ一つの酵素により合成される (図 2)。

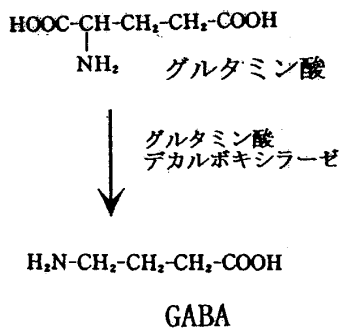


図 2 グルタミン酸から GABA への生合成

また、生体の内在物質の中には、神経細胞が合成する伝達物質の種類を変えてしまう物質が存在する例⁶⁾や、放出された時点では一種類の伝達物質であるが、シナプスを拡散している間に変化を受け他の物質となり、シナプス後細胞に異なる影響を与える例もある⁷⁾。さらに、与えられる情報量が多すぎる場合も報告されている⁸⁾。このような場合には、受け入れる情報の量をコ

ントールする機構も必要である。このような、<情報を受け入れる際の調節>はどのようにして実現しているのだろうか。

8. 情報の窓口：受容体

細胞が情報を受け取る窓口は、受容体である。受容体の概念は、古く 18 世紀後半に Langley によって提唱された⁹⁾。その後、Fischer の「鍵と鍵穴説」等を経て確立されてきた。実験的に受容体の存在が確固たるものとなったのは、1960 年代に放射性同位元素で標識したリガンドとの結合が示されてからであろう。このリガンドとの結合物質こそが<受容体>である。

受容体は細胞のどこに存在するのか。ステロイドなどに対する受容体は細胞の核内に存在する (核内受容体) が、多くの神経伝達物質やホルモン、オータコイドに対する受容体は細胞膜上に存在する。

細胞膜上の受容体が機能するためには、以下の 2 段階のメカニズムが考えうる³⁾；
 (1) 受容体が伝達物質と結合し活性化する段階、
 (2) 活性化した受容体が細胞内に新しい情報を伝える段階
 である。

受容体分子はタンパクであり、受容体と神経伝達物質との結合は、立体構造に依存して行われている。このことにより、きわめて厳密な情報選択が実現しているのであろう。この結合には、Michaelis-Menten 式が成り立つ。すなわち、実験的には標本を浸した栄養液に受容体と結合するリガンドを濃度を変化させて添加した際に、得られる用量反応曲線が Michaelis-Menten 型の飽和動力学で記述できるということである。

この関係は、<リガンドがある限られた量の同一部位に結合する>と仮定した場合に成り立つ。この仮定が成り立つことは、受容体分子の存在を支持している。

受容体の活性化は、神経伝達物質が受容体タンパクへ結合することで起こる。この際、伝達物質が結合した後の情報伝達のメカニズムにより受容体は分類される⁹⁾；

- (1) イオンチャネル内蔵型
- (2) Gタンパク共役型
- (3) 酵素活性内蔵型

である(図3)。

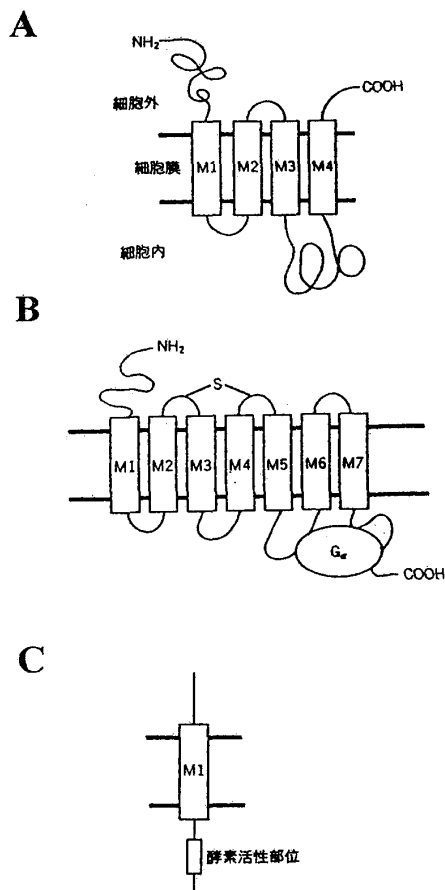


図3 細胞膜上の受容体

A: イオンチャネル内蔵型. B: Gタンパク共役型. C: 酵素活性内蔵型. 図注のM1-M7は、アミノ酸配列のうち細胞膜貫通領域を表す。

イオンチャネル内蔵型受容体は、受容体の活性化により内蔵しているイオンチャネルが開きイオンを通す。この結果、細胞の膜電位が変化することで細胞の活動を調節し情報を受け取る。Gタンパク共役型受容体は、活性化した受容体がGタンパクに作用して、その結果、細胞内の酵素やイオンチャネルの活性を調節する。この型の場合、多くは情報を受け取った細胞内で新たな情報伝達物質(セカンドメッセンジャーとよばれる)が発生し、反応がカスケード状に進むことで効果を発揮する。酵素活性内蔵型受容体は、内蔵する酵素によっていくつかのグループに細分されている。たとえば、チロシンキナーゼ型受容体は、受容体活性化により内蔵する酵素が活性化し、受容体を含めた細胞膜近傍に位置する基質タンパクのチロシン残基をリン酸化することで効果を現す。これら酵素活性内蔵型受容体に対するリガンドの多くは、成長因子や増殖因子のような細胞機能を調節する物質である⁹⁾。

受容体は、しばしばサブユニットタンパクの複合体として機能している。たとえば、ニコチン性アセチルコリン受容体は、5つのサブユニットからなる5量体である。それぞれのサブユニットは、タンパクの一次構造から細胞膜での形態を予想することが可能である。組成アミノ酸の疎水性領域からどの部分が細胞膜に埋まっているのかが分かる。多くの場合、疎水性領域と親水性領域が交互に並んでおり、疎水性領域の数より何回の膜貫通をしているのかが分かる。受容体活性化以降のメカニズムに着目すると、細胞膜を何回貫通しているかで分類した場合と整合性がみられる。

9. 厳格な選別が行われている

基本的に、ある伝達物質に対する受容体には、結合する伝達物質の名称がそのまま使われる；たとえば、興奮性の神経伝達物質グルタミン酸に対する受容体は、グルタミン酸受容体とよばれる。しかし、ある一種類の伝達物質に対して複数の受容体を用意されている場合がある。これは、受容体のサブタイプとして分類され、系統だった別の名称が与えられる；たとえば、ドパミンに対する受容体にはD1からD5までの受容体サブタイプが存在する¹⁰⁾。これらのサブタイプでは、受け入れる伝達物質は同一であるが、その後のメカニズムの違いにより示す応答性が異なってくる。つまり、一種類の伝達物質が多様な影響を与えうるのである。その逆はどうであろうか。つまり、一種類の受容体に複数の伝達物質が作用する場合であるが、このタイプの伝達様式は報告されていない。受容体レベルでの情報の選別はきわめて厳格に行われているのである。

10. むすび

本稿では、神経細胞が情報伝達をおこなう場としてのシナプスと、シナプスにおいて情報を送り、受け取る機構について概説した。これら各々については、それぞれ膨大な数の研究成果が存在し、神経細胞の情報伝達機構を理解するために貢献していることは、ここで改めて取り上げるまでもない。

私たちの実生活では、受け入れる情報は主に五感を通して入ってくる。感覚器から送られてきた情報を脳内で処理し、取捨選択の判断を下す。個人差はあるだろうが、

この際の基準には、あいまいさが存在すると思う。しかし、このくあいまいな判断>の大本となる神経細胞の結合には、情報の選択にあいまいさは存在しない。脳で判断し、出てきた結果の柔軟性は、別の脳内機序によって生み出されているのであろう。

<参考文献>

- 1) 本郷利憲ら編“標準生理学第3版”(1993) 医学書院
- 2) Smith, C. U. M. 著, 小宮義璋ら訳“スミス分子神経生物学”(1994) オーム社
- 3) 田中千賀子ら編“生体における情報伝達”(1993) 南江堂
- 4) 田中千賀子ら編“NEW 薬理学(改訂第3版)”(1996) 南江堂
- 5) 高木博司ら著“図説 薬理学”(1991) 中外医学社
- 6) 那波宏之, Clin Neurosci, 16: 997-1000(1998)
- 7) 黒田洋一郎, 蛋白質核酸酵素, 35: 757-767 (1990)
- 8) Delcomyn, F, 著, 小倉明彦ら訳“ニューロンの生物学”(1999) トッパン
- 9) 金子章道ら編“脳と神経”(1999) 共立出版
- 10) 笹征史, 生体の科学, 49: 365-368 (1998)

(名古屋大学 環境医学研究所)