

情報伝達の可塑的变化

Plastic Change in Signal Transmission

枝川 義邦

Yoshikuni EDAGAWA

1. はじめに

伝言ゲームという遊技をご存じの方は多いと思う。数人のグループをいくつか作り、あるキーワード、もしくはフレーズをグループ内で順番に伝えていき、最後の人まできちんと伝わっているかどうかを競う遊技なのであるが、面白さは初めに伝えられた言葉がどのように変化したかにある。きちんと最後まで伝わるグループは優秀ではあるが、面白味がない。むしろ途中でいろいろな変化を受けて、最後までたどり着いた時に初めとは似ても似つかぬ言葉に変わっている方が楽しい。

人と人とのコミュニケーションのように高次の脳機能を用いて表現される現象には、伝える側、受ける側の個性が出てこのような面白みが出て来るのであるが、それは、聞いた言葉を脳内で処理して、それをまた言葉に直して次の人に伝える、という作業に驚くほど多く複雑な情報処理過程が含まれているからであろう。このような高次の情報処理過程を経ない細胞レベルでも「伝言ゲーム」は行われている。ある神経細胞がもらった情報を修飾して次の神経細胞に伝える、また、細胞をいくつか経てかなり離れた領域で観察される「伝えられてきた情報」は、初めに刺激が与えられることによって発生したものと似ても似つかないことがしばしばあるという点で伝言ゲームの面白さを醸し出している。本稿では、このような情報伝達の変化を「可塑性」というキーワードを通していくつか紹介したい。

2. 可塑性の概念

可塑性 (plasticity) のイメージ掴むには、その性質を良く表している例として粘土を思い浮かべていただければよいかと思う。もしくは、その名の通りプラスチックの性質が可塑性である。図1Aにあるように、物体に物理的な力を加えると変形するが、その加えていた力を取り除いた後にも変形した部分はそのまま残っている。

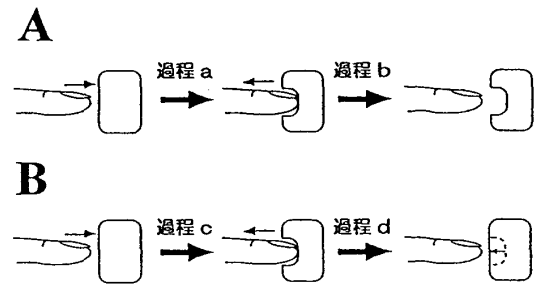


図1 可塑性の概念

A: 可塑性の概念。物体に外力を加えて変形させる (過程 a)。その後、加えていた外力を取り除いても (過程 b)、過程 a で起きた変化は外力のない状態でも保存されている。この場合、物体は可塑的变化を受けたといい、この物体は可塑性を持っていたことになる。
B: 弾性の概念。同様に、外力を加えて変形させる (過程 c)。その後、外力を取り除く (過程 d) と、外力を加える前の状態に戻ってしまい、受けた変化を保存していない。この場合、この物体は可塑性を持っていなかったことになる。

この「外力により変化し、その変化が保存される現象」が可塑性である。なるほど、粘土をこねて形を変えれば、次に外力が加わらない限りその形を保っている。可塑性と対比して用いられる用語に弾性 (elasticity) があ

る。イメージとしてはゴムボールが挙げられるが、こちらは変化が保存されずに外力が取り除かれれば元の形を復元する (図 1 B)。

3. 細胞レベルで見る可塑的变化

神経細胞の特徴として、自分の持っている情報を隣の神経細胞に伝える、ということが挙げられる。この場合、情報伝達の間として用いられるのは、主にシナプスと呼ばれる細胞間隙である。シナプスを挟んで二つの神経細胞が対峙しているのであるが、古典的な情報伝達の方を考へて、シナプスより前にある細胞をシナプス前細胞、後ろにある細胞をシナプス後細胞という。つまり神経細胞同士の情報伝達は、シナプス前細胞の軸索 (シナプス前線維) 終末と、シナプス後細胞との間に作られるシナプスにおいて行われるのである (図 2)。これをシナプス伝達 (synaptic transmission) と呼び、シナプスによっては可塑性を持つことが知られている。

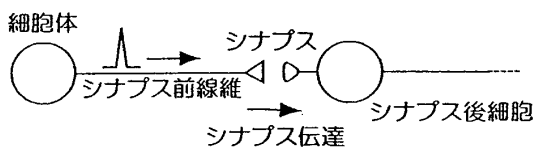


図 2 神経細胞結合の模式図

シナプス前線維を伝わるインパルスによりシナプス前線維終末から神経伝達物質が放出され、それがシナプス後細胞の受容体へ到達することによってシナプス伝達が達成される。

可塑性を持つシナプスは、現在のところ中枢神経系、末梢神経系の両方で知られているのであるが、中枢神経系におけるシナプス伝達の可塑性研究が盛んに行われている。

シナプス伝達は電気生理学的手法を用いて観察することが出来る。具体的には、シナプ

ス前線維を弱く電気刺激することによりシナプス伝達を起こし、それに対するシナプス後細胞の応答を記録するのである。つまり、この方法ではシナプス伝達自体はブラックボックスの中にあり、シナプスへの入力とシナプスからの出力によって、その間で起こっているシナプス伝達を記述しているのである。

安定して記録されたシナプス伝達は、条件刺激によりその伝達の大きさが変わることがある。すなわち、シナプス伝達が大きくなる増強 (potentiation) と小さくなる抑圧 (depression) の二つの方向性が考えられる。この変化の方向軸に、さらにその変化の持続時間を考へに入れた二時限的な解析を行うことにより、そのシナプス伝達を「可塑性」というキーワードで検討できる。つまり、選んだ条件刺激によりシナプス伝達は増強したのか抑圧されたのか、また、その変化がある程度の持続時間を持てばその変化は保存されたと見なされ、そのシナプス伝達は可塑性を持っているということになる。

4. シナプス伝達の可塑性で 記憶を語れるか

シナプス伝達が可塑性を持つ場合、その方向は二つ考えられるが、伝達効率が上がる場合を長期増強 (long-term potentiation) (図 3)、逆に下がる場合を長期抑圧 (long-term depression) と呼ぶ。長期増強は、大脳辺縁系にある海馬体のシナプスで発見された。海馬はある種の記憶に関係した脳部位であることが知られており、長期増強が「外からの刺激により起きた変化をシナプスに保存する」という見方をすれば、それは細胞レベルで観察される記憶の基礎メカニズムではないか、ということになる。実際このような切

り口で進めた研究結果が多数発表されてきた。しかし現在のところ、記憶という脳高次機能の産物と長期増強というシナプスレベルでの現象との関連性に決着はついておらず、今後どのような展開を見せるのか大変興味深い。

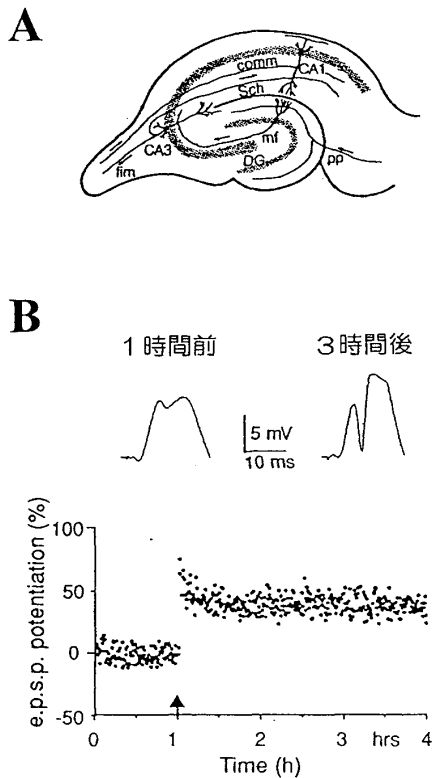


図3 海馬体で見られる長期増強

A: 海馬体の神経回路。海馬体の興奮性神経回路は3つのシナプス(歯状回(DG)、CA3野、CA1野)に存在)を含んで形成される。大脳皮質内嗅野からの貫通繊維(pp)は歯状回の顆粒細胞に投射する。歯状回からの出力線維(mf)はCA3野の錐体細胞へ結合している。CA3野からの出力線維(Sch)と反対側にある海馬からの投射線維(comm)はCA1野の錐体細胞へシナプスを形成している。B: 貫通線維と歯状回顆粒細胞間で作られるシナプスにおける長期増強。条件刺激(250 Hz, 200 ミリ秒; グラフの↑)を与えると、集合興奮性シナプス電位(epsp)の増強が観察される。グラフ上の波形は、条件刺激1時間前(左)と3時間後(右)に記録されたシナプス電位。条件刺激を与えると、波形の立ち上がり傾斜が大きくなり、集合活動電位(下向きの鋭い電位)が発生し、3時間後でもその変化が保存されている。(文献1より改変)

研究室での実験結果は記憶と長期増強との関連性に結論を下していないのであるが、海馬に損傷を受けた患者が示す障害例からは、海馬の長期増強が記憶にどのように関与しているかを考えるヒントが与えられる。この患者は順行性健忘を示し、新しい記憶の形成が出来ない。逆の見方をすると、海馬がなくても古い記憶は失われずに残っているということになる。このことから考えると、海馬の長期増強が記憶そのものという訳ではなく、海馬以外に存在する記憶の貯蔵庫に情報を送り込むためのフィルターの様な役目をしているのではないだろうか。ある情報が繰り返し入力され、結果的に海馬の長期増強を引き起こした場合には、入力されてくる数多くの情報の中からその情報のみが効率良く伝達され記憶の貯蔵庫へ伝えられる。このように雑多な情報の中から特定の情報だけを選んで他へ送るという作業をこなす為には、刺激に応じてシナプス伝達効率を可塑的に変化させることで適応できると思われる。

5. 長期増強は脳の構造を変えるか

ここで目を大脳皮質へ移してみたい。大脳皮質は構造的または機能的違いにより区別され、ヒトの場合50近い領野に分けられている。その中で後頭葉に属する視覚野は視覚情報を処理する脳部位として知られる。視覚野は情報処理にいくつかのステージを持っており、その中で一番低次とされる一次視覚野での可塑性研究が盛んである。視覚野可塑性研究の成果は、ヒトを含めた動物が開眼後に視覚体験をすることによって、視覚情報処理を可塑的に変化させることを示してきた。この種の知見は実験動物としてネコやサルを用いた例が多いのであるが、これらの動物は一次

視覚野の大部分の神経細胞が、左右どちらの目に与えた光刺激にも反応しうることが知られている。左右どちらの眼への刺激に対してどれだけ応答性を持っているかの程度により区分すると、その反応性の分布が視覚体験によって変化することが Hubel と Wiesel によって見いだされた。彼らは、どちらか一方の眼瞼を縫合し光刺激の入力を遮断すると、遮断した眼からの入力に反応していた細胞が反応しなくなることを報告した (図4)。

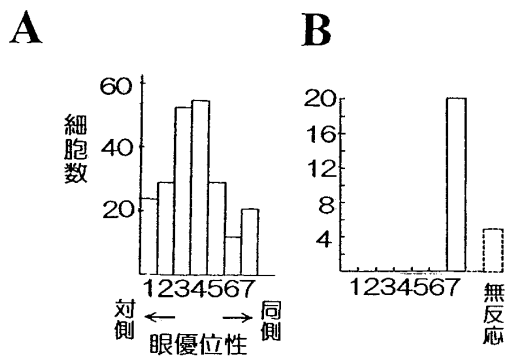


図4 眼優位可塑性

グラフの縦軸は反応した細胞数、横軸は反応の眼優位性を7群に区分した表示。グループ1は記録した視覚野のある大脳半球と反対側にある眼へ光刺激をした場合にのみ反応する細胞群を表し、グループ7は同側の眼への刺激にのみ反応する細胞群を表す。グループ2～6は、両側の眼からの刺激に応答性を持つ細胞を、どちらの眼からの刺激により強い反応性を示したかの程度により分類している。A: 通常環境で育てたネコの視覚野から記録した細胞の分布。B: 片目を遮蔽したネコから記録した細胞の分布。このネコは生後8日目より2.5ヶ月までの間記録した視覚野と反対側の眼からの入力があった為、同側眼からの入力に応答性を示すが対側眼からの入力には反応しない。(文献2より改変)

この時、視神経の中継核では遮蔽眼に対する反応性は正常であったことから、この変化はその中継核を経た後の大脳皮質内で起きた変化によるものであると考えられた。このタイ

プの可塑性を眼優位可塑性 (ocular dominance plasticity) といい、彼らの考えを支持する実験結果が後に幾つも報告され、視覚野で見られる可塑性の特徴的な現象として確立されている。

視覚野で見られる可塑性には、他のタイプの可塑性も存在する。視覚野の神経細胞は、ある長さと傾きを持った光スリットに対して特異的に反応する。この性質を方位選択性 (orientation selectivity) と呼び、先に登場した Hubel と Wiesel によって発見された。方位選択性にも可塑性が存在することは Blakemore らの実験 (図5) により示され、成熟動物で見られる視覚野神経細胞の特徴抽出性が生後の視覚体験によって獲得されてくるものであることが分かった。

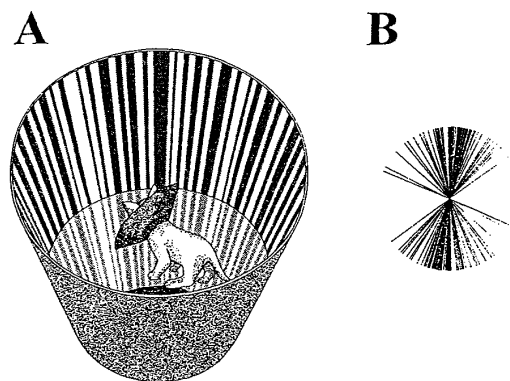


図5 方位選択性に見る可塑的变化

A: ネコに縦縞のみを見せて育てる為の小屋の模式図。B: 縦縞のみを見て育ったネコが示した最適方位の分布。それぞれの線が1個の細胞の最適方位であり、この傾きの刺激をした時に細胞が最大の反応を示したことを意味する。縦縞のみを見せて育てると、水平方向の線分には応答性を示さなくなり、垂直方向の線分に反応しやすくなる。(文献3より改変)

これまでに挙げた視覚野細胞の特徴的な応答性 (眼優位性、方位選択性) は、各々の視覚情報を処理する細胞群がひとつの柱状構造

を作ることによって発揮されている。この構造体は、機能的コラム (functional column) と呼ばれ (図6)、先に挙げた眼優位可塑性の実験で左右の眼からの入力を非対称にした場合には、このコラムの大きさ自体が変化することが知られている⁴⁾。このことは、その動物が体験した環境により脳構造が変化し、情報処理の場が再構築されたことを意味する。

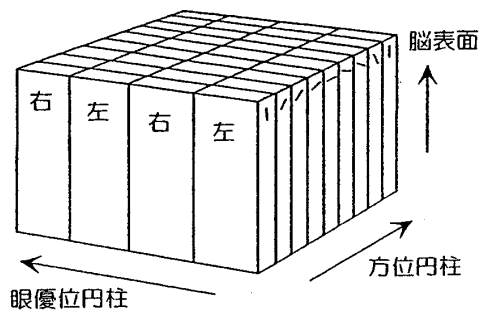


図6 機能的コラム構造の概念図

眼優位円柱と方位円柱が直交して存在している。眼優位円柱は応答性を示す眼のコラムが交互に並んでおり、方位円柱はそれぞれの最適方位が連続的に変化している。(文献5より改変)

もうお気づきだとは思いますが、上に挙げた視覚体験によって引き起こされる視覚野情報処理の可塑的な変化と視覚野の長期増強との関連性の研究が、ひとつの興味深いトピックとなっている。しかし、長期増強の発現に必要なとされる特定の生理活性物質を発現できなくした動物で検討した例では、両者が関連しているかどうかの結論は現在のところ混沌としている^{6)~8)}。

7. 新しい見方で見えてくるもの

大脳皮質の神経投射は複雑であり、さらに

その中に興奮性の神経投射、抑制性の神経投射が織り交ぜられている。興奮性シナプス伝達はその受け手であるシナプス後細胞を活動させるように働き、抑制性のシナプス伝達はシナプス後細胞の活性化を抑えるように働く。単純に標本に電極を刺入して電気刺激をした場合、興奮性、抑制性の両者が活性化されて、それぞれの標的となる細胞に影響を与える事になる。シナプス伝達の観察方法によっては、これら興奮性、抑制性両者の成分が同時に記録されてしまい区別しにくい場合がある。視覚野では、どちらのシナプス伝達も可塑性を持つことが知られているので、興奮性、抑制性の区別をしないで記録した場合には、条件刺激によって見かけ上起こる変化がどちらのシナプス伝達の可塑的変化によるものなのか区別することは困難である。すなわち、興奮性、抑制性の区別をしないで記録した際、見かけ上シナプス伝達が長期増強を起こしたと観察されるものには、興奮性のシナプス伝達が長期増強を起こした場合、または抑制性のシナプス伝達が長期抑圧を起こした場合が考えられる。先に述べた視覚野の可塑性との関連を考えるにあたっては、どちらの成分が可塑性を示したかでそれぞれ意味合いが異なってくる。具体的には、眼優位性の発現には興奮性シナプス伝達が強く関与し⁹⁾、方位選択性の発現には抑制性シナプス伝達が関与している¹⁰⁾と考えられている。現在は、これらシナプス伝達をそれぞれ分離し長期増強を観察して視覚野の可塑性発現のモデルとして進めた研究は数少なく、それ故に、視覚野のシナプス可塑性と視覚野全体で見た脳の可塑的変化との関連づけを意図した研究結果は混沌としている。興奮性、抑制性のシナプス伝達を分離して記録し、その長期増強と視覚野機

能の可塑性とがどのように関与しているのかを検討すること、または、過去に行われた研究結果をこのような視点で整理し直していくことで、これらの関連性は浮き彫りにされてくると思われる。

8. 環境を選べば賢い人となれるのか

いささか暴論ではあるが、脳の情報処理が構造依存的であるとすれば、外から与えられた刺激により脳構造の変化を引き起こすメカニズムの解明は、人の学習能力の「氏か育ちか」論争に一石を投じるであろう。大脳皮質で見られる情報処理機構の可塑性、あるいはシナプス可塑性には、それぞれ生後発達のステージの中に可塑性の強い時期と弱い時期、もしくは可塑性を示さない時期がある。可塑性を示す時期を感受性期 (sensitive period、もしくは以前は臨界期と呼んでいたことから critical period) と呼ぶ。感受性期に過ごした環境は脳に影響を与え可塑的变化を起こすので、この時期に生活する環境を選べば、脳の情報処理能力を可塑的に向上させることも可能、ということになるだろうか。

残念ながら、記憶との関連が考えられている海馬の長期増強は、大脳皮質で見られる可塑性の感受性期に環境に依存した変化を示さない、という報告がされている¹¹⁾。しかし、海馬に依存した情報処理能力のみで「脳の賢さ」を語ることはできるわけではなく、他の脳部位に依存した情報処理 (例えば小脳に依存するとされる運動学習や、視覚野の場合には眼で見たものを各要素に分解して物の特徴抽出を行うという過程) 能力で「賢さ」を語ることも出来よう。

9. むすび

現在、脳神経科学の研究は未だかつてないような大きな進歩を見せている。これまでも研究がかなり進み、確立した知見が蓄積してきている研究分野がいくつかある。脳の可塑性研究や細胞レベルで観察されるシナプス可塑性の研究はその中の一つとあってよいだろう。しかし、これらの関連性を結びつける研究は必ずしも成功しているとはいえない。上に述べたような、これまで見落とされていた新しい視点を取り入れることで、関連性が明らかにされていくと思われる。

学生時代に教科書を読んでいると、脳に関しては殆ど分かってしまっているような錯覚にとらわれたが、いざ研究を始めてみると実際は分かっていないことの方が断然多く、これから明らかにしていくべき事ばかりである。脳神経科学の研究は、これから佳境に入るのである。

<参考文献>

- 1) Bliss TVP and Collingridge GL, Nature, 361: 31-39 (1993).
- 2) Wiesel TN and Hubel DH, J Neurophysiol., 26: 1003-1017 (1963).
- 3) Blakemore C and Cooper GF, Nature, 228: 477-478 (1970).
- 4) Goodhill GJ and Lowel S, Trends Neurosci., 18: 437-439 (1995).
- 5) Hubel DH and Wiesel TN, Scientific American, 241: 130-144 (1979).
- 6) Gordon JA, Cioffi D, Silva AJ and Stryker MP, Neuron, 17: 491-499 (1996).
- 7) Kirkwood A, Silva A and Bear MF, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94: 3380-3383 (1997).
- 8) Hensch TK, Gordon JA, Brandon EP, McKnight GS, Idzerda RL and Stryker MP, J Neurosci., 18: 2108-2117 (1998).
- 9) Katz LC and Shatz CJ, Science, 274: 1133-1138 (1996).
- 10) 小松由紀夫, ブレインサイエンス最前線'97, 47-60 (1996).
- 11) Waters NS, Klintsova AY and Foster TC, J Neurosci., 17: 7967-7973 (1997).

(名古屋大学 環境医学研究所)