慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	柔らかい脳と固い脳
Sub Title	
Author	柚崎, 通介(Yuzaki, Michisuke)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2006
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.3 (2006. 9) ,p.135- 140
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	綜説
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060900-0135

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

慶應医学・83(3)：135～140，2006

綜　説

柔らかい脳と固い脳

慶應義塾大学医学部生理学教室
柚崎通介

Key Words：critical period, synaptic plasticity, glutamate receptor, memory, cerebellum

はじめに

近年，巷間ではさまざまな脳関係の啓蒙書や実用書が出回っている．優れた脳の働きを持つ子供を育みたい，認知症の発症を防ぎたい，などという願いは，おそらくわれわれが共通に持つ願いであるからであろう．記憶の本体は神経細胞間の接続部であるシナプスの変化（可塑性）であると，現在では考えられている．しかし，神経活動の変化が，どのようなメカニズムでシナプスの変化に変換され貯蔵されるのか，といった基本的な問題については，依然としてわからない点が多い．したがって，計算問題や特定の課題をこなすことにより，本当にシナプスでの変化を引き起こせるかどうかは不明である．本綜説では，神経活動により引き起こされるシナプスの長期的形態変化について，これまでの基礎脳研究により判明している実験結果の一端を概説し，さらに私たちの研究室での仕事を簡単に紹介する．短・中期記憶の成立とシナプスの機能的変化については他の綜説[16]を参照されたい．

長期記憶とシナプスの形態的変化

哺乳動物の中枢神経系の速い興奮性神経伝達はグルタミン酸により担われている．グルタミン酸受容体は，その薬理学的特性からAMPA受容体，カイニン酸受容体，NMDA受容体，δ受容体といったサブファミリーに分類される．シナプス前部の神経終末から開口放出されたグルタミン酸は，シナプス後部のAMPA受容体に主に結合することにより，シナプス電流を惹起し，脱分極を引き起こす．グルタミン酸受容体は，神経細胞の樹状突起上の「神経棘」という瘤上の構造物上に主に存在する．われわれの日常生活におけるさまざまな記憶現象やシナプス可塑性は，結局のところ，神経棘におけるグルタミン酸を介した信号伝達の変化により担われている（図1）[1]．

神経回路レベルでのシナプス可塑性のモデルとしては，長期増強（Long-term potentiation：LTP）と長期抑圧（Long-term depression：LTD）がある．電気刺激を神経回路に加えて，神経活動を一定期間亢進させると，特定の神経細胞間の連絡，すなわちシナプス伝達効率が上昇する現象がLTPであり，逆にシナプス伝達効率が低下するのがLTDである．NMDA型グルタミン酸受容体などを介した細胞内へのCa^{2+}イオン上昇が引き金となり，神経棘の細胞膜表面に存在するAMPA受容体の数が増減することが，LTPやLTDの本体であることが近年判明してきた（図1）．さらに，遺伝子ノックアウトマウスを初めとする遺伝子操作技術の進歩により，個体レベルでの記憶・学習と，神経回路レベルでの

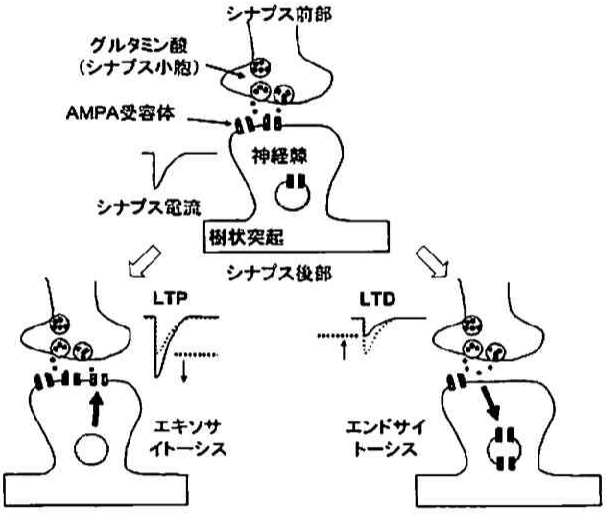

図1　シナプス可塑性モデルLTPとLTDはシナプス後部のAMPA受容体の数の変化により起こる．

LTP・LTD，さらにはそれを支える分子レベルでの知見とが，直接に関連付けられるようになってきた[3]．

海馬CA1野に高頻度電気刺激を一回のみ与えると，数時間にわたり持続する「早期LTP」を誘発できる．一方，一定の時間間隔をおいて電気刺激を数回繰り返し与えると，より長期間（24時間以上）持続する「後期LTP」が誘発できる．後期LTPは，個体レベルにおける長期記憶に相当すると考えられており，新たな遺伝子の発現と蛋白合成が必須であることが，さまざまな動物種において証明されている．実際にこれらの遺伝子や蛋白質が何を行っているのかについては未解明な点が多いが，シナプスの形態そのものの変化を引き起こすために必要な分子群であろうと考えられている[6]．

臨界期と三つ子の魂

多くの学習課題には年齢依存性があり，学習が有効に成立するために特定の発達時期―臨界期が存在する（表1）[2]．例えば12歳までに外国語を習得した者は，ネイティヴスピーカーと同じ脳内の領域で外国語の音韻が処理される．しかし臨界期を越えて学習した者は，いくら外国語に習熟しても，音韻の処理領域はネイティヴ

表1　形態的シナプス可塑性の臨界期の例

ヒト	
言語（外国語）	＜12歳
絶対音感	＜7歳
単眼遮蔽効果（廃用性弱視）	＜8歳
動物	
視覚野における片眼優位性（ネコ，げっ歯類）	生後3週から数ヶ月の間
視覚野における方向選択性（ネコ，げっ歯類）	＜生後4週
音源定位（フクロウ）	＜生後200日
体性感覚野におけるヒゲからの入力（マウス）	＜生後1週
鳴き声（トリ）	＜生後100日

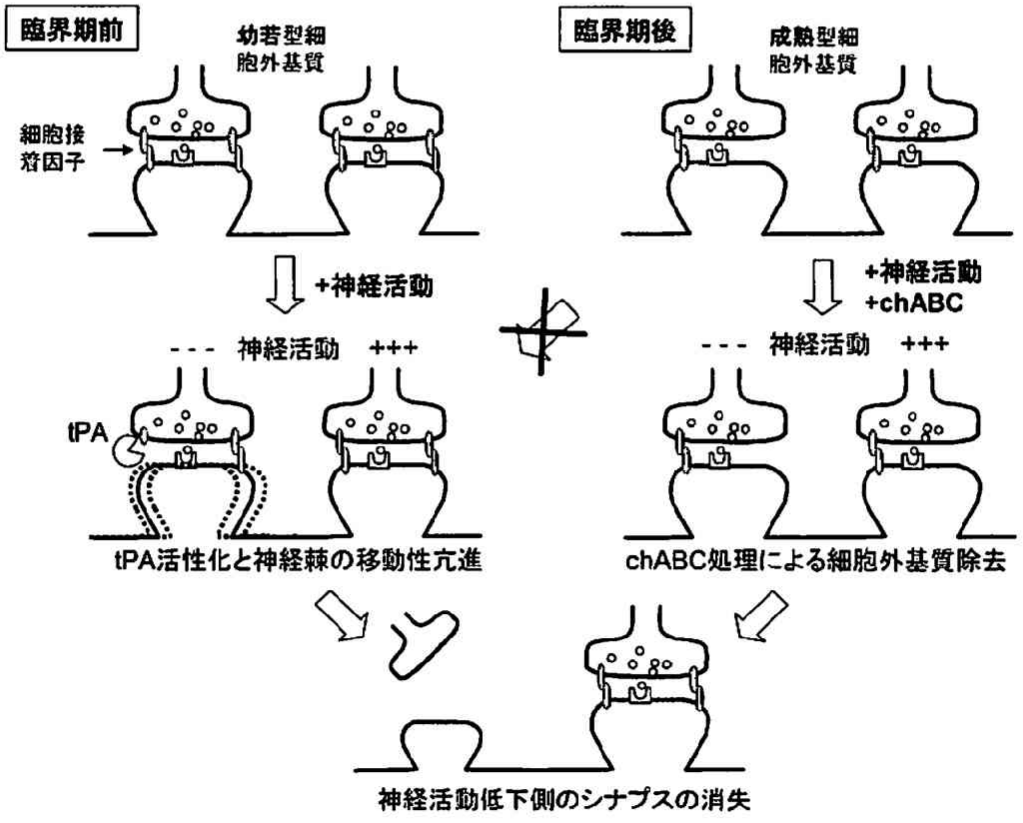

図2　臨界期前後における神経活動に応じたシナプス形態変化

スピーカーとは異なることが報告されている．同様に，聴こえてくるすべての音を音程（ドレミ）で判断できる能力を「絶対音感」と呼ぶが，これは7歳までを臨界期として成立すると言われている．臨界期の動物モデルとしては，特に視覚・触覚・味覚などの感覚系について多く研究されてきた．例えば，幼若動物において単眼からの視覚入力を遮断すると，大脳一次視覚野においてその入力線維が占めていた領域を，逆側眼からの入力線維が占めるようになる．このような劇的な形態的シナプス変化は，げっ歯類やネコでは生後4週をピークとして生後数ヶ月で全く起きなくなる（図2）．同様に，幼若ネコを縦縞だけの環境下で育てると，生涯にわたり横縞を認識することができなくなってしまう．横線に感受性のある大脳皮質視覚野の微小神経単位（モザイク状の方位感受性コラム）が形成されないためであるが，生後一ヶ月を越えたネコを，縦縞環境においてももはやこのような現象は起きない．ヒトにおいては，8歳以下の子供において，白内障などにより一側の眼底に光が達しない場合には，対応側の視覚野の分化が障害され生涯にわたり廃用性弱視となるとされている．

フクロウは，視覚情報による地図と聴覚情報による地図を視蓋で統合することにより，獲物の位置を正確に把握する．したがってフクロウの眼にプリズムめがねを装着し，視覚情報を約20度ずらしてしまうと，この2つの地図が一致せず，獲物を捕獲できなくなる．しかし，幼若フクロウは，数週間でこのずれを視蓋内で補正し，位置情報の再統合化に成功する[7]．この時に，視蓋では興奮性神経軸索が新たに発芽することにより，新しい神経回路が形成されている．一方，生後150日を越えたフクロウに，プリズムめがね装着しても，決してこのようなシナプス形態変化が起きず，結果として視覚情報のずれを，何週間経っても統合化できない．面白いことに，臨界期前に一時的にプリズムめがねを装着して訓練を受けたフクロウは，プリズムをいったん外しておいても，成熟後にもう一度装着すると，まるで幼若フクロウのように位置情報を再統合することができる．すなわち，幼若期に一時的にプリズムめがねを装着することにより新たな神経回路を形成しておくと，その回路は生涯にわたり予備的な回路として利用可能となることから，幼若期の教育・環境の重要性が示唆される．

臨界期と「固い」脳

臨界期の存在は，成熟した脳は「固い」脳であり，学習や訓練の成果は余り期待できないことを示唆する．少なくとも，神経活動によっても，シナプスの長期的な形態変化を引き起こすことは困難であろう．では，一体どのような分子機構により，臨界期が決定されているのであろうか？これまでに臨界期の発現を制御する物質として，NMDA受容体やGABA受容体などが明らかになってきた．しかし，これらの分子は成熟脳にも発現しており，「なぜ成熟脳では，大きなシナプス形態変化を伴った可塑性が起きないか」という問いには答えることが困難であった．

近年，2光子励起共焦点レーザー顕微鏡により，神経棘突起を動物個体において直接に可視化できるようになった．その結果，臨界期前の大脳皮質視覚野において，単眼からの入力を遮断すると，神経棘の運動性が亢進することが分かった[11]．面白いことに神経細胞の周囲に存在する細胞外基質や細胞接着因子を分解するプラスミンの生成に関与する酵素，tissue plasminogen activator（tPA）を大脳皮質に投与することによっても，単眼からの入力を遮断した際と同様な，神経棘の運動性の亢進が見られ，tPA投与後にさらに単眼入力を遮断しても，それ以上の運動性亢進はもはや見られない[9]．また，臨界期前に単眼遮蔽すると実際に局所でtPA濃度が上昇すること，tPA遺伝子欠損マウスでは単眼遮蔽後にも神経棘の数が低下しないことが分かっている．これらのことから，単眼遮蔽により神経活動が低下したシナプスにおいては，何らかの機構によりシナプス前部よりtPAが分泌され，シナプス前部と後部を繋いでいる細胞接着因子などの細胞外基質を分解して，神経棘突起の運動性を高め，その結果シナプスを消滅させていくと考えられる（図2）．神経活動があった側のシナプスでは，プラスミンに抵抗性の細胞外基質が発現するか，あるいはtPAの阻害物質が発現するものと想定されている．

一方，成熟動物の視覚野の神経棘は，運動性が低く，単眼遮蔽により変化しない．tPA仮説に従うならば，成熟脳における細胞外基質はプラスミンに抵抗性であることが想像できる．実際に，成熟脳の細胞外基質にはコンドロイチン硫酸プロテオグリカンが存在し，特に神経細胞の周りをネット上に取り囲んでいる．これを分解する酵素chondroitinase ABCを投与すると，驚くべきことに，成熟動物の大脳皮質視覚野においても，臨界期前の動物と同様な単眼遮蔽の効果が観察できることが分かった（図2）[12]．この現象におけるtPAの関与は不明であるが，細胞外基質や細胞接着因子の制御により，従来不可能と考えられていた成熟した脳においても，シナプス形態変化を伴う，長期に持続するシナプス可塑性を誘導できる可能性を示唆する点で非常に興味深い．

小脳における驚くべき「柔らかさ」

小脳が，協調運動に必須であることは，酒に酔った時にみられる千鳥足やろれつの回らないしゃべり方を想起すれば明らかである．小脳の異常は，このよう運動機能障害としてのみではなく，読字障害・自閉症・注意欠陥多動性障害などの非運動性機能障害にも関与することがわかってきた．人間の記憶にはさまざまな種類があり，ピアノが上手に弾けるようになる，車が運転できるようになる，などといった行動や技術に直結した運動学習の記憶は非陳述記憶と呼ばれる．小脳はこのような非陳述記憶の成立に大きく関与している．これに対して「陳述記憶」は，言葉で説明できる記憶で，海馬の関与が必須である．

小脳皮質に存在するプルキンエ細胞は，下オリーブ核より登上線維，顆粒細胞より平行線維という2つの興奮性入力を受け，深部小脳核に強力な抑制性出力を送っている（図3）．学習時に神経活動が一定期間亢進すると，平行線維－プルキンエ細胞間シナプスにおいて前述の長期抑圧現象LTDが成立し，小脳における機能的短期記憶の成立に深く関与する．面白いことに小脳におけるシナプス可塑性は，海馬や他の脳部位における可塑性とさまざまな違いを示す．例えば，小脳においては，海馬とは逆に，神経細胞内Ca濃度の上昇が大きいときはLTDが起き，小さいときにはLTPが起きる．また，海馬では，樹状突起上に存在するフィロポディアという糸状の仮足が，神経終末が近接することにより神経棘となるが，プルキンエ細胞樹状突起上の神経棘は神経終末が近接しなくても自律的に形成される[10]．とりわけ大きな違いは，かなり大規模な神経棘突起やシナプスの形態変化が，成熟小脳においても起きうることである．成熟小脳においては，平行線維と登上線維はプルキンエ細胞の樹状突起の異なった領域を支配し，平行線維は，数回分岐した後の樹状突起（遠位樹状突起）に，登上線維は分岐前の近位樹状突起にそれぞれ存在する神経棘突起にシナプスを形成する（図3）．ところが，成熟小脳にテトロドトキシンを投与して神経活動を低下させると，まずプルキンエ細胞の近位樹状突起にシナプスを作っていた登上線維が退縮し，近位樹状突起に新たに神経棘が出現して，その部位に平行線維シナプスが新しく形成される（図3）[10]．

小脳において臨界期が存在しないわけではない．例えば，幼若期には数本の登上線維が一個のプルキンエ細胞を支配するが，成熟するにつれて神経活動の少ない登上線維支配が脱落し，やがて1対1の支配様式が確立する．この現象の臨界期は非常に厳密であり，げっ歯類では生後15日目から16日目の間にNMDA受容体が活性化されることが必須である[5]．このように登上線維間の競合には，他の脳部位と同様な臨界期が存在するのに，どうして平行線維－登上線維間の競合は，成熟小脳でも起きるのであろうか？この臨界期を無視したような現象を研究することにより，成熟した脳におけるシナプス形態変化を伴った可塑性を誘導する機構の手がかりが得られる可能性がある．

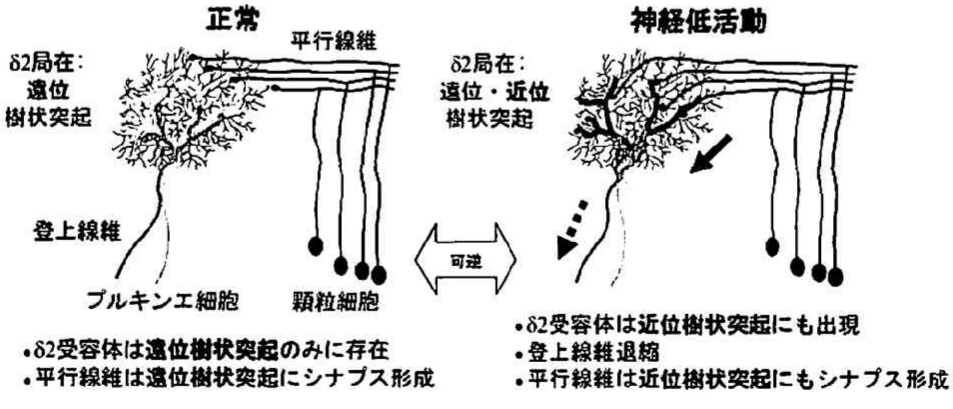

図3　小脳平行線維－プルキンエ細胞シナプスにおける神経活動に応じたシナプスの形態変化

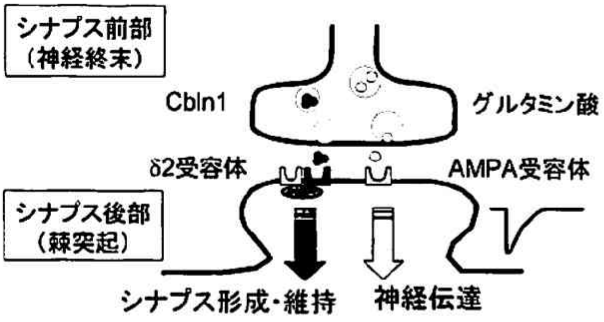

図4　小脳平行線維－プルキンエ細胞シナプスにおいてシナプス形成と維持を支える新しい分子機構

「柔らかさ」を規定する分子

小脳におけるシナプス結合の「柔らかさ」の鍵の一つはCbln1とδ2型グルタミン酸受容体（δ2受容体）が握っているのではないかと私たちの研究室は考えている．δ2受容体は，プルキンエ細胞の樹状突起の中でも，平行線維がシナプスを形成する遠位樹状突起にのみ特異的に発現する．δ2受容体遺伝子欠損マウスでは，運動学習やLTDが障害され，小脳失調を示す．また，平行線維－プルキンエ細胞間シナプスの数が激減し，逆に登上線維が，もともとの平行線維支配領域である遠位樹状突起に侵入して新たなシナプスを形成する．私たちは，δ2受容体の機能阻害抗体を開発することにより，δ2受容体の機能が発達段階のみでなく，成熟動物においても必須であることを明らかにした．正常に発達した成熟動物においてδ2受容体を阻害すると，LTDが障害され協調運動障害を示し[9]，形態的には平行線維シナプスが次第に失われていく．この時に，平行線維終末や，プルキンエ細胞の神経棘の数そのものには変化がなく，接触状態にあるシナプスの数のみが特異的に減少しているという点が，非常に特徴的である[13]．これらの事から，δ2受容体は，平行線維シナプスの形成のみでなくその維持に必須であり，成熟脳においてもシナプスの接触状態を調節している可能性が示唆される．実際に，前述のように成熟小脳にテトロドトキシンを投与して神経活動を低下させた際には，プルキンエ細胞の近位樹状突起にまずδ2受容体を伴った神経棘が出現し，その部位に平行線維シナプスが新しく形成されてくる[10]．

Cbln1は腫瘍壊死因子や糖代謝に関与するアディポネクチンと類似したサイトカインであり，小脳顆粒細胞で特異的に合成された後，神経活動に依存して平行線維から放出され，シナプスを越えてプルキンエ細胞樹状突起内に取り込まれることが示唆されている．その機能は永らく謎であったが，Cbln1遺伝子欠損マウスを作成して解析したところ，平行線維－プルキンエ細胞間シナプスの接触状態のみが特異的かつ著明に減少しており，δ2受容体欠損マウスと酷似した所見を示すことを私たちは発見した[4]．さらに，Cbln1遺伝子欠損マウスでは，小脳失調や平行線維－プルキンエ細胞間シナプスにおけるLTDも欠損している．

以上のように，Cbln1やδ2受容体の活性は，成熟脳においても神経活動に依存して変化する．そしてそれぞれの遺伝子欠損マウスにおいて平行線維－プルキンエ細胞間シナプスにおいて機能的可塑性であるLTDが欠損し，形態的にもシナプスが激減する．これらのことから，平行線維－プルキンエ細胞間シナプスにおいて，シナプス前部に発現するCbln1と，シナプス後部に存在するδ2受容体とは，何らかの形で信号伝達経路を共有し，成熟脳における短期記憶（LTD）や，シナプス再改変過程に本質的な役割を果たすことが強く示唆される（図4）．また，これらの分子はLTDといった短期の機能的シナプス可塑性から，シナプス形態変化を伴う長期記憶へと橋渡しする分子としても注目される[15]．

おわりに

さまざまな学習に臨界期が存在するのは，成熟脳においては，これまでに蓄えた記憶を保持するためには，多少の新規記憶能力は犠牲にしても，むしろ大きなシナプスの形態変化が起きないことが必要であるためであるかもしれない．例えば，冬眠する哺乳類や，低体温状態が続くと，成熟脳においても神経棘突起が可逆的に減少するが，その際に記憶障害が伴うことが知られている．したがって，単純に細胞外基質や細胞接着因子を分解することによって，成熟脳におけるシナプスの形態的可塑性を引き起こすことは，副作用が大きいことが想像される．いずれにせよ，臨界期発現の分子機構を解明することにより，初めて科学的知見に裏付けられた，教育法や認知症の予防法を開発することができるように思う．

私たちの研究室が研究しているCbln1やδ2受容体は，小脳においてもともと発見された分子であるが，そのファミリー分子が脳の他の部位にも広く発現していることが近年判明してきた．これらの分子を介した信号伝達系の解明は始まったばかりであるが，成熟脳における普遍的なシナプス再改変機構を理解する手がかりになれば，と祈っている．

文　献

1) Dingledine R, Borges K, Bowie D,Traynelis SF : The glutamate receptor ion channels. Pharmacol Rev 51 : 7-61, 1999
2) Hensch TK : Critical period regulation. Annu Rev Neurosci 27 : 549-579, 2004
3) Hirai H, Launey T, Mikawa S, Torashima T, Yanagihara D, Kasaura T, Miyamoto A, Yuzaki M : New role of delta2-glutamate receptors in AMPA receptor trafficking and cerebellar function. Nat Neurosci 6 : 869-876, 2003
4) Hirai H, Pang Z, Bao D, Miyazaki T, Li L, Miura E, Parris J, Rong Y, Watanabe M, Yuzaki M, Morgan JI : Cbln1 is essential for synaptic integrity and plasticity in the cerebellum. Nat Neurosci 8 : 1534-1541, 2005
5) Kakizawa S, Yamasaki M, Watanabe M,Kano M : Critical period for activity-dependent synapse elimination in developing cerebellum. J Neurosci 20 : 4954-4961, 2000
6) Kelleher RJ, 3rd, Govindarajan A, Tonegawa S : Translational regulatory mechanisms in persistent forms of synaptic plasticity. Neuron 44 : 59-73, 2004
7) Knudsen EI : Instructed learning in the auditory localization pathway of the barn owl. Nature 417 : 322-328, 2002
8) Malinow R, Malenka RC : AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity. Annu Rev Neurosci 25 : 103-126, 2002
9) Mataga N, Mizuguchi Y, Hensch TK : Experience-dependent pruning of dendritic spines in visual cortex by tissue plasminogen activator. Neuron 44 : 1031-1041, 2004
10) Morando L, Cesa R, Rasetti R, Harvey R, Strata P : Role of glutamate delta -2 receptors in activity-dependent competition between heterologous afferent fibers. Proc Natl Acad Sci U S A 98 : 9954-9959, 2001
11) Oray S, Majewska A, Sur M : Dendritic spine dynamics are regulated by monocular deprivation and extracellular matrix degradation. Neuron 44 : 1021-1030, 2004
12) Pizzorusso T, Medini P, Berardi N, Chierzi S, Fawcett JW, Maffei L : Reactivation of ocular dominance plasticity in the adult visual cortex. Science 298 : 1248-1251, 2002
13) Takeuchi T, Miyazaki T, Watanabe M, Mori H, Sakimura K, Mishina M : Control of synaptic connection by glutamate receptor delta2 in the adult cerebellum. J Neurosci 25 : 2146-2156, 2005
14) Yuste R, Bonhoeffer T : Genesis of dendritic spines : insights from ultrastructural and imaging studies. Nat Rev Neurosci 5 : 24-34, 2004
15) Yuzaki M : The delta 2 glutamate receptor : a key molecule controlling synaptic plasticity and structure in Purkinje cells. Cerebellum 3 : 89-93, 2004
16) 柚崎通介：記憶はどのようにして形成されるか？－最近の話題．慶應医学 80 : 131-139, 2003