

もうひとつの神経細胞ネットワークーギャップ結合による大脳皮質GABAニューロン間の直接的コミュニケーションー

福田, 孝一
九州大学大学院医学研究院神経形態学分野

<https://doi.org/10.15017/18483>

出版情報：福岡醫學雑誌. 97 (6), pp.160-174, 2006-06-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

もうひとつの神経細胞ネットワーク

—ギャップ結合による大脳皮質 GABA ニューロン間の直接的コミュニケーション—

九州大学大学院医学研究院 神経形態学分野

福田 孝 一

はじめに：100 年前の論争

今からちょうど 100 年前の 1906 年 11 月 11 日、ストックホルムで行われたノーベル医学生理学賞の受賞講演は、きわめて異例のものとなった。その年の受賞者は、脳のミクロの構造の解明に大きな業績をあげた二人の解剖学者、イタリアのカミロ・ゴルジとスペインのラモニ・カハールであった。ゴルジは神経細胞を突起の隅々まで染色する画期的な方法を発明し、それまで別々のものとしてしか染まらなかった細胞体と神経線維とを、一続きの構造としてとらえることに初めて成功した。一方カハールは、ゴルジの方法に依拠して脳のあらゆる場所から標本を作り、その詳細な顕微鏡観察を通して、神経細胞が作るネットワークの正しい姿を次々に明らかにしていった。同時代に成し遂げられた二人の形態学者の仕事によって、人類の脳に対する理解は格段に深化したとすることができる。ところがゴルジとカハールは、神経細胞のネットワークの様式について全く異なる立場をとっていた。受賞講演においても、二人はお互い譲ることなく、相いれない二つの説をそれぞれ披露して講演を終えたのである。

当日の講演の全文は、現在ウェブサイト上で閲覧することができる。それによればゴルジは、彼の講演のほとんどを、既に時代遅れとなりつつあった網状説の頑強な擁護と、カハールらが唱えるニューロン説への攻撃に宛てた。ゴルジらの提唱する網状説においては、神経細胞から伸びる軸索が互いに直接連絡し合いながら複雑な網目を形成し、信号はそのネットワーク内を様々な方向に伝播すると考えられていた。それに対してカハールは、細胞体・樹状突起・軸索からなる神経細胞が、脳を形作る単位構造（ニューロン）として存在していること、信号は樹状突起・細胞体から軸索へと一方向に流れて軸索終末に達すること、そして軸索終末と信号の受け手である細胞体・樹状突起との間にはすきまがあり、信号は何らかの方法でそのすき間を越えて次のニューロンに伝達されるであろうことを唱えた。すなわちカハールは、現在われわれが知っている神経細胞のあり方を、驚くほどの正確さを持って見通していたわけである。実は現在の最高水準の光学顕微鏡の解像力（約 0.2 ミクロン）をもってしても、そのすき間（約 0.02 ミクロン）を見ることは不可能である。しかし彼は脳のあらゆる場所から美しい標本作製し、おびただしい数の神経細胞を観察し、また発生の過程で脳の中を伸びていく軸索の形態を詳細に検討した結果から、ニューロン説を確信する啓示を得たのであった。

カハールの考えたニューロン説が正しかったことは、約 50 年後の 1950 年代に、電子顕微鏡がシナプスの微細構造を明瞭に描き出したことにより、ようやく最終的な決着をみた。以後今日に至るまで、あらゆる神経科学は、単位構造であるニューロンが、シナプスによる間接的な結合を仲立ちとしてネットワークを形成しているというセントラルドグマを基盤として発展してきたといっても過言ではない。このことは、たとえば神経生理学はシナプスにおける電氣的応答を調べ、神経薬理学はシナプスにある受容体を主な標的とし、また精神医学は、シナプス伝達の異常の是正を薬物治療の核心としてきたことから、容易に理解できるであろう。

しかしいつも単純なコースをたどるわけではないというのが、われわれの科学のあゆみの、むしろ一般的な姿である。電子顕微鏡によるシナプス構造の同定からさらに 50 年の時を経た今日、現代の形態学と生

Takaichi FUKUDA

Department of Anatomy and Neurobiology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Another Neuronal Network in the Brain: Direct Communication among Cortical GABAergic Neurons through Gap Junctions

理学は、ゴルジが完全に間違っていたわけではなく、網状説が部分的には正しいかもしれないことを、しだいに明らかにしつつある^{1)~5)}。大脳皮質にはもうひとつのネットワークがあり、それは驚くほどの密度と広がりをもって、既知のニューロンネットワークと空間を共有している可能性を示しつつある⁴⁾⁵⁾。本稿においては、われわれの最近の成果も含めながら、この新しいネットワーク構造についての概説を試みたい。(なお文中で大脳皮質という言葉を用いる際には、新皮質と海馬を主な対象としている。)

1. 化学シナプスとギャップ結合 (電気シナプス)

電子顕微鏡が明らかにした通常のシナプス (化学シナプス) の構造については、教科書に詳しく取り上げられているが、ギャップ結合との対比を理解する上で重要なポイントでもあり、ここでやや詳しく述べておく。軸索の終末は標的細胞の上に接着する際に膨らみを形成し、約し 20 nm のごく狭いすき間 (シナプス間隙) を隔てて相手と結合する (図 1 a)。軸索終末の中には小さな袋 (シナプス小胞) が多数存在し、このシナプス小胞にはグルタミン酸や GABA、アセチルコリンなどの神経伝達物質が含まれている。軸索を通して活動電位が終末に達すると、カルシウム濃度の上昇などの一連の化学反応を経て、小胞が表面形質膜に融合する。その結果、小胞中に含まれる伝達物質がシナプス間隙に放出され、拡散の後、シナプスを受けるニューロン (シナプス後細胞) の細胞膜上にある特異的な受容体に結合する。これにより特定のイオンを通すチャンネルが開いて、Na⁺などのイオンの流入により電流が発生し、シナプス後細胞における電位変化が生じる。これが神経細胞間のシグナル伝達における素過程である。ここでは軸索に沿って終末に到来する電気シグナルが、いったん化学物質によるシグナルに変換された後、再びシナプス後細胞で電気シグナルに変えられる。重要な点は、ニューロン間の信号伝達がこのように間接的であること、さらに信号伝達の際には物質の放出・拡散・受容体結合・チャンネル開閉などの過程により時間がかかることである。すわなち、通常のシナプス伝達においては、数ミリ秒の遅れ (シナプス遅延) が生じる。

一方、電子顕微鏡を生物の組織構造の観察に応用しはじめた開拓者の中に、以上のような構造とは全く異なる結合様式が神経細胞間に存在する可能性を追究した者たちがいた。当時生理学者によって、二つの神経細胞間を極めて早く電気シグナルが伝わる例があることが知られており、そのような信号伝達を可能にする特殊なシナプス (電気シナプス) の存在が予言されていた。九州大学の濱清は、渡米先のワシントン州立大学において、電気シナプスがあるに違いないと考えられていたミミズの巨大神経線維から標本を作成し、二つの神経細胞の軸索間に、対向する細胞膜がギリギリまで接近しながらも一定距離を隔てて対峙する特別な領域が存在していることを、電子顕微鏡により突き止めた⁶⁾。さらに帰国後、同じように早い伝達が知られていたザリガニの神経細胞間にも同様の構造を見いだした⁷⁾。濱がこれらの仕事で提示した電子顕微鏡写真は、「電気シナプス」の存在を、世界で初めて目に見える形でとらえたものであった。向かい合う細胞膜が接近して作るこの特殊構造は、

現在ギャップ結合として知られているものである (図 1 b)。ギャップ結合は、コネクシンと呼ばれる膜たんぱく質分子が会合して作られる。6 個のコネクシンが集まって、中央に孔を持つチャンネル蛋白 (コネクソン) を作る。隣合う細胞膜に埋め込まれたコネクソンどうしが、その頭と頭をくっつけ合うように会合して、一つのチャンネルを形成する。これにより、二つの細胞の細胞質が、コネクソンの中央の孔を通して直接連絡することになる。head to head に会合したコネクソンが多数集まって、細胞膜内にパッチ状の特殊な領域を形成したものがギャップ結合である。ギャップ結合は神経系に限らず全身の様々な組織の細胞に認め

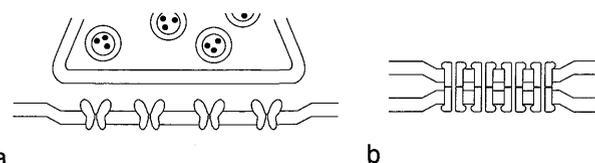


図 1 二種類のシナプスの模式図。化学シナプス (a) の軸索終末内にはシナプス小胞があり、その中に神経伝達物質 (小さな黒丸) が含まれる。シナプス後膜に受容体蛋白が並ぶ。ここでは受容体蛋白がイオンチャンネルそのものである例を示す。ギャップ結合 (b) では、隣接する二細胞間の細胞膜をギャップ結合蛋白コネクシン 6 分子からなるヘミチャンネルコネクソンが相対することで架橋し、中央の小孔を通じて細胞質が直接連絡する。図 4 に実際の電子顕微鏡写真を示す。

られ、分子量が約 1000 以下の物質を通すことから、各種のイオンや代謝産物を隣接細胞間で共有することが可能になる。特に神経細胞や心筋・平滑筋のような興奮性細胞においては、電気信号がギャップ結合を通じて、直接的に、遅延なく伝達されることとなる。さらに中枢神経系の神経細胞の場合は、後に述べるようにギャップ結合で連結したネットワークの電気的活動がタイミングをそろえて行われる可能性が出現してくる（活動の同期化；synchronization）。神経細胞集団の発火のタイミングの同期性は、「情報」が神経細胞活動の「何」に担われているかという現在の神経科学の根本問題に関わるテーマであり、ギャップ結合の機能的意義の項であらためて触れることにする。

2. 神経細胞におけるギャップ結合研究の初期の発展

濱らによる初期の研究は、無脊椎動物や魚類などの下等な脊椎動物の神経系におけるギャップ結合の存在を明らかにした。それに続く 70 年代は、中枢神経系の電子顕微鏡研究の隆盛期であり、電子顕微鏡学者によって、哺乳類の脳においても、いくつかの領域で神経細胞間のギャップ結合が証明された⁹⁾。たとえば齧歯類の下オリブ核、前庭神経核、霊長類の新皮質⁹⁾で、ギャップ結合の存在を明瞭に示す美しい電顕写真が誌上にのぎわした。しかし神経細胞間に存在するギャップ結合を電子顕微鏡でとらえることは、当時の一部の（世界でも数名の）先端的な研究者たちによる、一種の職人芸的な要素が強かった。これは化学シナプスが脳の組織のいたるところにあり、普通に標本を作れば誰にでもすぐ見つかるのとはかなり趣を異にする。さらに注意すべきことは、ギャップ結合が、決して神経細胞一般に広く見られる結合様式ではなかったことである。ギャップ結合は、特定の領域のある決まった種類の神経細胞に限って存在しているのである（その意義については後述）。これらの事情から、一連の見事な電顕像によって飾られた 70 年代の業績は、化学シナプスとは異なった神経細胞連絡のあり方が、下等動物のみならず哺乳類の脳においても存在することを広く知らしめることには貢献したが、どちらかといえば例外的な現象として受け止められたようである。より進んで、ギャップ結合が神経回路の中で果たす役割を具体的に考えるまでの材料となるような知識は、まだ得られなかった。

このことには、電子顕微鏡研究それ自体が持つ制約が大きく関係している。技術的な問題から、電子顕微鏡で観察するための標本は、非常に小さくしなければならない。さらに電子線を透過させてコントラストの良い像を得るために、切片の厚さを 60~70 nm にする必要があり、そのことは必然的に、奥行き方向に長い距離にわたって構造をとらえていくことを、物理的に非常に困難にする。これらの事情から、電子顕微鏡観察はその高い解像力と引き換えに、局所的なものとならざるを得ず、神経細胞のネットワークを大きく 3 次元的に見ていくことは、電子顕微鏡研究単独ではほとんど不可能なのである。

80 年代にはいり、そのような問題点を克服するべく、あらかじめゴルジ鍍銀法で染めた神経細胞を光学顕微鏡で観察し、その全体像を把握した後に、その神経細胞の局所を再度電子顕微鏡で直接見ていく手法（ゴルジ電顕法）が、ギャップ結合の研究に応用された¹⁰⁾。それに先立つ研究で、海馬と歯状回という非常に多くの研究者の関心を引いている領域においても、ギャップ結合による神経間結合がやはり多数存在していることが、電子顕微鏡により明らかにされたが¹¹⁾¹²⁾、さらにそこにゴルジ法を適用することによって、神経細胞に沿ったギャップ結合の 3 次元的な分布が初めて得られた。重要な所見として、(1) 海馬と歯状回の神経細胞の中で、ギャップ結合の形成が形態学的に確認できるのは、いわゆる抑制性インターニューロンのみであり、興奮性の投射ニューロンである錐体細胞や顆粒細胞には認められないこと、(2) ギャップ結合は軸索ではなく樹状突起間に存在すること、(3) 樹状突起間の結合は二細胞間にとどまらず、それぞれの樹状突起がさらに他の神経細胞とギャップ結合を形成することにより、複数の神経細胞が連鎖を形成していることがあげられる。これらのことが、光学顕微鏡と電子顕微鏡を直接組み合わせた確実な証拠をもって示された。引き続き、当時神経組織への応用が本格化されつつあった免疫組織化学染色を援用し、海馬の代表的なインターニューロンであるバスケット細胞が、樹状突起間にギャップ結合を形成していることが見いだされた¹³⁾。すぐあとで、同様の所見が基底核の線条体にも当てはまる可能性が示された¹⁴⁾。

80 年代の研究が明らかにした、ギャップ結合が抑制性ニューロンの樹状突起間に豊富に存在していると

いう事実は、現在大きな発展を見せている大脳皮質でのギャップ結合性ネットワークの、根幹とも言うべき性質である。しかしながら中枢神経系におけるギャップ結合の解明は、現在の急速な展開期を迎えるまでの間、いったん10年の眠りにつくのである。

3. ギャップ結合研究の新たな展開

脳におけるギャップ結合研究の re-start は、新しい電気生理学と電子顕微鏡研究、そして神経細胞に特異的に発現するコネクシン遺伝子のクローニングという三つの方向から軌を一にして、しかもお互いが独立して、突如という感じで始まった。

a) 電気生理学からのアプローチ

既に90年代から、赤外線 CCD カメラでとらえた微分干渉顕微鏡像をモニター上に映すことにより、脳スライス内で生きている無染色の神経細胞を、直視下に一個ずつパッチ電極をあてることが可能になっていた。この方法のおかげで、大脳皮質のインターニューロンのような、たくさんの神経細胞の中に散在性に混じる少数の神経細胞から効率良く細胞内記録を得ることが、初めて実現した。大脳皮質の GABA 作動性インターニューロンは、興奮性の錐体細胞と異なり、さまざまな違ったタイプの細胞が混在している。このため、従来のようにスライスの中へ盲目的に電極を進めて行く効率の悪い方法では、大脳皮質のインターニューロンを詳しい生理学研究の対象にすることは困難であった。しかし上に述べたような新しい技術の導入により、多様な皮質インターニューロンの生理学は、90年代後半から一気に花開いた。やがて単一細胞からの記録は二細胞の同時記録へと進み、そこから二つのインターニューロン間に電気シナプスが存在することの「発見」に至る過程は、ある意味で必然であった。生理学者が二つのインターニューロンに電極をあてた時、Sloper⁹⁾ が70年代に電子顕微鏡で示していた構造が始めからそこにあったからである。技術の進歩を待ち受けていたかのように、大脳皮質インターニューロン間の電気シナプスの同定は、時をそろえて、Hestrin らと Connors らの二つのグループによって同じ雑誌の同じ号に並んで発表された¹⁵⁾¹⁶⁾。電子顕微鏡研究によって点と線のごとく命脈を保ってきた大脳皮質のギャップ結合研究は、約30年の時を経て初めて生理学から光があてられたわけである。

電気シナプスが存在するペアでは、二つのインターニューロンの同期した電氣的活動が認められる（電氣的カップリング）。Hestrin や Connors らが電氣的カップリングを見つけたのは、生理学的特性から fast spiking cell と呼ばれるタイプの GABA ニューロンのペアであったが、これは海馬や線条体で電子顕微鏡によりギャップ結合が同定されていた神経細胞と、まさに同じタイプのものであった¹⁷⁾。

b) 形態学によるギャップ結合ネットワークの解明

一方形態学からのアプローチは、生理学でそのような発見が行われつつあったこととは無関係に、むしろ形態学そのものの新しい流れの中から始まった。90年代半ばから共焦点レーザー顕微鏡の使用が一般化してきたが、われわれは、いかにしてその利点を最大限に活用し、神経形態学の未解決の問題に応用するかという視点に立ち、さまざまな研究に取り組んでいた。共焦点レーザー顕微鏡は、切片の深さ方向(z軸方向)の高い解像度を実現することから、これを切片のx-y方向の解像度にすぐれている高品質の対物レンズと組み合わせることにより、神経細胞のように3次元的な構造をもつ細胞の解析に威力を発揮する。またz軸方向に一定間隔で取り込んだデジタル画像ファイルを元にして、各種の立体的観察が可能になる。他方、共焦点レーザー顕微鏡は基本的には光学顕微鏡であることから、広い視野での観察にも適している。高解像力と広い視野の両立は、前に述べた電子顕微鏡の弱点である局所性を大きく補うことが期待できる。つまり共焦点レーザー顕微鏡は、局所的な detail をより大きな構造の中で俯瞰的にとらえていく研究にとって、これまでできなかったことを可能にするポテンシャルを持っている。それは、ギャップ結合を介して形成されている（はずの、しかしまだ大きな構造がとらえられていない）神経ネットワークを追究するための理想的な手段となるであろう。このような見通しのもとに、われわれは海馬や新皮質のインター

ニューロン間のギャップ結合と、それによるネットワークの解明に着手した。

バスケット細胞は、カルシウム結合蛋白の一つであるパルプアルブミン (PV) の抗体を用いて、免疫組織化学的に同定することができる¹⁸⁾。バスケット細胞は錐体細胞の細胞体の近くに GABA 作動性シナプスを形成し (図 2 c, d), それによって錐体細胞における活動電位の発生を、発生の根元 (軸索が細胞体から出てすぐの所にある axon initial segment) で効果的に制御すると考えられている。(なお PV ニューロンには、やや形態の異なるシャンデリア細胞も含まれるが、ここでは電気生理学的には区別のできない両者を一括して PV ニューロンとして扱うこととする。)当初われわれは、神経解剖でよく用いられる冠状断方向の切片で、PV ニューロンの形態を調べていた。冠状断では PV ニューロンの長い樹状突起が同じ方向に向かって長く伸びている様子がよく見える (図 2 b)。共焦点レーザー顕微鏡で細部を観察すると、近接する細胞に由来する平行な樹状突起が、お互いどうしコンタクトする様子が見てとれた。これは、80 年代に明らかにされた樹状突起間のギャップ結合による結合に相当するものであり、コンタクト部位を電顕で見れば、かつてと同様そこにギャップ結合があるはずである。しかし切片の切り方は、実はその方向に走る突起に沿った構造しか見せない。厚さ 40 ミクロン、冠状断での海馬の幅は約 3000 ミクロン、この薄くて大きな板のような標本を、かつてと同じ方向で見ている間は、さしたる進展は得られないであろう。ところが、たまたま別の目的で、海馬の白質に平行な連続切片 (接線方向切片) を PV に対する抗体で染めてみた。すると、海馬の実質と白質の境界部に、切片内を大きく横に広がる樹状突起の網のような構造が、

思いかけず出現したのである (図 3)⁴⁾。

この接線方向切片は、海馬内をシート状に広がる錐体細胞層に平行な切片でもあるが、海馬の中を横に広がる構造を一番よく見せてくれる切り方になる。立ち現れたこの網構造がもしギャップ結合でつながっていれば、これまで想像もしなかった、横方向へ大きく広がるネットワークの存在を意味することになる。

共焦点レーザー顕微鏡で見える限り、新たに出現した横方向へ広がる網の継ぎ目は、樹状突起がお互いに直接コンタクトしているように見えた (図 3 b-e)。早速電子顕微鏡で観察すると、果たしてそこ

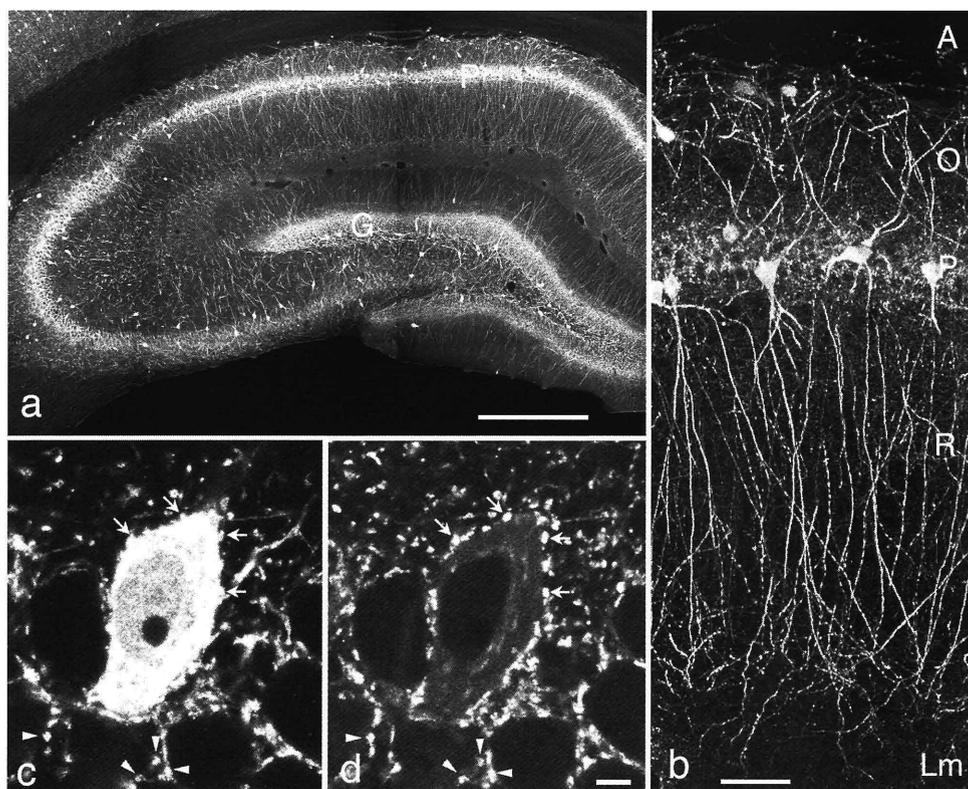


図 2 マウス海馬の PV 免疫陽性神経細胞。(a) 冠状断での低倍像。P 錐体細胞層, G 歯状回顆粒細胞層。(b) 錐体細胞層にある細胞体から伸びる樹状突起は、放線層 (R) では主として縦方向に走る。A 海馬白板 (白質), O 上昇層, Lm 網状分子層。(c, d) 錐体細胞層における PV (c) と GABA の合成酵素 GAD (d) の二重免疫組織化学染色像。PV 陽性ニューロンの細胞体の上に二重陽性の軸索終末 (矢印) が多数存在することに注意。これらは他の PV ニューロンに由来する終末で、PV ニューロン間の相互シナプス結合に相当する。矢頭で示す二重免疫陽性終末は、反応陰性の錐体細胞細胞体を取り囲む軸索終末。Scale : a, 0.5 mm ; b, 50 μ m, c, d, 5 μ m. 文献 4) より許可を得て転載 (© 2000 by the Society for Neuroscience)。

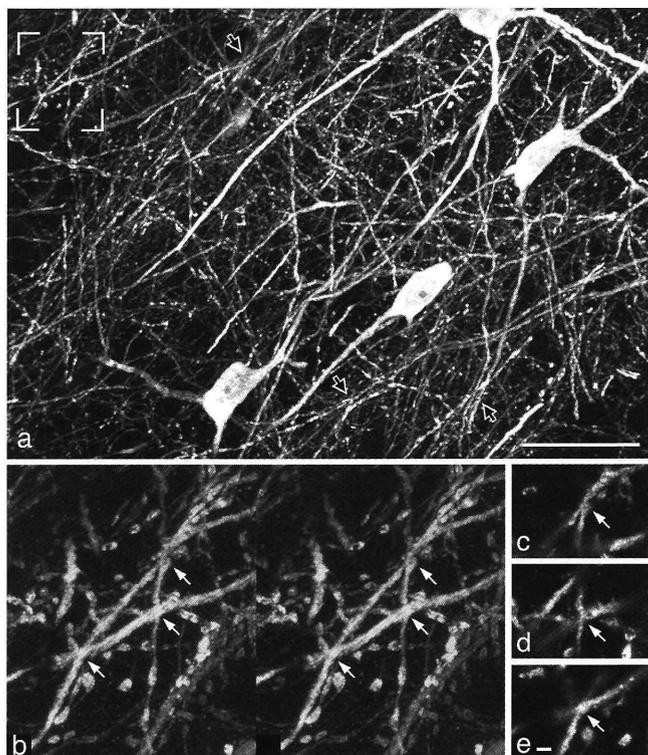


図3 マウス海馬の接線方向切片で認められるPVニューロン樹状突起の網状構造。(a)海馬白板と上昇層の境界部を接線方向に切ると、多数の樹状突起が折り重なりながら横方向に大きく広がっている様子が観察できる。図の左上の枠で囲む部分の拡大をbに示す。(b)樹状突起の網状構造をステレオ画像で示す。矢印は樹状突起間のコンタクト部位3箇所を示す。(c-e)bで示すコンタクト部位を、それぞれ一枚のoptical sliceで見た像。共焦点レーザー顕微鏡の解像度で見ると、樹状突起の直接の接触が示唆される。Scale: a, 50 μm ; b-e, 1 μm . 文献4)より許可を得て転載 (© 2000 by the Society for Neuroscience).

境界部(図5のaとoの境)で横方向に大きく広がる樹状突起間にも多数存在している。この境界部にある網状構造(図3)には、実質上海馬にあるすべてのPVニューロンの樹状突起が向きを変えながらそこに集まってきて、お互いの間にギャップ結合を作っているのである。(図5Bで樹状突起がaとoの境界部に集まってくる様子に注意。)すなわち、ギャップ結合性樹状突起ネットワークを作るPVニューロンは、広い領域に渡って電気シナプスによって直接つながる形になる。後述するように、このようなネットワークに組み込まれているPVニューロンは、ネットワークとしてのダイナミックな活動を通じてリズムや同期的活動を生み出すと考えられている。そしてこのリズムや同期性が、ひるがえって個々のPVニューロンからの同期的なIPSPを介して、海馬の基本回路を構成する標的細胞集団に反映されるという図式になる²⁰⁾。

海馬で明らかにした構造は、新皮質においても本質的には同様のものではあった²¹⁾。新皮質のGABAニューロンのうち、約50%をPVニューロンが占めているが、その多くは海馬と類似のバスケット細胞とシャンデリア細胞からなる。両者ともに、やはり数百個の錐体細胞の細胞体近位部に抑制性のシナプスを形成し、また生理学的にはfast spiking cellである。新皮質のPVニューロンの樹状突起を共焦点レーザー

にはギャップ結合が存在していた(図4)。海馬内の中を横に広がる樹状突起ネットワークの形態学的性質に関してさらに検討を加えた結果、図5に示すような構造が明らかになった⁴⁾¹⁹⁾。

図5Aは、よく知られた海馬の基本回路である。大脳皮質の各領域からの情報は、嗅内皮質(EC)を入り口として海馬に入ってくる。海馬内では、情報は3種類の興奮性ニューロンを經由して一方向的に伝達され(歯状回顆粒細胞DG→CA3錐体細胞→CA1錐体細胞)、その間になされる計算結果が、海馬台(sub)を経て外に出力される。ちなみに学習・記憶の素過程と考えられるシナプス可塑性が、この基本回路を構成する3種のニューロンのいずれにおいても同定されている。では、われわれが新たに見いだした構造(図5B)は、この海馬の基本回路とどのような関係にあるであろうか? まず従来から知られているように、個々のPVニューロンは、一個あたり数百個の錐体細胞(図5Bに小さな卵形で示す)の上に、GABAによる抑制性のシナプスを形成する(図5B小矢印)。このことは、一個のPVニューロンに由来する活動電位によって、数百の標的細胞集団に同期的な抑制性シナプス後電位(IPSP)を発生させることを意味する。このPVニューロンどうしが、さらにお互いの樹状突起の間にギャップ結合を形成することで、樹状突起による大きなネットワークが作り出されることになる。ギャップ結合(図5B、白丸)は、かつて明らかにされたような近接するPVニューロンから縦に走る樹状突起の間に存在するだけでなく、白質との境

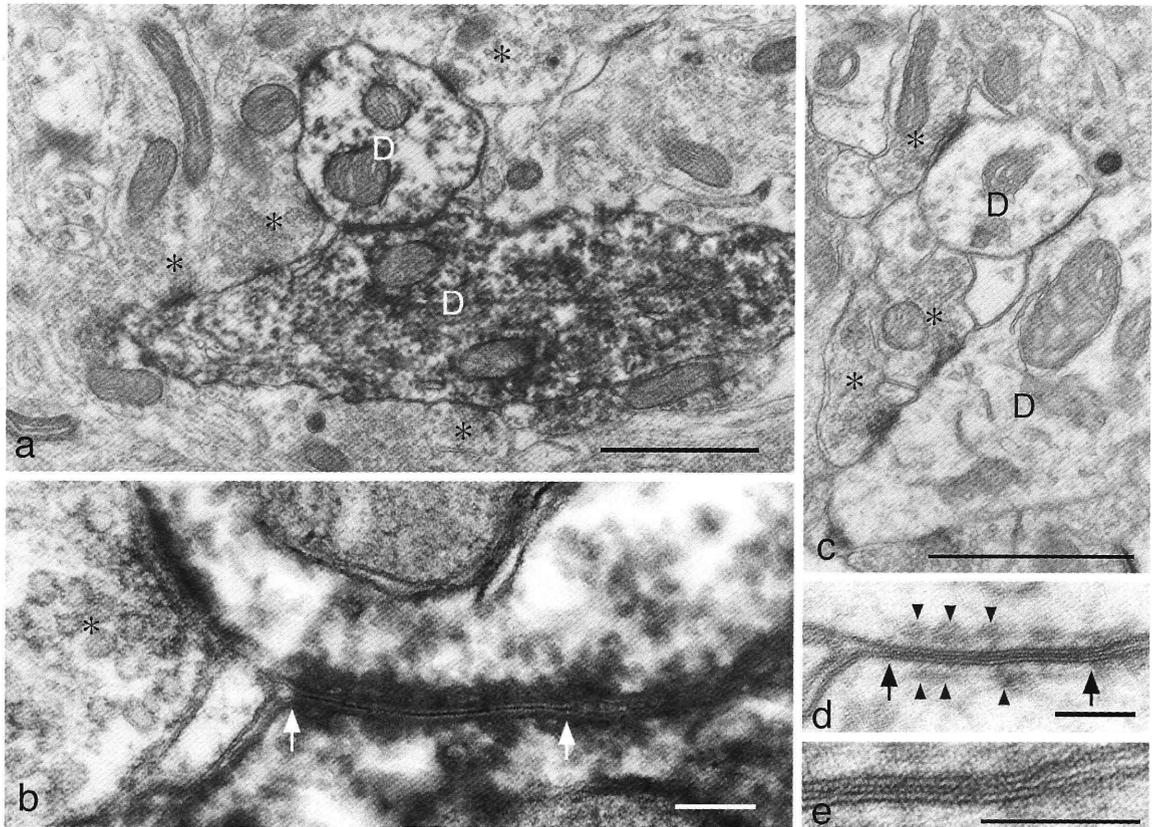


図4 PVニューロンの樹状突起ネットワークに存在するギャップ結合。(a)海馬白板と上昇層の境界部の免疫電顕像。交差するPV陽性の二本の樹状突起(D)は、一方が図を垂直に貫く方向に走り、他方は図を水平に横切る方向にある。いずれも化学シナプス(*)を受けている。(b) aのコンタクト部位の拡大。白矢印の間で二本の樹状突起の細胞膜がぴったりとくっついてギャップ結合を形成している。(c) 免疫反応を施さない標本で、aと同様にギャップ結合を形成している二本の樹状突起を見た電顕像。(d, e) cのコンタクト部位の拡大。dはbと同じスケールで示す。矢印の間にギャップ結合が認められる。矢頭は神経細胞のギャップ結合に特異的な裏打ち構造。eにおいて対向する脂質二重膜と、両者の間の3 nmの間隙(“gap”)に注意。bではこの間隙にDAB反応産物が入り込み、明瞭なラインを形作る。Scale: a, c, 1 μ m; b, d, e, 0.1 μ m。文献4)より許可を得て転載。(© 2000 by the Society for Neuroscience)

顕微鏡と電子顕微鏡によって観察した結果、予想通りギャップ結合によって連結した樹状突起ネットワークの存在が明らかになった。しかし新皮質が海馬と大きく異なる点は、海馬では錐体細胞がシート状に単一の層に集中しているのに対して、新皮質は6層に分かれ、各層を構成する細胞要素にも大きな違いがあることである。これはPVニューロンの樹状突起ネットワークの構造にも反映される。海馬のPVニューロンでは、樹状突起の走向が比較的そろっていて(図2b)、ネットワークの構造としても、図式化しやすい(図5B)。個々の細胞に由来する樹状突起の走向を見ればある程度の変異が存在しているが、全体を眺めた時には、ネットワークの構成を縦軸と横軸にわけて考えることができる。一方新皮質では、さまざまな深さに分布する個々のPVニューロンから、樹状突起が立体的に各方向に伸び、それがお互いに大きく重なり合っ、全体としては錯綜とした無秩序的な様相を呈している。この無秩序性は、後述するように次のステップでの検討に重要な意味をもつこととなった。

c) 神経細胞特異的なコネクシン遺伝子のクローニング

ギャップ結合の構成蛋白であるコネクシンには約20種類の遺伝的に異なったタイプが知られている。その中で神経細胞に特異的なコネクシン36(Cx36)が、1998年に二つのグループによって同定された²²⁾²³⁾。

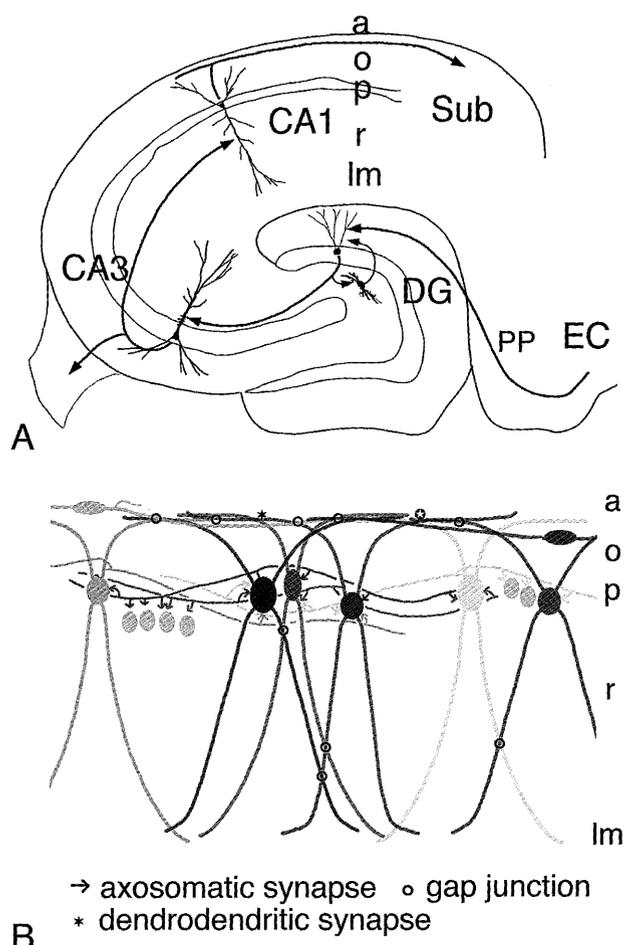


図5 海馬の基本的神経回路 (A) と GABA ニューロンが形成する“二重のネットワーク” (B)。詳細は本文参照。文献 19) より許可を得て転載。(© 2000 by Elsevier)

当初は脳内に発現している他の三種のコネキシン (Cx26, Cx32, Cx43) も、神経細胞間のギャップ結合の構成要素ではないかと考えられたが、現在では脳に関する限り、これらはグリア細胞が作るギャップ結合の蛋白であることが知られている。(網膜ではまだ議論が分かれるところである。)

Cx36 は、発生に伴ってその発現量が大きく変化する。マウス脳での Northern blot の検討では²³⁾、胎生 14 日には既に発現が認められ、しだいに上昇して生後 1~2 週にピークを迎える。3 週目に急速に減少し、以後 basal level (ピーク時の 8%) が成熟脳まで維持される。生後 2 週までの上昇は、興奮性の錐体細胞が一過性に、この時期だけ Cx36 を発現してギャップ結合を形成するためであると考えられている²⁴⁾。Katz らによれば、ギャップ結合を通る IP3 などの metabolite の交換によって、新皮質の錐体細胞がある広がりをもったまとまり (neuronal domain) を形成し、それが以後の皮質の細胞構築の基本単位であるカラムをもたらすのではないかと考えられている。3 週目に入ると、Cx36 の発現量の急速な低下に呼応するように、錐体細胞間の dye coupling (細胞内に注入した小さい色素分子がギャップ結合を通過して隣接細胞に広がっていくと考えられている現象で、ギャップ結合の存在を間接的に示唆する) が激減し、成熟脳では全く認められなくなる。成熟

期での basal level での Cx36 の発現は、これまで説明してきたインターニューロンによるものである。ギャップ結合が発生の初期に一過性に興奮性神経細胞に出現し、以後は抑制性神経細胞に限定されてくることの意義についてはいろいろな考え方があがるが、ここでは、仮に興奮性神経細胞間にギャップ結合が残存しているとすると、どのような事態が起こりうるかという問題を指摘しておきたい。ある皮質領域へ到来する興奮性入力、ギャップ結合を通じて錐体細胞間に同期的に伝播されるとすると、それはとりもなおさず、epilepsy のリスクを高めることにほかならない。実際の脳では、電気的活動が活発化する 3 週目に、錐体細胞間のギャップ結合は速やかに消失するのである。

4. 隣近所かそれとも大きなネットワークか？

大脳皮質インターニューロンにおけるギャップ結合について、2000 年前後に生理学と形態学によって相次いで発表された研究は、ネットワークの 3 次元的広がりを見積もりを巡って、当初から大きく見解が分かれた。生理学では、記録する二細胞の間の距離が短い時だけカップリングが得られることから、ギャップ結合は細胞体からすぐ近くの樹状突起表面にしか存在しないとする考え方が優勢であった。たとえばバスケット細胞の細胞体からギャップ結合までの平均距離として、わずか 3.6 ミクロン²⁵⁾あるいは 30 ないし 50 ミクロン²⁶⁾という値が出された。一方われわれは、形態学的に得られる所見から、もっと遠いところにも多数のギャップ結合があると考えざるをえない結果を得てきた⁴⁾²¹⁾。しかし電子顕微鏡観察は、ギャッ

ブ結合の存在を直接示す最も確実な方法であるものの、先に述べたようなその局所性から、ギャップ結合の3次元的な分布を大きなスケールで調べていくことは、非常に困難な課題であった。

ギャップ結合が細胞体のすぐそばにのみ集中するのか、それともさまざまな距離にあるのかという問題は、もう少し大きな視点で見た場合に、ギャップ結合による細胞の連結とそれによるニューロン活動の束ねが、クラスター状に集まる少数のニューロンにとどま

るのか、それともより大きなネットワークとして成り立つのかという違いを意味し、さらにそれは、大脳皮質の情報処理のメカニズムに、いかにギャップ結合がかかわりうるかという問題にも発展する。

このギャップ結合の位置の問題についての直接的な解答は、ギャップ結合研究の第三の要素であるコネクシンに注目し、その分布を共焦点レーザー顕微鏡と電子顕微鏡により追究することで、ようやく得ることができた⁵⁾。図6はネコの18野(視覚皮質)において、PVとCx36に対する二重免疫組織化学染色を行った結果である。Aの矢印は、図の上方のPV陽性の細胞体から下降してくる樹状突起と、下方から来る別のPV陽性樹状突起とのコンタクト部位であり、上方の細胞体からは250ミクロン離れている。Bはこの部位の拡大で、PVニューロンの2つの樹状突起(*)の間のコンタクト部位に一致して、Cx36陽性の2つの点状の染色が認められる。このCx36陽性の点状の構造はたいへん小さなものであった。(拡大したB図を、元のA図にあてはめて考えると、小ささがおわかりいただけるであろう。)はたしてこれが本当にギャップ結合に対応しているであろうか?(もしかしたら単なる切片内のコンタミネーションであるかもしれない。)そこで、同じものを直接電子顕微鏡で見たのが図Cである。PVを標識している蛍光色素のラベルを、電子顕微鏡で同定できるdiaminobenzidine (DAB)の標識に変換し、この2本の樹状突起を電子顕微鏡下に同定した。2つのコンタクト部位(1と2)を拡大すると、確かに間違いなくギャップ結合がそこに存在していた(右側Inset)。すなわち、共焦点レーザー顕微鏡でCx36陽性の小さな点として観察される構造物は、電子顕微鏡的にもギャップ結合に一致していることが確かめられた。図6と同様にして、共焦点レーザー顕微鏡で同定した17個のCx36陽性の点状構造を電子顕微鏡で直接観察し、全例において図6Cに示すようなギャップ結合の微細形態像を確認できた。この結果、以後は電子顕微鏡を用いなくても、Cx36の免疫組織化学染色像を共焦点レーザー顕微鏡で観察することによって、ギャップ結合の存在を間違いなくとらえることが、初めてできるようになった。

この新しい方法は、大きな威力を発揮した。まず、一つのPVニューロンの樹状突起の広がりや、連続切片を用いて追跡し、一個のニューロンあたり何個のギャップ結合が、樹状突起上のどのような場所に存在しているかという点を検討した。共焦点レーザー顕微鏡で得た個々のニューロンの画像データを、専用の画像解析ソフトを用いてトレースし、Cx36陽性コンタクト部位をトレース中に書き込んでいった。その結果、一個のPVニューロンあたり 60.3 ± 12.2 個 (mean \pm SD, n = 9) ものギャップ結合が存在するこ

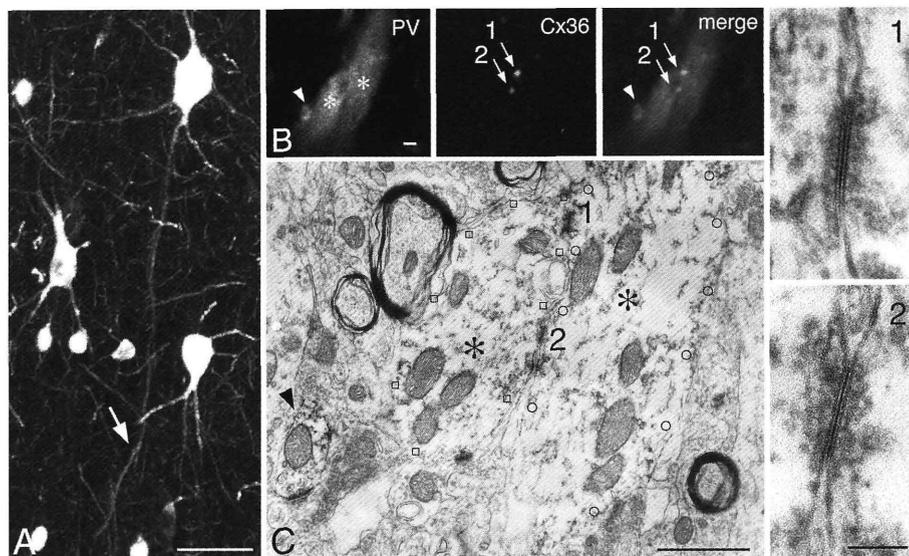


図6 PVニューロンの樹状突起コンタクト部位に局在するCx36陽性の点状構造がギャップ結合に一致することの証明。ネコ18野2/3層。詳細は本文参照。Scale: A, 50 μ m; B, C 1 μ m; 右側パネル, 0.1 μ m。文献5)を一部改変し、許可を得て転載。(© 2006 by the Society for Neuroscience)

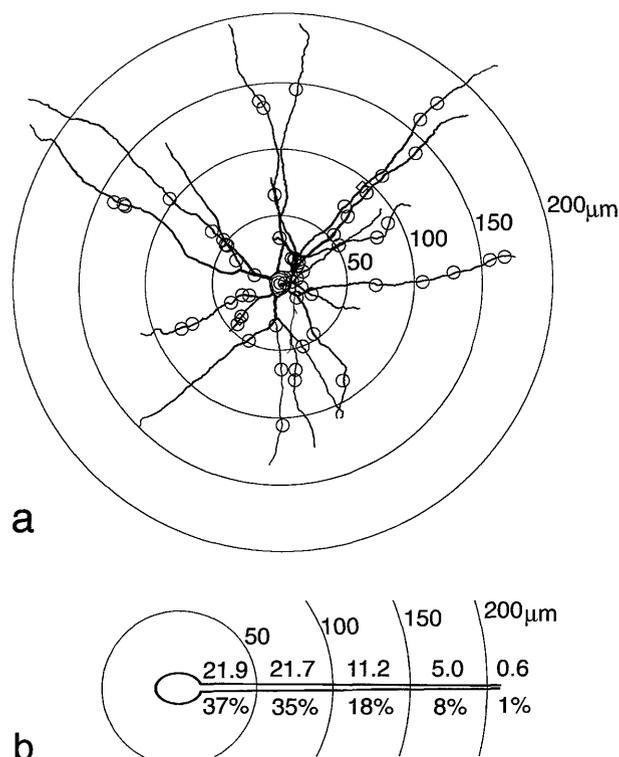


図7 PVニューロンの樹状突起に沿ったギャップ結合の分布の定量解析。ネコ18野2/3層。(a) 一個のPVニューロンの樹状突起をトレースし、他のPVニューロンの樹状突起との間に認められたギャップ結合(白丸)をプロットした図。この細胞では59個のギャップ結合が、細胞体からいろいろな距離に分散して存在していた。(b) aと同様の解析を行った9個のPVニューロンから得られた平均値。文献5)を一部改変し、許可を得て転載。(© 2006 by the Society for Neuroscience)

とが明らかになった。さらに細胞体から各ギャップ結合までの距離について、これまで生理学的に想定されてきたものとは大きく異なる結果を得た。即ち、細胞体から近い所にも遠いところにもギャップ結合が認められ、最も遠い例では細胞体から380ミクロン離れていた。また細胞体からの距離を50ミクロンごとに区切ったそれぞれのshellの中に何個ずつ分布しているかというSholl analysisによる検討では(図7)、細胞体から50ミクロン、100ミクロン、150ミクロン、および200ミクロンまでのそれぞれの区域に、全体の37%、35%、18%、および8%のギャップ結合が存在していた。これらの結果は、ギャップ結合がごく近いもの間のみ存在していて、クラスター状に集まった神経細胞のcouplingに関わっているであろうという従来の支配的見解に大きな変更をもたらすものである。

このように非常に密で、しかも遠位樹状突起にも及んでいるギャップ結合の分布は、大脳皮質のPVニューロンが広範囲に連結している可能性を示唆する。そこで一個のPVニューロンからトレースを開始し、Cx36陽性コンタクト部位において出会う他のニューロン由来の樹状突起を次々にトレースして見ると、そのような連鎖は途切れることなくどこまでも続いていく様子が見てとれた(図8)。しかも次々にトレースしていったニューロンのそれぞれについて、上述のように平均60個のコンタクト部位が

期待される。仮に図8においてさまざま記号で位置を示したギャップ結合において連結している、相手側のすべてのPVニューロンを書き加えれば、途方もなく密なネットワークがそこに存在していることが理解できるであろう。

5. ギャップ結合ネットワークと新皮質カラムとの関連

さらにより広い視点からネットワークの構造をとらえるために、新皮質のはたらきを考える際の鍵構造である機能的カラムと、PVニューロンの樹状突起ネットワークとの関係を追究した⁵⁾。一般に新皮質の神経細胞は、機能的に同質の特徴を持ったものが縦に並んでいて、幅200~500ミクロンの柱状の単位構造(カラム)を構成している。特にネコやサル的一次視覚野には、方位選択性カラムと呼ばれる興味深い構造が存在し、特定の傾きを持った線分の光刺激に高い反応性を示す神経細胞が柱状に配列している。脳の表面から見た時に、さまざまな傾きの刺激に応答するカラムが地図を描いている(図9)。現在では電気生理学的な記録を行わなくても、脳の実質からの内因性シグナルを光学的に検出することで地図が得られる。そこで、あらかじめ光学的記録により脳の表面から方位選択性マップを得たネコ18野において(ネコでは18野も一次視覚皮質とみなされている)、PVニューロンの分布様式と樹状突起の形態を追究した(マックスプランク脳研究所 Singer 教授との共同研究)。マップを得た後に、18野の表面に平行な完全連続切片を作

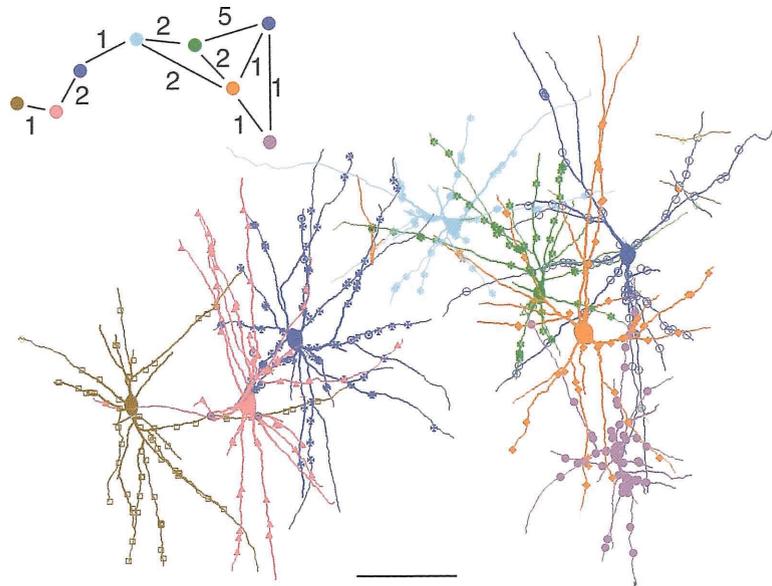


図8 ギャップ結合によって連結した樹状突起ネットワーク。ネコ18野2/3層。ここでは8個のPVニューロンがお互いにギャップ結合によって連結している。左上に結合関係とギャップ結合数を示す。それぞれのニューロンの樹状突起に沿う記号は、すべてギャップ結合を示す。そのすべての場所で、結合する相手のPVニューロンが存在しているが、その大部分は図には描かれていない。Scale, 150 μm . 文献5) から許可を得て転載。(© 2006 by the Society for Neuroscience)

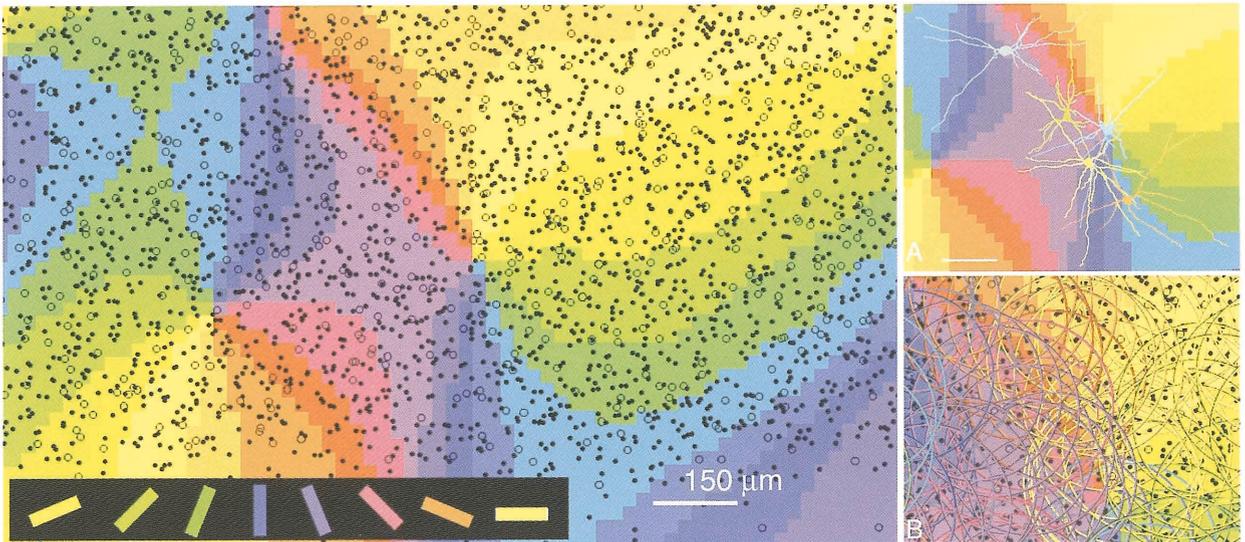


図9 ネコ18野の方位選択性カラムとPVニューロンの分布(左図)および樹状突起の広がり(右側A, B)の関係。optical imagingによって得た方位選択性マップを、それぞれの傾きの線分刺激に対応するカラーコードで示す。記録後に灌流固定し、同じ部位の接線方向連続切片を作成して、PVに対する免疫組織化学染色を行い、2/3層に存在するすべての免疫陽性ニューロンの細胞体の位置をコンピューター上でプロットした。白丸は大型ニューロン、黒丸は小型ニューロンの位置を示す。数学的解析により、いずれも完全にランダムな分布パターンをとることが判明した。カラーマップで風車の中心のように見える場所は、方位選択性マップの特異点である。(A) 5個のPVニューロンの樹状突起(ここでは突起の色に特別な意味はない)が、皮質の横方向に大きく広がりながらさまざまな方位選択性カラムを横切り、さらにお互いの樹状突起の重なり合いが顕著であることに注意。(B) 大型ニューロンの細胞体から半径150ミクロン(図7に示す結果から、樹状突起に沿って多数のギャップ結合が存在する範囲)の円を描いた。円の色は細胞体が存在するカラムの色に一致。種々の色を持つ円が大幅に重なり、かつ連続的に分布している様子がみてとれる。Scale, 150 μm . 文献5) を一部改変し、許可を得て転載。(© 2006 by the Society for Neuroscience)

製し、皮質の2/3層にあるすべてのPVニューロンをプロットし、その分布パターンを数学的方法(Nearest neighbor distance 法)により解析するとともに、個々のPVニューロンから水平方向に大きく広がる樹状突起をトレースした。その結果、PVニューロンは脳の表面から見た場合、カラムや方位選択性マップの特異点に依存しないランダムな分布をしていることがわかった(図9左)。しかも個々のニューロンからは水平方向へ樹状突起が大きく広がり、異なる方位カラムを自由に横切り、かつお互いに大きく重なり合っていることが明らかになった(図9A)。重要な点は、このような樹状突起がギャップ結合により電氣的に相互に連結していることである。先のSholl analysisによる検討において、細胞体から半径150ミクロンにおよぶ樹状突起上には多数のギャップ結合が存在していることが結論づけられたので、そのサイズの円を、ランダムに分布するすべての細胞体に当てはめて考えると(図9B)、大脳皮質の機能的カラムに束縛されない、きわめて密でかつ側方に連続性を有する樹状突起ネットワークの存在が浮かび上がってくる。ここでは、ギャップ結合ネットワークは単一の機能的カラム内にとどまるといよりも、密に重なり錯綜しながら、側方に連続的につながっている様子が見てとれる。すなわち、個々のものが大きなdendritic fieldを通じて幅広く入力を受けるPVニューロンは、さらにギャップ結合を介して、横方向に連続的かつhomogeneousな樹状突起ネットワークを形成していることを示唆する。

6. ギャップ結合性神経ネットワークの機能的意義

最後に、これまで述べてきたギャップ結合を介する「もう一つの神経細胞ネットワーク」の機能的意義について考えたみたい。既に見てきたように、形態学的にも生理学的にも現在もっとも詳しく調べられているのは、海馬と新皮質にあるPV陽性のバスケット細胞型インターニューロンが作るネットワークである。それゆえ考察は、これらのニューロンについての理解を軸として進めることとする。

海馬と新皮質のPVニューロンは、錐体細胞の細胞体近傍にGABA作動性シナプスを作ることで、錐体細胞の出力(活動電位の発生)を効果的に制御すると考えられている。この場合PVニューロンは、単純に標的細胞の出力を抑制するブレーキの役割をしているというよりも、PVニューロン側で起きるある時間的パターンを持った一連の発火活動によって、標的となる錐体細胞にIPSPのパターンを作り出し、それにより錐体細胞の発火のタイミングを制御すると考えられている²⁷⁾²⁸⁾。この時間的制御という考え方の背景としては、神経細胞の情報表現のあり方をめぐる次のような最近の見方が基礎にある。すなわち、神経細胞が処理する情報の内容は、神経細胞活動の発火頻度の多寡によるだけでなく(rate coding)、その時間的構造も重要である(temporal coding)、とする考え方である。

実は大脳皮質のPVニューロンは、錐体細胞だけでなく、お互いの細胞体の上にもGABA作動性化学シナプスを多数形成している²⁹⁾³⁰⁾(図2c, d)。言い換えると、PVニューロンは相互抑制性の回路を作っている。スライス実験ならびにニューロンモデルによる理論的検討から、このような回路構成は、外から興奮性のドライブがネットワークに働いた時に(たとえば代謝型グルタミン酸受容体の賦活)、約40Hzのリズミカルな発火活動を発生することが示された³¹⁾。これは動物のさまざまな行動に伴って観察される、脳波やfield potentialにおけるリズム(oscillation)の発生源であると考えられている。しかし実際に即して考えると、GABAニューロン同士の相互抑制回路が独立して働くわけではなく、PVニューロンと錐体細胞との間の双方向性の結合が存在している。研究の進展により、そのような興奮性回路と抑制性回路の両者の相互作用によって、in vivoで見られるリズミカルなニューロン活動の基礎にあると考えられる状態が作られていることが示された³²⁾。

次にこのようなPVニューロンが、さらに樹状突起間のギャップ結合によって、相互の細胞質が直接つながるネットワークを作っていることの機能的意義について考えてみたい。神経活動の時間的構造を考える際に、先ほど述べた大脳皮質におけるリズミカルな活動とともに重要な現象として、ニューロン活動の同期性という問題が注目されてきた³³⁾。同期性は、リズムとは密接な関係を持つが別個に考えるべき問題である。大脳皮質が感覚情報を処理している時、個々の神経細胞の発火が一見すると特別な時間的パターンを持っていないように見える場合でも、複数の神経細胞からの同時記録を行い、細胞間で発火の相関性を

元構造は、大脳皮質神経細胞の集団的活動におけるリズムと同期性の実現に関連する新しいネットワークが、大脳皮質の中に驚くほどの密度と広がりを持って初めから用意されていることを示唆している。

謝辞：本稿の執筆の機会を与えていただき、またこれまでの研究におけるご指導に対して、教室の小坂俊夫教授に感謝いたします。

参 考 文 献

- 1) Hestrin S and Galarreta M: Electrical synapses define networks of neocortical GABAergic neurons. *Trends Neurosci.* 28: 304-309, 2005.
- 2) Connors BW and Long MA: Electrical synapses in the mammalian brain. *Annu. Rev. Neurosci.* 27: 393-418, 2004.
- 3) Benett MVL and Zukin RS: Electrical coupling and neuronal synchronization in the mammalian brain. *Neuron* 42: 495-511, 2004.
- 4] Fukuda T and Kosaka T: Gap junctions linking the dendritic network of GABAergic interneurons in the hippocampus. *J. Neurosci.* 20: 1519-1528, 2000.
- 5] Fukuda T, Kosaka T, Singer W and Galuske RAW: Gap junctions among dendrites of cortical GABAergic neurons establish a dense and widespread intercolumnar network. *J. Neurosci.* 26: 3434-3443, 2006.
- 6) Hama K: Some observations on the fine structure of the giant fibers of the earthworm, *Eisenia foetida*. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 6: 61-66, 1959.
- 7) Hama K: Some observations on the fine structure of the giant fibers of the crayfishes (*Cambarus virilus* and *Cambarus clarkii*) with special reference to the submicroscopic organization of the synapses. *Anat. Rec.* 141: 275-293, 1961.
- 8) Sotelo C and Korn H: Morphological correlates of electrical and other interactions through low-resistance pathways between neurons of the vertebrate central nervous system. *Int. Rev. Cytol.* 55: 67-107, 1978.
- 9) Sloper JJ and Powell TPS: Gap junctions between dendrites and somata of neurons in the primate sensorimotor cortex. *Proc. R. Soc. Lond. B* 203: 39-47, 1978.
- 10] Kosaka T and Hama K: Gap junctions between non-pyramidal cell dendrites in the rat hippocampus (CA1 and CA3 regions): a combined Golgi-electron microscopy study. *J. Comp. Neurol.* 231: 150-161, 1985.
- 11] Kosaka T: Gap junctions between non-pyramidal cell dendrites in the rat hippocampus (CA1 and CA3 regions). *Brain Res.* 271: 157-161, 1983.
- 12) Kosaka T: Neuronal gap junctions in the polymorph layer of the rat dentate gyrus. *Brain Res.* 277: 347-351, 1983.
- 13) Katsumaru H, Kosaka T, Heizmann CW and Hama K: Gap junctions on GABAergic neurons containing the calcium-binding protein parvalbumin in the rat hippocampus (CA1 region). *Exp. Brain Res.* 72: 363-370, 1988.
- 14) Kita H, Kosaka T and Heizmann CW: Parvalbumin-immunoreactive neurons in the rat neostriatum: a light and electron microscopic study. *Brain Res.* 536: 1-15, 1990.
- 15] Galarreta M and Hestrin S: A network of fast-spiking cells in the neocortex connected by electrical synapses. *Nature* 402: 72-75, 1999.
- 16] Gibson JR, Beierlein M and Connors BW: Two networks of electrically coupled inhibitory neurons in neocortex. *Nature* 402: 75-79, 1999.
- 17) Kawaguchi Y, Katsumaru H, Kosaka T, Heizmann CW and Hama K: Fast spiking cells in the hippocampus (CA1 region) contain the calcium-binding protein parvalbumin. *Brain Res.* 416: 369-374, 1987.
- 18) Kosaka T, Katsumaru H, Hama K, Wu JY and Heizmann CW: GABAergic neurons containing Ca²⁺-binding protein parvalbumin in the rat hippocampus and dentate gyrus. *Brain Res.* 419: 119-130, 1987.
- 19) Fukuda T and Kosaka T: The dual network of GABAergic interneurons linked by both chemical and electrical synapses: a possible infrastructure of the cerebral cortex. *Neurosci. Res.* 38: 123-130, 2000.
- 20) Traub RD, Kopell N, Bibbig A, Buhl EH, LeBeau FEN and Whittington MA: Gap junctions between dendrites can enhance synchrony of gamma oscillations in distributed networks. *J. Neurosci.* 21: 9478-9486, 2001.

- 21] Fukuda T and Kosaka T : Ultrastructural study of gap junctions between dendrites of parvalbumin-containing GABAergic neurons in various neocortical areas of the adult rat. *Neuroscience* 120 : 5-20, 2003.
- 22) Condorelli DF, Parenti R, Spinella F, Sallinaro AT, Belluardo N, Cardile V and Circirarta F : Cloning of a new gap junction gene (CX36) highly expressed in mammalian brain neurons. *Eur. J. Neurosci.* 10 : 1202-1208, 1998.
- 23] Sohl G, Degen J, Teubner B and Willecke K : The murine gap junction gene connexin36 is highly expressed in mouse retina and regulated during brain development. *FEBS Lett.* 428 : 27-31, 1998.
- 24) Peinado A, Yuste R and Katz LC : Extensive dye coupling between rat neocortical neurons during the period of circuit formation. *Neuron* 10 : 103-114, 1993.
- 25) Tamas G, Buhl EH, Lorincz A and Somogyi P : Proximally targeted GABAergic synapses and gap junctions synchronize cortical interneurons. *Nat. Neurosci.* 3 : 366-371, 2000.
- 26) Gibson JR, Beierlein M and Connors BW : Functional properties of electrical synapses between inhibitory interneurons of neocortical layer 4. *J. Neurophysiol.* 93 : 467-480, 2005.
- 27) Cobb SR, Buhl EH, Halasy K, Paulsen O and Somogyi P : Synchronization of neuronal activity in hippocampus by individual GABAergic interneurons. *Nature* 378 : 75-78, 1995.
- 28] Buzsaki G and Chrobak JJ : Temporal structure in spatially organized neuronal ensembles: a role for interneuronal networks. *Curr. Opin. Neurobiol.* 5 : 504-510, 1995.
- 29) Sik A, Penttonen M, Ylinen A and Buzsaki G : Hippocampal CA1 interneurons: an intracellular labeling study. *J. Neurosci.* 15 : 6651-6665, 1995.
- 30) Fukuda T, Aika Y, Heizmann CW and Kosaka T : Dense GABAergic input on somata of parvalbumin-immunoreactive neurons in the hippocampus of the mouse. *Neurosci. Res.* 26 : 181-194, 1996.
- 31] Whittington MA, Traub RD and Jefferys JGR : Synchronized oscillations in interneuronal networks driven by metabotropic glutamate receptor activation. *Nature* 373 : 612-615, 1995.
- 32) Fisahn A, Pike FG, Buhl EH and Paulsen O : Cholinergic induction of network oscillations at 40 Hz in the hippocampus in vitro. *Nature* 394 : 186-189, 1998.
- 33) Singer W : Neuronal synchronization: a versatile code for the definition of relations? *Neuron* 24 : 49-65.
- 34) Penttonen M, Kamondi A, Acsady L and Buzsaki G : Gamma frequency oscillation in the hippocampus of the rat : intracellular analysis in vivo. *Eur. J. Neurosci.* 10 : 718-728, 1998.
- 35) Hajos N, Palhalmi J, Mann EO, Nemeth B, Paulsen O and Freund TF : Spike timing of distinct types of GABAergic interneuron during hippocampal gamma oscillations in vitro. *J. Neurosci.* 24 : 9127-9137, 2004.
- 36) Deans MR, Gibson JR, Sellitto C, Connors BW and Paus DL : Synchronous activity of inhibitory networks in neocortex requires electrical synapses containing connexin36. *Neuron* 31 : 477-485, 2001.
- 37) Buhl DL, Harris KD, Hormuzdi SG, Monyer H and Buzsaki G : Selective impairment of hippocampal gamma oscillations in connexin-36 knock-out mouse in vivo. *J. Neurosci.* 23 : 1013-1018, 2003.
- 38) Hubner M, Shoham D, Grinvald A and Bonhoeffer T : Spatial relationships among three columnar systems in cat area 17. *J. Neurosci.* 17 : 9270-9284, 1997.

(参考文献のうち、数字がゴシック体で表示されているものについては、著者により重要なものと指定された分です。)

プロフィール

福田 孝一 (ふくだ たかいち)

九州大学助教授 (大学院医学研究院 神経形態学分野) 医博

◆**略歴** 昭和 62 年大阪大学医学部卒業。平成 5 年大阪大学大学院医学研究科修了 (外科系麻酔科学)。平成 5 年九州大学医学部神経解剖学助手。平成 12 年九州大学医学研究院講師。平成 13 年~15 年ドイツマックスプランク脳研究所博士研究員。平成 18 年九州大学大学院神経形態学分野助教授。現在に至る。

◆**研究テーマ** 中枢神経系の顕微鏡による形態学。特に最近は、神経細胞間のギャップ結合の研究。医学部に入り形態学に出会うまでは、世の中にこんな面白い仕事があるとは夢にも思いませんでした。形態学的方法を単に手段とするのではなく、かたちそのものを追究したいと考えています。

◆**趣味** 音楽鑑賞 (谷山浩子, 荒井由美, バロック音楽), 遺跡・史跡探訪