

発達および神経傷害再生にともなう神経回路および 受容体機能の可塑的变化

鍋倉, 淳一
九州大学医学部第二生理学講座助教授

<https://doi.org/10.15017/7238757>

出版情報：福岡醫學雑誌. 88 (7), pp.267-273, 1997-07-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：



解 説

発達および神経傷害再生にともなう神経回路および 受容体機能の可塑的变化

九州大学医学部第二生理学講座助教授

鍋 倉 淳 一

1. は じ め に

脳は神経芽細胞の発生、神経細胞への分化、移動などの種々の段階を経て成熟脳へと変化してゆく。発達初期の変化は神経回路網の形成以前の変化であり、内因的要素による遺伝子発現の制御および接着因子などによる細胞間相互作用が主たる調節因子と考えられる。これに対し、発達後期においては内的外的要因によって駆動される興奮性細胞としての神経細胞活動および神経回路網の活動によって神経細胞の性質の変化および神経回路網の再構成がおこる。つまりこの変化は内的および外的環境因子による細胞および個体環境に対する適応過程とも考えられる。

発達後期における神経系の変化の一つに形成された神経細胞回路網の広汎な脱落がある。この現象は synapse elimination (選択的シナプス脱落) とよばれ、中枢および末梢神経系のほとんどすべての部位において観察される。この選択的シナプス脱落の特徴は

1) 既に機能しているシナプスの消失であること。そのため、しばしば個体全体としての機能の大きな変化をとまなう。この過程は神経細胞死を伴わない。

2) この現象は神経回路網において同一標的細胞(シナプス後細胞)に inputs するシナプス間の競合の結果、余剰なシナプス連絡の脱落である。シナプス活動によってこの過程の進行が制御されている。

3) 運動神経細胞や交感神経節前神経細胞の軸索などの末梢神経傷害後の再生時においても、標的細胞に対する過剰シナプスの形成およびその後の余剰シナプスの脱落は観察される。

1) および 2) の代表的な例として、視覚機能の発達が挙げられる。出生時には両眼からの inputs は両側大脳皮質視覚野に広汎に投射している。生直後に critical period (臨界期) とよばれる時期が存在し、この時期の両眼からの視覚 inputs は大脳皮質視覚野においてシナプスの広汎な脱落を惹起し、ocular dominance とよばれる左右の眼からの inputs のすみ分けが完成する。ところが、この臨界期に両まぶたを縫合し正常視覚 inputs を遮断された猿は再び両まぶたを開いても視覚系神経回路においてシナプス連絡の脱落が起らないため、その後一生盲目であるような行動をしめす⁷⁾。

発達期におけるシナプス脱落の研究については視覚系を始めとする大脳皮質、小脳、延髄や交感神経節を用いた報告が多くなされている。しかし、そのメカニズムについては標本の単純さおよび取り扱いやすさのため神経筋接合部において最も集中的に進められている。

2. 発生および再生過程におけるシナプス競合のメカニズム

未熟な哺乳類において、個々の骨格筋細胞には複数の脊髄前角運動神経細胞からの軸索が神経筋接合部において

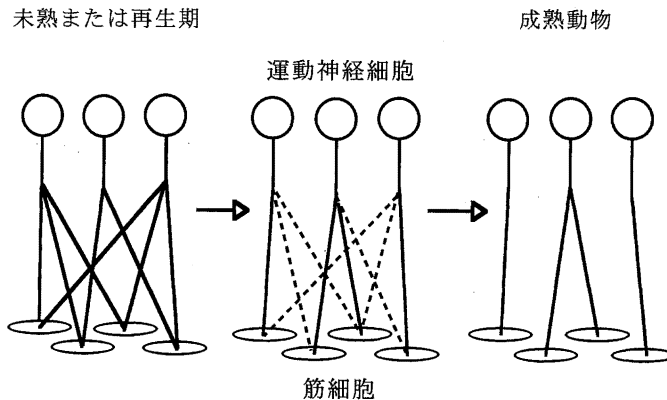


図1 神経筋接合部におけるシナプスの脱落。未熟動物や運動神経軸索再生時には個々の筋細胞は複数の運動神経細胞からの入力を受ける。時間とともに余剰な神経終末は脱落する。1個の神経細胞が支配する筋細胞の数は減少し、筋全体としてはより細かい運動が可能となる。

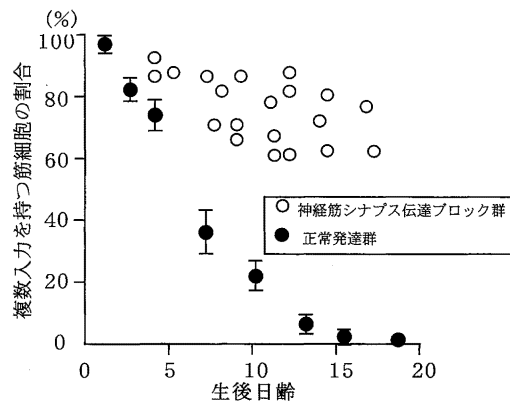


図2 発達期マウスにおける複数入力をもつ胸鎖乳突筋細胞の割合の変化。黒丸は正常群。白丸はアセチルコリン受容体阻害薬であるクラールを胸鎖乳突筋へ生直後連続投与して神経筋接合部の伝達をブロックしたマウスにおける複数入力をもつ筋細胞の割合。シナプス脱落の過程は抑制されている。

入力している。成長に従い複数の軸索をもつ筋細胞数の割合は次第に減少し、マウスでは生後3週目には一つの筋細胞には一つの軸索のみが存在するようになる。この軸索入力数の減少は運動神経細胞死を伴わない神経終末のみの脱落である(図1)。筋肉型ニコチン様アセチルコリン受容体のブロッカーであるクラールによって神経筋伝達をブロックするとこの過程は著しく遅延する(図2)。逆に、連続電気刺激によってシナプス伝達を促進すると軸索の脱落は促進される。この結果から、synapse eliminationはactivity-dependentな過程であることがわかる。一方、成熟動物において運動神経細胞の軸索を傷害し筋細胞に対する除神経をおこなうと、その後の神経筋シナプス再生時において再び未熟動物と同様に個々の筋細胞に対して複数の神経終末が入力する。その後、発達期と同様にシナプス間競合の結果、余剰シナプスの脱落が起こる⁶⁾。個々の神経筋接合部においてそれまで共存していた複数の神経

終末に機能的な差が生じてから余剰の神経終末が脱落するまで約2〜3日間である。

3. シナプス競合にともなうシナプス入力様式の変化

運動神経終末が活動すると、アセチルコリンがシナプス間隙に放出され、神経終末直下の筋細胞膜上に存在するアセチルコリン受容体と結合し、 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 K^+ を通すイオンチャネルが開口し、結果として筋細胞は脱分極する(終板電位)。複数入力の存在する筋細胞において、個々の神経終末の活動によって筋細胞に惹起される終板電位の大きさを比較すると、生直後または再生のある時期にはほぼ同じである。その後、次第に終板電位の大きさに差が生じ、ついには大きな終板電位を惹起できる神経終末(強い神経終末)のみが残存し、小さな終板電位しか惹起できない神経終末(弱い神経終末)は神経筋接合部から消失してしまう(図3)。一般的に、終板電位の大きさは神経終末から放出されるシナプス小胞の数(quantal content)と個々の小胞内アセチルコリンが惹起できる脱分極電位(微小終板電位; quantal size)によって決定されている。そのため、一つの神経筋接合部に存在する複数の神経終末間における終板電位の大きさの差は、quantal content または quantal size の差に起因していることが考えられた。発達期のラットにおいて、一つの神経筋接合部において個々の神経終末の quantal content を調べた結果、強い神経終末を電気刺激して放出されるシナプス小胞の数と弱い神経終末からのものの数との比はシナプス間の競合がすすむにつれて次第に大きくなった。つまりシナプス競合過程において神経終末から放出されるシナプス小胞の数の差が強い神経終末と弱い神経終末を作り出していることが判明した¹⁾。一方、微小終板電位の大きさを比較すると、しばしば弱い神経終末由来の微小終板電位は強い終末由来のものとは比べ小さいものが観察された(図3)。つまり、quantal size の大きさにも差があることが判明した。この quantal size の大きさの差の原因として、2つの可能性が

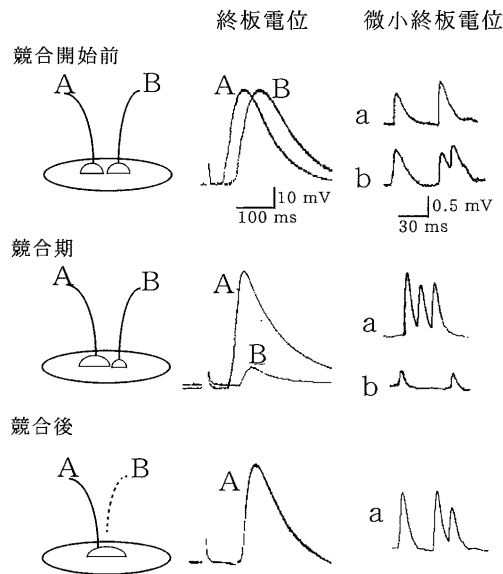


図3 シナプス競合における個々の神経終末の機能的変化。競合前は二つの神経終末(A, B)の各々によって惹起される筋細胞における終板電位および終板電位の基本単位である微小終板電位の大きさはほぼ同じである。シナプス競合中は強い神経終末(A)と弱い終末(B)間に終板電位(A, B)および微小終板電位(a, b)の大きさに差が生じる。その結果、弱い神経終末は脱落していく。

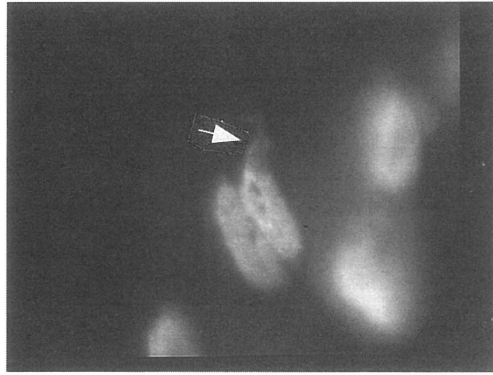


図4 アセチルコリン受容体の希薄化。蛍光物質であるロダミンを結合したアルファブングアロトキシンで染色したアセチルコリン受容体。アセチルコリン受容体の希薄なところ(矢印)が観察される。この神経筋接合部は生後10日目のマウスから得られたものであり、機能的に強い神経終末と弱い終末のが存在する。

考えられる。シナプス小胞に含有されているアセチルコリン分子数に差があること。もうひとつの可能性は強い神経終末と弱い神経終末直下のアセチルコリン受容体の密度に差があること。残念ながら、現在、数十ミクロン四方という狭い領域内に共存する複数の神経終末内の個々のシナプス小胞に含有されるアセチルコリン分子数を測定することは困難である。一方、強い神経終末と弱い神経終末直下のアセチルコリン受容体を染色すると、脱落しつつある神経終末下のアセチルコリン受容体染色濃度に非常に希薄な部分がしばしば観察された¹⁾(図4)。これらの結果から、弱い神経終末がアセチルコリンを放出しても、その直下の筋細胞膜に存在するアセチルコリン受容体密度が希薄なため活性化されるイオンチャネル数が少なく、その結果微小終板電位の大きさが強い神経終末のものに比べ小さいことが推測される(図5)。以上のように、脱落してゆく神経終末が惹起する終板電位の大きさは quantal content の減少およびアセチルコリン受容体密度の希薄化による quantal size の減少に起因する機能的脆弱化をともなっていることが考えられる。この脱落しつつある神経終末下のアセチルコリン受容体濃度の低下は運動神経再生時におこるシナプス競合時においても観察される⁶⁾。成熟動物において恒久的除神経を行っても除神経以前に神経終末下に存在したアセチルコリン受容体密度は殆ど変化がみられないことが報告された⁶⁾。この報告とあわせて考えると、シナプス競合時に観察されるアセチルコリン受容体密度の変化は単に神経終末の機能的低下による2次的なものではなく、筋細胞が脱落する神経終末を選択し、その機能を積極的に低下させる能動的变化であることが考えられる。

神経筋接合部におけるシナプス脱落の生理学的意味として、個々の筋において一つの運動神経細胞の活動によって収縮する筋線維の数を減少させることによって(図1)、その筋全体として細かな運動ができるようになることが考えられる。また、この過程は神経筋シナプス活動に依存している。そのため、運動神経傷害後の再生時における運動神経電気刺激や種々のリハビリによる神経筋シナプス活動の活性化が正常神経支配への回復を早めるのかもしれない。

4. 発達および神経細胞障害における神経伝達物質受容体応答特性の変化

発達や再生期における機能的神経回路の形成期において、上記のような神経連絡網の変化とともに、既に機能しているシナプスにおいて神経終末から放出される神経伝達物質やシナプス後細胞における神経伝達物質受容体自体

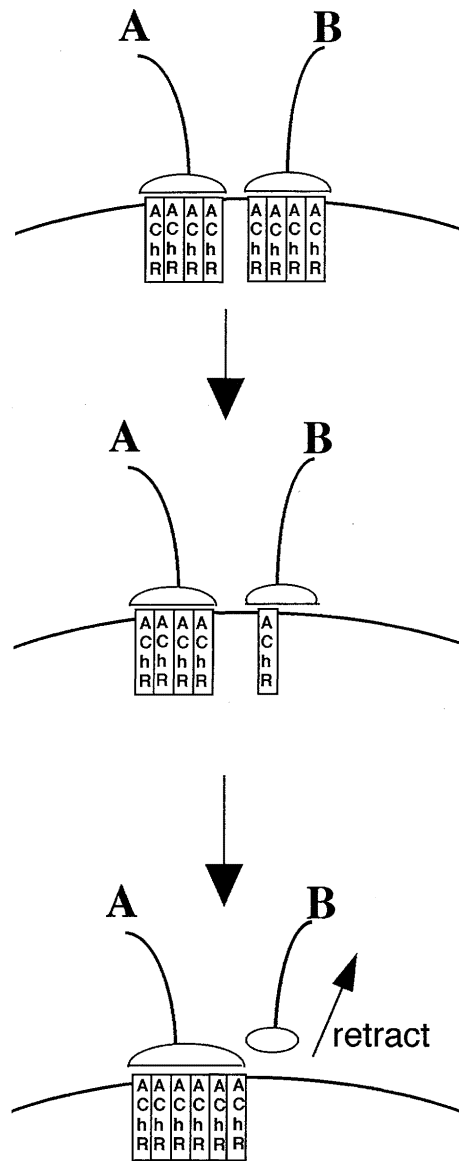


図5 シナプス脱落のプロセス。弱い神経終末直下の筋細胞上に存在するアセチルコリン受容体の密度が次第に希薄下し、そのため神経終末がアセチルコリンを放出しても筋細胞の興奮（終板電位）を惹起できない。つまり弱い神経終末（B）は機能的に無力化する。一方、残った神経終末は拡大する。

も多種多様な変化をしめす。この時期における神経伝達物質の変化がもっとも著明な例として交感神経節細胞の汗腺支配が挙げられる。未熟動物においては交感神経節後細胞は他の交感神経細胞と同様にノルアドレナリンを伝達物質として汗腺に放出している。ところが発達とともに放出される伝達物質はノルアドレナリンからアセチルコリンに置き換わる。交感神経傷害後の再生において、かつて汗腺以外の臓器に入力していたノルアドレナリン作動性交感神経節細胞の軸索が汗腺に入力するとシナプス前細胞のノルアドレナリン合成能は低下し、アセチルコリンを伝達物質として生産するようになる²⁾。このように、シナプス前細胞の性質が入力しているシナプス後細胞によって大きく制御されている。

一方、シナプス後細胞における神経伝達物質受容体の変化については数多くの報告がなされている。近年、分子生物学的アプローチおよび免疫組織法によって種々の神経伝達物質受容体のサブユニット発現が発達によって変化することが報告されている。中枢神経系において代表的興奮性伝達物質であるグルタミン酸に対する受容体はN-methyl-D-aspartate(NMDA)型受容体, non-NMDA 型受容体および代謝型受容体に分けられる。なかでも NMDA 型受容体は神経系の可塑的变化に重要な関連があり注目されている。この NMDA 型受容体のサブユニットとして現在 5 種類がクローニングされている。小脳を除く殆どの脳内部位において、未熟脳においては NR 2 D サブユニットのメッセンジャー RNA が主に発現しているのに対し、成熟動物においては NR 2 A のメッセンジャー RNA が主に観察される。機能的な変化としては未熟動物の神経細胞では細胞外マグネシウムイオンによってブロックを受けにくい NMDA 型受容体応答であるのに対し、成熟とともにブロックを受ける NMDA 型受容体応答に変化していく³⁾。脳内各部位において変化の時期に差が存在するものの⁴⁾、発達による機能的変化は各時期に発現する NMDA 型受容体のサブユニットの特徴によって説明が可能である。しかし、未熟型の NMDA 応答をしめす神経細胞に対するシナプス入力を阻害すると、成熟型への変化が大きく遅延する³⁾。この結果から、この変化はただ単に時間的発達に依存しているのではなく、神経回路の activity に依存している可能性が示唆される。成熟動物において運動神経細胞に傷害(軸索傷害)をあたえると、傷害された神経細胞では未熟動物と同様に細胞外マグネシウムイオンによるブロックを受けにくい NMDA 型受容体応答がふたたび観察されるようになる。これらの結果から、傷害をうけると少なくとも機能的に未熟動物にみられる特徴をしめすようになることが考えられる。

5. おわりに

神経連絡および神経受容体の発達および再生にともなう変化は入力および出力をおくる標的細胞などの神経細胞をとりまく生体内外の環境因子による神経回路の活動に依存している。この神経活動によって種々の成長因子や接着因子などさまざまな物質の生産放出が制御され、その結果として既に機能している受容体や神経回路を生体のおかれた環境に適した状態に変化させるという合目的再編成の過程であると考えられる。

参 考 文 献

- 1) Colman H, Nabekura J and Lichtman JW: Alterations in synaptic strength preceding axon withdrawal. *Science* 275: 356-361, 1997.
- 2) Habecker BA and Landis SC: Noradrenergic regulation of cholinergic differentiation. *Science* 264: 1602-1604, 1994.
- 3) Nabekura J, Horimoto N, Ogawa T and Akaike N: Ontogeny of blocking effect of extracellular Mg^{2+} on NMDA response and the influence of input-output organization. *International Academy for Biomedical and Drug Research* 11: 27-32, 1996.
- 4) Nabekura J and Horimoto N: Heterogeneous development of voltage dependency of NMDA receptor-mediated response in central nervous system. *Neurobiology* 3: 293-298, 1996.
- 5) Nabekura J, Kawamoto I and Akaike N: Developmental change in voltage dependency of NMDA receptor-mediated response in nucleus tractus solitarius neurons. *Brain Res.* 648: 152-156, 1994.

- 6) Rich MM and Lichtman JW : In vivo visualization of pre-and post synaptic changes during synapse elimination in reinnervated mouse muscle. J. Neurosci. 9 : 1781-1805, 1989.
- 7) Wiesel TN and Hubel DH : Effects of visual depression on morphology and physiology of cells in the cat's lateral geniculate body. J. Neurophysiol. 26 : 978-993, 1963