

「脳はコンピュータよりもはるかに少ないエネルギーで学習や認知など高度な情報処理を行うことができます。それは、神経細胞同士をつなぐシナプスの情報伝達効率（シナプス強度）を巧みに調節することで実現されています」
 そう語る合田裕紀子チームリーダー（TL）たちは、シナプス強度を調節する複雑な仕組みの解明に挑んでいる。

脳の情報処理を実現する シナプス強度の調節機構を探る

■ シナプスには個性がある

ヒトの脳には、電気信号を発する神経細胞が1000億個ほどあり、ほかの神経細胞とつながり合って複雑な神経回路をつくっている。その神経回路の中を信号が駆け巡ることで、さまざまな情報処理が行われている。

神経細胞には、ほかの神経細胞から情報を受け取るたくさんの樹状突起と、情報を送り出す1本の軸索がある（図1・図2）。神経細胞は、ほかの神経細胞か

ら同時にたくさんの信号を受け取ると、自らも電気信号を発して（発火）、軸索からほかの神経細胞へ情報を伝える。

神経細胞同士のつなぎ目はシナプスと呼ばれ、そこには10万分の1mmほどの隙間（シナプス間隙）がある。情報を送り出す側はシナプス前部、受け取る側はシナプス後部と呼ばれる。神経細胞が発火して電気信号が軸索を伝わってくると、シナプス前部から神経伝達物質がシナプス間隙へ放出される。情報の受け

手である別の神経細胞の樹状突起にあるシナプス後部の受容体が、その神経伝達物質を受け取ることで情報が伝わる（図3）。

脳が新しいことを学習するとき、特定のシナプスの情報伝達効率（シナプス強度）が高くなったり低くなったりして、神経回路における信号の流れ方が変わる。

「神経細胞が発火すると、シナプス前部から必ず神経伝達物質が放出されてシナプス後部に伝達されるわけではなく、その確率は平均30%ほどです。その確率が30%から40%に上がったり、20%に下がったりします。シナプス強度は、シナプス前部から神経伝達物質が放出される確率や量、それを受け取るシナプス後部の受容体の数などで決まります。そのシナプス強度が細かく調節されることで新しいことが学習され、記憶されます」と合田TLは解説する。

コンピュータは、情報を伝えるか伝えないかという0と1のデジタル方式で情報処理を行っている。「一方、脳はシナプス強度を細かく調節するアナログ方式により、コンピュータよりもはるかに少ないエネルギーで、高度な情報処理を実現しています。脳に1000億個以上ある神経細胞には、それぞれ数万個のシナプスがあります。従来、それらシナプスの平均的な特徴を調べる研究が進められてきました。ただし、それぞれのシナプスは巧妙に制御され1個ずつに違いがあります。そのシナプスの個性が脳の情報処理にどのように関係しているのか、私はそれを知りたいのです」

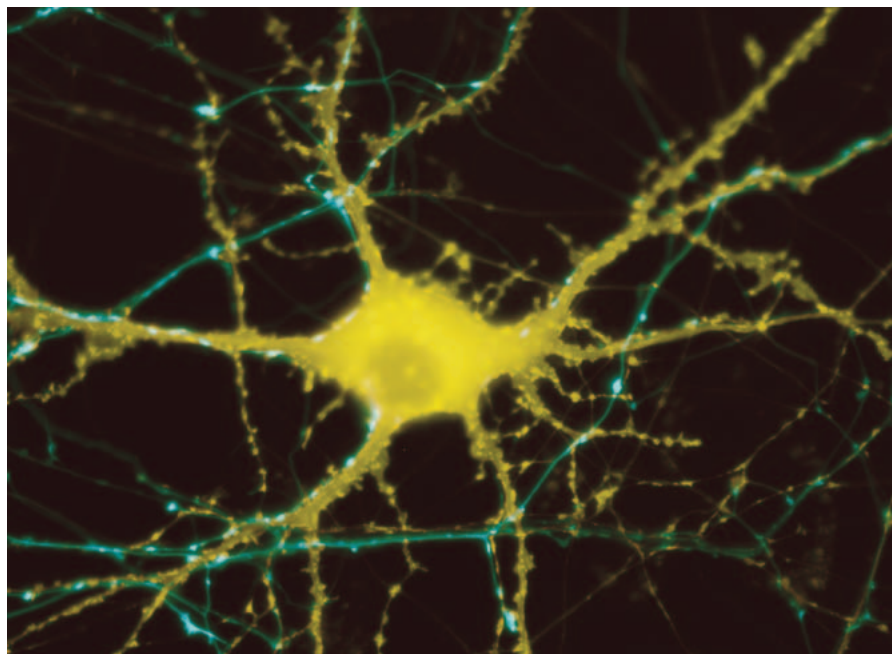


図1 海馬の神経細胞

1個の神経細胞（黄）の樹状突起の間を縫うように、ほかの神経細胞の軸索（青）が走り、その接点でシナプス（青白い点）をつくっている。

合田裕紀子 (ごうだ・ゆきこ)
 脳科学総合研究センター
 シナプス可塑性・回路制御研究チーム
 チームリーダー

1962年、兵庫県生まれ。理学博士。米国スタンフォード大学生化科大学院博士課程修了。米国ソーク研究所博士研究員、米国カリフォルニア大学サンディエゴ校理学部助教授、英国MRC細胞生物学ユニット（ロンドン大学）シニアグループリーダーを経て、2011年より現職。



■ **1本の軸索上でも、シナプス強度は異なる**

高校の生物の教科書などには、1本の軸索がいくつかに分かれた木のよう描かれ、その末端にシナプスがつくられている図が掲載されている。

「筋肉に指令を伝える運動神経細胞は、確かにその図のとおりです。ただし、記憶に重要な海馬という脳部位にある神経細胞の多くは、軸索の末端だけでなく途中にもたくさんのシナプス前部が存在し、シナプスがつくられています（図2）。軸索は、多数の神経細胞の樹状突起の間を縫うように走り、接点でたくさんのシナプスをつくっているのです（図1）。そして、同じ1本の軸索上でも、それぞれのシナプス強度は異なります」

シナプスの仕組みを、もう少し詳しく見てみよう（図3）。軸索にあるシナプス前部には、神経伝達物質が詰め込まれ

た小胞が集まり、シナプス間隙に接する細胞膜の内側で待機している。神経細胞が発火して電気信号が軸索を伝わってくると、小胞は細胞膜に融合して、神経伝達物質をシナプス間隙に放出する。これを開口放出と呼ぶ。開口放出した小胞はリサイクルされ、再び神経伝達物質が詰められて待機状態となる。

「かつて、小胞は軸索に並ぶシナプスごとにリサイクルされており、シナプス間でやりとりされることはないと考えられていました。しかしそれでは、開口放出の確率が高いシナプスでは小胞が足りなくなる恐れがあります」

合田TLは2006年、シナプス間での小胞共有の仕組みがあることを実験で突き止めた。「東京でいえば山手線に似た仕組みです」と合田TL。「常に一定の数の人（小胞）を乗せた電車が双方向に走っていて、駅（シナプス）に着くと人

（小胞）が入り出すという仕組みです。それにより、必要な数の小胞がシナプスに補充され、近隣のシナプスと小胞を奪い合うようなことは起きません。この仕組みにより、1本の軸索上でもシナプス強度が異なるということが実現されています」（図4）

■ **シナプス後部が前部を制御して恒常性を保つ**

軸索と同じように樹状突起も、枝の末端だけでなく途中に複数のシナプス後部が存在し、シナプスがつくられています。同じ軸索上のシナプスでは、それぞれのシナプス強度が異なっていた。樹状突起の同じ枝にあるシナプスも、シナプス強度が異なっていていいはずだ。ところが、同じ枝の近い領域にあるシナプスでは強度が類似していることを合田TLたちは発見した。

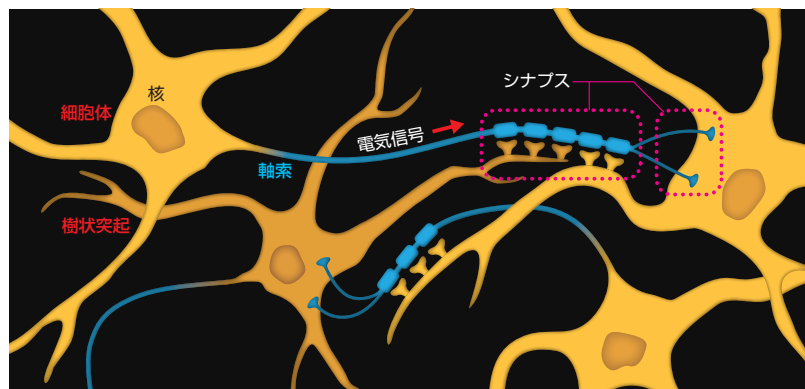


図2 神経細胞の模式図
 海馬の神経細胞の多くは、軸索の末端だけでなく途中にもたくさんのシナプスをつくる。

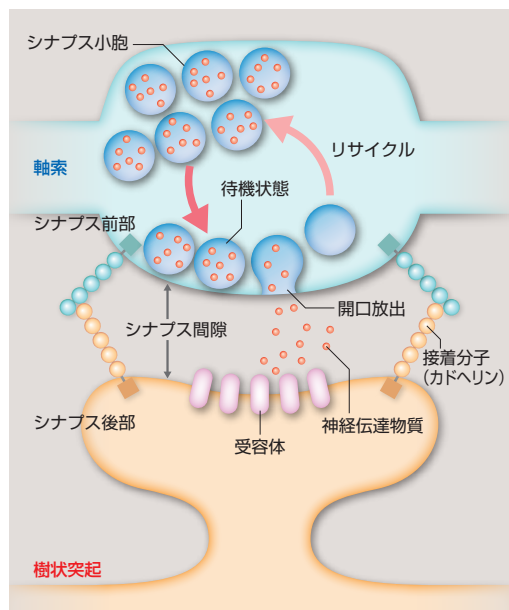


図3 シナプス断面の模式図
 シナプス前部から神経伝達物質が放出され、シナプス後部の受容体を受け取ることによって信号が伝わる。シナプス前部では、神経伝達物質が詰まったシナプス小胞が待機している。神経細胞が発火して電気信号が軸索へ伝わると、待機していた小胞は細胞膜に融合して、神経伝達物質をシナプス間隙に放出する（開口放出）。開口放出した小胞はリサイクルされて、再び神経伝達物質が詰められて待機状態となる。

「シナプス前部の開口放出の確率を調べると、樹状突起の同じ枝の近い領域にあるシナプスは、同じ枝でも離れた領域やほかの枝にあるシナプスと比べ、どれも近い確率を示します。樹状突起の枝にあるシナプス後部が、『隣のシナプスと同じくらいの強さの信号を下さい』と軸索のシナプス前部に要求を出して、開口放出の確率を制御していると考えられます。そこでは、特定のシナプスの強度が高過ぎたり低過ぎたりしないように、一定の範囲内に強度を取める仕組み、恒常性を保つ仕組みが働いています」

なぜ、恒常性を保つ仕組みが必要なのか。「シナプス強度が一定の範囲を超えて高過ぎる、あるいは低過ぎるシナプスがあると、そのシナプス強度を変更して新しいことを学習することが難しくなると考えられます。また、恒常性の仕組みが働かないと、神経回路の稼働のバランスが崩れて、神経細胞が過剰に発火するてんかんの症状や、統合失調症など精神疾患を引き起こすと考えられています」

では、どのような手法でシナプス後部は前部に要求を出すのか。「シナプス後部からタンパク質や一酸化窒素ガスを出

すことで、シナプス前部の開口放出を制御することが報告されています。さらに私たちは、カドヘリンという細胞接着分子が開口放出の制御に関与していることを2012年に実験で確かめました」

シナプス前部と後部からそれぞれカドヘリンがシナプス間隙に突き出て結合している。「実験でシナプス後部から突き出ているカドヘリンを阻害すると、前部の開口放出の確率が低くなりました。現在、その仕組みの解明を進めているところです。シナプス後部は前部を複数の手法で制御しています。なぜ複数の手法が必要で、どのように使い分けられているのか、それも解明すべき謎です」

■ アストロサイトがシナプス強度の差を拡大・維持

恒常性を保つ仕組みは、全てのシナプス強度を一定の範囲内にして、強度の差が小さくなる方向に働く。ただし、全てのシナプス強度に差がまったくなくなってしまうたら、新しいことを学習したり記憶したりすることができなくなってしまう。学習によって一定の範囲内でシナプス間の強度差を拡大して、その状態を維持する仕組みも必要だ。

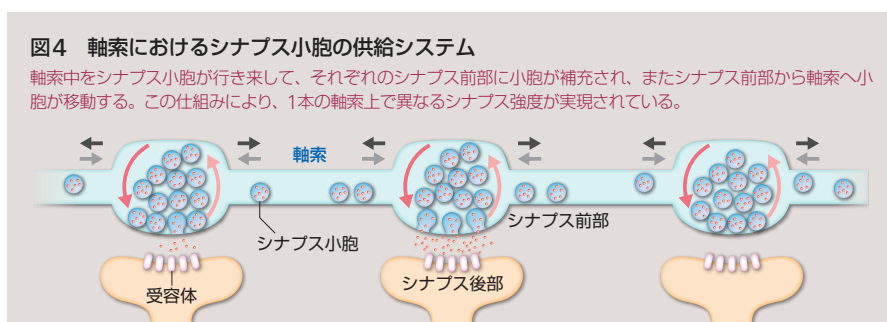
合田TLたちは2016年、アストロサイトにシナプス強度の差を拡大・維持する機能があることを突き止めた。ヒトの脳には、神経細胞の10倍もの数のグリア細胞があるともいわれ、神経細胞の働きを支えている。アストロサイトはグリア細胞の一種だ。

合田TLたちは、図5のような海馬の培養細胞系を使って実験を行った。神経細胞が三つあり、細胞1と細胞2はシナプスAで、細胞3と細胞2がシナプスBでつながっている。ただし、細胞1と細胞3はつながっていない。

細胞1を刺激して何度も発火させて、シナプスAの強度を変化させた。すると驚くべきことに、刺激していないシナプスBの強度も変化した。シナプスAが強いほどシナプスBの強度は下がり、逆にシナプスAが弱いと、シナプスBの強度が上がった。二つのシナプス強度が連動し差が拡大する傾向が見られたのだ。

ただし、シナプスAとBの周囲にあるアストロサイトの働きを阻害すると、シナプスAの強度を変化させてもシナプスBの強度は変化しなくなった。「アストロサイトの働きを阻害すると、10分ほどで徐々に周囲にあるシナプス前部の開口放出の確率の差が小さくなりました。アストロサイトはシナプス前部を制御してシナプス強度の差を調節しているのです」

アストロサイトは、それぞれのシナプスの強度を比較して、その差を拡大・維持しているのだろうか。「それは現実的ではありません。1個のアストロサイトの表面積は広く、ラットでは約9万個、ヒトでは200万個以上のシナプスを覆っ



関連情報

●2016年4月26日プレスリリース
シナプス強度の調節機構を発見

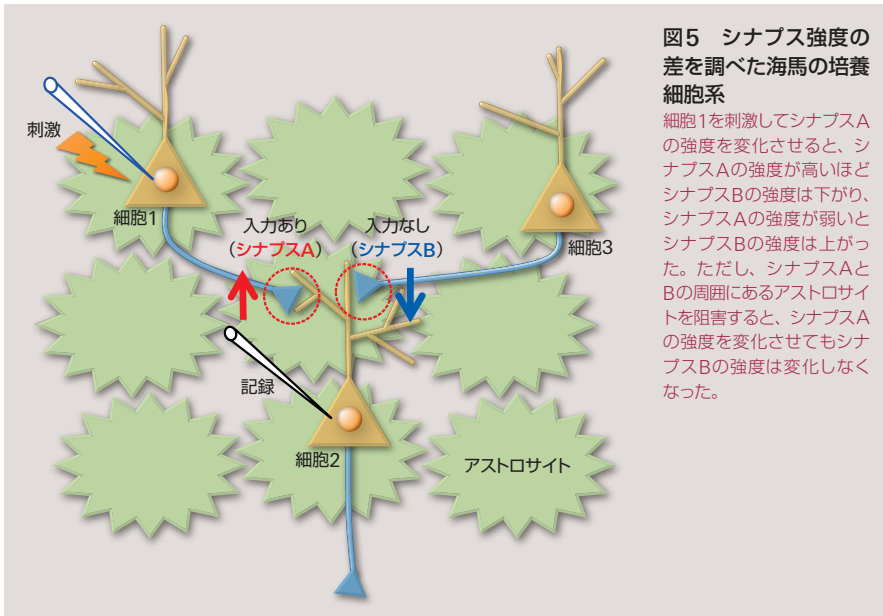


図5 シナプス強度の差を調べた海馬の培養細胞系
細胞1を刺激してシナプスAの強度を変化させると、シナプスAの強度が高いほどシナプスBの強度は下がり、シナプスAの強度が弱いとシナプスBの強度は上がった。ただし、シナプスAとBの周囲にあるアストロサイトを阻害すると、シナプスAの強度を変化させてもシナプスBの強度は変化しなくなった。

うに変化するのか、動物実験で調べてみたいと考えています」

アストロサイトには、神経細胞にエネルギーを供給したり、神経細胞を構造的に支持したりする役割があることが知られていた。「そのような神経細胞をサポートする役割のほかに、さまざまなケースでアストロサイトがシナプス強度を調節していることを多くの研究者が認めるようになったのは、最近5年ほどのことです。いつ、どのような手法でアストロサイトはシナプス強度を調節しているのか、その解明はこれからです」

■ 1,000種類以上のタンパク質が関わる複雑なシステム

「シナプスの仕組みには、ほかにも多くの謎が残されています」と合田TL。「シナプス前部の開口放出の確率が高くなると、それに比例してシナプス後部の受容体の数が増えます。その仕組みも謎です。それを解明する研究も進めています」

ここでその一端を紹介したように、シナプスの仕組みは実に複雑だ。「シナプスでは1,000種類以上のタンパク質が働いています。精神疾患の原因解明が難しいのは、シナプスをはじめ脳が非常に複雑なシステムだからです。私は脳の高度な情報処理を実現しているシナプス強度の調整機構に興味を持ち研究を進めていますが、その複雑なシステムを解明することにより、脳型の人工知能の発展や、精神疾患の原因解明、診断・治療にも貢献できるはずです」

(取材・執筆：立山 晃／フォトクリエイト)

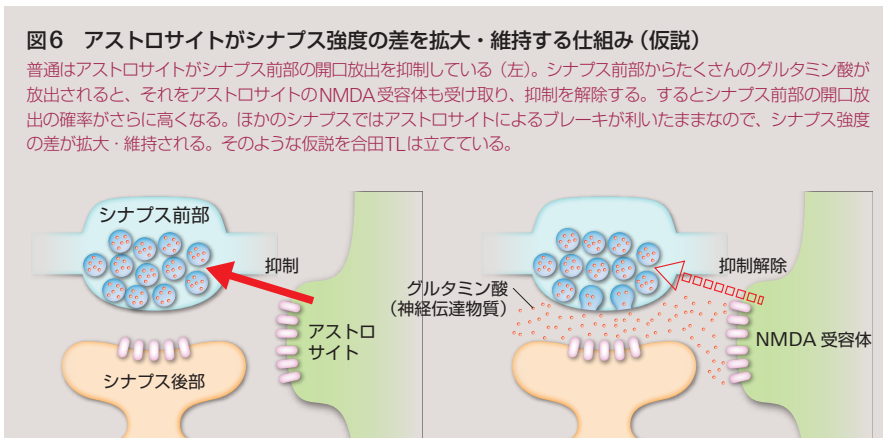


図6 アストロサイトがシナプス強度の差を拡大・維持する仕組み (仮説)

普通はアストロサイトがシナプス前部の開口放出を抑制している(左)。シナプス前部からたくさんのグルタミン酸が放出されると、それをアストロサイトのNMDA受容体も受け取り、抑制を解除する。するとシナプス前部の開口放出の確率がさらに高くなる。ほかのシナプスではアストロサイトによるブレーキが利いたままなので、シナプス強度の差が拡大・維持される。そのような仮説を合田TLは立てている。

ていると考えられています。そのような膨大な数のシナプスの強度をそれぞれ比較することは不可能でしょう」

では、どのような仕組みが働いているのか。「それはまだ謎です。1個の神経細胞が受け取る信号強度の総和が一定になるように、あるシナプスが強くなったら、ほかのシナプスは弱くなるように働く仕組みがあるのかもしれませんが。私は別の仕組みも働いている可能性があると考えています。海馬のアストロサイトは普通、シナプス前部の開口放出を抑制するブレーキの働きをしています。シナプス前部からグルタミン酸がたくさん放出される強度の高いシナプスでは、そこだけアストロサイトのブレーキが解除され、シナプス強度がさらに高くなり、ブレーキが働いているほかのシナプスとの強度の差が拡大するのかもしれませんが(図6)。アストロサイトにもグルタミン酸を受け取

るNMDA受容体があり、その働きを阻害するとシナプス強度の差が小さくなることを私たちは実験で確かめています」

ほかの神経細胞からほぼ同時にシナプス伝達があると、樹状突起ではシナプス強度の統合が起こり、発火するかどうかが決まる。しかし、特定のシナプスが刺激され続け強度が上がり過ぎたり、逆に、シナプス間の強度差が小さくなり過ぎたりすると、シナプス強度の統合などに支障を来し、神経回路に不具合が起きて精神疾患の発症につながると考えられている。そこにアストロサイトが関与している可能性がある。

「動物実験により、発生の過程においてアストロサイトの働きを阻害すると、正常な脳の発育を阻害してしまうことが報告されています。発育後、大人の脳の海馬のある部位のアストロサイトの働きを阻害すると、行動や脳機能がどのよ