

ストレスホルモンが 小脳運動学習に寄与

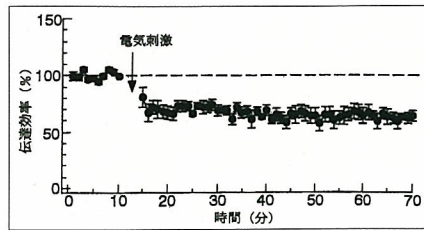
(1999年4月23日、科学技術庁において
プレスリリース)

40年ほど前、ハンス・セリエ博士はストレス(精神的、身体的、物理的ストレス)による生体反応を、急性期、適応期、疲労期に分類してストレス理論の基礎概念を確立した。

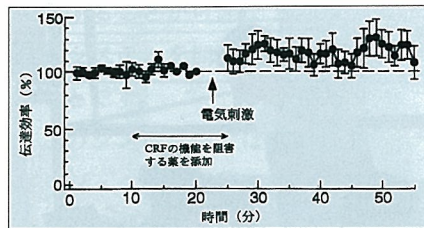
現代は『ストレス時代』とよばれるようにストレスという言葉は日常的に使われ、その意味するところも極めて広範囲にわたっている。一般には、ストレスというと、ネガティブな意味にとられるが、実は生体の恒常性を常に活性化させた状態に保つために、生体にとっては必須のものである。いわば『ストレス』とは、人間が人間らしく生きるための『必要悪』な存在なのである。この10年間で、ストレスによる生体反応の中心的な役割を示す脳内ホルモン(神経ペプチド)が明らかになってきた。その1つがcorticotropin releasing factor (CRF)である。このホルモンは、視床下部下垂体副腎皮質系のみならず、淡蒼球、扁桃体など、脳内の様々な場所でストレスによる生体反応に影響を与えている。一方でCRFは小脳に特異的な分布を示していることが知られていたが、その働きについては不明であった。

今回、筆者らのグループは、小脳で行われる運動学習の基礎過程である長期抑圧(LTD) <注>を起こす上で特異的に働いていることを見出した(Neuron 1999. vol. 22, pp763-775)。

実験にはラットの脳小脳切片を用い、小脳プルキンエ細胞から電気記録をとる。プルキンエ細胞に結合する平行線維と登上線維を同時に刺激すると平行線維とプルキンエ細胞との間に長期抑圧現象(Long-term depression: LTD)が起きる。一方、同じ条件下でCRFの阻害薬を加えるとLTDが起こらなくなった。また、



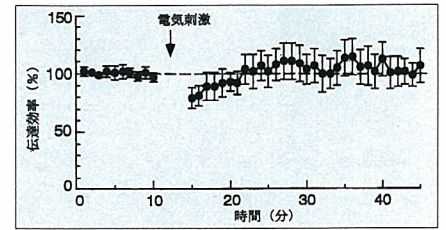
A: ラット小脳切片に長期抑圧を起こす電気刺激を与えると平行線維-プルキンエ細胞間での情報の伝達効率(通常状態を100%とする)が低下し長期抑圧が起こる。



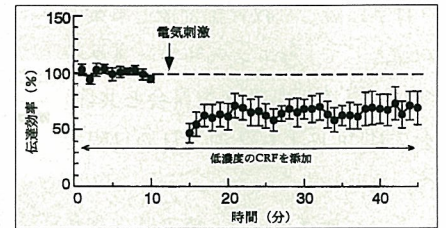
B: Aと同じ実験条件でCRFの働きを阻害する薬をあらかじめ加えておくと長期抑圧は起こらない。

登上線維を3アミノピリジンで変性させ、登上線維欠損ラットを作成し、その小脳切片でLTDを起こす刺激を与える、LTDは起きなかったが、低濃度のCRFの存在下ではLTDが形成された。以上の結果より、CRFがLTDに必要であることが明らかになった。また、生化学的な実験により、CRFは細胞の様々な活動を引き起こす酵素として知られているプロテインキナーゼCを活性化し、これが、LTDを起こすメカニズムに一役かっていると考えられた。

学習の細胞学的基礎過程は、神経細胞同士の情報の伝達効率に強弱がついたり、神経細胞同士の繋ぎ方が変化したりすることによって考えられているが、今回の発見は、小脳のシナプス可塑性における脳内ホルモンの役割を世界で初めて明らかにしたものである。また、本来ストレス反応により動くホルモンが小脳の運動学習の基礎過程に関わっているということは、今後、運動とストレスの関係を研究する上で興味深い。もしかしたら、運動学習(一生懸命練習して上達する)過程は、生体にとっては一種のストレス反応の性格をもつかもしいない。ストレスをうまく使ってより効果的な運動学習をすることの細胞生理学的な理論



C: 登上線維を変性・消失させたラット小脳切片に電気刺激を与えても長期抑圧は起こらない。



D: Cと同じ実験条件で低濃度のCRFを加えると長期抑圧が起こるようになる。

付けができたなら…。運動スポーツ医学やリハビリテーションの分野に貢献することも多いだろう。そんなことを夢みている。

なお、この成果は岡田大助博士(さががけ研究員)橋本浩一博士(現金沢大学)、狩野方伸博士(現金沢大学)、伊藤正男博士(理研 脳科学総合研究センター)との共同研究によるものである。

<注>運動を司る小脳では、神経細胞同士の連結部位であるシナプスでの情報の伝達効率が長期にわたり抑制される。この現象を長期抑圧(Long-term depression: LTD)という。具体的には、平行線維プルキンエ細胞間のシナプスで長期抑圧が起こる。長期抑圧の起こしたシナプスが、学習された運動に必要なシナプスと考えられている。

脳科学総合研究センター

神経回路メカニズム研究グループ

記憶学習機構研究チーム

宮田麻理子(1999年3月30日まで在籍)

<現 東京女子医科大学第一生理学教室
助手>