

抑制性神経細胞ネットワークが司どる視覚系の発達メカニズム

1960年代に米国のヒューベルとウィーゼルはサルやネコなどを使い、生後間もないある時期に片目を遮蔽して育てると、第一次視覚野の開いている目に対応する神経細胞の領域は広がり、閉じたほうの領域は狭くなることを見出した。

「これを可塑的变化といいます。このような現象がどのようなメカニズムで起こるのかを、細胞、さらには分子レベルで調べ、脳の発達とはどのようなものであるかを、私たちは追いかけているのです」と、脳科学総合研究センター(BSI)ニューロン機能研究グループ/神経回路発達研究チームのヘンシュ貴雄(Takao K. Hensch) チームリーダーは語る。父親がドイツ人、母親が日本人、教育は米国と誕生時から多国語環境で育ててきたヘンシュ・チームリーダー(以下、TL)が最も興味を抱いているのは、言語学習における脳の発達のメカニズムだ。

「しかしながら言語系は非常に複雑なので、より単純な視覚系のほうから明らかにしようと研究を進めています(図1)」

視覚系における脳の発達の仕組みはどこまでわかっているのだろうか。

脳は入力によって形作られる

大脳皮質の視覚系の可塑性には、神経細胞の機能的な変化と形態的な変化の2段階がある。片目を遮断すると開いている目に対応する神経細胞のシナプスの伝達効率が強くなる、あるいは閉じている目に対応するシナプスのは弱くなるという機能的変化がまず生じる(図2)。

片目の遮断状態が長引くと、開いている目に対応する神経細胞の軸索の形が入力を広げる方向に変化し、一方、閉じているほうの軸索は縮むなどの形態変化を起こし、最終的に視覚野の開いている目に対応する神経細胞の領域が広がる。

「また、可塑性が起こるのは脳の発達初期のある特別な期間に限られており、これは動物によって決まっています」

この期間は臨界期とよばれており(図3)、マウスでは生後13日間は目を閉じたままで、14日目に目が開いて視覚入力が入ってくる。開眼直後には可塑性は起こらず(可塑性前の時期)、4週間あたりで可塑性に対する感受性が急激に高まり数日間続いて(臨界期)、急激に落ち、その後はもはや可塑性は生じない(可塑性後の時期)。

ちなみにネコやサルの場合には臨界期は数週間続き、人間では数年単位といわれている。

「大雑把な脳の形と神経細胞のネットワークは遺伝子レベルで決まりますが、学習、つまり経験によってネットワークは細かく調節されます。これが可塑性の



ヘンシュ・チームリーダー

意味するところで、つまり脳は情報の入力によって発達し、形作られていきます。これは言語系でも同じでしょう」

抑制性神経細胞のネットワークに注目

脳の発達に特異的な現象、可塑性を引き起こす仕組みを細胞レベルや分子レベルでの厳密な解明を目指すヘンシュTLが着目したのは抑制性神経細胞のネットワークだ。大脳皮質には興奮性神経細胞と抑制性神経細胞の2種があり、前者が8割を占めている(図4)。興奮性神経

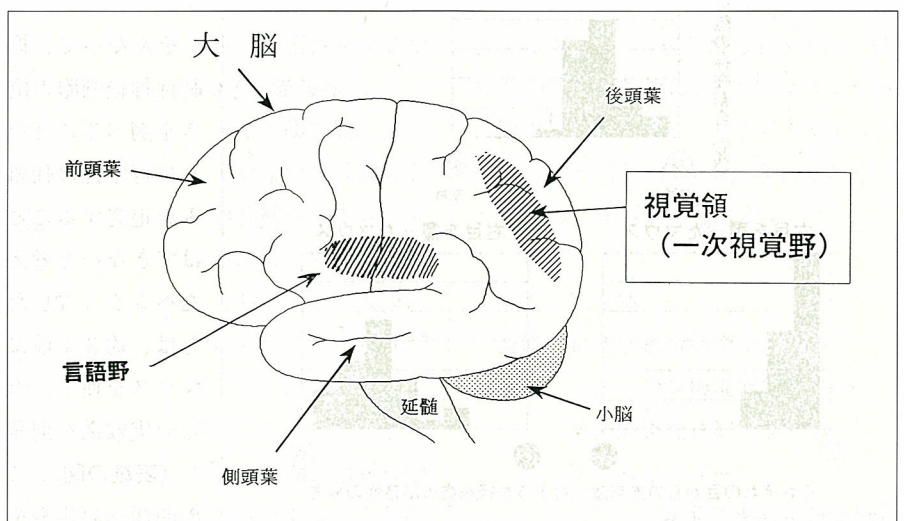
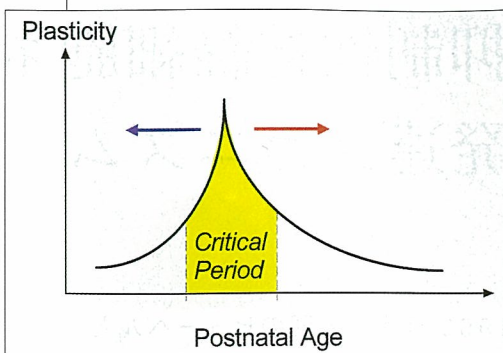


図1 ヒトの脳における言語野と視覚領

図3 発達期の視覚回路は視覚経験によって形作られる。眼からの入力による視覚回路の発達、生後の限られた時期(臨界期)にしか起こらない。皮質の抑制性を早期に高める(青矢印)、あるいは、低レベルに保つこと(赤矢印)により、それぞれの臨界期(黄色部分)の時期を早めたり、遅らせたりできる。



細胞は互いの結合が強く、抑制性神経細胞がない状態では、容易に発火のポジティブフィードバックを生じ発作にまで進む(てんかん発作)。これを抑えているのが抑制性神経細胞だ。

「単に抑えているのではなく、もっと微妙な調節作用を行っているのではないかと考えたのです」

例えば、左目の視覚情報入力を受ける抑制性神経細胞が右目から入力を受ける興奮性神経細胞を抑えるように繋がっていたとしたら、つまり常に片方の目からの視覚入力がある片方の入力を抑制する構造があったとしたら視覚の可塑性を説明することができるのではないかと考えたのである。

「脳内の興奮抑制バランスが可塑性に何らかの役割を果たしているという考えは、私たちが初めてではありません。でも、これまできちんとした実験を行う手法がなかったのです」

従来は薬物を使ってネコなどの抑制性神経細胞の活動を抑える方法で実験が行

われていた。小さなポンプに薬剤を詰め、局所的に視覚皮質に注入するのだが、興奮性神経細胞のポジティブフィードバックにより発振し発作が起きる。

「発作が起こっている状態で可塑性の有無を調べるとするのは、実験系として非常に不安定です。実験結果も、あるグループでは可塑性を抑えることができたり、他のグループでは普通に可塑性が起こったりとあいまいなものでした」

また薬物実験には他の問題もある。抑制性神経細胞同士が信号を伝達するときに、受け取る側のシナプスの受容体の活性を薬で抑えるのだが、可塑性が生じる時に働く抑制性神経細胞の活性のみを抑えるということは不可能で、局所的といえども、ある領域のすべての抑制性神経細胞の活性を抑えることになる。実験としては本質的に不確定な要素もっている。

「結局、可塑性を抑制性神経細胞から調べていくのは無理だということになり、20年余り放っ

ておかれたのです」

そんな中で、抑制性神経細胞の働きを調べることなしに可塑性の仕組みを追究することはできないと考えたヘンシュ TL たちは、約3年前にマウスを使った新しい実験系を開発し(表紙の図)、この問題への挑戦を開始した。

理想的なノックアウトマウスの実験系を作る

抑制性神経細胞のシナプス伝達物質はγ-アミノ酪酸(GABA)というタンパクで、その合成酵素であるグルタミン酸デカルボキシナーゼには2つの型があり、各々異なる遺伝子にコードされている。

2つの型はGAD67とGAD65とよばれ、GAD67を作る遺伝子を人工的に壊したノックアウトマウス(KOマウス)は出生時に死んでしまい、そのGABAの脳内濃度は普通のマウスの10%にも満たない。一方、GAD65を作る遺伝子を壊したKOマウスは育つ。

GAD65を作る遺伝子を壊したKOマウス(GAD65KOマウス)は、通常は普通のマウスと同じくらいのGABA濃度をもっているが、刺激を受けた場合は普通のマウスに比べてGABAの放出量がずっと少なくなる。しかもGAD65はシナプス終末にのみ存在する。そこでGAD65は、抑制性神経細胞が活動しシナプスでの需要が増した時のみに反応してGABAを産生すると考えられる。

「つまり、GAD65KOマウスでは通常なら抑制性神経細胞が働く場合も、シナプス伝達物質であるGABA不足のために活動できないと思われます。ですから抑制性神経細胞と可塑性との関わりを調べるためのよい実験モデルになります」

抑制性神経細胞群の関わりを確かめる

ヘンシュ TL たちはGAD65KOマウスを使ってどのように抑制性神経細胞群

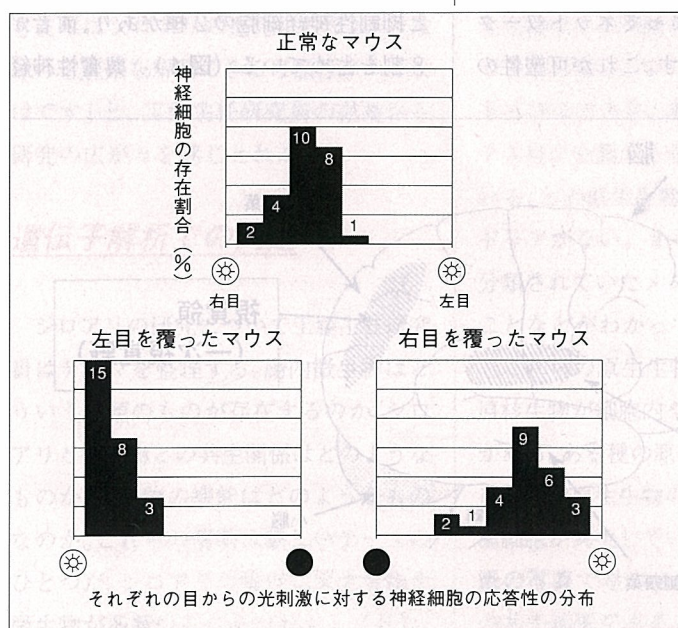


図2 臨界期における視覚領(一次視覚野)での可塑性

の可塑性への関わりを調べたのだろうか。

まず、臨界期に当たる生後25日～27日のGAD65KOマウスに4日間、片目の遮蔽を施す実験を行った。すると可塑性は生じず、遮断していた目に対応する神経細胞のシナプスの伝達効率に変化しないことが確かめられた。

これで「抑制性神経細胞の働きがなければ可塑性は生じない」ということが実験的に確かめられた。ただし、遺伝子操作を行ったマウスを使っているため、他の何らかの影響によって可塑性が損なわれている恐れもある。そこで次にGAD65KOマウスの可塑性の阻害を回復させる実験を行った。

ジアゼパムという精神安定剤の一種は、シナプスのGABA受容体の活性を高め、少ないGABAの存在下でも十分に抑制性神経細胞間のシナプス伝達を活性化させる。臨界期にあるGAD65KOマウス

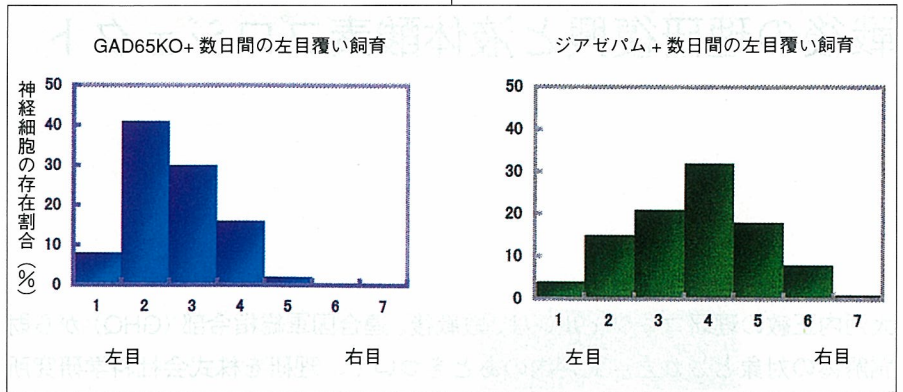


図5 抑制性の刺激の有無によるマウス視覚領神経ネットワークの可塑性の発現

の片目を遮蔽し、かつその間遮断した目に対応する神経細胞群のある脳の片側半球にジアゼパムを投与し続けた。すると、GAD65KOマウスにも関わらず可塑性が生じ、「抑制性神経細胞のネットワークが可塑性に関わっていること」が証明された(図5)。

抑制性神経細胞群と臨界期

次にヘンシュTLたちが調べたのは臨界期と抑制性神経細胞ネットワークとの関係である。

普通のマウスでは臨界期を過ぎて大人になってしまったマウスに片目の遮蔽を行っても可塑性は生じない。もちろんGAD65KOマウスでは一生を通じて可塑性が生じることは

ない。ところが、大人になったGAD65KOマウスにジアゼパムを投与しながら片目遮蔽すると可塑性が生じた(図3・赤矢印)。

また、臨界期に突入していない生後間もない普通のマウスの片目を遮蔽してジアゼパムを投与したところ、これにもまた可塑性が生じた(図3・青矢印)。

「これで抑制性神経細胞のネットワークが臨界期を決めていること

が明らかになりました。つまり、十分な抑制性が発達するまでは神経回路の可塑性は待機している……。そして抑制性が成熟して可塑性が生じた後には、二度とそういう活性化は起こらないということです」

言語系においても臨界期が存在する。

「言語の場合は、おそらく6歳から10歳くらいまででしょう。それを過ぎると外国語の習得は非常に難しくなります」

ドイツ語、日本語、英語を自在に使い分けるヘンシュTL自身は、耳に入ってくる言語の響きによって自然にその言語世界に入っていくと言う。

「自分の脳には各々の言語に対応するマップができていて、入ってくる言語によってそのマップを切り替えているのだと思います。臨界期と可塑性の目的は、おそらくこのマップ作りとマップの定着にあるのでしょう」

臨界期に並行的にマップを作ることは可能でも、この時期を過ぎてマップを作ることは難しい。しかし、ヘンシュTLたちの研究が進めば、大人になっても再び臨界期を手にするができるようになり、新たな言語を次々と学んでいくことが可能になるかも知れない。

文責：広報室

監修：脳科学総合研究センター

ニューロン機能研究グループ

神経回路発達研究チーム

チームリーダー

ヘンシュ貴雄(Takao K. Hensch)

取材・構成：由利伸子

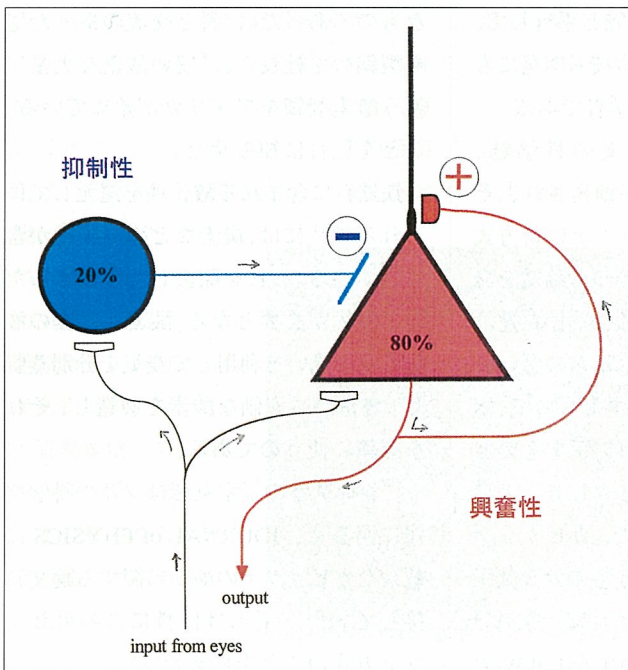


図4 視覚領における神経回路