

MAYR のⅢ“採食場所、交尾地点ではない”に当たる⁽¹⁰⁾。実際彼自身もⅢの説明に“両繁殖期の間で、雄・雌にみられるものがある”と書いているほどである。非繁殖期だから、誰がみても“採食なわばり”そのものである。川那部さんいうところの“個体群の調整機能のある”なわばりである。この雄の“採食なわばり”に春先に雌が入ることによって、ほぼ同じ範囲が“採食および生殖(交尾)なわばり”に変化する。図2のA~K雄のすべてが前年の秋から同じ場所に単独なわばりをはって住み続けていた。こうなると秋に“採食なわばり”をつくる段階で、少なくとも雄は、餌量だけでなく、繁殖に必要なもの(例えば巣場所や雌の隠れ場所など)まで考慮していないという証拠はまったくない。

さらに、“交尾はどの雄とやっても個体群は繁殖する”と川那部さんはいうが、これはある種のライチョウのレック(集団求婚場)のような完全に交尾だけのなわばりで、育雛はまったく雌まかせの場合に成り立つことであろう*。モズのように、交尾なわばりと採食なわばりと不分離の場合には若干様子は異なる。すなわち、絶滅はないにしてもどの雄と一緒になるかによって巣立ち率、もっといえば定着する子供の数までが異なってくる。私の調査では、雄のなわばりの位置によって、そこから巣立ち、定着する若鳥の数に大きな差が生じている。そして、この4年間で、ある特定の数雄につがった雌の子供や孫たちが大勢を占めるようになってきた。これはつがい相手がどのなわばり雄でもよいのではなくて、ある特別のなわばりをもつ雄とつがいになることこそ、個体としての雌にとってはもちろん、個体群の繁殖にもつながることを示している。特別のなわばりとは現在のところでは巣を隠蔽できる常緑樹のあるなわばりであることがわかっていて、また事実そのような雄のなわばりからつがいはでき上がっていく。そして“待ち”や“探し”によって繁殖期の後半につがいになれてもヒナの巣立ち率はゼロに近いのだ。

要は、採食なわばりと生殖(交尾)なわばりが分けたく一緒になっている“真のなわばり”では(そして鳥ではこれが大勢を占める)、これを無理に分ける努力をするより、どちらでもよいから、なわばりそのものが繁殖個体数の決定とどのように実際かわりをもっているのかをもっともっと実証的にみていく必要があるだろう。またそのことの方が重要なのではあるまいか。その場合、

* この場合でも、個体群にとってはどの雄でもよいとはいえず、個体としてみたら雌はかなりのえり好みをしている。キジオライチョウでは、ある特定のレックにおける交尾の少なくとも90%は、そこにいる雄の10%以下の優位雄によってなされる⁽²⁵⁾。

これまでのように“少なくとも好適な生息地ではなわばりは調整能力をもつ……”というようにいい方をしなくてもよいように、好適・劣悪両生息地がセットになった場所で全体としての調整がどうなっているのかをみなければならぬ。さらにまた、私は鳥のなわばりの“婚外交尾防止”の機能について強調したつもりであるが、それが個体群の調整とどのように関わるかは今後の問題である。

実をいうと、この小文を書くにあたり、前にも述べたように、もう少し広くいろいろな鳥のなわばりの形態について論ずるつもりだった。特に日本にはない、交尾のためだけのレックなわばりがどうなっているのかは興味のあるところだった。また、研究室の2,3の人にも依頼してコロニー性のサギのなわばり行動とか、採食なわばりをもつシロチドリ(シロチドリ)のなわばり行動についても資料をととのえてもらった。

しかし、私は途中で気が変わった。私が下手な紹介をするよりも、当人たちが論文にするのがよいと思ったからだ。そんなわけで、私の文も完全にモズだけによる“なわばり的”考察になってしまった。藻だけを食うアユの場合と異なり、通常は何十種類もの餌を食う小鳥では、なわばり内の(なわばりすら簡単には描けないのに!!)餌供給量の年変化など調べようがない(と思っている)。川那部さんの提起した最後の問題についてコメントして、氏の幸福の程度をさらに増加させることなど、とても私にははなからできない相談なのである。

文 献

- (1) 川那部浩哉: アニマ, 98, 76 (1981)
- (2) G.K. NOBLE: Auk, 56, 263 (1939)
- (3) 蟻山朋雄: 科学の実験, 11, 1016 (1960)
- (4) 山岸哲: 野鳥の生態と観察, 羽田健三監修, 築地書館 (1975)
- (5) 中村登流: 鳥の社会, 思索社 (1976)
- (6) J.L. BROWN: Wilson Bull., 76, 160 (1964)
- (7) F.L. CARPENTER & R.E. MACMILLEN: Science, 194, 639 (1976)
- (8) G.H. PYKE: Amer. Natur., 114, 131 (1979)
- (9) S. YAMAGISHI: Abstracts of XVIIth International Ethological Conference (1981)
- (10) E. MAYR: Proc. Linnean Soc. N.Y., 45/46, 24 (1935)
- (11) R.M. LOW: Ecology, 52, 648 (1971)
- (12) G.M. BRANCH: J. Anim. Ecol., 44, 575 (1975)
- (13) J.P. EBERSOLE: Ecology, 58, 914 (1977)
- (14) M. KOHDA: Z. Tierpsychol., 56, 205 (1981)
- (15) 山岸哲: アニマ, 103, 34 (1981)
- (16) 川道武男: 原猿の森, 中央公論社 (1978)
- (17) S. YAMAGISHI: Misc. Rept. Yamashina Inst. for Ornith., 6, 355 (1971)
- (18) 山岸哲: 自然, 32, 85 (1977)
- (19) R.A. STEFANSKI: Condor, 69, 259 (1967)
- (20) M.H. MACROBERTS: Z. Tierpsychol., 32, 62 (1973)
- (21) M. FUJIOKA & S. YAMAGISHI: Auk, 98, 134 (1981)
- (22) D.P. BARASH: Amer. Natur., 111, 1097 (1976)
- (23) R.A. HINDE: Ibis, 98, 340 (1956)
- (24) N.B. DAVIES: Behavioural Ecology, Blackwell (1978)
- (25) R.H. WILEY: Scientific American, 238(5), 114 (1978)
- (26) 清棲幸保: 日本鳥類大図鑑, 講談社 (1952)

記憶と学習の生化学Ⅱ

——シナプスの可塑性とサイクリックAMP——

黒田 洋 一 郎

記憶のメカニズムとシナプスの可塑性

ニューロン回路説は反響回路説とも呼ばれ、記憶・学習を説明する仮説として、HEBB⁽¹⁷⁾によって1940年代から提唱されている。実験的に厳密にこの説を確かめるには多くの困難があるのだが、この考え方によれば以下のように、記憶のプロセス、性質が、記憶物質説などに比べて、少なくともはるかによく“説明”できる。

ものを覚えこむこと(記銘)は閉回路でインパルスなど電気信号が循環することにはじまる。すると閉回路の中にあるシナプスやそれにつながるシナプスでは短時間のうちに多数の電気信号群がくりかえし通る。この結果、これらのシナプスは回路外のシナプスよりも信号が伝わりやすくなる。もし、この信号の伝わりやすさ(促通性という)が物質的に保持されれば、いわゆる記憶が成立する。すなわち、電気信号が消えてしまったあとでも、また別の信号が促通性の保持された回路にはいつか来たときには、その信号はやはり同じ回路を循環し、伝わるであろう。これが“覚えたことをあとで思い出す”(想起)であり、記憶の再生にあたる。

記憶(すなわちシナプスの促通性)を保つ物質変化も可逆的で、一般にそのシナプスが使われないままだと時間がたつにつれてもとにもどりやすい。すると促通性の悪くなってしまったシナプスでは、あとで信号がきてもその信号が伝わらなくなり、その回路は成立しなくなる。これが忘却である。私たちの経験の大部分はこうして無意識のうちにすぐに忘れられてしまう。ところが時間をおいて記銘をくりかえし、同じニューロン回路を何度も使って促通性を維持すれば、忘却を防ぐことができる。記憶を保つには楽な方法はなく、ともかく同じ学習をくりかえす“反復”にあるとされるのも納得がいく。もし、強い抑制性の信号が回路に同時にはいつたりすると、促通性が保たれていてもニューロン回路が成立しない。これが一時的に思い出せない状態である。この際、信号がたまたま別の理由で促通性が高まったシナプスを通して、別の経験に基づいてすでにできあがっている別の回路にはいけば、その回路が働き出す。このとき、この回路と前の回路に対応する経験どうしが論理的につながらない

関係であれば、人は“間違えた”(錯誤)という。おかしくなければ連想とか相関という。さらに、感覚器からきたものでなく、脳の“意識中枢”^{*}から発した信号が、ある既成の回路を活性化すれば、昔のことが“ふと思い出される”はずである。

ニューロン回路説によれば、私たちが記憶できるものごとの数の多さ、複雑さは、脳の中につくりうるニューロン回路の数の多さ、複雑さ(図4参照)で十分に説明できる。脳にはいった電気信号群がつくりうるニューロン回路の数は大ざっぱな計算でも“他の数十のニューロンに電気信号を伝えることのできる10¹⁰個のニューロンがつながってつくりうるニューロン回路の数”となり、それが天文学的な数になることは容易に理解できる。

記憶過程を時間を追って考えてみると次のようになる。回路中のシナプスで多数の電気信号が一度に通ると、ある物質変化がおこり促通性が高まる。するとそれらのシナプスでは信号がさらに通りやすくなり、電気信号の循環、伝達はより長く継続する。そのうちに促通性を長期に保つ物質変化もおこってくる。このように電気活動の継続中にシナプスでは促通に関係する物質変化、さらに促通の長期固定化にいたる物質変化の初期の部分も重なりあって進行しているはずである。これらの電気痙攣ショックで乱され、タンパク合成阻害剤で乱されない記憶過程を、ここでは短期記憶と定義する。電気活動は遅かれ早かれ減衰し消えてしまうが、促通性の潜在的維持に向かう物質過程はその後も継続する。このように電気痙攣ショックによって、もはや乱されない後期の記憶過程を長期記憶とする。

それではシナプスの促通性を長期にわたって維持する変化にはどんなものがあるのだろうか。まず考えられるのは、全く新しいシナプス結合ができたか、二つのニューロン間のシナプスの数が増えるといった、形態学的にとらえられる変化である。学習に伴って、ニューロンの

* 意識の問題は今のところ電気生理学との対応すら困難で、すぐれて哲学的な議論となる。キリスト教的な伝統文化に育った欧米の科学者にとって、意識をどうとらえるか(心・精神の存在を物質の世界とは別に認めるかどうか)は自分なりの回答を与えざるをえない切実な問題のようである。興味あることに欧米の神経生理学の大家がこの問題を論じた場合、唯物論ではなく、心・精神の存在を別に認める二元論であることが多い⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾。

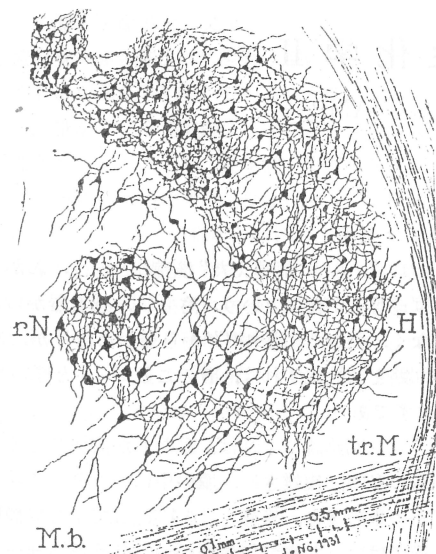


図4 マウス脳のニューロン回路網⁽²³⁾。非常に複雑なニューロン同士の連絡がみられるが、これでもたまたまゴルジ染色で染まったみえやすい太いニューロンと太い軸索だけが描いてあり、実際にはもっとたくさんのニューロンがシナプスを介してからみあっている。シナプスは電子顕微鏡を使わないとみえない。

樹状突起部にあるトゲが増えて、そのトゲがつくっているシナプスの数が増加したという報告がある。最近神経生物学に興味を移した CRICK は、このトゲの形の変化と位置が樹状突起上のシナプスでの情報処理に重要であるという説をさらに強調した。シナプスの長期変化は機能的にも証明されている。塚原はネコの前足の屈伸筋のそれぞれの神経をつなぎかえ、ネコがそれに馴れる過程に関係する中脳の赤核という部分でシナプス電位を観察した。すると新しいシナプスが形成されたことを示唆する変化が約2週間後におこった⁽²⁰⁾。また伊藤らは運動学習と並行して、小脳にあるプルキンエ細胞のシナプス伝達の効率に長期変化がおこったのを観察した⁽²¹⁾。脳の海馬でも後述する長期増強という現象がみられる⁽²²⁾。

このように、シナプス伝達の効率はさまざまな時間経過で、形態的、機能的に変わりうる。これをシナプスの可塑性という。ニューロン回路説によれば、短期記憶、長期記憶を含めて、記憶の基本的メカニズムの一つはシナプスの可塑性、とくに促進性の変化であるといえよう。この考え方にに基づき、記憶の研究の基礎としても、シナプスの可塑的変化のメカニズムを物質レベルで探るアプローチが最近、注目されるようになった。

短期記憶と促進

短期記憶のメカニズムの一つと考えられる閉回路は、

1938年 LORENTE DE NÓ によって一連のインパルス群を一定時間出し続ける仕組として、シロネズミの脳で記載された⁽²³⁾。回路内のニューロンをひと回りしたと思われるインパルス群がもとのニューロンにもどってくることはネコの視床などで実際におこることが確かめられている。また BURNS は、他の部位との機能的連絡を断った離断脳片を刺激すると、30分以上継続する電気活動がおこることを観察している⁽²⁴⁾。さらに、塚原は小脳でも閉回路でのインパルスの循環がおこることを確かめた⁽²⁴⁾。これらの観察は閉回路での電気信号の循環が、かなりの時間継続しうることを示している。

シナプスの可塑性、ことに短期の促進性は電気生理学者にはよく知られている。一般に、一連の電気刺激をごく短い時間間隔で与えて(頻発刺激)、その間のシナプス伝達効率の変化をみると、初めのいくつかの刺激では効率は上がる(周波数増強)。しかし、刺激が続くと逆に効率は低下し、抑制(シナプス抑圧)がおこる。さらに興味深いことに、頻発刺激を止めたあと、数分の間はシナプスは促進状態になっており、次の刺激に対するシナプス伝達の効率はよくなる。これを頻発刺激(テタヌス)後増強(post-tetanic potentiation)という。

ニューロン回路説にたてば、この頻発刺激後増強は短期記憶にとって非常に重要であろう。閉じたニューロン回路が一度でき、その回路内のシナプスで前のインパルス群による頻発刺激後増強が保持されているうちに、次のインパルス群がもどってくるとする。すると回路内のシナプスは促進性が高まっているために、数段大きな安全率でインパルス群は循環し続けることができる。循環が続けば、閉回路から枝分れしている回路にもインパルス群は伝わり続け、それらのシナプスでも頻発刺激後増強がくりかえされる。

よく似た現象に、異シナプス間促進(heterosynaptic facilitation)が知られている。頻発刺激により、あるシナプスが刺激されると、同じニューロン上の別の軸索のつくるシナプスで促進がおこる。これも一つの頻発刺激が他の刺激によるニューロン回路の成立、保持を助けるという意味で短期記憶にとって重要であろう。

したがって一つ一つの頻発刺激後増強、異シナプス間促進はせいぜい数分しか続かないが、より長い電気活動を継続させるのに役立つのである。

ニューロン回路説によれば、長期記憶は短期記憶が固定化されたもので、回路内の促進されたシナプスでのみ選択的におこる物質変化である。短期記憶のあいだに、回路内のシナプス周辺では、高頻度のインパルスなど電気信号の通過にともない、ある物質変化がおこる。この物質変化は促進現象の原因となり、インパルスの回路で

の循環の継続を助けるとともに、さらにそのあとおこる一連の物質変化の引き金にもなっているはずである。インパルスの循環はやがて止まっても、すでに引き金は引かれているので、あとは生化学反応が連鎖的に進行して、ついには促進性が潜在的に固定化され長期記憶が成立すると考えるのである。

この考えに基づけば、(1)短期記憶に伴ってシナプス周辺では、どのような物質変化がおこっているのであろうか、(2)そのうちの何が長期記憶の引き金になっているのか、という疑問がわく。これらの疑問に答えるには、頻発刺激後増強、異シナプス間促進などに伴う生化学的変化を知ることがよい手がかりとなる。

脳切片による可塑性の研究

促進を観察し、それを物質レベルの変化と関連づけるには、電気生理学的観察と生化学的分析が同時にできる実験材料が必要になるが、なかなかよいものはない。電気生理学では、生きたままの動物の脳に電極を刺して観察するのが普通であるが、生化学的变化を追うには適さない。McILWAIN はモルモットの脳を薄い切片に切ってそれを生理食塩水中に移し、生化学的研究に使う技術を開発した。この試験管の中にとり出された(*in vitro*)脳切片が電気活動という面からも本当に“生きている”ことを証明したのが山本長三郎であった。彼は嗅脳皮質の切片を使うことにより、世界で初めて、脳切片からシナプス後電位を記録することに成功したのである⁽¹²⁾。

これら *in vitro* の脳切片は、脳における促進をはじめとするシナプスの可塑性の研究に次のような利点をもつ。第一に、血管系からの二次的な影響を考慮することなしに、頻発刺激後増強などが、電気生理学的に観察できる。とくに、後で述べる脳の海馬でみられる長期増強は切片にしてもみられ、数時間以上におよぶ長い時間、電気的变化を記録できる。第二に、数秒以下で固定できるので、ダイナミックな生化学的变化も追える。ことに嗅脳皮質切片では、多数の軸索(外側嗅索)を一度に刺激し多くのシナプスで同時に同じような変化がおこせるので、シナプス部分におこった物質変化は他の材料よりも量的に検出しやすいと考えられる。第三に、脳切片が浸っている生理食塩水の組成を変えたり、外から種々の薬物を決められた濃度に添加することが可能である。したがって、それらの影響をシナプス後電位の変化と物質変化の両方で観察することにより、両者の相関を検討できる。

さらに末梢神経系や無脊椎動物の神経組織と比較して、哺乳動物の脳の組織からはシナプトゾームという主に神

経終末部分を集めて実験に用いる技術が発達している。そこで、電気生理学的にも観察が困難なシナプス前部(神経終末)での変化について情報が得られやすい。問題の促進現象、頻発刺激後増強や異シナプス間促進は神経終末部の変化によっておこると考えられているので、この点でも都合がよい。

in vitro の脳切片を用い、電気生理学的な観察と生化学的分析を組み合わせたシナプス可塑性の研究は、最近始まったばかりである。以下嗅脳皮質を用いた筆者らのアデノシンの役割に関する研究⁽²⁵⁾を中心に、海馬を用いた SHASHOUA らの仕事⁽²⁶⁾などを紹介する。

アデノシンによるシナプス伝達の可塑的变化

シナプスの可塑的变化を開始させる最初の物質にはどんなものがあるのだろうか。電気生理実験で、数秒に1回といった低い頻度で一定の強さの刺激を行なうとき、シナプス後電位の大きさ、すなわちシナプス伝達の効率は驚くほど一定で変化しない。シナプス抑圧、頻発刺激後増強、長期増強など、シナプス伝達の効率に変化がみられるのは、刺激と刺激の時間間隔がせばまり、シナプスを高い頻度でインパルスが通ったときである。

高頻度刺激されたシナプス周辺で変化する物質にはさまざまな可能性があるが、まず考えられるものに、刺激によってシナプス間隙に放出される物質群がある。これには、神経終末から放出される神経伝達物質のほかに、神経伝達物質と一緒に放出される ATP などの co-transmitter と呼ばれるものがある。放出された ATP は分解され、アデノシンとなる⁽²⁷⁾。数秒に1回という刺激間隔では、次の刺激がくる前に、再取り込み、拡散、酵素による分解などによって、これらの物質は不活性化され、シナプス間隙には残らない。したがって、このような低頻度の刺激ではシナプス後電位の大きさには変化がない。しかし、刺激頻度を上げていくと、不活性化の機構が間に合わなくなり、これら放出された物質がシナプス間隙に蓄積してくる状態がおこりうる。

たしかに嗅脳皮質切片でも、外側嗅索を50~100回/秒ぐらいの高頻度で刺激すると、伝達物質と考えられているグルタミン酸や、ATPの分解物であるアデノシンが切片から遊離してくる。シナプス間隙に次々に放出されたこれらの物質の再取り込みなどが間に合わなくなり、外へあふれ出したものと考えられる。このような状態で、シナプス後電位を観察すると、高頻度刺激前に比べて小さくなっており、シナプス抑圧がみられる。そして頻発刺激を止めてから一定時間後、数分くらいまでにテスト刺激を与えてみると、シナプス後電位の大きさは高頻度

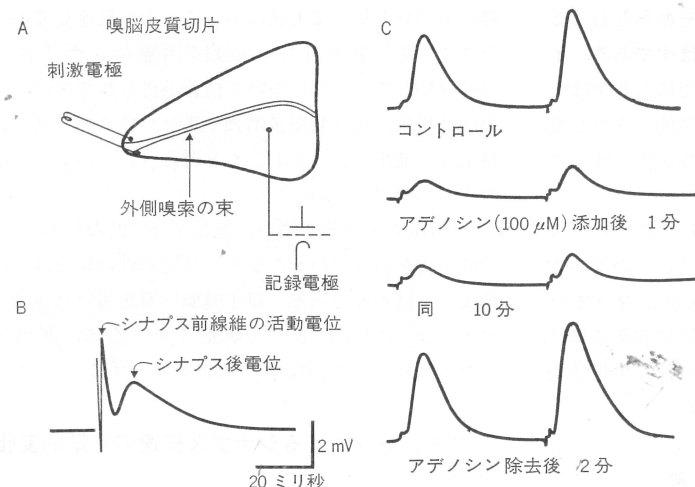


図5 モルモット嗅脳皮質切片のシナプス後電位に対するアデノシン物質による抑制と除去後の増強⁽²⁹⁾。Aのように記録したシナプス後電位をCに示した。アデノシンの添加によってコントロールの約60%抑制される。そのあとアデノシンを完全除去すると逆に約25%の増強(促通)がみられる。

刺激前のものよりも大きくなっている。すなわち嗅脳皮質切片のシナプスでの頻発刺激後増強である。

高頻度刺激をする代わりに、この嗅脳皮質切片が浸っているリンゲル液にATPやアデノシンを加えると、通常の低い頻度の刺激によるシナプス伝達が抑制され、シナプス後電位が小さくなることを筆者らは発見した⁽²⁸⁾(図5)。この作用はテオフィリンなどメチルキサンチン類で拮抗され、中枢神経系で広くみられる*。

ところが、この研究中にアデノシンには抑制作用のほかにもっとおもしろい作用があることに気がついた。それは、アデノシンを加えて抑制作用を観察したあと、リンゲル液中のアデノシンを手早く取り除くと、数分間にわたってシナプス後電位が添加前より大きくなる現象である(図5)⁽²⁹⁾。高頻度刺激のかわりにアデノシンを加え、一定時間後取り除くと、アデノシンは頻発刺激後増強と同じような促通現象をおこすのである。これはアデノシンが脳切片の中で促通をおこすような二次的な物質変化をもたらす、外液にあるアデノシンが洗い去られて直接の抑制作用がなくなったときに、促通が観察できたと考えられる。

アデノシンのこれら二つの作用の生理的意味を考えると、シナプス伝達は非常に巧みに調節されていることに

気がつく。すなわち、高頻度の強い刺激がくると、その強さに応じて放出されるアデノシン*がフィードバック的に伝達物質の放出量を抑制する。シナプス後ニューロンの過度の興奮は抑えられるが、電気信号はきちんと伝わっているの、伝達物質の無駄使いがない。しかもアデノシンは別の二次的な物質変化をおこし、この物質変化はアデノシンがシナプス間隙から消えてしまってからでもしばらく残り、次に続く信号がより確実に伝わるように頻発刺激後増強をおこすらしい。さらに、この物質変化は“このシナプスを高頻度の信号が通った”という情報を担っているの、長期記憶の引き金にもなりうるのである。

促通とサイクリックAMP

それでは、このアデノシンによる促通をおこす二次的物質変化とはどのようなものであろうか。アデノシンによる物質変化で、嗅脳皮質切片で知られているものにサイクリックAMPの増加がある。しかも外液のアデノシンを洗い去って、アデノシンによるシナプス伝達の抑制がみられなくなっても、サイクリックAMPは数分間は増加した状態でゆっくりとともにもどる⁽³¹⁾。そこで“アデノシンが切片中のサイクリックAMPを増加させ、サイクリックAMPが増加している間だけ、促通現象がみられる”という考えが浮かぶ。これを証明するには、まず第一にサイクリックAMPが促通をおこすことを示さなければならない。ある生理現象にサイクリックAMPが関係するかどうかを決めるときに、サイクリ

* アデノシンはシナプス後ニューロンから興奮に伴って放出されることも考えられる。シナプス後ニューロンの興奮がシナプスの可塑的变化をおこす例はHEBB型シナプスとして、記憶のメカニズムの一つとして理論的に知られている。

ックAMPの誘導体が同じ現象をおこすかどうかがよく証拠となる。そこで、ジブチリルサイクリックAMPなどサイクリックAMPの誘導体を外液に添加したところ、嗅脳皮質切片のシナプス後電位は大きくなり、たしかに促通が観察された⁽²⁹⁾。これは細胞内のサイクリックAMP増加が促通作用をもつことを示す。

それでは促通に関係したサイクリックAMPは切片のどこで増加しているのだろうか。サイクリックAMPを介して促通がおこるシナプスは他の神経系ではじつはこれまでにいくつか知られており⁽³²⁾⁽³³⁾、それらの促通は一般に神経終末からの伝達物質の放出量が増加したためおこる。したがって、このような促通に関係したサイクリックAMPは神経終末で増加すると予想されていた。しかし、これまでに促通現象が知られていた神経系では、神経終末部だけを取り出して、生化学的にサイクリックAMP量を測定することができなかった。ところが哺乳動物の脳ではシナプトゾームという神経終末分画を得ることができる。まずモルモットの大脳皮質からつくったシナプトゾーム分画にアデノシン類や、ドパミンを加えると、サイクリックAMPの増加がみられた⁽³⁴⁾。伝達物質やアデノシンによりサイクリックAMPの増加が神経終末部でもおこることが、はじめて証明されたのである。そこで問題となっている外側嗅索の神経終末が多数含まれ、促通と関連したサイクリックAMPの変化が検出しやすいと考えられる嗅脳皮質切片のシナプトゾーム分画で、同じ実験が行なわれた。結果は、たしかにアデノシン類の添加により、サイクリックAMPは51%増加した⁽³⁵⁾。これらの神経終末には抑制作用のものとは別のアデノシン受容体があり、それがサイクリックAMP合成酵素と連動してサイクリックAMPの増加をおこしている(図6)と考えられる。さらに外側嗅索の高頻度刺激により、神経終末部でサイクリックAMPの増加がおこることも示された⁽³⁵⁾。グルタミン酸は神経終末分画でサイクリックAMPを増加させなかったの、この頻発刺激によるサイクリックAMPの増加はアデノシンによる可能性が高い。

以上の結果は“外側嗅索のつくるシナプスでみられる頻発刺激後増強は、高頻度刺激でシナプス間隙にたまったアデノシンによる外側嗅索神経終末でのサイクリックAMPの増加と、その結果としての伝達物質の放出量増加に基づく”(図6)という考えを支持している。この考えを厳密に確かめるには、さらにいくつかの実験が必要であるが、現在使える手段では困難なことが多く、将来の問題として残されている*。

* たとえば、問題のアデノシン受容体の特異的阻害剤のような毒物・薬物の発見が、神経生物学の発展や神経疾患の治

一方、異シナプス間促通も同じようにサイクリックAMPの増加で説明できる。ことに哺乳動物の脳のニューロンでは、樹上突起上などに隣接したシナプスが非常に多い。図6のように、アデノシンなどの神経調節因子** (一次メッセンジャー)は拡散により隣接した軸索Bの神経終末にもサイクリックAMPを増加させうる。そうすれば軸索Aを条件刺激として高頻度刺激をしたあと、軸索Bにテスト刺激を与えれば、頻発刺激をうけていないBのシナプスでも促通がおこる。異シナプス間促通は条件づけ学習のシナプス・レベルでのモデルである。

このように考えると、促通現象には二次メッセンジャーとしてのサイクリックAMPが重要で、一次メッセンジャーは刺激で放出されサイクリックAMPを増加させる物質ならば何でもよい。すでに、アメフラシの腹部神経節ではセロトニンが⁽³²⁾、カエルの交感神経節ではアドレナリンが⁽³³⁾、サイクリックAMPを介して促通をおこす神経調節因子であることが知られている。

サイクリックAMPはシナプス後ニューロンで増加して、シナプス後膜の興奮性を変えて促通をおこしてもよい。LIBETらはウサギの交感神経節のニューロンのアセチルコリンに対する応答が、ドパミンによって3時間以上にわたって増強されるのを観察した。これもドパミンによるサイクリックAMPの増加が原因である⁽³⁶⁾ことが判明した。くわしいメカニズムは不明であるが増強は3時間以上も続くことから、サイクリックAMPが促通の長時間の保持に向かう物質変化(長期記憶)の引き金にもなりうることをこの実験は示している***。

サイクリックAMPが引きおこす記憶の物質過程

サイクリックAMPの増加を促通の原因や長期記憶への引き金とする考えは、生化学者にとって“ありそうな

療法の開発に望まれている。この発想で新しい神経毒の発見を目的とした海外学術調査が開始され、筆者はそれに参加して、ニューギニアの山中で、調査のあい間にこの原稿にとりくんでいる。

** アデノシンのように伝達物質の放出や働きを変化させる物質を神経調節因子(neuromodulator)という。アセチルコリン、アドレナリン、セロトニン、ドパミンなど多くの神経伝達物質やベプチドなどは、それ自身のまたは他のシナプスで調節因子として働く場合がある。

*** この系では、サイクリックGMPがサイクリックAMPの働きを打ち消すことが知られている。サイクリックGMPはいわばサイクリックAMPによっておこされる記憶を消去させるとみなされている。サイクリックAMPの代謝異常が行動の変化をおこすことを示す遺伝学的証拠もある。ショウジョウバエの記憶・行動異常ミュータントで、サイクリックAMPを分解する酵素の欠損が原因と思われるものがある。

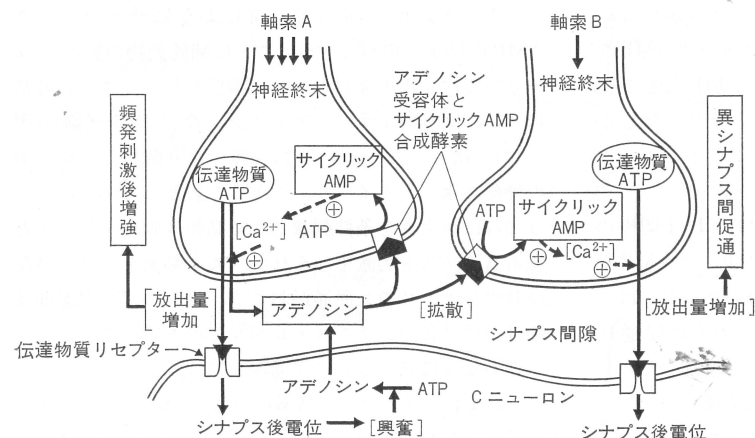


図 6 頻発刺激後のアデノシンのシナプス間隙での蓄積による頻発刺激後増強と異シナプス間促進の分子レベルのモデル。ATP が伝達物質とともに放出され、分解されてアデノシンになる。頻発刺激によってシナプス間隙に蓄積したアデノシンは刺激された神経終末Aや神経終末BでサイクリックAMPを増加させる。増加したサイクリックAMPは細胞内 Ca^{2+} を介して伝達物質の放出量を増加させる。文献⁽²⁵⁾を改変。

条件刺激 (軸索 A)	無条件 (テスト)刺激	テスト刺激でおこされた シナプス後電位 (Cニューロン)	シナプス伝達の 効率変化
なし	軸索 A または B ↓		変わらない
頻発刺激 ↓↓↓↓↓	軸索 A ↓ 軸索 B ↓		頻発刺激後増強 異シナプス間促進

ことだ”と思うパラダイムである。SUTHERLAND にはじまった研究から、サイクリックAMPがさまざまなホルモンの生理作用の仲介役であることがすでにわかっているからである。ホルモン系ではサイクリックAMPはタンパク質のリン酸化を引き起こして、作用を発現する。脳の神経終末部分にはタンパク質リン酸化酵素の活性が高く、またその基質であるリン酸化されるタンパク質もみついている。したがって、ホルモン系でよく知られている、サイクリックAMP→タンパク質のリン酸化という図式が促進のメカニズムとしても類推される。

最近 KANDEL ら⁽²⁷⁾は、エラの引き込み動作の学習に関係して異シナプス間促進がみられるアメフラシのニューロンで実験を行なった。この系ではすでにサイクリックAMPが促進作用をもつことが知られている。ニューロンにタンパク質リン酸化酵素を注入し、神経終末に送り込むと、条件刺激を行ななくても促進が観察された。神経終末でタンパク質のリン酸化さえおこれば、あとの物質過程はそのまま進行して促進がおこるというわけである。逆にリン酸化を特異的に抑えるといわれる薬物を注入すると促進はおこらなかった。興味あることに、アメフラシはかなり長い時間かかってサイクリックAMPが増加したあとで、リン酸化阻害剤が無効になった。サイクリックAMPによる引き金がひかれるときにも、促進に必要なリン酸化の度合に一定の閾値があり、閾値に達しない刺激では促進がおこらないことをうかがわせる。

頻発刺激に伴って、シナプス周辺でおきる物質変化は、サイクリックAMPの増加に限らない。刺激に伴って神経終末に流入したカルシウムは低頻度の刺激では伝達物質の遊離を引き起こしたあと、すばやく処理されて元の状態にもどっている。しかし頻発刺激により単位時間あたりの流入量が増え、ある閾値を越えれば、カルシウムは神経終末中でさまざまな生理作用をもつ可能性がある。カルシウムで活性化されるタンパク質のリン酸化も脳神経系で発見されている。膜のリン脂質の関与も考えられる。サイクリックAMP、カルシウム、リン脂質、それにサイクリックGMPなどは細胞膜の周辺でお互いに制御しあいながら、イオン透過性に関与した膜タンパク質のリン酸化などを介してシナプス伝達を調節していると思われ、今後の研究が期待される。

サイクリックAMPがタンパク質のリン酸化をおこす過程は長期記憶を引き起こすメカニズムとしても考えられている。ネズミの逃避学習に伴って、神経終末分画のタンパク質のリン酸化がおこったという報告がある。一度サイクリックAMPが増加すれば、リン酸化は異なった生理機能をもつさまざまなタンパク質でおこるので、異なった生理機能変化への物質過程が同時に進行する。あるタンパク質のリン酸化は新しいメッセンジャーRNAの合成を促し、さらにタンパク質の合成を促進させるのであろう。前に述べたように、長期記憶にはタンパク質の合成が必要である。また、内容に問題があるに

せよ、さまざまな動物を使った学習実験で、学習の成立に伴いメッセンジャーRNA合成、タンパク合成に変化がおこったという報告は多い。

どのようなタンパク質が合成され、どのように記憶の成立に関与しているのかはほとんどわかっていない。学習に伴って、特にシナプス部で糖タンパク質に変化がおこったという報告がある。糖タンパク質はシナプス膜の表面に多く存在し、シナプスの機能に重要であろうと考えられてはいるが、具体的な機能はわかっていないものが多い。したがって、記憶に必要とされるタンパク質はシナプス前部では伝達物質の合成、遊離を増加させるもの、シナプス後部では、受容体の数、感度を増すもの、イオン透過性を変えるもの、それにシナプス形成のためのタンパク質であろうと想像される(図7)。

特定のタンパク質合成の増加がサイクリックAMPを介して刺激後長時間たつてからおこる例は、副腎のクロム親和性の細胞(ニューロンの親類という意味でパラ・ニューロンと呼ばれる)で知られている。強いストレスを動物に与えると、この細胞はカテコールアミンを分泌し、それを“記憶”する。そして長時間経ってから、カテコールアミン合成を行なうチロシン水酸化酵素の合成量を増やし、足りなくなったカテコールアミンを補うのである。この系では、ストレス刺激→アデノシンなどの放出→サイクリックAMP増加→タンパク質リン酸化→RNA合成→酵素タンパク質合成増加という図式にあらう実験データがそろっている。培養した細胞ではアデノシンの添加から酵素量の増大まで約2日間かかる⁽²⁸⁾。シナプスの促進性を長期に保つタンパク質もこのような過程を経て合成されると類推される。

長期増強とタンパク質

脳の海馬でみられる長期増強は、記憶の生化学のよい研究材料である。頻発刺激したあと、頻発刺激後増強にやや遅れておこってくるこの促進現象は、生体脳では数週間、*in vitro*の海馬切片でも十数時間観察できる。促進を長期に保つ物質過程が顕著に進行し、それがシナプス後電位の長期増強として捕えられたとみなされる。昨年、THOMPSONの研究室でウサギを条件付けたあと海馬を観察すると、長期増強がおこっていたといわれ、人工電気刺激だけでなく、ウサギが学習訓練のときうける通常の生理的的刺激でもおこりうることが示唆される。

この長期増強をおこしている物質変化は何であろうか。生化学的分析は始まったばかりなので簡単にふれる。最も興味あるのは、最近アメリカのSHASHOUAらが発見した、高頻度刺激によって、新たに合成されたあるタンパ

ク質が海馬切片の細胞間隙に2時間後に放出されるという現象である⁽²⁹⁾。彼らはすでにキングヨやハツカネズミに学習訓練を行なったときに、エペンディミン(ependymin)と名付けた糖タンパク質がやはり脳の細胞外液に放出されることをみていた。さらにエペンディミンの抗体を学習訓練後24時間たつてから動物に与えると長期記憶は妨げられた。エペンディミンは記憶の保持に必要なことが示唆される。海馬のタンパク質は長期増強がおこったはるかあとに放出がおこった。促進性を保持する機能をもつこのタンパク質がどんどん合成され、細胞表面(おそらくシナプス部)で働き、使用済みのタンパク質が細胞外へ放出され、検出されたと解釈されている。この海馬でのタンパク質はエペンディミンとは異なるらしく、構造、酵素活性などはまだわかっていない。

海馬の長期増強には、複数の機構が関与していることが電気生理学的実験から知られている。増強に伴ってシナプス部をつくる樹状突起のトゲの数が増加した、シナプス後膜の受容体の数が増加したという報告がある。電気生理学的に長期変化がおこっている部位、機構を明らかにしながら、物質レベルの解析をすすめるべきであろう。

将来の展望

図7に、これまで述べてきたパラダイムに基づく記憶にいたる物質過程をまとめた。個々のステップについては今後の研究で大きく改訂が加えられよう。しかしここで重要と思われることは、第一に、記憶過程はいくつかのステップが閾値をもつ連鎖反応であることである。すなわち、最初の引き金が引かれて、それに続くステップが反応可能な状態ならば、全体は“将棋だおし”のように長期記憶の成立まで進む。しかし、途中のステップの状態(将棋のコマの並べ方)が悪かったり、最初の刺激(倒す力)が弱かったりすると、反応は途中で止まってしまふ。したがって、すべての外界からの刺激が長期記憶として残るわけでない。強い刺激がくれば、電気活動が長時間継続し、短期記憶がよくおこり、長期記憶もより早く、より確かに成立するのであろう。私たちの経験でも、印象深いことはたった一度の経験でも覚えていて、何度経験しても覚えにくいことがある。第二に、記憶の物質過程は一過性で、そのままならば、忘却の方向に向かいやすいことである。長期記憶が一度成立しても、促進性を長期保持するタンパク質も代謝され、減少したり活性がなくなったりする*。したがって、長期記憶がどれ

* 他の体細胞は新陳代謝による新生をくりかえしているが、その形態や機能は遺伝的に規定されており本質的に変わらない。ところが、ニューロンは新生せず一生同じ細胞が生

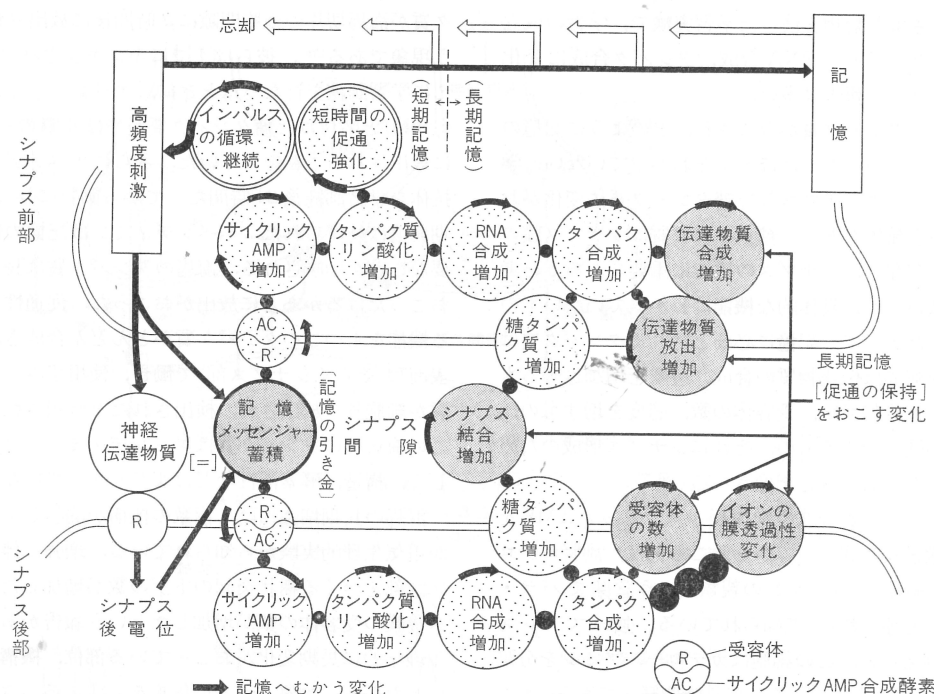


図7 シナプスでの記憶連鎖反応のモデル。高頻度刺激によって神経調節因子が「記憶メッセンジャー」としてシナプス間隙に放出されるのが記憶の物質過程のはじまりである。それによってシナプス前部、シナプス後部で増加したサイクリックAMPが長期記憶に向かう変化をひきおこす。

だけ長く保たれるかは、追加刺激の有無など他の条件によっても大きく異なる。私たちが経験する記憶もさまざま、あることは数時間で忘れてしまうが、一生の間覚えていたこともある。動物を使った学習実験でも、動物差、個体差、条件付けの方法などで、同じような実験でも結果に大きな差がみられることが多い。このような記憶現象の多様性の背景には、さきに述べたような複雑でダイナミックなニューロン回路網と回路中の多数のシナプスの可塑的变化を支える微妙な物質過程があるのであろう。このダイナミックな複雑さ、微妙さが記憶の研究を困難にしている一因である。

以上のように記憶の研究は、まだこれからの分野で、数少ない実験事実の間を仮説、類推、想像で埋めないと全体を見渡せない現状である。また、話に一貫性がつけられ、実験事実もある程度そろった仮説が他にないことから、ここではニューロン回路説とKANDELらがアメフラシの系で一貫して主張している⁽³²⁾サイクリックAMPのパラダイムに基づいた新しいアプローチを脳での研究を中心に紹介した。今後も、このパラダイムの可否をめぐって、図1に示したような神経生物学のさまざまな手

き続けるのが特徴で、それに伴ってこのような機能の可塑性を手に入れたともいえる。

法を組み合わせた研究が盛んになってくると思われる。シナプスの可塑性の生化学でいえば、「シナプス結合はどのように形成され、機能を変化させるのか」、「伝達物質はどのように放出され、放出量が調節されているのか」といった基礎的研究が不可欠であろう。(完)

文 献

- (17) D. O. HEBB: in 'The Organization of Behavior', Wiley (1949)
- (18) J. C. エックルズ: 脳—その構造と働き, 大村裕・小野武年訳, 共立全書 (1979)
- (19) A. ローゼンブリュート: 脳と心, 黒田洋一郎訳, みすず書房 (1976)
- (20) 塚原仲晃: 神経科学講座, 4, 51, 理工学社 (1980)
- (21) 伊藤正男: 脳の設計図, 中央公論社 (1980)
- (22) T. V. P. BLISS & T. LÖMO: J. Physiol. London, 232, 331 (1973)
- (23) R. LORENTE DE NO: J. Neurophysiol., 1, 207 (1938)
- (24) B. D. BURNS: J. Physiol. London, 125, 427 (1954); N. TSUKAHARA: Brain Res., 40, 67 (1972)
- (25) 黒田洋一郎: 蛋白質・核酸・酵素, 26, 28 (1981)
- (26) C. DUFFY et al.: Science, 212, 1148 (1981)
- (27) Y. KURODA & H. McILWAIN: J. Neurochem., 22, 691 (1974)
- (28) Y. OKADA & Y. KURODA: Proc. Japan Acad., 51, 491 (1975)
- (29) Y. KURODA: J. Physiol. Paris, 74, 463 (1978)
- (30) 熊倉鴻之助ほか: 神経化学, 20, 428 (1981)
- (31) Y. KURODA et al.: Brain Res., 109, 196 (1976)
- (32) R. KANDEL: 科学, 51, 10, 109 (1981)
- (33) T. KUBA et al.: Nature, 291, 654 (1981)
- (34) K. KOBAYASHI et al.: J. Neurochem., 36, 86 (1981)
- (35) 黒田洋一郎・小林和夫: 神経科学, 18, 432 (1979)
- (36) B. LIBET et al.: Nature, 258, 155 (1975)
- (37) E. R. KANDEL & J. H. SCHWARTZ: Science, in press (1982)

■かえで通信■

おいぼれ犬と新しい芸

藤 永 茂

老犬に新しい芸を教えるのは無理——といった意味の諺がある。九大教養部を辞してカナダに渡ったのは1968年、42歳の時であったから、私は、いわば、一匹の老犬として海外に移り住んだことになる。まだ、おいぼれ犬と呼ぶには早すぎたかもしれないが、カナダという、日本とは異質の環境に、改めて順応するという点では、すでに老犬であったというのは、私自身の、この13年間の実感なのである。人生失敗の告白ととられても仕方がないかもしれない。

アルバータ大学から、突然の招聘状を受け取ったのは、私の妻が乳癌の手術を受けることになっていた日の午前中だった。招聘は、全く予想していなかったことであつたし、その日の午後の手術のことも胸に重く、考えもまとまらぬままに、その航空便の封筒をそのまま上衣の内ポケットについで、私は福岡浜ノ町病院へ向かった。

手術室のドアは、採光の悪い廊下の行き当りの所にあった。そのドアの傍の椅子にすわって、私は手術の終わるのを待っていたが、予定の時間をはるかに過ぎて手術は終了しなかった。疑心が暗い傾斜をすべり始めたとしても不思議ではあるまい。「再発するにしても、まだ時間がある。その前に、あのカナダ・ロッキーの白く輝く峰々を見せてやりたい」。この思いが、アルバータ大学からの招聘に応じる決意をかためる大きなきっかけとなった。

アルバータ大学の化学教室の年中行事にブーマー講演というのがある。毎年一人、外部から講演者が招かれて4日ほどの連続講義をする。1964年度の講演者としてアルバータ大学を訪れた私は、その帰途、はじめてカナダ・ロッキーの山々を見た。エドモントンでポンティアックの大型車をレンタして、車影まばらなジャスパー・パンフ・ハイウェイを時速110キロで南下する私の眼前に、次々に繰りひろげられた豪壮な景観は、私にとって、天の啓示であつた。初夏の陽光にさざめくアスペン(ポプラ)の梢葉のその上に、白く輝く峰々

が重なるようにつらなつて空の青さをくっきりと切りとっていた。氷河も一つまた一つと望見され、コロンビア・アイスフィールドでは自らの足で氷河の固い氷をたしかめ、クレバスの神秘的な深い深みをのぞいてみた。私がロッキーでみたものは、観光の対象として人間の方を向かされた自然ではなかった。人間たちのちいさなドラマなどには見向きもしない自然が、そこにはあつた。自分が、その大自然のごく小さな一部分にすぎないことを、私は、深呼吸をさそうような爽快感の中で確認したものであつた。もし、癌の再発による死の可能性があるとすれば、この山々を見せておきたいと希ったのは、大自然のなかの自分の微小さ(卑小さではない)、自分がその大自然の摂理の一部分であることの、ささやかな確認感を、ともにわちちたいたいと思ったからであつた。カナダに渡ってから13年間に、20回近くもロッキーに出かけたであろうか。この夏も、ふたりで、年に手頃なハイキングを楽しむつもりである。

満州で生まれ、6歳まで長春で過ごしたことも、海外移住に対する私の内心の抵抗を弱めたかもしれない。それに、私の心の奥には、国家というものがある。それが、近代国家という醜悪なものに対する反発と嫌悪の情であつた。勤め先の九大教養部に不満はなかったし、外国というものに特別なあこがれを抱いていたわけでもなかった。何と云っても、私の海外移住の動機が抽象的なものであつたことは否めない。それが、カナダでの生活でつまづくことになる素因であつたともいえるよう。

初めのつまづくまでに余り時間はかからなかった。九大教養部の物理の教官の間で、担当する講義とその時間の分担をきめる際に、私は、進んで自分の要求を押し出さず、相談の成り行きにまかせ、その結果として私にあてがわれる負担は必ずそのまま引き受けることにしていた。土俵上で相