

登上線維ーブルキンエ細胞 シナプスの生後発達

key word 小脳、ブルキンエ細胞、登上線維、平行線維、神経回路

橋本 浩一

金沢大学大学院医学系研究科 脳医科学専攻シナプス発達・機能学研究分野助手

狩野 方伸

金沢大学大学院医学系研究科 脳医科学専攻シナプス発達・機能学研究分野教授

はじめに

神経細胞どうしは、シナプスを介して結合し、複雑な神経回路網を形成している。これが適切に機能するためには、発達期に神経細胞が“適切な相手”と、“適切な強さ”のシナプス結合を形成することが必要である。これまでのさまざまな研究から、この過程はいくつかの過程を経て段階的に達成されることが明らかになっている。まず神経細胞は、標的細胞にシナプスを形成する際に、成熟した神経回路網にはみられないような過剰なシナプス結合を、将来の標的細胞のみならずそれ以外の細胞に対しても形成する。発達にともない、これらのシナプス結合のうち機能的に必要な神経結合は強化され、不必要な結合は弱化・除去され、次第に成熟した神経回路網が形成される。複数の実験系において、この過程には、神経細胞の電気的活動が重要であることが示されている。すなわち、ある程度大雑把に形成された神経回路から、神経活動を介した調整により、実際の機能に即した回路網が形成されると考えられている。

しかし、その分子機構に関しては不明な点が多く残されている。

末梢の神経筋シナプスに関しては知見が集積しているものの、中枢神経系においては、その神経回路網の複雑さのためほとんど解明されていない。

私たちはこの問題に関して、中枢神経系の小脳登上線維 - プルキンエ細胞シナプスをモデルとして研究している。成熟時の小脳プルキンエ細胞は、平行線維と登上線維という2種類の性質の異なる興奮性入力をうけている。平行線維はプルキンエ細胞の遠位樹状突起のスパインにシナプスを形成する。個々の入力は弱い、1個のプルキンエ細胞あたり10～20万本もの平行線維が結合する。これに対し、登上線維はプルキンエ細胞の近位樹状突起に強力なシナプスを形成するが、成熟動物では1個のプルキンエ細胞は1本の登上線維によって支配される(mono innervation)。しかし、生後直後の幼若動物では1個のプルキンエ細胞が複数の登上線維により支配されている(multiple innervation)。発達につれて過剰な登上線維が除去され、マウスでは生後約3週前後で成熟型の1本支配に移行する(図1)^{1～5}。

この実験系では、単一のプルキンエ細胞に結合する登上線維を1本1本刺激しわけることができるため、神経筋シナプスと同様、発達にともなう変化を詳細に調べることが可能である。これまでの研究から、この過程は、

将来残存する登上線維の選別過程、

それ以外の過剰登上線維の除去過程の、

少なくとも2つの過程により構成されていることが明らかになってきている。本章では、それぞれの過程および関与する機能に関して、最近の知見を踏まえながら詳述する。

