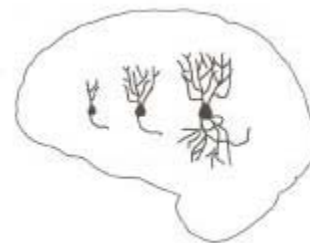


# 可塑性



生涯を通して、脳は、絶えず変化し続けている。この変化する能力は 内部の構成成分が絶えず再形成される粘土モデルからの類推によって 可塑性と呼ばれている。脳全体としてのみならず、個々のニューロンも、異なる理由 私たちが若い時の発育の間に、脳の傷害に対応して、そして、学習の間に修正される。可塑性には種々の機構が存在し、その最も重要なものがシナプス可塑性 ニューロンが、他のニューロンと通信する能力を改変する方法の科学 である。

## 私たちの将来の形成

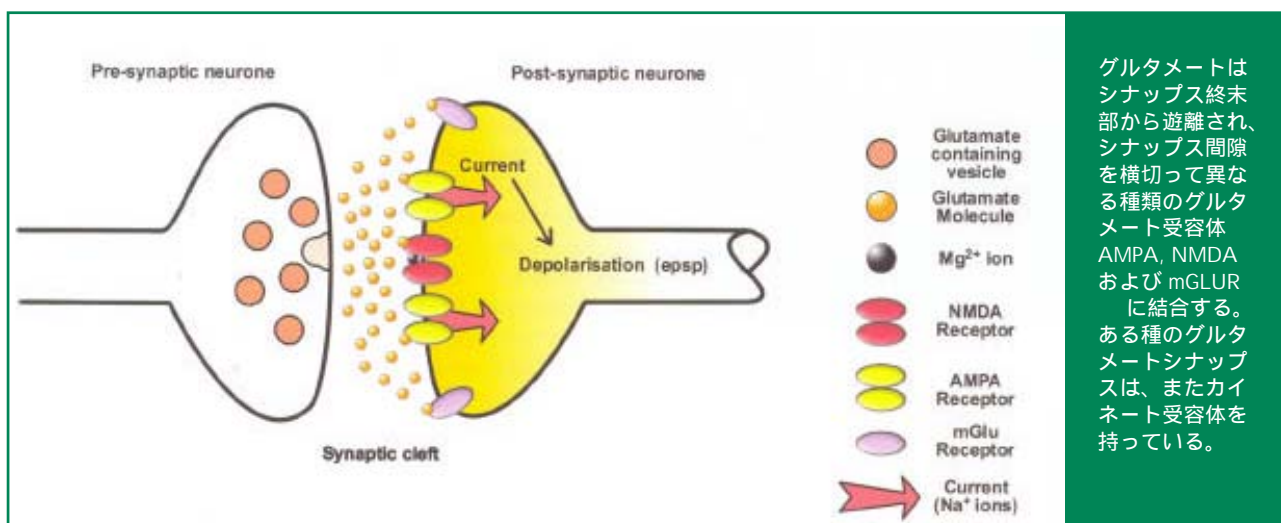
前章で分かったように、幼児期におけるニューロン間の通信は、細かい調子合わせが必要である。私たちが周囲と相互作用する時、これらのシナプス連結は 新しいものが作られたり、有用な連結は強化されたり、そして、稀に使用されるだけの連結は弱体化されるか、あるいは永久に失われる などの変化を開始する。活動的なシナプスや活発に変化しつつあるシナプスは保持され、一方、残りは取り除かれる。これは、私たちが脳の将来を形成するための、ある種の使わなければ失う原則である。

シナプス伝達とは、次いで受容体と呼ばれる特異的な蛋白分子を活性化するような、化学伝達物質の遊離を意味するシナプス。神経伝達物質の遊離に対する正常な電気的反応は、シナプス強度の 尺度である。これは変化することが可能であり、その変化は2・3秒間持続する。神経科学者は、短時間のニューロン活動によって生み出されるシナプス強度の長く持続する変化、特にそれらの強度を増強する長期増強 (LTP) と減弱する長期抑制 (LTD) の二つの変化に、特に興味を抱いている。

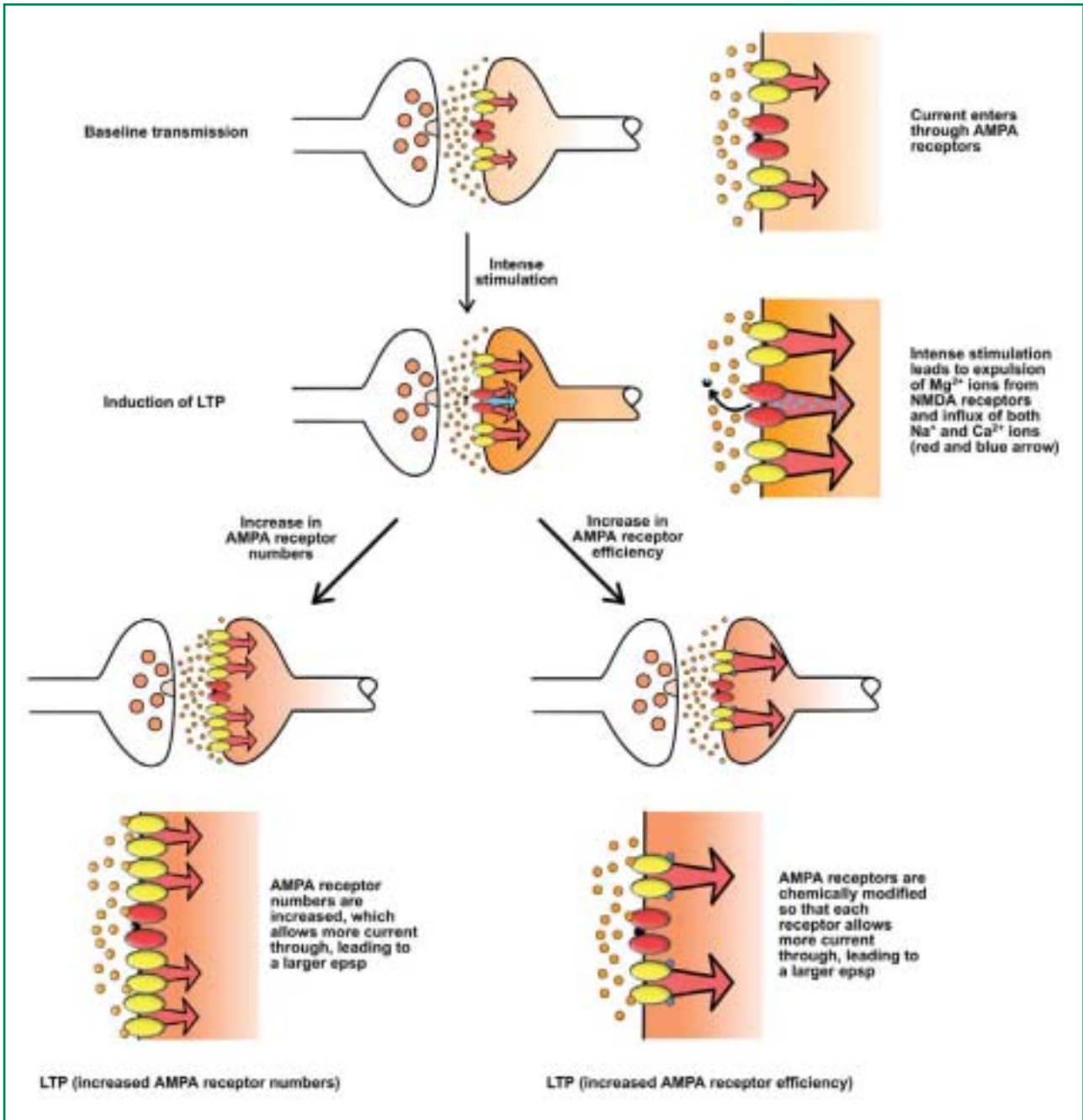
## 全ての働き方の風味

グルタミン酸は、蛋白質を作り上げるために私たちの全身で使用されている一般的なアミノ酸である。あなたは、それをグルタミン酸ナトリウムと呼ばれる風味増強剤として頭に浮かべるであろう。それは、私たちの脳の最も可塑性のシナプス LTP や LTD を現わす において働いている神経伝達物質である。主にシナプスの受信側に存在するグルタミン酸受容体には、四つの異種がある：AMPAやNMDAおよびカイネートと名付けられたイオン透過性受容体がある。四番目の型は、代謝刺激性で mGluRと呼ばれる。全ての型のグルタミン酸受容体は、同じ神経伝達物質に応答するが、それらは非常に異なった機能を果たしている。イオン透過性のグルタミン酸受容体は、それらのイオンチャンネルを使用して興奮性後シナプス電位 (epsp) を発生させる、一方、代謝刺激性の受容体は、私たちが以前に記述した神経変調作用 (8ページ) の様に、この反応の大きさや性質を変化させる。全ての型がシナプス可塑性にとって重要であるが、しかしながら、私たちが、最も多いことや、しばしば、記憶分子と考えられていることを知っているのがAMPA および NMDA 受容体である。この知識の多くは、これらの受容体に作用して活性を修飾する新しい薬物を開発した先駆的な仕事に起因している (29ページ、箱、参照)。

AMPA 受容体は、その活動を始めるのが最も速い。一旦グルタミン酸が受容体に結合すると、それらは、一過性の興奮性後シナプス電位 (epsp については、第3章に記載) を発生させるために、急速にイオンチャンネルを開く。グルタミン酸だけが、一秒以内にAMPA 受容体に結合できて、そして、一旦離れてシナプスから除去されると、イオンチャンネルは閉じられ、電位は静止状態に復帰する。これが、ニューロンが、脳内で素早く互いに情報を送り合う時に起こっていることである。



グルタミン酸はシナプス終末部から遊離され、シナプス間隙を横切って異なる種類のグルタミン酸受容体 AMPA, NMDA および mGluR に結合する。ある種のグルタミン酸シナプスは、またカイネート受容体を持っている。



NMDA 受容体 (赤色) は、学習の分子機構である。伝達物質は、基準線の活性および LTP 誘導の間の両方で遊離される (上、左)。Mg<sup>2+</sup> (小さい黒丸、上、右) が Ca<sup>2+</sup> チャンネルを封鎖する部位は細胞膜の内部であり、それは強度の脱分極で除去される (次の図、下)。これは、ニューロンが、他のニューロンとの結合性を変えることを必要とする時に起こる。LTP は、より多くの AMPA 受容体 (黄色の受容体、最下部、左)、あるいは、さらに効率の良い AMPA 受容体 (最下部、右) の、その何れかとして発現する。

### NMDA受容体：可塑性を引き起こす分子機構。

グルタミン酸はまた、シナプス後ニューロンにおいて NMDA 受容体と結合する。これらは、シナプス可塑性を惹起する最も重要な分子機構である。もしシナプスがゆっくりと活性化されたなら、NMDA 受容体は、殆んど、あるいは、全く役割を果たさない。これは、NMDA 受容体とそのイオンチャンネルを開いたなら、これらのチャンネルは、シナプスに存在する他のイオン マグネシウム (Mg<sup>2+</sup>) によって、可及的速やかに塞がれる。しかし、シナプスが、ニューロンへの一組の入力に対する非常に素早い数個のパルスによって活性化される時、NMDA 受容体は、この興奮を即座に感知する。この大きなシナプス活動が、シナプス後ニューロンに大きな脱分極を起こし、これが、電気的な反発作用によって Mg<sup>2+</sup> を NMDA イオンチャンネルから追い払う。そして、NMDA 受容体は、即座にシナプス通信に参加

する。それらは、これを二つの方法で行う：その第一は、丁度AMPA受容体の様に、それらは、脱分極に加えるNa<sup>+</sup>およびK<sup>+</sup>を伝導する；第二番目は、それらは、カルシウム(Ca<sup>2+</sup>)のニューロンへの流入を可能にする。言い換えれば、NMDA受容体は、強いニューロン活動を検知し、そして、Ca<sup>2+</sup>の大波としての形で、信号をニューロンに送る。このCa<sup>2+</sup>の大波は短時間であって、グルタミン酸がNMDA受容体に結合する間、およそ1秒以上持続することはない。しかしながら、Ca<sup>2+</sup>は、NMDA受容体が活性化された時、ニューロンに信号を送る極めて重要な分子である。



シナプスに発生する微小電位の観察に用いられる装置。

一旦ニューロン内に流入すれば、Ca<sup>2+</sup>は、NMDA受容体が活性化されているシナプスに極端に近いところに局在する蛋白質に結合する。これらの蛋白質の多くは、分子機構を構成しているNMDA受容体と物理的に連結している。幾つかのものは、Ca<sup>2+</sup>によって活性化され、そして、この活性化が、シナプス内あるいは近傍の他の蛋白質の化学的修飾を導くような酵素である。これらの化学的修飾は、記憶形成の第一段階である。

## AMPA受容体：記憶蓄積の分子機構。

もしNMDA受容体の活性化が、ニューロンの結合性における可塑的な変化を惹起するならば、何が強度の変化を表現しているのだろうか？それは、おそらく、さらに多くの化学伝達物質の遊離であろう。これは起こり得ることであり、私たちは、この一組の機構が後シナプス側にあるNMDA受容体を含んでいることを、相当に確信している。これを実施するための種々の方法がある。その一つは、活性化による多くの電流のニューロンへの通過のように、さらに効率よくAMPA受容体を働かせることである。第二の方法は、さらに多くのAMPA受容体をシナプスに挿入することであろう。何れの場合も、これは、大きなepsp LTPの現象を導き出す。反対の変化、AMPA受容体の効率あるいは数の低下は、その結果としてLTDを起こす。LTPあるいはLTDを誘導するこの機構の美しさは、その手際の良さと、その上、比較的簡素である。それは全て単一の樹上突起棘で起こり、その結果として、高度に限局された様式でシナプス強度を変化させることである。それは、記憶が実際に作られるであろう材料である。これは、私たちが次の章で、再び取り上げる問題である。

## 脳を訓練する

AMPA受容体が機能するときの変化は、話の全てではない。記憶がもっと永久的になる時には、脳に構造的な改造が起こる。LTPの誘導に続いて挿入された多くのAMPA受容体を有するシナプスが、それらの形を変え、より大きく成長する、あるいは、樹状突起から新しいシナプスが芽生え、その結果として、一つのシナプスの仕事を、今や二つのシナプスで行うことが出来るようになる。反対に、LTDの誘導に次いでAMPA受容体を失ったシナプスは、衰えて死滅するのであろう。私たちの脳の身体的な物質は、脳の活性に応じて改変される。脳は、訓練、勿論、精神的訓練！

が好きである。まさに、私たちが肉体的訓練に励む時に筋肉が強く成長する様に、私たちのシナプス連結は、それを大いに使用する時、もっと数多く、さらに良く組織化された状態になる。

## 記憶を支配する心

どれほど上手に学習できるかは、私たちの情動の状態によって影響され、私たちは、特に幸せな、悲しい、あるいは痛ましい体験に関連した出来事は、よく記憶している傾向がある。私たちは、また、注意を払った時には、さらに良く学習する！これらの心の状態は、アセチルコリン（注意力が昂揚している時）、ドーパミン、ノルアドレナリン、そして、コルチゾールのようなステロイドホルモン（新奇さ、ストレスや不安の時）などの神経変調因子の遊離と関連している。変調因子は、ニューロンに対して多様な作用を有し、その幾つかは、NMDA受容体の機能性の変化を介して作用する。他の作用は、特異的に学習に関連している特別な遺伝子の活性化を含んでいる。それらが作る蛋白質は、LTPの安定化を助け、さらに長く持続させる。

## 内なる医師

シナプス可塑性は、私たちの脳において、もう一つの重要な機能を演じている。脳が、その傷害から回復するのを助けることが出来る。例えば、脳の発作あるいは重篤な頭の傷害の時に起こるように、もし特定の運動を制御しているニューロンが破壊されたとすると、全てが必ずしも失われる訳ではない。ほとんどの状況において、ニューロン自身が、成長して元に戻ることはない。その代わりに、他のニューロンが適応し、そして、時には失われたものと同様の機能的役割を果たし、もう一つの同じ様なネットワークを形成する。それは再学習の過程であり、脳の回復能力に注目させるものである。

ジェフリー・ワトキンス  
特異的グルタミン酸受容体に作用する  
AP5 (下) のような薬物の開発により、  
脳における興奮性伝達の研究を変容さ  
せた薬化学者。

