

大脳皮質視覚野の機能発達と抑制性シナプスの可塑性

小松 由紀夫

名古屋大学 環境医学研究所 視覚神経科学

〒464-0814 名古屋市千種区不老町1-1

1. 一次視覚野の機能と発達

哺乳類の視覚機能の発達は視覚体験に強く依存している。先天性の両眼の白内障患者が成人になってから手術により視覚入力を回復した場合、網膜レベルでは何ら障害が無いにも関わらず、形態視が出来ないことは古くから知られている。これは生後長期的にわたって視覚体験を受けなかった場合であるが、発達期にはごく短期間異常な視覚体験を受けただけで視覚能力に著しい影響が現れる。例えば、片方の目に短期間眼帯をかけるだけでその目が弱視になる。これらの所見から、視覚能力の発達には、生後の視覚体験を通したある種の学習が必要と考えられる。その基礎となる神経機構がネコ等を用いて調べられた結果、視覚情報の大脳への入口である一次視覚野が視覚体験に依存して発達することが明らかにされている。

成熟した動物の一次視覚野の重要な働きは物体の輪郭を検出することである。視覚入力を大脳に伝える網膜神経節細胞や外側膝状体(LGN)細胞が同心円状の受容野を持ち、丸いスポット光に良く反応するのに対して、視覚野細胞は細長いスリット刺激に良く反応する。個々の視覚野細胞はそれぞれ特定の傾きのスリットに対して最大の反応を示す。図1に示す細胞では、最適の傾きは垂直ですが、それより少しずれただけでほとんど反応がなくなり、スリットの傾き、すなわち方位に対して非常に選択的に反応する。この方位に対する選択的反応性により、視覚野細胞は物体

の輪郭の一部分を検出すると考えられている。

視覚野細胞は方位選択性に基づいて皮質内に整然と配列されている。記録電極を層に垂直に進めるとそこで記録される細胞は全て同じ方位に対して選択的に反応する。層に沿って平行に進めると、最適の方位は順次連続的に変化する。すなわち、同じ方位に対して選択的に反応する細胞が円柱状に配列されていると推測される。方位円柱の皮質内の空間パターンは光学的記録法により示されている。同一の動物で繰り返し測定することが可能なこの方法を用いて、方位円柱の発達が最近明らかにされた(Chapman et al.¹⁾, 1996; Godecke and Bonhoeffer²⁾, 1996)。方位円柱は目が開く時期よりも以前から存在し、発達に伴ってそ

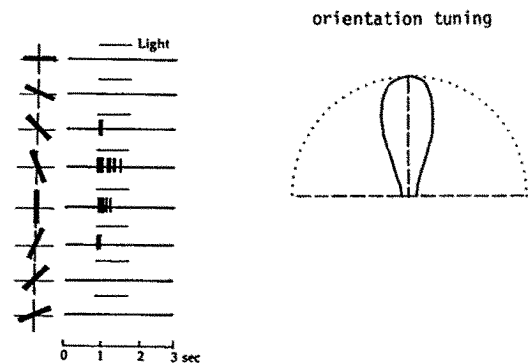


図1 視覚野細胞の方位選択性。A:異なる傾きのスリットの点減刺激に対する視覚野細胞の反応。B:スリットの傾き(方位, orientation)に対する反応の大きさ(活動電位の数)の極座標プロット。

のマップが変化することはない。また、生まれた時点から一方の目を閉じておいて、空いていた目の方位円柱マップを測定した後に、開いていた目を閉じて、閉じていた目を開けてしばらく育ててから、後で開けた目の方位円柱マップを測定すると、最初に開いていた目に対するものと完全に一致していることが示されている。これは方位円柱マップが視覚体験による神経活動とは無関係な機構により形成されることを示唆している。

これに対して、個々の細胞の方位選択性のチューニングは視覚体験に強く影響される。これに関する研究は仔ネコを用いて行われてきたが、生後間もない視覚体験を欠いた動物から細胞外記録することが非常に困難なため、その結果は必ずしも一致していない。最近ネコよりも生まれてから目が開くのが遅く、開眼前の記録が容易であるフェレットを用いて、説得力のある結果が報告されている (Chapman and Stryker⁹⁾, 1993)。目が開く前の4-5週では視覚野細胞の方位選択性はかなり低いが、7週まで上昇し続けて大人のレベルに到達する。目が開く前から7週まで視覚野にテトロドトキシン (TTX) を加えて視覚野細胞に活動電位が発生しないようにして育てると、方位選択性の向上は全く見られず、3週と変わらない。両目を閉じて育てると、TTX を投与した場合よりは向上するが、正常の7週のレベルまでには到達しない。

この結果と光学的記録実験の結果を合わせて考えると、視覚体験前に、弱い反応選択性と方位円柱はすでに出来ているが、個々の細胞の選択性が向上するためには視覚体験は不可欠である。したがって、視覚野の神経回路の大枠は神経活動に依存しない機構により規定されているが、結合の細部は実際の神経活動により調整され、高い反応選択性が形成されるものと思われる。

2. シナプス可塑性

視覚野細胞の視覚反応性が経験に依存して

発達するのは、視覚入力により誘発される神経活動に基づいて視覚野内のシナプスが可塑的に変化するためと考えられている。このシナプス可塑性はスライス標本を用いて調べられているが、最近まで興奮性シナプスだけが可塑的であると考えられてきた。興奮性シナプスの可塑的变化により視覚反応の可塑的变化を引き起こすことが可能と考えられており、実際に興奮性シナプスに可塑的变化が起きることが実証されているが、抑制性シナプスも可塑的に変化したほうが反応選択性の発達に都合が良いかもしれない。

方位選択性を作りだしている神経回路はまだ完全には解明されていないが、1つの可能性として次のようなものが考えられる (図2)。ここでは、垂直の方位に選択的に反応する皮質細胞を考える。この細胞は3個のLGN細胞から興奮性の入力を受けており、LGN細胞の受容野は視野内で縦の方向に並んでいるとする。このため、垂直のスリットを受容野内に呈示すると、3個のLGN細胞から同時に興奮が送られ強い反応が生じる。水平のスリットを呈示すると、1個のLGN細胞から興奮を受け弱く反応する。斜めのスリットでは中間の強さの反応が起こる。従って、実線で示す比較的緩やかな方位選択性となる。さらに、斜めや横のスリットに比較的選択的に反

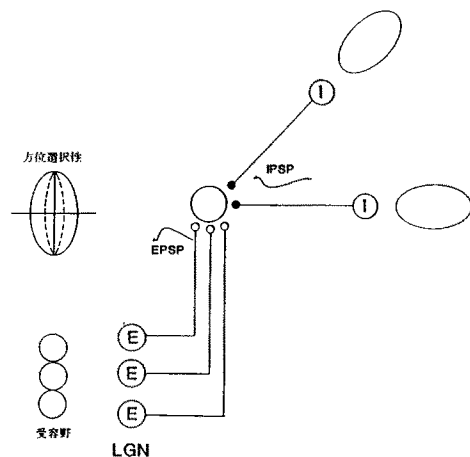


図2 方位選択性の神経回路

応する他の視覚野細胞からこの細胞に抑制をかけて余計な興奮反応を削り取ることであり、点線で示す鋭い方位選択性を形成することが出来る。もし抑制性シナプスが可塑的に変化するならば、反応選択性を向上させるために役立つと思われる。

以上のような考えから、視覚野の切片標本を用いて抑制性シナプスが可塑的であるか検討したところ、抑制性線維に高頻度刺激を与えると抑制性シナプス伝達に長期増強が起こり、興奮性線維に高頻度刺激を加えると逆に抑制性シナプス伝達に長期抑圧が生じることが判明した。この可塑性は、視覚反応の可塑性について詳細に研究されているネコを用いて見出したが、同じ現象がラットでも生じることが分かり、以下に記す詳しい解析はラットを用いて行った(Komatsu and Iwakiri⁴⁾, 1993; Komatsu⁹⁾, 1994)。

3. 長期増強の性質

シナプス伝達を解析するにはシナプス前線維を電気刺激し、それにより誘発される反応をシナプス後細胞から記録することが望まし

い。大脳皮質の抑制性細胞はその近傍に軸索を投射する介在細胞であり、それを直接電気刺激するためには刺激電極を記録細胞の近傍に配置する必要がある。この実験では、皮質灰白質の中央部のIV層に刺激電極を刺入し、その刺激により誘発される反応をV層細胞から細胞内記録あるいはwhole cell記録した(図3A)。細胞内記録では、先端の非常に細いガラス微小電極を細胞内に刺入して膜電位を測定し、whole cell記録では、先端の直径が数ミクロンの比較的太いパッチ電極を細胞膜に密着させてから電極に陰圧をかけて膜に穴を開けて膜電位固定により膜電流を測定する。

IV層刺激は興奮性シナプス後電位(EPSP)と抑制性シナプス後電位(IPSP)を同時に引き起こすので、N-methyl-D-aspartate(NMDA)型グルタミン酸受容体のブロッカーAPVとAMPA型グルタミン酸受容体のブロッカーDNQXを灌流液に高濃度加えて興奮性シナプス伝達を完全に抑え、抑制反応のみを記録する。この状態で、IV層刺激により誘発される過分極性応答はGABA_A受容体拮抗薬bicucullineにより完全にブロックされるの

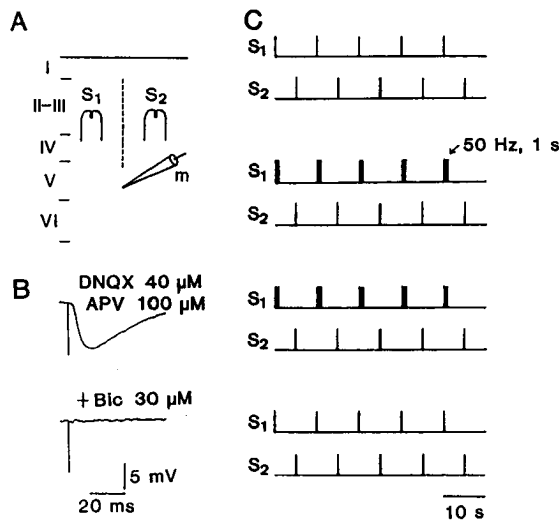


図3 切片標本における抑制性シナプスの長期増強の実験。A：刺激電極(s1とs2)と記録電極(m)の配置。B：興奮性シナプス伝達を薬理的にブロックしたときに記録されるGABA_A性IPSP。C：テスト刺激と条件刺激のパラメーター。

で、Cl⁻の透過によるGABA_A性のIPSPである(図3B)。IV層には2対の刺激電極s1とs2を配置し、一方は条件刺激の効果を調べるために用い、他方はそのコントロールとして用いる。5秒間隔でs1とs2に交互にテスト刺激を加え、それぞれの刺激により誘発される抑制性シナプス伝達の強さを測定する(図3C)。一方の電極に50 Hz、1秒の高頻度刺激を10秒間隔で合計10回条件刺激として与えて長期増強を誘発する。

細胞内記録による長期増強の例を図4に示す。条件刺激を加えると、条件刺激を受けた側の反応は直ちに増大し、安定に記録される限り数時間以上にわたって増強は持続する。一方、条件刺激を受けなかった側は何等変化せず、長期増強は高頻度に活動したシナプスに特異的に起こる。また、条件刺激により反応がいったん増大するが、その後徐々に反応が減少し30分程度で元のレベルに戻る短期増強が生じる場合もある。

長期増強の発生は刺激の強さに依存しており、条件刺激が一定以上の数のシナプス前線維を活性化することがその誘発に必要と考え

られる。発達期のラットでは、長期増強は、IPSPを誘発する閾値の刺激電流の1.2-1.8倍の強さ(1.2-1.8 T)の条件刺激ではおよそ半数の細胞に生じ、5Tの強さの条件刺激を加えると全ての細胞に生じる。この閾値の存在が示唆するように、この長期増強は連合性を有している。すなわち、電極s1に弱い条件刺激を加えても長期増強は生じないが、s1に弱い条件刺激を加えると同時に電極s2へ強い条件刺激を加えると、s2刺激に対する反応だけでなく、s1刺激に対する反応にも長期増強が生じる。連合性をもつ長期増強は2つの事象間の関連を学習する連合学習の基礎過程と考えられている。

入力特異性、条件刺激の強さに閾値の存在、連合性は、海馬CA1領域の錐体細胞における興奮性シナプスの長期増強に見られる基本的性質である。しかし、CA1の長期増強とは異なる性質もある。CA1の興奮性シナプスでは長期増強ではなく長期抑圧を引き起こす低頻度の刺激を比較的長期間(2 Hz, 5分間)加えても抑制性シナプスでは長期増強が起こる。また、年齢依存性も異なる。視覚野の抑

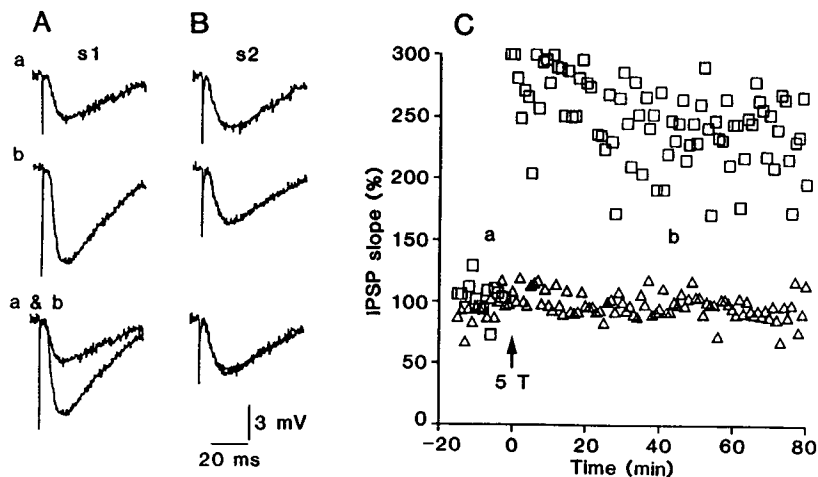


図4 抑制性シナプス伝達の長期増強。A：条件刺激を加えた側(s1)の条件刺激前(a)と後(b)のテスト刺激に対するIPSP。B：条件刺激を加えなかった側(s2)の条件刺激前(a)と後(b)のテスト刺激に対する反応。C：長期増強の時間経過。時刻0で5Tの強さの条件刺激をS1に加えた。□は条件刺激を加えた側(s1)の、△は条件刺激を加えなかった側(s2)の反応の大きさを条件刺激前の値をそれぞれ100%として示してある。Komatsu⁶⁾, 1994より。

制性結合は目が開く生後10日前後に機能し始める。50 Hz の高頻度刺激を5 T の強さで加えた場合、10 日を少し過ぎた時期（11-14 日）にすでに3分の2程度の細胞に長期増強が起こる。生後 20-30 日では全ての細胞に生じる。しかし、完全に成熟した動物（60-80 日）では非常に起こり難く、1割程度の細胞に生じるだけである。これとは対照的に海馬 CA1 の長期増強は成長した動物で起る。この年齢依存性の相違は機能の違いを反映しており、海馬の長期増強は記憶に関係し、視覚野の抑制シナプスの長期増強は視覚反応選択性の形成に関与すると思われる。

4. 長期増強誘発の分子機構

視覚野抑制性シナプスの長期増強は CA1 興奮性シナプスの長期増強に類似した特性を持つが、それを実現している機構はかなり異なると思われる。CA1 興奮性シナプスの伝達物質はグルタミン酸で、それに対するイオンチャンネル型受容体には AMPA 型と NMDA 型がある。AMPA 型受容体にグルタミン酸が結合するとそのときの膜電位に無関係にチャンネルが開き、 Na^+ が細胞内に流入し脱分極が生じる。NMDA 型受容体にグルタミン酸が結合した場合、膜電位が静止膜電位より過分極側にあるときには、 Mg^{2+} によりチャンネルがブロックされて電流はほとんど流れない。シナプス後細胞の膜電位が脱分極していると Mg^{2+} ブロックが外れて陽イオンが流入する。このとき Na^+ だけでなく Ca^{2+} も流入する。したがって、低頻度のテスト刺激を加えると AMPA 型チャンネルが開き脱分極反応が生じるが、あまり大きな脱分極が生じないので NMDA 型受容体チャンネルは Mg^{2+} によりブロックされている。高頻度刺激を加えると、AMPA 型チャンネルによる反応が積み重なって大きな脱分極が生じ、NMDA チャンネルの Mg^{2+} ブロックがはずれ、細胞内に Ca^{2+} が流入し、その濃度が一過性に上昇する。この Ca^{2+} 濃度の上昇が契機となり、シナプス伝達が増

強する。このように、CA1 の長期増強の誘発には NMDA 受容体が関与しており、そのため長期増強の誘発はシナプス後細胞の膜電位に強く依存し、過分極により妨げられる。この膜電位依存性が長期増強の連合性の基と考えられている。

これに対して、抑制性シナプスの長期増強は膜電位に依存しない。パッチ電極により whole cell 記録し、 -90 mV に膜電位固定して条件刺激を加えても長期増強は起こる。したがって、シナプス後細胞の膜電位依存性チャンネル、とりわけ Ca^{2+} チャンネルの活性化は必要ないと考えられる。膜電位依存性チャンネルの代わりに、GTP 結合タンパク質（Gタンパク）にカップルしている代謝型受容体の活性化が必要であることが以下に記す実験から判明した（Komatsu⁶, 1996）。代謝型受容体の働きは膜電位に依存しない。

抑制性シナプスの長期増強の実験では、興奮性伝達は薬理的にブロックされているので、関与する可能性が最も高い受容体は抑制性伝達を伝える γ -アミノ酪酸（GABA）に対する GABA_A と GABA_B 受容体である。まず、抑制性シナプス電位を発生させる GABA_A 受容体自体が関与するか調べるために、bicuculline で GABA_A 受容体をブロックしテスト反応が消失した状態で条件刺激を加えた。阻害薬を洗い流して、条件刺激を受けなかった側が元のレベルに戻ると、条件刺激を受けた側は増大しており、正常液中と同程度に大きさの長期増強が生じる。従って、 GABA_A 受容体の活性化は長期増強の誘発に必要なと考えられる。

GABA_A 受容体の阻害薬とは対照的に、 GABA_B 受容体の阻害薬の 2-hydroxysaclofen を加えてもテスト刺激に対する反応自体に変化はないが、条件刺激を加えても一過性の増強が見られるだけで、長期増強は生じない（図 5 A）。条件刺激を与えた後にこの阻害薬を加えても長期増強に全く影響しないので（図 5 B）、 GABA_B 受容体は長期増強の維持にで

はなく誘発に関与するものと思われる。

GABA_B受容体はシナプス前線維終末とシナプス後細胞にあることが知られているので、シナプス後細胞の受容体が関与する可能性を検討した。その目的で、シナプス後細胞にGタンパクの抑制剤GDPβSをパッチ電極から加えてGABA_B受容体に続く信号を遮断した。GDPβSの効果はGABA_B受容体の阻害薬の効果に非常に良く似ており、長期増強の発生を阻止する(図5C, D)。したがって、シナプス後細胞のGABA_B受容体の活性化が長期増強誘発に必要と思われる。

次に、G蛋白以降のシナプス後細胞内の信号伝達機構を検討した。興奮性シナプスの長期増強では多くの場合Ca²⁺がセカンドメッセンジャーとして働くことが知られているので、その可能性を調べた。Ca²⁺キレーターBAPTAを10mMパッチ電極に加えてシナプ

ス後細胞でのCa²⁺濃度の上昇を阻止すると、長期増強は全く起こらないので、ここでもCa²⁺濃度の上昇が関与していると思われる。すでに記載したように細胞外から流入するCa²⁺は無関係と思われるので、細胞内ストアーから放出されるCa²⁺の関与が考えられる。その1つであるイノシトールトリフェイト(IP₃)受容体を介するものが関与することを示す結果が得られている。パッチ電極にヘパリンを加えてシナプス後細胞内のIP₃受容体をブロックしたり、フォスホオリパーゼCの阻害剤U73122を加えてIP₃の生成を抑制すると長期増強は生じない。

GABA_B受容体とIP₃の関係は、発達期の動物を用いた研究はないが、成熟ラットの脳皮質では、GABA_B受容体を単独で活性化してもIP₃の生成量に変化は認められないと報告されている。しかし、GABA_B受容体の活性化は

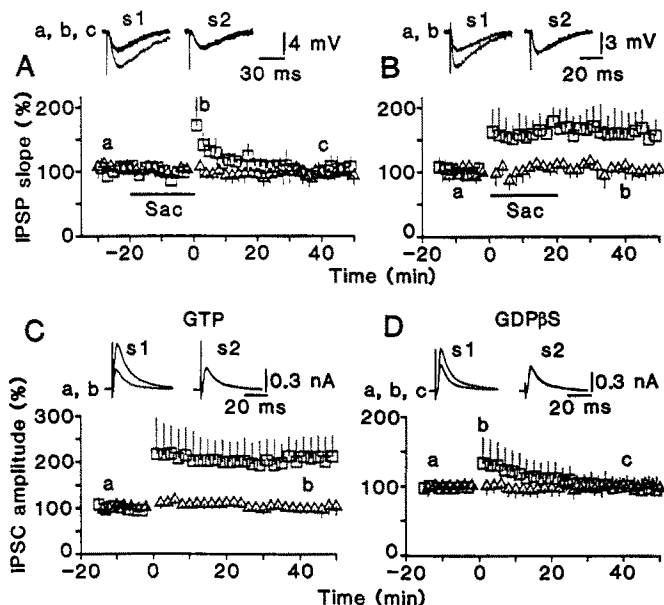


図5 GABA_B受容体とシナプス後細胞のGタンパク質の長期増強誘発への関与。A: GABA_B受容体拮抗薬2-hydroxysaclofen (100 μM)による長期増強の阻害。上のトレースは条件刺激をs1に加える前と後のテスト刺激に対する反応を重ねて示す。左と右はそれぞれ条件刺激を加えた側(s1)と加えなかった側(s2)の反応。下のグラフは時間経過を示す。バー(Sac)で示した期間2-hydroxysaclofenを灌流液に加えた。B: GABA_B受容体拮抗薬を条件刺激後に加えても長期増強は起る。C: パッチ電極内液がGTP (0.6 mM) 含む場合は長期増強が起る。D: GTPの代わりにGDPβS (1mM) 含む場合は長期増強は起らない。Komatsu⁹⁾, 1996より。

アミン受容体の活性化による IP_3 生成に影響を与え、間接的に IP_3 の生成量に影響を及ぼすことが知られている。ラット大脳皮質では α_1 アドレナリン受容体による IP_3 の生成を促進し、ムスカリン受容体によるものには影響を及ぼさず、ヒスタミン受容体 H_1 によるものを抑制する。セロトニン受容体 $5-HT_2$ に関する報告は無い。これらの、アミン受容体の阻害薬の存在下で長期増強が起るか調べた (Komatsu⁹, 1996)。シナプス後細胞にのみ存在すると言われている α_1 受容体を prazosin でブロックすると長期増強の発生頻度は約 3 分の 1 に低下する。また $5-HT_2$ 受容体を ketanserin でブロックしても長期増強の発生頻度は 2 分の 1 以下になる。他のアミン受容体の阻害薬は影響を及ぼさない。

強い条件刺激では、 α_1 と $5-HT_2$ 受容体の両者を共にブロックしても一部の細胞には長期

増強が誘発される。しかし、コントロール液中で半数の細胞に長期増強を引き起こす弱い条件刺激では、どちらの受容体を単独でブロックしても長期増強は全く生じない。したがって、比較的少数の抑制性細胞が活動する状況では、 α_1 と $5-HT_2$ 受容体が共に活性化されることが長期増強の誘発に必要である。視覚入力により引き起こされる視覚野抑制性シナプスの活動は強い条件刺激よりは弱い条件刺激によるものに近いと思われるので、視覚入力により抑制性シナプスに長期増強が生じるためには α_1 と $5-HT_2$ 受容体の活性化が共に必要と思われる。

以上の結果から、長期増強を引き起こす分子機構は図 6 に示す様になっていると思われる。青斑核と縫線核の細胞の活動によりノルアドレナリンとセロトニンが視覚野で放出されて、 α_1 と $5-HT_2$ 受容体が共に活性化されるときに、抑制性シナプスが強く活動して、 IP_3 の生成が増強され、 IP_3 受容体の活性化により細胞内ストアーから Ca^{2+} が放出され、この Ca^{2+} が次のステップを活性化すると、最終的に伝達効率が増大すると思われる。もし、 IP_3 受容体の活性化レベルに閾値が存在すれば長期増強の連合性を説明することができる。青斑核と縫線核の細胞は覚醒中にのみ活動するので、抑制性シナプスの可塑的変化は動物が覚醒して外界を見ている時にだけ生じるものと思われる。

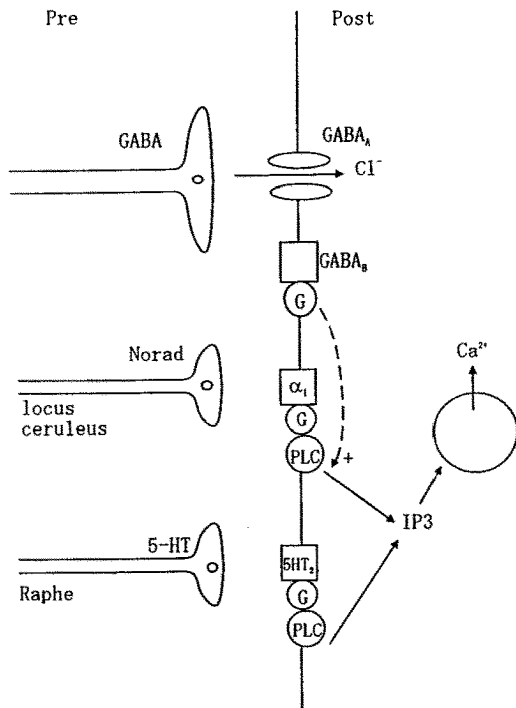


図 6 長期増強の誘発機構. locus ceruleus: 青斑核. raphe: 縫線核. G: Gタンパク質. PLC: フォスホリパーゼC.

5. 長期抑圧

抑制性シナプスの高頻度活動により長期増強が生じるが、興奮性シナプス活動によりシナプス後細胞に大きな脱分極が生じると逆に抑制性シナプスに長期抑圧が生じる。興奮性シナプス伝達を APV と DNQX でブロックしておいて IPSP の大きさを測定してから、一時的に灌流液から APV を除いておいて NMDA を記録細胞に投与して NMDA チャンネルを活性化すると、直ちに IPSP は小さくなり抑制性シナプス伝達に長期抑圧が起こる (図 7

A) . 静止膜電位付近では NMDA チャンネルの Mg^{2+} によるブロックは完全ではないので, AMPA 受容体の活性化による脱分極がなくとも, NMDA 受容体の活性化だけでも脱分極反応を引き起こすことが可能である. この長期抑圧は記録電極から Ca^{2+} キレーター の BAPTA を細胞内に注入しておくこと起きない. また, caged 化合物の Nitr5 をシナプス後細胞に加えておいて紫外線照射により Ca^{2+} を遊離させても長期抑圧は生じる. したがって, 興奮性シナプス活動によりシナプス後細胞が大きく脱分極し, NMDA チャンネルを通して Ca^{2+} が細

胞内に流入すると, その細胞への抑制シナプスに長期抑圧が生じると考えられる.

6. 興奮性と抑制性シナプスが同時活動する場合の可塑性

以上述べた実験は抑制性シナプスのみあるいは興奮性シナプスのみが活動する人工的状況で行なわれたが, 視覚入力が大脳皮質に入ると, 興奮性と抑制性のシナプスが同時に活動する. そのような状況で抑制性シナプス伝達にどちら向きの変化が生じるか, とりわけ, 両シナプスの活動により抑制性シナプス

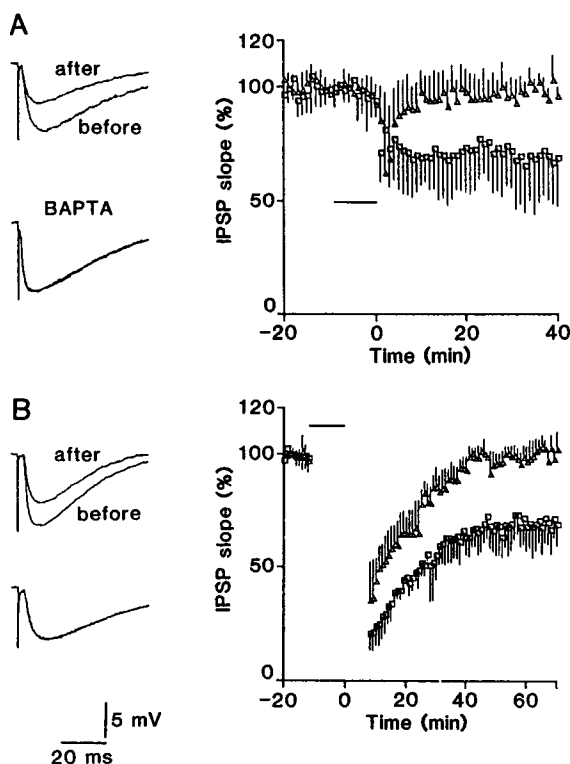


図7 長期抑圧. A: グラフのバーで示す期間灌流液から APV を除き NMDA を含むドロップを直接記録細胞に投与することにより誘発された長期抑圧. 左上のトレースは NMDA 投与前と後のテスト刺激に対する反応を重ねて示す. 左下のトレースは BAPTA を記録細胞に注入しておいた場合. □と△はそれぞれ BAPTA を注入しない場合とした場合の反応. B: グラフのバーで示す期間灌流液から APV を除き, $GABA_A$ 受容体拮抗薬 bicuculline を加えて抑制反応を小さくし, 高頻度刺激により NMDA 受容体性の脱分極反応を引き起こした. 左上のトレースは条件刺激前と60分後のテスト刺激に対する反応を重ねて示す. 左下は条件刺激を加えずに同じ操作を施した場合. □と△はそれぞれ条件刺激を加えた場合と加えなかった場合の反応を示す.

の長期増強を引きこす機構と長期抑圧を引き起こす機構が同時に動作する場合にそのどちらの変化が生じるか検討した。そのために、抑制性シナプスの長期増強を引き起こすのに必要な $GABA_B$ 受容体の活性化と、長期抑圧を引き起こすのに必要な NMDA 受容体の活性化を同時に引き起こす状況を作った。

灌流液から APV を除いて $GABA$ 受容体性伝達と NMDA 受容体性伝達を可能にして高頻度刺激を加えると、抑制性シナプス伝達に長期増強が生じる。このとき、高頻度刺激は、過分極性の応答か、比較的小さな脱分極応答を誘発する。抑制性シナプス活動による過分極により NMDA チャンネルが十分に開かないと思われる。APV を除くと同時に bicuculline を加えて $GABA_A$ 受容体を抑え過分極反応を減少させ、 $GABA_B$ 受容体と NMDA チャンネルの活性化を同時に引き起こすことが出来る。この条件下で条件刺激を加えると、液を元に

戻し bicuculline を洗い流しても、反応はコントロールレベルまで戻らず、長期抑圧が生じる (図 7B)。これが不十分な bicuculline の洗い流しのせいでないことは、条件刺激を加えなかった場合にはコントロールレベルに戻ることから確かめられている。この場合、条件刺激は大きな脱分極を引き起こしており、NMDA チャンネルから Ca^{2+} が流入すると思われる。この長期抑圧は、条件刺激を受けた側と受けなかった側の IPSP に同様に起るので、抑制シナプスの活動に無関係に生じるものと考えられる。

興奮性シナプスと抑制性シナプスが同時に活動するときに生じる抑制性シナプスの可塑的变化をまとめると図 8 に示すようになる。抑制性シナプスのみが活動する状況では $GABA_A$ 受容体をブロックしても長期増強が生じるが、興奮性と抑制性シナプスが同時に働くときには、 $GABA_A$ 受容体の活性化はシナプス後細胞を過分極させることにより NMDA 受容体チャンネルの開閉に影響を及ぼす。したがって、長期増強と長期抑圧のどちらが生じるかは興奮性と抑制性のシナプス活動の強さに依存している。興奮性が勝り大きな脱分極が生じると、NMDA チャンネルを介して Ca^{2+} が流入して長期抑圧が生じ、抑制性が勝れば Ca^{2+} の流入は起らず、長期増強が生じる。言い換えれば、興奮性と抑制性シナプス活動の相対的強さが NMDA 受容体チャンネルにより検出され、抑制性シナプスの変化する方向が決められる。

したがって、視覚入力を繰り返し与えると次の逆向きの変化が視覚野細胞の反応に生じうる。EPSP より IPSP が大きく、両者の和としての反応が過分極の場合や、EPSP が IPSP より少し大きく、その和が比較的小さな脱分極反応の場合には、NMDA チャンネルは開かない。この刺激を繰り返して与えると、抑制性伝達が増強し、シナプス後細胞に生じる脱分極反応は減少し、スパイク活動の頻度は低下する。EPSP が IPSP よりもかなり大きく、

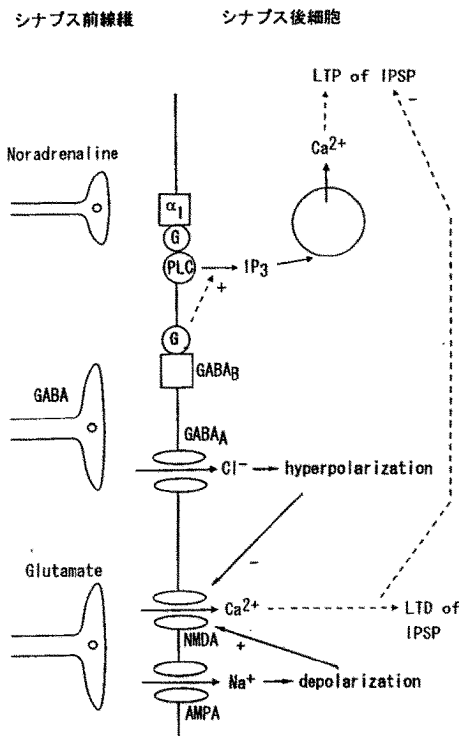


図 8 抑制性と興奮性シナプスが同時に活動するときの抑制性シナプスの可塑性

その和が大きな脱分極であると、NMDA チャンネルが開く。この刺激を繰り返すと、抑制性伝達が減弱し、スパイク活動が増加する。従って、視覚入力により一定レベル以上の強さのスパイク活動が視覚野細胞に生じると、そのスパイク活動はさらに強化され、視覚入力により一定以下のスパイク活動が生じる場合にはそのスパイク活動はさらに弱くなる。

7. 抑制性シナプス可塑性による方位選択性の向上

抑制性シナプスの可塑的变化により方位選択性を鋭くすることが可能である。生まれて間もない時期の視覚野細胞は緩やかな方位選択性を持っている。これは、初期の段階では弱い抑制結合が非特異的に結合していることによる可能性が高い。ここでは垂直の方位に選択的に反応する細胞を例として考える(図9)。初期条件として、水平や斜めの方位に選択的に反応する視覚野細胞だけでなく垂直の方位に選択的に反応する細胞からも抑制を受けているとする。最大の興奮反応を引き起

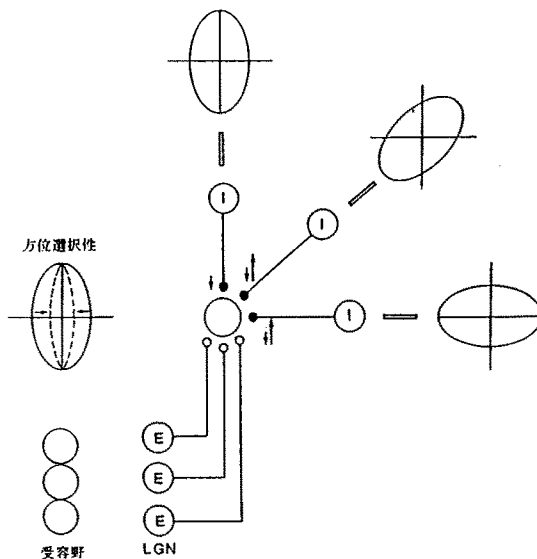


図9 抑制性シナプスの可塑性による方位選択性の向上

こす垂直のスリットだけがNMDA 受容体を活性化できるとすると、水平や斜めのスリットで刺激するとNMDA 受容体は活性化されない。このとき活動した水平や斜めに選択的に反応する細胞からの抑制が強められる。垂直のスリットで刺激するとNMDA 受容体が活性化されるので、垂直に選択的に反応する細胞からの抑制には増強が起こらず、全ての抑制伝達が非選択的に弱められる。いろいろの傾きのスリットで刺激することを繰り返すと、水平や斜めからの抑制は強力になり、垂直からの抑制が強化されない。この細胞の垂直の方位に対する選択性が高まる。したがって、最初に興奮性結合により弱い方位選択性を作っておくと、抑制性シナプスの可塑的变化により選択性は自然に向上することになる。このようなことが実際に生じるかどうかは今後の検証が必要である。

文 献

- 1) B. Chapman, M. P. Stryker and T. Bonhoeffer: Development of orientation preference maps in ferret primary visual cortex. *Journal of Neuroscience*, 15, 6443-6453, 1996.
- 2) I. Godecke and T. Bonhoeffer: Development of identical orientation maps for two eyes without common visual experience. *Nature*, 379, 251-254, 1996.
- 3) B. Chapman and M. P. Stryker: Development of orientation selectivity in ferret visual cortex and effects of deprivation. *Journal of Neuroscience*, 13, 5251-5262, 1993.
- 4) Y. Komatsu and M. Iwakiri: Long-term modification of inhibitory synaptic transmission in developing visual cortex. *Neuroreport*, 4, 907-910, 1993.
- 5) Y. Komatsu: Age-dependent long-term potentiation of inhibitory synaptic transmission in rat visual cortex. *Journal of Neuroscience*, 14, 6488-6499, 1994.
- 6) Y. Komatsu: GABA_B receptors, monoamine receptors, and postsynaptic inositol trisphosphate-induced Ca²⁺ release are involved in the induction of long-term potentiation at visual cortical inhibitory synapses. *Journal of Neuroscience*, 15, 6342-6352, 1996.