

# 生理学の基礎：神経伝達と神経修飾

東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻・生体情報学研究室

岡 良隆

## はじめに

今回の生理学若手サマースクールのテーマは「情動・感情の生理学的理解」である。情動・感情と言うのは、我々がイメージする脳のハードウェアの働きからするとともにウェットなイメージの脳機能と言ってよいであろう。今回のテーマを理解するうえで生理学の基礎としてお話しするには、情動とかかわりのあるドーパミンやセロトニンなどに関連して「神経修飾」という概念を、「神経伝達」という概念と対比して解説するのがよいだろうと思い、今回のレクチャーを準備した。

「神経修飾」という概念は必ずしもはっきりとした定義のある生理学用語ではないかもしれないが、今回のレクチャーにおいては、まず、神経生理学の基礎として電気生理学的な研究法の実際について簡単に紹介した後に、「神経伝達」について概説する。そして、神経伝達に関わる分子的基盤を学びつつ、それと対比しながら「神経修飾」の概念について解説する。なお、神経生理学の基本的概念として最も重要なものは、おそらく「神経興奮」と「神経伝達」であろうと思われ、神経伝達の理解には「神経興奮」の理解が必要不可欠であるが、今回のレクチャーでは、時間の都合上、「神経興奮」については周知のこととして話を進めさせていただく。

## 電気生理学的研究法の実際と神経伝達

近代的な神経生理学の重要な概念である「神経興奮」と「神経伝達」についての本格的な研究は、1963年にエックルス、ホジキン&ハクスリーがノーベル医学生理学賞を受賞したのに始まるといって過言で無いだろう。エックルスはガラス微小管をネコ脊髄の神経細胞内に刺入して細胞内の電位を記録することにより、それまで神経は興奮するだけであると思われていた常識を覆す「抑制性シナプス伝達」が脊髄内に存在し、脊髄反射に際して重要な働きをしていることを明らかにした。この研究を可能にしたのが、現在でも神経生理学の重要な手法として用いられている「細胞内記録」である。まずこの方法について簡単に解説してみよう。まず、1.5mm程度の中空でフィラメントの入ったガラス管から、プレーと呼ばれる機械を用いて先端が $0.1\mu\text{m}$ 程度に極めて細くなったガラス微小管を作成して、これに2モル程度の高濃度のKClなどの電解質溶液を充填した電極を用いる（図1参照）。後述するパッチピペットに比べると、先端が1/10以下の細さであり、また、先端

に向かって糸を引くように細くなった形状を持つ電極である。3次元方向にミクロン単位で動きをコントロールできるマイクロマニピュレータと呼ばれる装置でこの電極を神経細胞に近づけ、細胞表面に電極先端が接したことが確認できたら記録用増幅器のバズと呼ばれる回路を用いて電極先端を微妙に振動させることにより電極先端を細胞内に刺入する（図2参照）。

## ガラス電極



図1

細胞内に記録電極が刺入されると同時に細胞内が細胞外に対して約  $60\text{mV}$  程度負になる。これを「静止膜電位」と言う。通常の細胞内記録用のアンプには、記録している神経細胞に対して定電流刺激ができるような回路が備わっているので、この回路を用いて微弱な矩形波を細胞に注入する。静止膜電位がさらに深くなる方向に（過分極方向と呼ぶ）電流刺激すると矩形波が時間的に少しなまった形の電位応答しか得られないが、逆に  $0\text{mV}$  に近づく方向に（脱分極方向という）矩形波で刺激すると、刺激がある程度の強さになったところで、素早く大きく早く変化する「活動電位」と呼ばれる電位応答が得られる（図2左）。刺激をさらに強くしても活動電位の大きさは変わらず、活動電位発生の頻度が高くなる。このように、活動電位は「全か無か」の法則に従う。同様の方法を用いると、今回話題にするシナプスにおける神経伝達を研究するための「シナプス電位」を正確に記録することもできる（図2右）。図2では2つの神経細胞の間に形成されたシナプスにおける電位変化を記録するために、シナプス前細胞とシナプス後細胞にそれぞれ刺激電極、記録電極を

## 神経細胞の電気信号 —細胞内記録—

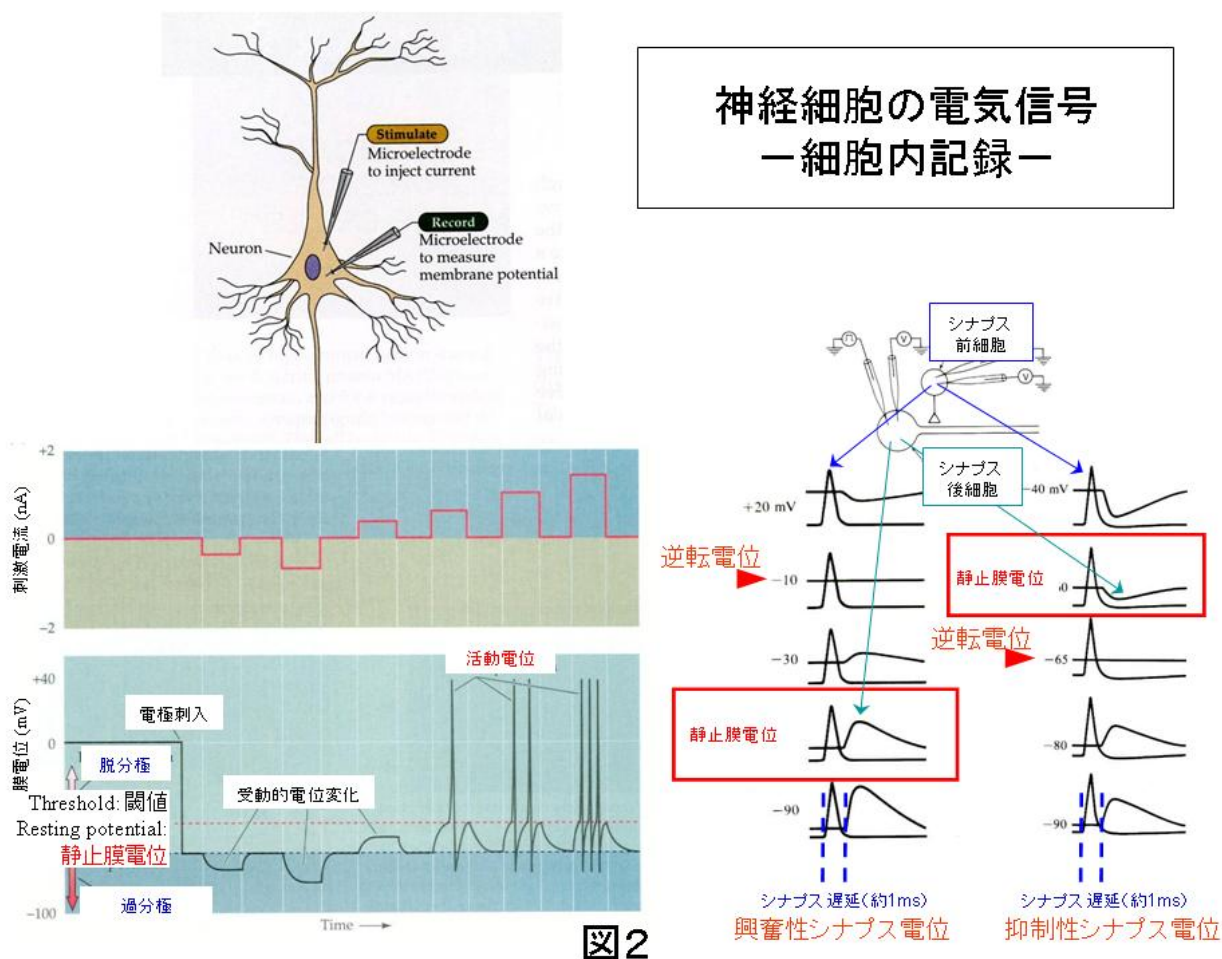
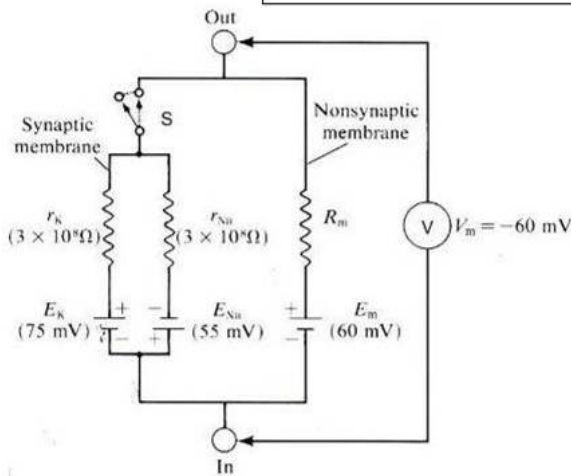


図2

刺入している。シナプス前細胞の刺激電極から通電して細胞を十分に強く刺激すると、シナプス前細胞の活動電位が出る（図2右；青の矢印）。引き続いて、少し遅れて（通常1m秒程度）シナプス後細胞に少しゆっくりとしたやや小さな電位変化が記録される（図2右；緑の矢印）。これが「シナプス電位」である。活動電位との主な違いは、シナプス電位は「全か無か」の法則には従わず電位変化の大きさが刺激によりまちまちであること、時間経過がゆっくりしていること、記録条件により脱分極・過分極いずれの方向にも変化すること、などである。図中左の列に見られるのが「興奮性シナプス後電位（excitatory postsynaptic potential, EPSP）」、右の列に見られるのが「抑制性シナプス後電位（inhibitory postsynaptic potential, IPSP）」と呼ばれるものである。シナプス後細胞の刺激電極から定常電流を通電することによって静止膜電位を実験的に変化させるとシナプス電位の大きさが変化すると共に、ある電位でその向きが逆転することがわかる。これをシナプス電位の「逆転電位」と呼び、通常EPSPでは逆転電位が0mV～-10mV前後、IPSPでは-70mV前後の値をとることが多い（図2右；矢頭）。EPSPを例にとって説明してみよう。これには、細胞膜の振る舞いを電気回路に置き換えた、いわゆる膜の「等価回路」を考えてみればよい（図3）。 $g$ はコンダクタンス呼ばれ、抵抗の逆数であるから、このシナプスをよぎって流れる電流を表す $I_{EPSP} = g_{EPSP}(V_m - E_{EPSP})$ の式は、実はオームの法則そのものである。説明は後ほどするとして結論を先に言うと、興奮性シナプスにおいては、シナプス伝達が起きると



## シナプス後膜電位と逆転電位



興奮性シナプスの等価回路

$$I_{EPSP} = g_{EPSP}(V_m - E_{EPSP})$$

$$E_{EPSP} = \frac{g_{Na}E_{Na} + g_K E_K}{g_{Na} + g_K}$$

$$= \frac{\frac{E_K}{r_K} + \frac{E_{Na}}{r_{Na}}}{\frac{1}{r_K} + \frac{1}{r_{Na}}} = \frac{-75 + 55}{1 + 1} = -10 mV$$

図3

きにカリウムイオン (K<sup>+</sup>) およびナトリウムイオン (Na<sup>+</sup>) の双方に対して透過性をもったイオンチャネルが開くと考えられている。また、シナプス電位の活動電位との本質的な差異は、このイオンチャネルが膜電位に依存して開く（コンダクタンスが上昇する）のではなく、神経伝達物質（後述）の結合に依存することと、そのためにコンダクタンスの上昇が活動電位のように自己再生的に起こらないことである。これは、活動電位発生の原因となるイオンチャネルとシナプス電位発生の原因となるイオンチャネルの分子が機能的・構造的に異なることによる（後述）。図3で実際に興奮性シナプスの原理を等価回路を用いて考えてみよう。先に述べたオームの法則を表す  $I_{EPSP} = g_{EPSP}(V_m - E_{EPSP})$  の式と

$$I_{EPSP} = g_{Na}(V_m - E_{Na}) + g_K(V_m - E_K) = (g_{Na} + g_K)(V_m - \frac{g_{Na}E_{Na} + g_K E_K}{g_{Na} + g_K})$$

$$E_{EPSP} = \frac{g_{Na}E_{Na} + g_K E_K}{g_{Na} + g_K}$$

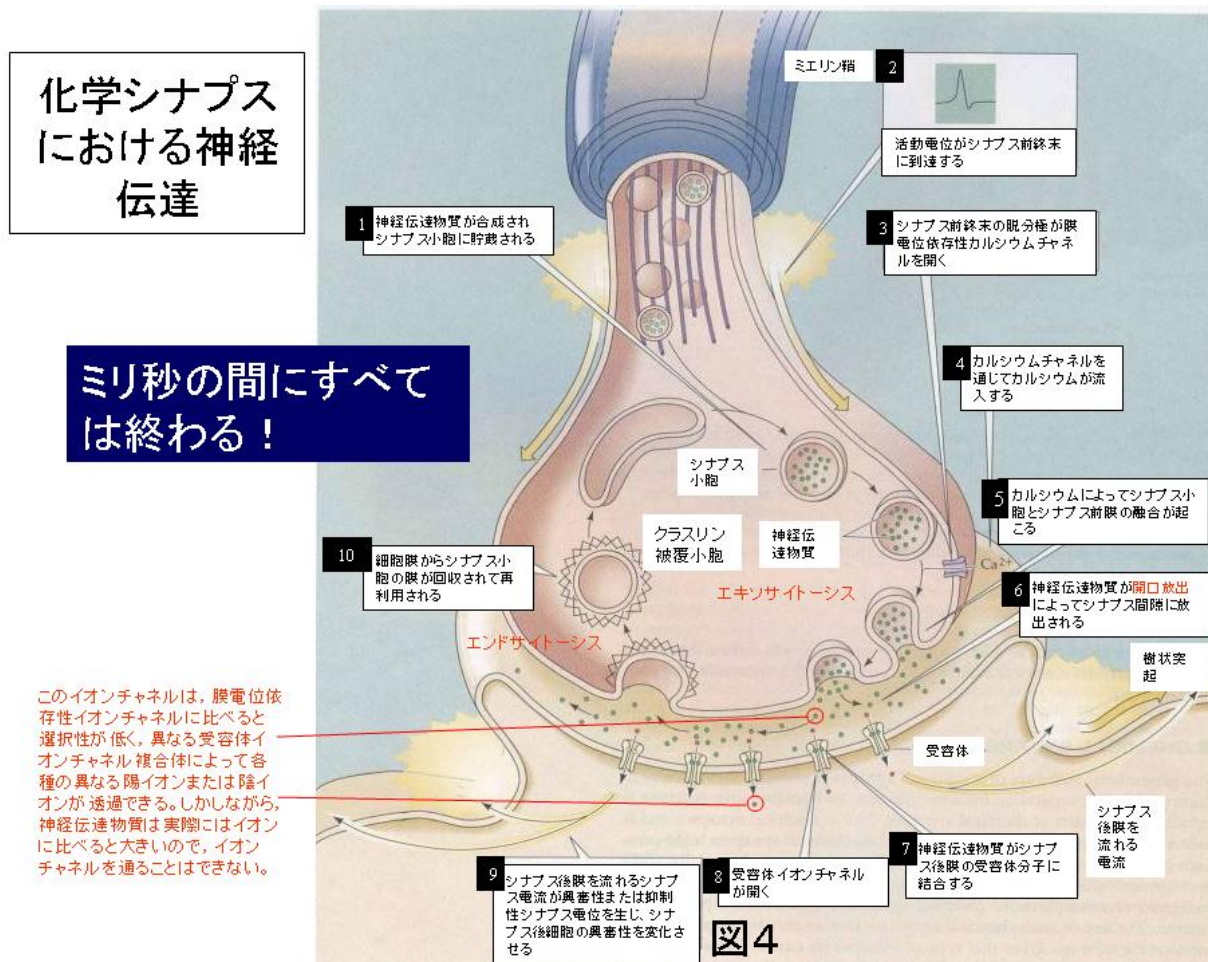
と書き表すことができる。  $g_K = 1/r_K$  ,  $g_{Na} = 1/r_{Na}$  であることを考慮

してそれぞれの項目に具体的な数字を入れると、 $E_{EPSP} = -10 mV$  という数字になる。このように、EPSPの逆転電位はNaおよびKのそれぞれのイオンの平衡電位  $E_{Na}$  (+55mV) 、 $E_K$  (-75mV) のほぼ中間的な値を取ることがわかる。神経伝達物質が受容体に結合すると、このように膜電位は  $E_{EPSP}$  に向かって脱分極し、その脱分極が活動電位発生の閾値を越えると活動電位が発生することになる。一方、詳細は省くが、IPSPの場合には、塩素イオンCl<sup>-</sup>に対する透過性を持ったイオンチャネルが開くと考えられており、IPSPの逆転電位はCl<sup>-</sup>に対する平衡電位 ( $E_{Cl}$  ; 約-65mV) にほぼ等しくなる。図2では実験的に膜電位を変化させているが、何らかの原因で膜電位がこの  $E_{Cl}$  の値よりも深いところに来た場合にはIPSPは脱分極性の向きの電位変化にもなりうることに注意されたい。しかしながら、この場合でも膜電位は  $E_{Cl}$  よりも脱分極側にある活動電位発生の閾値を越えることはないので、シナプス後細胞を興奮させることはない。以上、シナプス伝達を電気生理学的側面から眺めてきたが、次の

項目ではシナプスにおける神経伝達を、シナプスの構造と機能という分子的側面から考察する。

## シナプスにおける神経伝達の分子的基盤

シナプスにおける神経伝達には、上述した以外に、実はもうひとつ大きな特徴がある。それは、図2の右下に示されているように、シナプス前細胞の活動電位が生じてからシナプス後細胞のシナプス電位が生じるまでに約1msのいわゆる「シナプス遅延」が存在することである。もっとも、遅延と言っても1秒の1/1000の時間的遅れなので、決して遅いとはいえないであろう。この1ミリ秒の間にどのようなことが起きているのだろうか？ここで起きている現象を模式的に説明しているのが図4である。実はこの短時間の間には図4の2)~9)に書いたような項目すべての現象が起きているのであるから驚きである。



順を追って説明すると、1) 神経伝達物質はシナプス終末内で合成されシナプス小胞に貯蔵されている。2) 軸索を「伝導」してきた活動電位がシナプス前終末に到達する。3) シナプス前終末の脱分極が膜電位依存性カルシウムチャネルを開く。4) カルシウムチャネルを通じてカルシウムが流入する。5) カルシウムによってシナプス小胞とシナプス前

膜の融合が起こる。6) 神経伝達物質が「開口放出 (エキソサイトーシス)」によって「シナプス間隙」に放出される。7) 神経伝達物質がシナプス間隙を拡散してシナプス後膜の受容体分子に結合する。8) 受容体イオンチャネルが開く。9) シナプス後膜を流れるシナプス電流が興奮性または抑制性シナプス電位を生じ、シナプス後細胞の興奮性を変化させる。10) 細胞膜からシナプス小胞の膜が回収されて再利用される (エンドサイトーシス)。このようにして、シナプス伝達においては、シナプス前細胞まで伝導して来た活動電位と言う電気的な信号が神経伝達物質と言う化学物質を介した信号に置き換わり、さらに最後にシナプス後細胞で神経伝達物受容体によってまたそれがシナプス電位と言う電気的な信号に置き換わるのである (この信号変換の鍵となる神経伝達物質受容体については後述)。なぜこのような面倒なことをするのだろうか? それは、シナプスにおいて伝達物質の放出量を変えたり受容体の感度や数を変えたりすることによって神経伝達の効率を変化させ、それによって学習・記憶といった神経系の「可塑性」を発現させるためであろう、と考えられている。

最初に、シナプス前細胞における電気的な信号が化学的な信号に置き換わる過程について考えてみよう。ここで鍵になっているのは「カルシウムイオン  $\text{Ca}^{2+}$ 」である (図5)。一般に細胞機能において  $\text{Ca}^{2+}$  の果たす役割の重要性は強調しすぎることがないくらいである。神経伝達の過程においては、シナプス前細胞に到達した活動電位によって膜電位依存

## 神経伝達物質の放出におけるカルシウムの役割

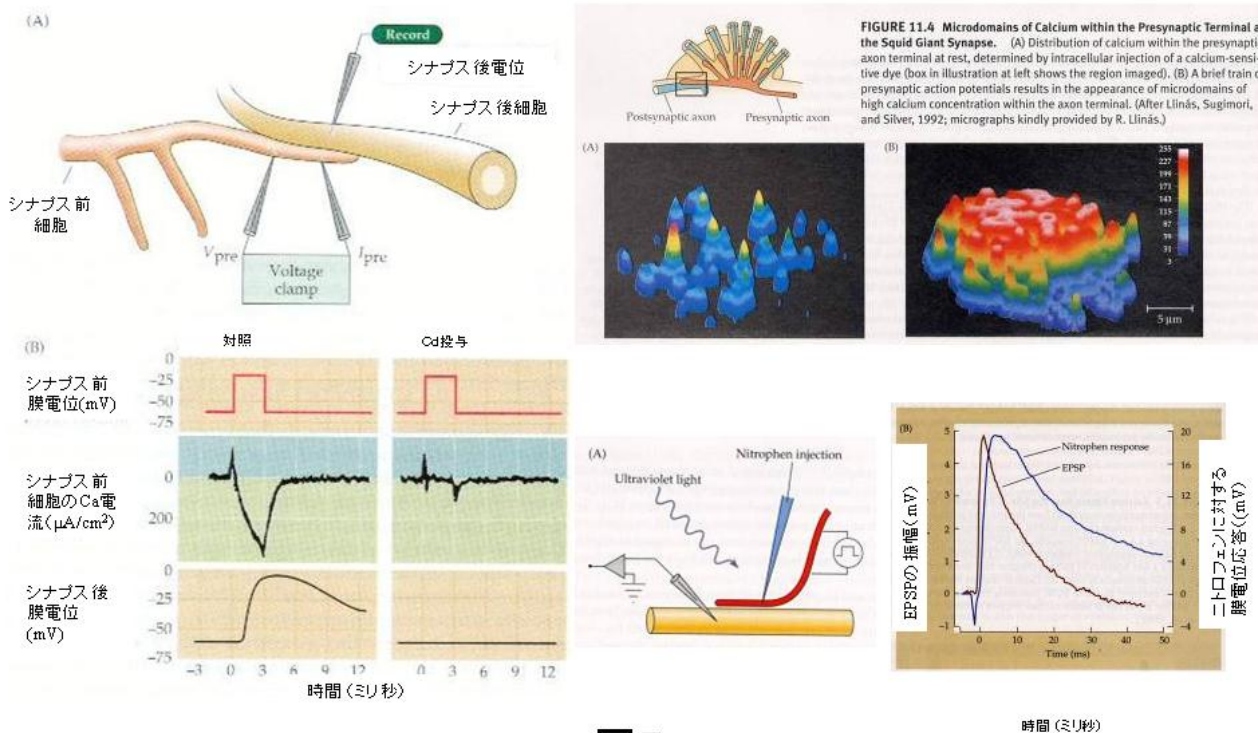


図5



性Ca<sup>2+</sup>チャネルが開いて流入してくるCa<sup>2+</sup>が神経伝達物質の詰まった「シナプス小胞」の「開口放出（エキソサイトーシス）」を引き起こす、ということがわかっている。図5はイカの巨大シナプスを用いて行われた実験の図である。左図において、シナプス前細胞では電極を2本刺して膜電位固定法によりCa<sup>2+</sup>電流を測定し、シナプス後細胞では細胞内記録によりシナプス後電位を測定している。対照ではシナプス前細胞に活動電位の代わりに脱分極コマンドを入れることにより細胞内に向かってCa<sup>2+</sup>電流が流れ、その1ミリ秒後にはシナプス後電位が記録されているが、Cd<sup>2+</sup>を投与してCa<sup>2+</sup>電流を止めるとシナプス後電位が記録できなくなっている。右図上部では、細胞内にCa<sup>2+</sup>インディケーターと呼ばれる、細胞内のCa<sup>2+</sup>濃度に応じて蛍光強度が変化する蛍光物質を入れておいてCa<sup>2+</sup>イメージングを行っている。シナプス伝達が起きるときにシナプス前部で局所的に極めて大きなCa<sup>2+</sup>濃度上昇が見られることがわかる。右図下部では、シナプス前細胞内に「かごめCa<sup>2+</sup>」と呼ばれる物質を入れておき、紫外線照射することによってかごめを壊してCa<sup>2+</sup>濃度を細胞内で急激に上昇させるとシナプス後細胞でEPSPに似た時間経過の膜電位変化が記録できるようになることを示している。このような実験から、シナプス前細胞において電気的な信号が化学的な信号に置き換わる過程においてCa<sup>2+</sup>が鍵を握っていることが良くわかる。

次に、神経伝達物質が放出されてシナプス間隙を拡散し、シナプス後細胞に到達した後、神経伝達物質受容体によってそれがまたシナプス電位と言う電気的な信号に置き換わる仕組みについて考えてみよう。この仕組みを解明したのはパッチクランプ法（この技術によりNeherとSakmannは1991年ノーベル医学生理学賞を受賞した）と分子生物学的手法（最初にシビレエイの発電器官を用いてACh受容体の分子構造を分子生物学的手法により解明したのは京都大学の沼正作らであるが、沼博士が1992年に他界したことにより、我々は偉大なノーベル医学生理学賞受賞者を失うことになったのかもしれない）を用いた研究である。まずパッチクランプ法を用いた研究であるが、その概略は図6に示されている。ここでは典型的な神経伝達物質受容体であるACh受容体を例として取り上げる。先にも述べたように、神経伝達物質が受容体に結合すると、K<sup>+</sup>およびNa<sup>+</sup>の双方に対して透過性をもったイオンチャネルが開く。パッチクランプ法を用いることによって、このときの電気的な信号を1個のACh受容体について測定することができた。図6の左下図にあるように、パッチクランプの電極は細胞内電極よりも先端の口径が大きく（通常1μm程度）、滑らかであり、神経筋接合部のパッチ膜にうまくパッチ電極を吸着させると、1個のACh受容体分子がパッチ膜上に入るようにすることができる。この場合、元来細胞外を向いていた方がパッチ電極の外側を向くようにしてパッチ膜を作成すると（outside-out configuration）、パッチ電極を浸している溶液中にAChが存在するときには内向き（細胞の外から内に向かう方向；この場合、電極の外から内に向かう方向）の微小な電流（図6の場合2pA=2×10<sup>-12</sup>アンペア）が矩形波状に見られる。これが単一ACh受容体分子を通して流れる電流である。つまり、これは後述するように、ACh受容体が同時にイオンチャネルそのものであることを物語っている。そして、この微弱なACh受容体電流が多数積み重なることによってシナプ

ス後電流が流れることになり（膜電位固定下）、これが先に述べたEPSPを生じさせる元になっている。話はちょっとわき道にそれるが、このようにして、パッチクランプを用いると、単一分子の構造変化を電流という目に見える形で測定することを可能にしてくれるのであり、ちょっと感動的なことではないだろうか？

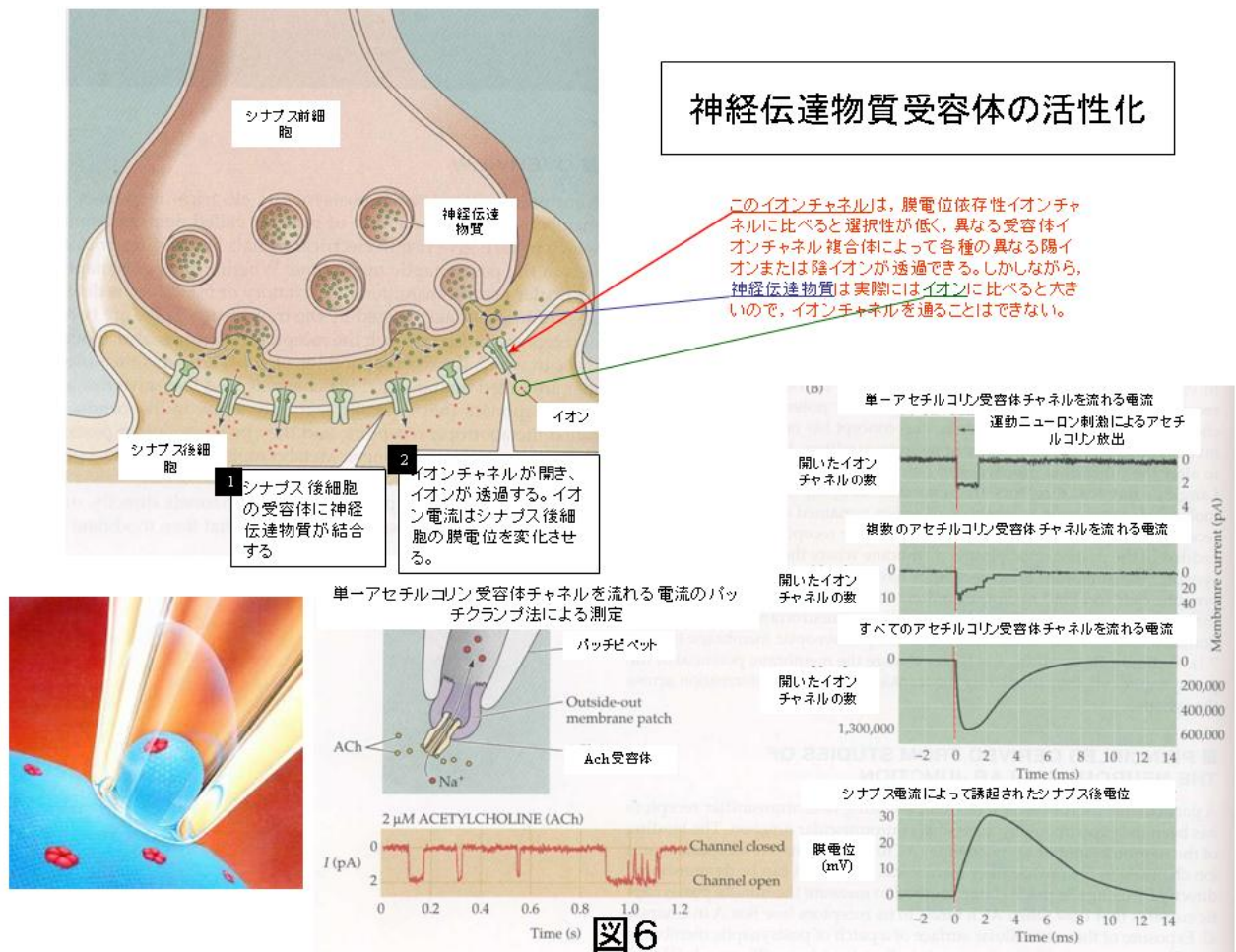


図6

神経伝達物質受容体の分子構造；神経伝達と神経修飾

先にも少し述べたように、世界で最初に京都大学の沼らは ACh 受容体の分子構造を分子生物学的な手法を用いて明らかにした。この ACh 受容体の分子構造の概略を示したのが図7の左図である。沼らの研究から、ACh 受容体は膜を貫通する巨大タンパク質分子であり（実際、4つの膜貫通セグメントを持つサブユニット5つからなることがわかっている）、タンパク質の細胞外ループに ACh 結合部を持ち、M2 セグメントが5サブユニット分會合してイオンチャネル孔の部分形成していること、そして、ACh が受容体に結合するとチャネル孔が開くことがわかっている。脳内で機能していることが知られている神経伝達物質として代表的なものに、ACh のほか、グルタミン酸 (Glu)（これらは EPSP を生じさせる興奮性神経伝達物質の代表）や γアミノ酪酸 (GABA)、グリシン (Gly)（これらは IPSP を生じさせる抑制性神経伝達物質の代表）がある。これらは古典的神経伝達物質とも呼ば

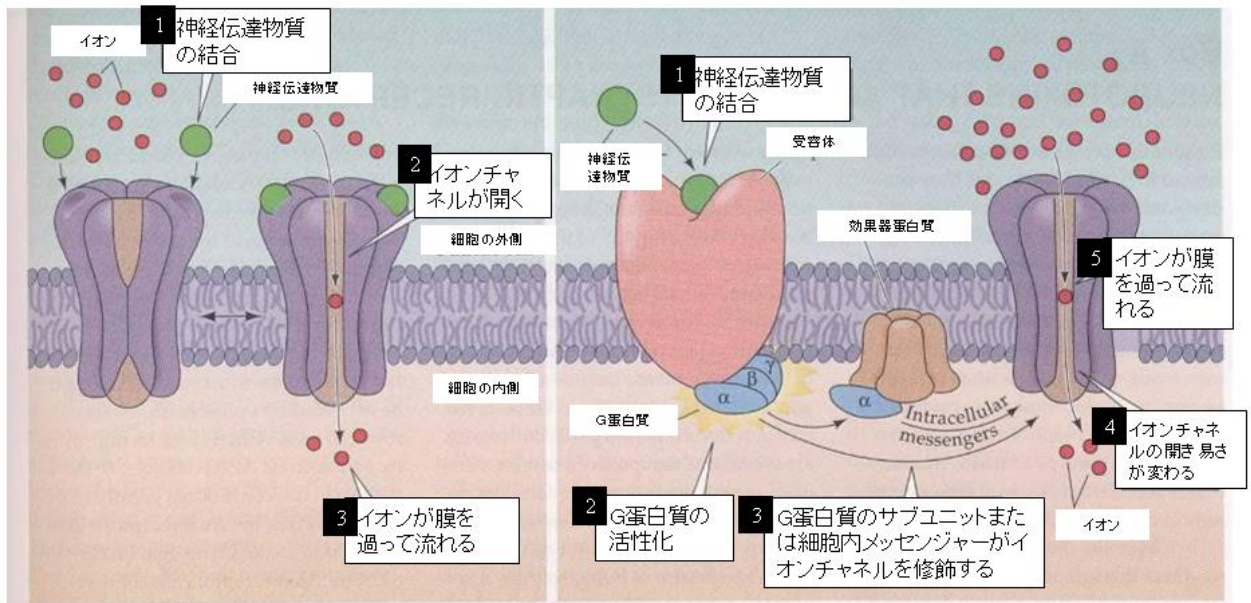


れ、低分子量である。一方、これら古典的神経伝達物質の発見以降、このほかにも脳内で神経伝達物質と考えられる物質が数多く見出されてきた。その主なものとして、アミンとペプチドが上げられる。アミンやペプチドの受容体も、同様に分子生物学的な手法を用いることによってそれらの構造が明らかになっているが、それは上述した ACh 受容体とは大

## 2種類のシナプス後膜受容体

(A) リガンドによってゲートされるイオンチャネル (イオノトロピック受容体)

(B) G蛋白質共役型受容体(メタボトロピック受容体)



**Fast! 神経伝達**

**図7 Slow... 神経修飾**

大きく異なっている (図7右図)。最も大きく異なる点としては、これらの受容体が、いわゆる「Gタンパク質共役型受容体」と呼ばれる一群の受容体ファミリーに属しており、神経伝達物質・イオンチャネル複合体ではないことである。ACh受容体のような古典的神経伝達物質受容体のことを「イオノトロピック受容体 (イオンチャネル型受容体)」、アミンやペプチドの受容体のような「Gタンパク質共役型受容体」に属する神経伝達物質受容体を「メタボトロピック受容体 (代謝型受容体)」と呼んで区別することもある。注意すべき点は、ACh、Glu、GABAに関しては、それぞれメタボトロピック受容体も見つかっている点である (それぞれ、歴史的背景からムスカリン作動性ACh受容体、代謝型Glu受容体、GABA<sub>B</sub>受容体、と呼ばれている)。メタボトロピック受容体の作動原理は次の通りである (図7右図参照)。1) メタボトロピック受容体は7回膜貫通ドメインをもつが、神経伝達物質は細胞外にある神経伝達物質結合部位に結合する。2) 受容体の細胞質ドメインに共役したGタンパク質 ( $\alpha$ および $\beta\gamma$ サブユニットよりなる3量体;  $\beta\gamma$ サブユニットは常に行動を共にする) $\alpha$ サブユニットにGTPが結合して、 $\alpha$ サブユニットと $\beta\gamma$ サブユニットに解裂。

3) G蛋白質のサブユニットまたは細胞内メッセンジャーがイオンチャネルを修飾する。

4) イオンチャネルの開き易さが変わる。この例として、①G蛋白質の $\alpha$ サブユニットがアデニル酸シクラーゼを活性化することによりATPからcAMPが生成され、cAMPがcAMP依存性タンパク質Aキナーゼを活性化し、イオンチャネルもしくはその機能に重要なタンパク質をリン酸化することによりイオンチャネルの開閉が修飾される、②G蛋白質の $\beta\gamma$ サブユニットが $\text{Ca}^{2+}$ チャネルの $\beta$ サブユニットに結合して $\text{Ca}^{2+}$ チャネルの開閉が修飾される、など実に様々な情報伝達経路が存在することが知られてきた。このような細胞内の情報伝達系を介することから、メタボトロピック受容体が関与する場合にはその反応時間がゆっくりとしたものになる傾向がある。また、通常の神経伝達と異なり、神経伝達物質が直接イオンチャネルを開く（「ゲートする」と呼ぶ）わけではなく、通常はメタボトロピック受容体によって活性化された細胞内情報伝達系が最終的に膜電位依存性イオンチャネルの開閉を修飾することから、メタボトロピック受容体の活性化によって生じるこれらの現象を「神経修飾」と呼ぶことがある。さらには、メタボトロピック受容体の活性化によって遺伝子活性が修飾されることにより様々な長期間に及ぶ影響が生じることもある。また、脳内のペプチドやアミンは、古典的神経伝達物質のようにシナプスにおいて1対1の厳密かつ限局した情報の伝達をしているのではなく、ニューロンのシナプス以外の部分から開口放出され、少し離れた部位に拡散してから受容体を持つ標的ニューロンに対して働く、といった知見も最近蓄積しており、古典的な概念における「神経シグナル」と「内分泌シグナル」の中間的性質を持っていることも提唱されている。冒頭にも述べたように、情動や感情といった複雑な生理現象は、シナプスにおける神経伝達の研究だけでは到底理解することができず、今後、神経修飾の現象も含めて、神経系の多様な機能を多種多様な実験系において多角的に研究しながら解明していく必要があるだろう。

## 参考文献

- Neuroscience. 3rd Ed. Purves, D. et al., Sinauer, 2004 (ISBN: 0-87893-725-0) (テキスト中の図の多くはこの本が出典)
- From Neuron To Brain. 4th Ed. Nicholls, J.G., et al., Sinauer, 2001 (ISBN 0-87893-439-1) (神経生物学の教科書として標準的)
- Ion Channels of Excitable Membranes. 3rd Ed. Hille, B. Sinauer, 2001 (ISBN 0-87893-321-2) (生物物理的な解説が詳しい;イオンチャネル研究のバイブル的存在)
- 「分子から見た脳」川合 述史著 講談社 94年 (イオンチャネル・レセプターについてわかりやすく解説)
- 「脳神経科学イラストレイテッド」森 寿他編 羊土社 2000年 (イラスト中心で理解しやすい)
- 「ニューロンとレセプター」 竹中 敏文著 培風館 89年初版 (絶版か?)