神経科学

Light moulds plastic brains

光は神経系の形成に影響する

Stefan Thor

Nature Vol.456 (177-178) / 13 November 2008

オタマジャクシは、光に照らされると神経伝達物質であるドーパミンを発現するニューロンの数が増加する。動物は、こうした可塑性によって、環境からの刺激に脳の活動を適合させることができる。

神経系は環境からの刺激入力に順応することが知られている。そうした可塑性にかかわっているのは、学習や記憶にみられるような神経回路の変更や、シナプス接合を介したニューロン間コミュニケーションであって、各種ニューロンの数の変化は関与していないと考えられてきた。しかし *Nature* 2008 年 11 月 13 日号で、Dulcis と Spitzer がこの見方を覆している¹。彼らは、アフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) のオタマジャクシに光を照射すると、脳内のドーパミンを分泌するニューロン（ドーパミン作動性ニューロンとよばれる）の数が増え、オタマジャクシはその後の光照射にもっと迅速に順応できるようになることを明らかにしたのである。

池にいる野生のオタマジャクシを捕まえた経験があるなら、水槽に入れて2時間ほど経つとオタマジャクシの体色がうすくなるのを見て、びっくりしたことがあるかもしれない。この体色の急速な変化のおかげでオタマジャクシは周囲の背景に溶け込んで、捕食されるリスクを低減させることができる。このプロセスは特定の神経回路に制御されている。具体的にいうと、まず、光によって誘発された信号が、眼からドーパミン作動性ニューロンのある視交叉上核とよばれる脳領域へ伝えられる。次いで信号は、メラニン細胞刺激ホルモンを分泌して皮膚の色素細胞を刺激するニューロンが存在する、

別の脳領域に伝えられる（図 1a）。この伝達は、明暗に応じた別々の作用を示し、光に応答した眼から視交叉上核への正の刺激入力、ドーパミン放出量の増加を引き起こす。このようにドーパミン量が増えたことが、メラニン細胞刺激ホルモン分泌ニューロンに対する負の刺激入力となって、その結果このホルモン分泌量が減少し、末梢の皮膚色がうすくなる。

オタマジャクシでは、体色の応答は過去の経験によって変更される。それは、明るい光に長い時間または繰り返しさらされると、それ以降は体色が以前よりも短時間で光照射に順応するようになる²ためである。この応答やその基盤にある回路の変化は詳しく調べられており²⁻⁵、主にシナプス結合や回路を伝わる信号伝達の段階での可塑性が関与していると考えられていた。しかし、今回 Dulcis と Spitzer は、この順応には回路内のドーパミン作動性ニューロンの数の急増も関係していることを明らかにした¹。

2人が観察した応答の速度は驚異的なものだった。暗闇で育てたオタマジャクシに光をたった2時間当てただけで、視交叉上核にあるドーパミン作動性ニューロンが倍増したのである。そのうえ、新たに出現したこれらのニューロンは、その後の光照射で体色が急速にうすくなる体色変化過程に影響しているようだった（図 1b）。著者らは、これらのニューロンの軸索突起を追跡し、メラニン細胞刺激ホルモンを放出するニューロンまで突起が伸びていることを見つけた。次に、特異的な薬剤を使って、もともとあるドーパミン作動性ニューロンを除去したところ、光への順応が完全に損なわれた。ところがその後、ドーパミン作動性ニューロンを除去したオタマジャクシに光を照射したところ、薬剤処理の後に生じたドーパミン作動性ニューロンによって光への順応が回復できた。

これらの「新しい」ドーパミン作動性ニューロンはどこからやってきたのだろうか。既存のニューロンが分泌する神経伝達物質の種類を変化させた結果なのだろうか。それともまったく新たに生じたのだろうか。これまでの研究から、哺

光に照らされて体色がうすくなったアフリカツメガエルのオタマジャクシ（左）と、元の濃い体色のオタマジャクシ（右）。

哺乳類の脳（たとえ成体の脳でも）は絶えず新しいニューロンを作り出していること^{6,7}や、このプロセスは外部環境からの刺激に応答して増強される可能性があること⁸⁻¹⁰が明らかになっている。例えば、実験用マウスの成体を刺激の豊富な環境（回し車や巣材、遊具を備えた大きな飼育ケージ）に置くと、脳の特定領域にあるニューロン、なかでも空間定位に重要なニューロンの数が増える¹⁰。同じように、鳴禽では季節によって、脳の特定領域にニューロンが追加されたり除去されたりする。これは、脳の構造を適切な季節行動へ適合させるように働く仕組みの1つである¹¹。しかし、オタマジャクシの光順応の例で Dulcis と Spitzer は、視交叉上核に新しい細胞が生じているという証拠を何も見つけられなかった。追加のドーパミン作動性ニューロンが短時間で現れることを考えると、この観察結果はおそらく予想できただろう。追加のニューロンが、わずか2時間というかなり短時間のうちに新たに生じることができたとは考えにくい。そうではなく、別の神経伝達物質を発現していた既存のニューロンが、新たにドーパミンを同時発現するようになったとみられる。

Dulcis と Spitzer の知見は、外部からの感覚入力がか脳内の特異的な種類のニューロンの数を変化させることで、特異的な応答を調節するという説を進展させるものだ。これらのニューロン集団は、刺激入力への生理的応答を制御するのに関与している。さらに視点を広げると、脳の可塑性が生じる仕組みは既にいくつか見つかっており、既存のニューロンが追加の神経伝達物質の発現スイッチを入れることができるという2人の観察結果は、そうした仕組みのリストに追加されるものである。このリストにはほかに、ニューロン間コミュニケーションの減弱もしくは強化、新しい接続の形成といったものが含まれ、近年の知見では、特定種類のニュー

ロンが神経系にさらに新規に追加されることも示されている⁶⁻¹⁰。しかし、Dulcis と Spitzer が今回取り組まなかった問題がある。それは、彼らが観察した種類の脳の可塑性が、成長中のオタマジャクシに限られたものなのか、あるいはカエル成体にも当てはまるのか、そしてさらにいえば哺乳類にも当てはまるのか、という問題である。

ヒトでは、ドーパミンが関与するシグナル伝達カスケードの異常は、冬季うつ病として知られる季節性情動障害の重要な要因だと考えられている¹²。これについて今後なされるべき分析の1つは、陽電子放出断層撮影法（PET）を用いて患者を解析することかもしれない。PET はドーパミン作動性ニューロンの視覚化によく用いられる技術である¹³。PET 画像の解像度には限界があるが、日長の季節的変動や光度の日変化に反応していると思われるドーパミン作動性ニューロン数の劇的増加は検出できるだろう。神経伝達物質の産生パターンの変化が関係する脳の可塑性がヒトにもあるとわかれば、神経疾患の解明や治療に向けて新たな道が開けるかもしれない。

Stefan Thor、リンシェーピング大学（スウェーデン）。

1. Dulcis, D. & Spitzer, N. C. *Nature* **456**, 195-201 (2008).
2. Roubos, E. W. *Comp. Biochem. Physiol.* **118**, 533-550 (1997).
3. Kramer, B. M. R. et al. *Microsc. Res. Tech.* **54**, 188-199 (2001).
4. Tuin Hof, R. et al. *Neuroscience* **61**, 411-420 (1994).
5. Ubink, R., Tuin Hof, R. & Roubos, E. W. *J. Comp. Neurol.* **397**, 60-68 (1998).
6. Chen, J., Magavi, S. S. P. & Macklis, J. D. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **101**, 16357-16362 (2004).
7. Magavi, S. S., Leavitt, B. R. & Macklis, J. D. *Nature* **405**, 951-955 (2000).
8. van Praag, H., Christie, B. R., Sejnowski, T. J. & Gage, F. H. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **96**, 13427-13431 (1999).
9. van Praag, H. et al. *Nature* **415**, 1030-1034 (2002).
10. Kempermann, G., Gast, D. & Gage, F. H. *Ann. Neurol.* **52**, 135-143 (2002).
11. Nottebohm, F. *Brain Res. Bull.* **57**, 737-749 (2002).
12. Lam, R. W., Tam, E. M., Grewal, A. & Yatham, L. N. *Neuropsychopharmacology* **25** (Suppl.), S97-S101 (2001).
13. Perlmuter, J. S. & Moerlein, S. M. Q. *J. Nucl. Med.* **43**, 140-154 (1999).