

## 脳のデジタル信号のアナログな調節を発見

～神経情報のより詳細な理解に向けて～

### ポイント

- ・マウス海馬において、これまで困難とされてきた単一神経軸索からの神経信号の計測に成功。
- ・活動電位（脳のデジタル信号）が神経活動に応じてアナログに変化することを発見。
- ・神経情報のより詳細な理解に向けた研究の進展に期待。

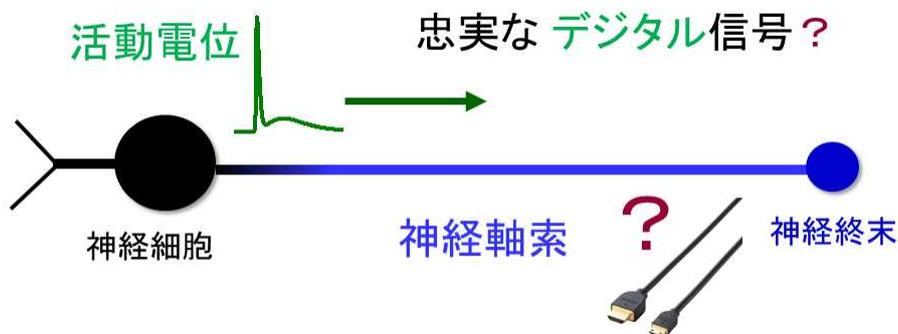
### 概要

北海道大学大学院医学院博士課程の大浦峻介氏と同大学院医学研究院の神谷温之教授の研究グループは、0か1か（全か無か）の法則に従う「脳のデジタル信号」と考えられてきた神経軸索<sup>\*1</sup>での活動電位<sup>\*2</sup>が、神経活動に応じてアナログに変化することを見出しました。

この現象は、神経軸索の活動電位に特徴的な後脱分極応答と呼ばれる現象により生じると考えられ、持続的な活性化を示す電位依存性ナトリウムチャンネル<sup>\*3</sup>（よみがえりナトリウムチャンネル）が関与する可能性を示しました。本研究は、マウスの脳スライス標本<sup>\*4</sup>において、これまで困難とされてきた単一神経軸索レベルでの解析を可能にすることで、活動電位はデジタル信号であるという従来の定説を覆し、神経情報の精巧な制御機構の一端を解明したものと位置付けられます。

脳の神経情報の詳細を正確に理解することは、脳機能の全容解明に向けた神経科学の重要課題の一つです。神経研究の最後のブラックボックスである脳の神経軸索の機能を明らかにするために、これまで困難とされてきた単一の神経軸索からの直接記録を可能とした同グループのアプローチは、今後も神経情報の未知の制御機構を解明し、てんかんなどの神経疾患の病態解明にも役立つ可能性を有しています。

なお、本研究成果は、2018年2月12日（月）公開のeNeuro誌に掲載されました。



本研究は、忠実なデジタル信号だとされてきた活動電位が、アナログに変化することを見出した。単なる「デジタルケーブル」と理解されてきた神経軸索が情報処理機能を持つことが示唆された。

## 【背景】

脳の神経回路では、「活動電位」と呼ばれる電気信号を介して情報が伝えられています。これまでは、活動電位のサイズは不変であり、脳はこの0か1かのデジタル信号を使い、正確で高速な情報処理を行っていると考えられてきました。しかし、脳の神経軸索は極めて微小なため、その詳細な性質に関して、実験的なアプローチによる検証はほとんど行われていませんでした。

## 【研究手法】

同グループは、細胞レベルでの精密な実験に最適な脳スライス標本を用い、単一の神経軸索から活動電位を計測する手法の開発を進めてきました。マウスの海馬から脳スライス標本を作製し、<sup>なまいちよう</sup>苔状線維と呼ばれる神経軸索に電気刺激を与えて、現在最も高速で定量的な計測法であるパッチクランプ法により、単一の神経軸索から活動電位を計測しました。

## 【研究成果】

苔状線維に電気刺激を与えると、0か1かの法則に従い活動電位が発生します。この際に、短い間隔で繰り返し刺激を与えると、神経軸索の活動電位のサイズが軽度<sup>な</sup>に減弱しました。常に不変（1）であると考えられてきた活動電位のサイズが、可変的（アナログ）に微調整される（1から0.9になる）ことを見出しました。

この現象は数百ミリ秒ほど続き、神経軸索の活動電位に特徴的な後脱分極の持続時間とほぼ一致しました。活動電位に引き続く後脱分極の発生メカニズムの詳細は不明ですが、よみがえりナトリウムチャンネルと呼ばれる開閉の遅い電位依存性ナトリウムチャンネルが持続的に活性化し後脱分極を生じる可能性が示唆されています。

そこで、この可能性を検証するために、ナトリウムチャンネルの活性化剤であるベラトリジンを与えると、繰り返し刺激による活動電位の減弱がより顕著になりました。また、ナトリウムチャンネル阻害剤のテトロドトキシンを与えると、活動電位の減弱が抑制されました。これらの結果から、神経活動に応じた活動電位のアナログな抑制には、開閉の遅い電位依存性ナトリウムチャンネルを介した後脱分極が関与すると考えられました。

## 【今後への期待】

本研究で明らかとなった活動電位のアナログな調節は、神経情報伝達に関するこれまでの基本的な理解に修正を加えるものです。近年の脳研究の潮流として、神経回路の構造や、神経細胞の機能的性質を網羅的に記述し、スーパーコンピューターを用いて脳活動を再現する試みが、欧米を中心に精力的に進められています。これらの最先端研究において、単なる「デジタルケーブル」と仮定されてきた神経軸索が、実際には神経活動に応じた情報処理機能を持つことを示した点で、本研究成果は今後の脳研究に一石を投じる可能性があります。

## 論文情報

|     |  |
|-----|--|
| 論文名 | Short-term depression of axonal spikes at the mouse hippocampal mossy fibers and sodium channel-dependent modulation (海馬苔状線維での軸索スパイクの短期抑圧とナトリウムチャンネルによる調節) |
| 著者名 | 大浦峻介 <sup>1</sup> , 神谷温之 <sup>2</sup> ( <sup>1</sup> 北海道大学大学院医学院, <sup>2</sup> 北海道大学大学院医学研究院神経生物学教室)   |
| 雑誌名 | eNeuro (神経科学のオンライン専門誌)   |
| DOI | 10.1523/ENEURO.0415-17.2018  |
| 公表日 | 2018年2月12日(月)(オンライン公開)   |

## お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究院神経生物学教室 教授 神谷温之（かみや はるゆき）

T E L 011-706-5027 F A X 011-706-7863 メール kamiya@med.hokudai.ac.jp

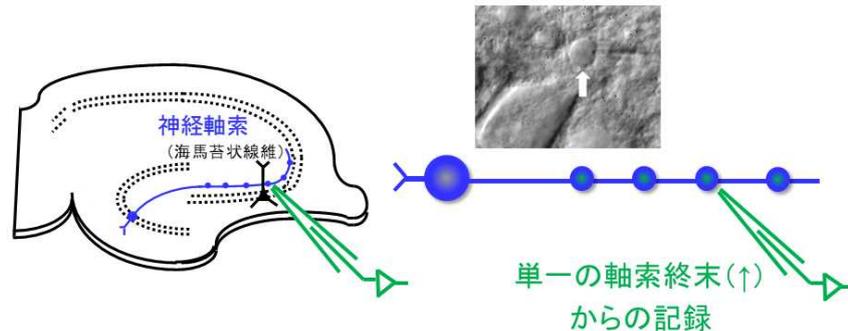
U R L <http://neurobiology.html.xdomain.jp/>

## 配信元

北海道大学総務企画部広報課（〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目）

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimuhokudai.ac.jp

## 【参考図】



左図はマウス海馬スライス標本の模式図を示す。苔状線維の軸索終末からパッチクランプ法により活動電位を測定した（緑色）。上部の写真は、活動電位を記録した軸索終末（矢印）を示す。

## 【用語解説】

- \*1 神経軸索 … 神経細胞から延びている突起状の構造で、信号の出力を担う。
- \*2 活動電位 … 細胞膜のイオンチャンネルからナトリウムイオンなどが流入して神経細胞に発生する電気信号のこと。神経細胞は、活動電位を使って情報を伝える。活動電位は、0か1かの法則に従う「デジタル信号」であり、脳が高速で安定した演算を行うための細胞レベルでのしくみと考えられている。
- \*3 電位依存性ナトリウムチャンネル … 膜電位変化で開閉が制御されるイオンチャンネルで、ナトリウムイオンの細胞内への流入を引き起こす。電位依存性ナトリウムチャンネルには、一過性ナトリウムチャンネル、持続性ナトリウムチャンネル、よみがえりナトリウムチャンネルなどの種類がある。神経軸索での活動電位の発生には、このうち、開閉の速い一過性ナトリウムチャンネルが必要であることが知られていた。本研究では、これに加えて、開閉の遅いよみがえりナトリウムチャンネルが後脱分極を発生して神経軸索での活動電位をアナログに抑制することを見出した。
- \*4 脳スライス標本 … 主にマウスやラットから特定の脳部位を分離し薄切（スライス）したもの。脳内の神経回路の一部を保存したまま、細胞レベルで詳細な実験を行うことができる。マウス海馬スライスの作成法を改良し、より生体内に近い状態を保つように工夫することで、単一の神経軸索からの測定が可能となった。