記憶シナプスの可塑性とインパルス頻度 —— ATP, アデノシンの役割 ——

東京都神経科学総合研究所 黒田 洋一郎

Synaptic connections in the brain are functionally and morphologically changed depending on environmental stimuli. A "tracing circuit" model is proposed that a "tracing circuit" of neurons corresponding to human descriptive memory is established by synaptic competition and kept by the following sprouting and increase of the number of synapses in the circuit. The physiological roles of adenosine derivatives are considered to be agonists of two mechanisms of synaptic competition: lateral inhibition and central facilitation. Released ATP can facilitate novel synapse formation through ecto-protein kinase. A new hypothesis is proposed that the occurrence of long-term potentiation (LTP) or of long-term depression (LTD) depends on the frequency of conditional stimulation and can be induced by different presynaptic adenosine receptors.

human memory/impulse frequency/Adenosine/ATP/Long-term potentiation(LTP)
Long-term depression(LTD)/synapse formation/ecto-protein kinase

1. はじめに

脳の機能の発達、ニューロン間に適切なシナプス結合が形成されることによる。この結合は基本的には遺伝情報により決定され、行動のもととなっている。しかしこの結合は環境からの影響（外界からの刺激）で後天的に変化する。シナプスの環境要因に対する機能的・形態的な変化は可塑性と呼ばれ、これが学習と記憶のメカニズムの根底にあると古くから考えられている。

多くの場合、シナプス結合の長期にわたる変化が生後の外的刺激によって起こる時期は、発達段階での一定の感受性期に限られている。例えば、アヒルの刷り込み現象は孵化直後に限られ¹⁾、ネコ視覚系の臨界期は生後4ヶ月頃迄である²⁾。

しかしながら一方では、成熟過程における学習と記憶、即ち成熟脳におけるダイナミックなシナプス結合の変化を支持する知見も集積されつつある。

ここでは、ヒト脳の持つ言語・思考機能のもととな

る陳述的記憶の分子メカニズムを探る試みとして、“トレーシング回路”と呼ばれる、ニューロン回路網が、ヒトの陳述的記憶の実体であり、成熟後もシナプス結合の可塑性が継続されている大脳皮質連合野において機能しているというモデルを述べる。

まず記憶ニューロン回路中のシナプス（記憶シナプス）の伝達効率を変化させる分子機構における、tracingで生じるインパルス頻度の重要性についてふれる。高頻度刺激後に起こる長期増強（LTP）と長期抑圧（LTD）は少なくとも海馬などでは刺激の頻度に依存して同じシナプスでも起こり得る。この単一シナプスの伝達効率の長期変化について、affinityの異なる2種類のアデノシン受容体の関与があるのではないかと、いう新しい仮説を提唱する。

また使用頻度の高いシナプスが活動依存的に、より使用頻度の低いシナプスを除去するという「シナプス競合」も“トレーシング回路説”の骨子となる細胞レベルのメカニズムである。このシナプス競合においてもATP及びアデノシン関連物質が側抑制 lateral inhibition及び中心促進 central facilitationに関与していること、またATPが細胞外に活性中心を持つecto-プロテインキナーゼを介してシナプス形成を促進している可能性についても言及する。

Roles of ATP and adenosine derivatives for frequency-dependent changes of synaptic connections, long-term potentiation (LTP) and long-term depression (LTD).

Yoichiro KURODA

Department of Neurochemistry, Tokyo Metropolitan Institute for Neurosciences.

2. ヒト脳における記憶の

“トレーシング回路”モデル

ヒトの陳述的記憶の特徴

ヒトの持つ学習・記憶能力は他の生物に比べて最も進化しており、次のような特徴を持つ。

- 1) 著しく大きな記憶容量をもち、一般にその内容は遺伝的な規制を受けていない。いわゆる Random Accesses Memory (RAM) をもつ。
- 2) たった一回の経験でも記憶することが可能で、繰り返しによる学習（リハーサル学習）を必ずしも必要としない。
- 3) 記憶されたもののなかには非常に長期に（中にはヒトの一生に渡って）保持されるものがある。

陳述的記憶と大脳皮質連合野

記憶のもととなる感覚情報は脳内で処理・統合され基本的にはインパルスの頻度に変換されて、最終的には大脳皮質連合野に入っていく。ヒト脳の大きな特徴としてこの大脳皮質連合野が、また機能がよくわかっていないにも関わらず、非常に発達していることが挙げられる。大脳皮質のニューロンは6層に区分される層構造を成しており、また平面的にはカラム構造といわれるニューロン群のモジュール構造がある。それぞれのニューロンはその細胞体および樹状突起上に数百から数万といわれるシナプス結合を持ち他のニューロンと複雑につながっている。このような遺伝的には機能がはっきり決まっていらないらしい、ほとんどランダムといえるようなニューロン間の配線、すなわち冗長度の高いシナプス結合がヒトの膨大な記憶容量を支えている。

このハードウェアをどのように使って記憶を初めとする種々の高次機能が実現されているかは未だよくわかっていない。しかし今、それぞれの感覚情報をはこぶインパルス群がニューロンを伝わりながら作り上げる空間的・時間的な4次元のニューロン回路網がその高次機能の実体であることは確かであろう。

“トレーシング回路”仮説

Hebb が1949年に提唱した可塑性シナプスによるニューロン閉回路説³⁾、いわゆる反響回路説を発展させた“トレーシング回路”モデル(図1, 2)⁴⁾によれば、記憶過程は以下のように理解される。感覚器官からのインパルス頻度としての電気信号は、まず一連の脳内神経細胞群に伝わる。その結果できたニューロン回路のうち一部は閉回路を形成し、インパルス群が閉回路及びそれにつながるニューロン回路を循環・伝

図1. ヒトの長期記憶の“トレーシング回路”モデル
(文献4を改変)

感覚器からの入力に脳に到達し、閉回路とそれにつながる回路を伝わる(図中では複雑な4次元構造は単純化し、マイクロサーキットは省いた)。インパルスが回路中を繰り返し伝わる時、頻発刺激後増強(PTP)により回路中のすべてのシナプスが機能的に促進している、この“トレーシング回路”のパターンの活動は記述性短期記憶に相当する。回路外を起始とする軸索のシナプスの選択的除去の結果、シナプス結合が増加し、回路内のシナプス伝達効率が機能的に増強され、回路が形態的に残されると、その同じ回路のパターンは長期記憶されたことになる。異なる時間経緯のシナプス変化は、入力回路を伝わる間高頻度促進がすべてのシナプスを刺激することにより引き起こされる、生化学的カスケードの結果である。●“トレーシング回路”中のニューロン、○“トレーシング回路”につながるニューロン、⊗競合により選択的に消去された回路外ニューロン(図2参照)。もし閉回路内に入力があると同じ回路がトレースされ、同じような電気活動が発現するのであろう。これが記憶の想起にあたる。

播する。その時間内だけは一つ一つの記憶に対応するニューロン回路が電気活動の継続として保たれる。これが数秒程度保持される短期記憶を説明するメカニズムとなる。その保持時間は抑制入力に電気活動を減衰させる程度によって決定される。更にこのようなニューロン回路は回路中のシナプスの可塑性によって長期的に保たれ得る。これが長期記憶である。シナプスで異なった時間経過を持つ、いくつかの物質変化が起き、これによって記憶回路内のシナプス結合が潜在的に保たれ、記憶は保持される。その後新しいインパルスがこの記憶回路に入ればそのニューロン回路のパターンは再現され記憶がよみがえる、すなわち想起されるわけである。“トレーシング回路”モデルによればヒトが一度しか起こらない経験を記憶できる事も良く説明できる。たった一回の刺激でも“トレーシング

図2. 使われないシナプスの選択的除去と神経終末上の発芽による支配的入力安定化 (文献4)

(1) シナプスの過剰な結合: 発達後, 多くのニューロンは脳内の他の多くのニューロンに投射する。ある程度の特異性と減少は遺伝的に決定されている。(2) 側抑制: たとえば, “トレーシング回路” 中の入力のように, 1つのニューロンへの入力の1つが頻発的に刺激されると (図の例ではCニューロンからの入力), シナプス活動を抑制する物質が放出される (詳しくは本文参照)。ATPとアデノシン関連物質はこのような側抑制物質の1つである。(3) 生存因子のとり込みと神経死: 一方, 活動依存的に生存因子のとり込みが神経終末で起こる。したがって, 抑制された, もしくは使われないシナプスは生存因子をとり込めなくなる。生存因子をとり込めなくなったニューロンは死んでなくなる (図の例ではAとFニューロン)。(4) 使用頻度の高い入力からの発芽と新しいシナプス形成: 使用頻度の高い入力の神経終末より発芽し, 投射するニューロン上の空いた表面に新しいシナプスを形成する。シナプス数の増加は, 図のCニューロンのシナプス伝達の総効率を上昇させ, 長期間形態を維持するのにも役立つ。

回路”内をインパルスが繰り返しトレースし, 脳内の記憶シナプスにおいてリハーサルが行われるからである。

ヒトの記憶に本当に閉回路が関与しているのか, 閉回路はどこにあるのかという疑問にたいしては, いまのところ実験的な証明が技術的に困難である。しかし, 両側の海馬を失った記憶障害患者 H. M. の例⁵⁾などを考え合わせると, 陳述的記憶において海馬領域がニューロンの閉回路結合を形成し, 連合野に形成される記憶回路にインパルスを繰り返し送り込む役割を果たしていると考えられることもできる。

“トレーシング回路”とシナプス可塑性

学習と記憶はシナプス結合の機能的, 形態的变化により起こるという考えは古くからあった⁶⁾。そのシナプスの可塑性には大きく分けて既成のシナプスの伝達効率の変化と, 新しいシナプス形成などによるシナプス結合の変化がある。前者は電気生理学的に観察しやすくこれまでよく研究されてきた。しかも高頻度刺激後増強 (PTP)⁷⁾や海馬などでみられる長期増強 (LTP)⁸⁾のように, 変化が高頻度刺激によって引き起こされる場合がほとんどであることは興味深い。なぜなら “トレーシング回路” モデルによれば記憶回路内のシナプスのみにインパルス群が高頻度で通過するはずだからである。

しかしながら各種の機能を持つ生体分子の代謝回転による半減期が最大でも4週間程度であるらしい事を考えに入ると, 単一シナプスでのシナプス伝達の効率変化によって年単位以上持続するヒトの長期記憶を説明できるとは考えにくい。 “トレーシング回路” モデルによれば回路中の未熟なシナプス結合は選択的除去とシナプス発芽により増強される (図2) ので, 構成蛋白質の代謝回転の問題は生じない。

3. 刺激頻度に依存したシナプス伝達効率の可塑性, LTPとLTD.

まず記憶シナプスにおける短期から長期への橋渡しとなる単一シナプスでの伝達効率の可塑性, 長期増強 (LTP)⁸⁾や長期抑圧 (LTD)⁹⁾について考察する。

LTPはいわゆる記憶のモデル現象として盛んに研究されており, 最近では大脳皮質など海馬以外のシナプスでも起こることが知られている。また, 小脳で観察された LTD は, 驚くべきことに海馬でも LTP と同時に異なった部位のシナプスでみられることが判明した¹⁰⁾。おそらく実際には同じ海馬シナプスで LTP と LTD が起こりうる。それならば LTP と LTD をわけるものは何であろうか。現在までの知識に基づけば, インパルス頻度¹¹⁾ (およびそれにほぼ比例して神経終末などから放出されシナプス間隙で増加する “インパルス頻度メッセンジャー物質” の局所濃度) が LTP と LTD の発生を決めている要素の一つではないかと考えられる。おそらく, 海馬では比較的低頻度の刺激が LTD を起こし, ある一定以上の高頻度の刺激が LTP を起こす可能性が高い (図4)。LTP は記憶のモデルとされているが, ヒト海馬は長期記憶の貯蔵庫ではないので, 必ずメモリーは消去されなければならない。海馬 CA1 領域では数 Hz 位の低頻度刺激で LTP

が解除できるのは、LTD 様の現象が LTP を打ち消すのであろう。“インパルス頻度（記憶）メッセンジャー物質”としてはグルタミン酸や ATP とその分解産物であるアデノシンが有力候補で、細胞内 Ca^{2+} など二次メッセンジャー物質や機能たんぱく質のリン酸化と、複雑な分子カスケードを構成しており、6 章でくわしく述べる。

4. 発達脳, 成熟脳における シナプス結合の可塑性

発達脳でシナプスを作れなかったニューロンが生存因子を受け取る事ができずに選択的に死ぬ事^{(12), (13)}や使用されない過剰なシナプスがシナプス競合⁽¹⁴⁾などにより除去される事が知られている。シナプス競合は異なる入力間で活動性の不均衡が存在し、シナプス活動性に依存してシナプス間隙に放出される“側抑制因子”と前述の生存因子を考慮すると説明できる事がわかって来た (図 2)。

成熟脳におけるシナプス結合の変化は実験的証明がより困難なためこれまであまり研究されず、ヒトを初め哺乳動物の脳では発生・発達の一の時期迄にシナ

プス形成は全て終わってしまい、成熟脳では障害をうけないかぎり新しいシナプスは形成されないと一般に考えられていた。しかしながら、最近成熟脳でもシナプス結合がダイナミックな変化を起こしていることを示唆する実験的証拠が出てきた。

学習による新しいシナプス形成

塚原らはネコ中脳の赤核ニューロンのシナプス電位を観察した結果、発芽によって新しいシナプスが形成されたことを示唆するデータを得た。さらに大脳皮質からの入力の刺激を条件刺激とする古典的条件付けの際にも同様な結果が得られた⁽¹⁵⁾。この研究は学習によって成熟脳においても新しいシナプスが形成されたことを示す先駆的なものである。

シナプスのダイナミックな動き

最近、Purves らはマウス交感神経節ニューロン上のシナプスを *in situ* で蛍光色素によって染め出し、その位置を一定期間後に繰り返し観察し画像解析することに成功した。すると10日後、3週間後にはシナプスの数と位置は大きく変化していた⁽¹⁶⁾。これが事実とすると成熟した哺乳動物のシナプスでも新しいシナプスの形成や脱落などダイナミックな動きがあるのだが、

図 3. 高頻度刺激によりシナプス間で増加する ATP とアデノシン関連物質が引き金となるさまざまな生化学的カスケード (文献24を改変)

➡: 神経伝達物質の放出を調節する、神経前 Ca チャンネルとカップリングしたアデノシンの直接作用と、他のタイプのアデノシン受容体による神経前サイクリック AMP を介した作用。詳しくは本文参照。ACh: アセチルコリン, CA: カテコールアミン。

いまままで観察技術がなかったために見過ごされていたことになる。

5. “トレーシング回路”モデルによる 長期記憶の説明

前節で見て来たように、シナプス結合の可塑性が特に大脳皮質連合野で成熟期迄続くとなると、長期記憶のパターンが保持される為には、シナプスの選択的脱落や発芽を通して安定化されなくてはならない。これは“トレーシング回路”モデルでは次のように説明される。まず“トレーシング回路”中のシナプスでは高頻度刺激により PTP, LTP が起こる。前者は数分、後者は数時間以上継続するがいずれこのような一つのシナプスの伝達効率の変化（促進）は減弱する。それを引き継ぐシナプス競合と刺激頻度依存性の発芽（新しいシナプス形成）は LTP の間に準備される。先ず高頻度刺激により神経終末から側抑制物質が放出される。この側抑制物質が細胞間隙を通り他の神経終末受容体に達して、低頻度刺激されているシナプス入力が抑制され、場合によっては長期に継続して LTD になる。そして、抑制されている終末を持つニューロンは標的ニューロンから活動依存的に放出されているニューロン生存因子を受け取れなくなる。従って、“トレーシング回路”中の活動性の高いシナプスの近辺の、或いは回路外の活動性の低いシナプスは脱落することになる。シナプスの脱落后には活動性の高い入力の軸索から新しいシナプスが発芽して、空いている膜表面を埋めて伝達効率を更に増大させる（図 2）。このようなシナプス結合の形態的变化は LTP が減弱し消滅しなくても数年以上持続可能である。“トレーシング回路”モデルに従えば、長期記憶は回路のシナプス結合のパターンとして安定に維持されていくことになる。

6. シナプス伝達の調節における ATP と アデノシン関連物質の役割

ここでは記憶過程で LTP, LTD の発生を制御する可能性があり、且つシナプス競合における側抑制と促進に役立つアデノシンと、発芽（シナプス形成）を促進する ATP の役割について述べる。

ATP はコリン作動性ニューロン或いはカテコールアミン作動性ニューロン神経終末のシナプス小胞中に存在し、その主要な神経伝達物質と共にインパルス頻度に比例して放出される¹⁷⁾。こうして放出される ATP 及びアデノシン関連物質はさまざまなイオンチャネル

に作用し、またプリン作動性ニューロンでは神経伝達物質として働くことも判明して来た¹⁸⁾。また、これらによって脳切片中の cyclic AMP が増加する事も明らかにになった¹⁹⁾。また、筆者らのグループは、アデノシンがモルモット嗅脳皮質切片における興奮性シナプス後電位を抑制する事を発見した^{20), 21)}。後にこの抑制作用は高親和性アデノシン受容体 (ADO-1) (AI と類似) による Ca^{2+} チャネルの抑制により神経伝達物質の放出量が減少する事が明らかになった²¹⁾。

それでは、ATP 及びアデノシン関連物質の放出とそれに由来する cyclic AMP の増加の持つ生理的意義は一体何なのだろうか？

嗅脳皮質切片の実験系において、筆者等は ATP やアデノシン関連物質を外液から取り除く²²⁾、或いはジブチリル cyclic AMP を加える事に依って、電気刺激による興奮性シナプス後電位が増大する事を見いだした。アデノシン添加中に上昇したサイクリック AMP による増強作用は、アデノシン添加中はより親和性の強いアデノシン受容体を介した直接の抑制作用に依ってマスクされているので、持続時間の長い増強作用が顕在化する。またシナプトソーム中の cyclic AMP はアデノシン低親和性結合部位 (ADO-2) を介したアデノシン関連物質により増大した²³⁾。

こうした結果から、電気刺激の結果シナプス間隙に放出されたアデノシン関連物質により神経終末中で cyclic AMP が増加し、これが、例えばシナプス前 Ca^{2+} チャネルなどの機能蛋白質の cyclic AMP 依存性リン酸化を介してシナプス伝達効率を上昇させる可能性が考えられた（図 3）。また、アデノシン関連物質をモルモット線状体シナプトソームに与えると、cyclic AMP 濃度の上昇と共に、カテコールアミン合成の律速段階に関与するチロシン水酸化酵素の活性が上昇する事も明らかとなった²⁵⁾。即ち、神経伝達物質生成の活性化及び誘導を通して、cyclic AMP がシナプス可塑性に関与する事も可能である。

では一体なぜ、ATP 及びアデノシン関連物質には、直接作用としての神経伝達物質の放出抑制作用と、細胞内 cyclic AMP を介しての促進作用という 2 つの逆の作用があるのだろうか？これら一見相反する 2 つの作用は、前述したように LTP と LTD の発生及び低使用頻度シナプスの選択的除去過程と高使用頻度シナプスの促進過程において重要な役割を果たしている可能性が高い。即ち、図 4 に示したように、ある入力が刺激を受けると、刺激頻度に比例した ATP の放出が起こり、シナプス間隙ではその分解物であるアデノシ

図4. 刺激頻度によるシナプス間隙でのアデノシン関連物質の局所濃度と側抑制, 中央促進の関係 (文献32も参照) および LTP と LTD の発生機構の刺激頻度依存仮説.

刺激継続中および直後 (約数分) までの短期効果では (中央) 促進より (側) 抑制が強く, 見かけ上は抑制だけが見える²²⁾. 高頻度刺激後10分~60分以上では, LTP, LTD 発生の分子カスケードは両方とも進行するが, LTP が起れば一般に LTP のみ観察されと考えられる.

ン関連物質の濃度が除去・不活性化作用に抗して刺激依存性に高まる. これらが一定濃度 (おそらく cyclic AMP を上昇させる低親和性受容体の k_d を越えると cyclic AMP を介したさまざまな生化学変化がシナプス前・シナプス後でカスケード式に進行する. この結果 LTP が起こる. 比較的低頻度刺激によるアデノシン濃度の上昇は高親和性アデノシン受容体のみを活性化し, 直接の抑制または LTD を起こす. LTD は LTP と拮抗し得るが高頻度刺激では LTP のみが見えていてマスクされている. 一方高頻度刺激されたシナプス周辺から隣接シナプスに溢れ出たアデノシン関連物質は高親和性アデノシン受容体を介して側抑制を行う. その結果高頻度入力シナプスの周辺のシナプスでは伝達物質の放出が減少し, より使用頻度の低いシナプスは除去される事になる. 一方, 使用頻度の高いシナプスでは細胞内の低親和性アデノシン受容体を介して cyclic AMP が増加し, 促進が起こり, feedback して来た強い抑制作用に拮抗し, シナプス伝達を保持できるようにしている. このようにシナプス伝達効率は, 放出される ATP 及びアデノシン関連物質の濃度とシナプスの間隔により時間的にも空間的にもダイナミックに調節される.

7. シナプスの形成・維持における ATP の役割

シナプス間隙の ATP は ecto-ATP アーゼなどの基

質結合部位が細胞外膜上に存在する, いわゆる細胞外酵素によってアデノシン関連物質に代謝される. 近年, 細胞外に放出される ATP を必要とする新たな細胞外酵素, ecto-プロテインキナーゼがニューロブラストマ細胞で発見された²⁶⁾. また, ある種の ecto-プロテインキナーゼがガングリオン要求性を持つ事も明らかになった²⁷⁾. 工藤らの開発した蛍光色素とビデオ装置を用いた細胞内 Ca^{2+} イオン濃度観察システムを用いて小倉らは培養海馬ニューロン間でシナプス結合を介する電気活動による同期した細胞内 Ca^{2+} の変動を観察した²⁸⁾. これらのシステムを利用して, 筆者らはラット培養大脳皮質ニューロン間のシナプス形成を *in vitro* で定量的に観察する事に成功した. この系において, 全く細胞内に侵入しないプロテインキナーゼ阻害剤 (K-252b) をこの系に作用させた結果, シナプス形成は抑制された²⁹⁾. こうした ecto-プロテインキナーゼの生理的意義は未だ推測の域を出ていないが, おそらく, インパルス頻度に比例して神経終末から放出された ATP は, ある特定の細胞表面蛋白質を特異的にリン酸化する ecto-プロテインキナーゼの基質となり, その結果新しいシナプスの形成もしくは既存のシナプスの維持を行うのであろう. 活動依存性に放出された ATP がシナプス形成を促進し, 記憶シナプスについては記憶ニューロン回路網のパターンを長期に安定化させる事になる.

おわりに

ヒト脳の長期記憶メカニズムについては、ヒト大脳皮質連合野を中心として、余分なニューロンや冗長さの高いシナプス結合の機能的な淘汰によるシナプス結合の選択的保持が考えられる。即ち繰り返し刺激を受ける“トレーシング回路”中のシナプスのみがより優れた入力を受け、他のシナプスはシナプス競合に負けて脱落するとすれば、発生脳でのシナプス競合と同じメカニズムで回路を構成するシナプス結合のみが強化され、その回路は電気活動が終わった後でも長期的に保持されるであろう。これにはシナプス結合の多重性の持つダイナミックな機能的意味と樹状突起の発達が大きく関与すると思われる。

以上の仮説が正しいとすれば、結局ヒトの成体脳における記憶は大脳皮質連合野の発達による機能未確定なニューロン数の増加とそれらの間のランダムなシナプス結合が外界からの刺激によって合目的に淘汰される過程と考えることができる。すなわち、大脳皮質連合野では発生過程における脳の可塑性（ことにシナプス結合のダイナミックな可塑性）が発生終了後も部分的に持続したものと考えられる。このようなヒト大脳皮質連合野の発達遅延に関しては A. Portman が“ヒトはサルの生理的早産である”と述べた事実を考え合わせる事も重要であろう。このような現象は古くから幼形進化³⁰⁾として知られている。即ち、ヒトはサルの胎児期の段階で出生するという考えである。将来、細胞・分子レベルでヒトとサルの脳を詳しく比較できれば、言語・思考能力など両者の脳の高次機能が大きく異なる理由がよりいっそう明らかになるであろう。

文 献

- 1) Lorenz, K. "Studies in Animal and Human Behavior", Harvard Univ. Press, Cambridge, Mass. (1970).
- 2) Hubel, D. H., Wiesel, T. N. (1970) *J. Physiol. (Lond.)*, **206**, 419.
- 3) Hebb, D. O. "The Organization of Behavior", Wiley, New York (1949).
- 4) Kuroda, Y. (1989) *Neurochem. Intern.*, **14**, 309.

- 5) Milner, B., Corkin, S., Teuber, H. L. (1968) *Neuropsychologia*, **6**, 215.
- 6) Ramón y Cajal, S. "Histologie du Systeme Nerveux de L'homme et des Vertebres", vol. 1, Maloine, Paris (1911).
- 7) Lloyd, D. P. C. (1949) *J. gen. Physiol.*, **33**, 147.
- 8) Bliss, T. V. P., Lømo, T. (1973) *J. Physiol.*, **232**, 331.
- 9) Ito M., Kano, M. (1982) *Neurosci. Lett.*, **33**, 253
- 10) Iijima T. et al. (1989) *Soc. Neurosci. Abst.*, **15**.
- 11) Dunwiddie & Lynch, G. (1978) *J. Physiol. (London)*, **276**, 353.
- 12) Rogers, L. A., Cowan, W. M. (1973) *J. comp. Neurol.*, **147**, 291.
- 13) Rakic, P., Riley, K. P. (1983) *Science*, **219**, 1441.
- 14) Wiesel, T. N., Hubel, D. H. (1965) *J. Neurophysiol.*, **28**, 1029.
- 15) Tsukahara, N., Oda, Y. (1981) *Proc. Jpn. Acad. Ser. B*, **57**, 398.
- 16) Purves, D., Voyvodic, J. T., Magrassi, L., Yano, H. (1987) *Science*, **238**, 1122.
- 17) Pull, I., Mellwain, H. (1972) *Biochem. J.*, **130**, 975.
- 18) Burnstock, G. (1972) *Pharmacol. Rev.*, **24**, 509.
- 19) Sattin, A., Rall, T. W. (1970) *Molec. Pharmacol.*, **6**, 13; Research, **69**, 211.
- 20) Kuroda, Y., Saito, M., Kobayashi, K. (1976) *Brain Res.*, **109**, 196.
- 21) Kuroda, Y. in "Adenosine Receptors and Modulation of Cell Functions" (V. Stefanovich eds.) pp235-240 (1985).
- 22) Kuroda, Y. (1978) *J. Physiol., Paris*, **74**, 463.
- 23) Kuroda, Y. "Physiology and Pharmacology of Adenosine Derivatives" (Daly, J. Kuroda, Y. Phillis, J. Shimizu, H. Li, M. eds.), Raven Press, New York (1983).
- 24) 黒田洋一郎, 神経研究の進歩, (1986) **30**, 634.
- 25) Kuroda, Y., Kobayashi, K. (1978) *Proc. Jpn. Acad. Ser. B*, **54**, 640.
- 26) Ehrlich, Y. H., Davis, T. B., Bock, E., Kornecki, E., Lenox, R. H. (1986) *Nature*, **320**, 67.
- 27) Tsuji, S., Yamashita, T., Nagai, Y. (1988) *J. Biochem.*, **104**, 498.
- 28) Ogura, A., Iijima, T., Amano, T., Kudo, Y. (1987) *Neurosci. Lett.*, **78**, 69.
- 29) Muramoto, K., Kobayashi, K., Nakanishi, S., Matsuda, Y., Kuroda, Y. (1988) *Proc. Jpn. Acad. Ser. B*, **64**, 319.
- 30) Garstang, W. (1928) *Q. J. Microscopical Sci.*, **72**, 51.
- 31) 黒田洋一郎, (1990) 蛋白質核酸酵素, **35**, 757.

くろだ よういちろう

昭和41年東京大学農学部農芸化学科卒、46年まで応用微生物研究所にて分子遺伝学を専攻、同年ロンドン大学精神医学研究所に留学、神経生化学に転向、48年から現職。昔、セミ、蝶に熱中した昆虫少年。今の趣味は、野鳥、野草など自然観察（最近ではナチュラルストという便利な言葉ができた）。他にテニス、ダイビング、登山、特に登山は学生時代にお世話になった故深田久弥さんの、日本百名山の5以上を登った。

連絡先 〒183 府中市武蔵台2-6 東京都神経科学総合研究所 ☎0423-25-3881 内線4003