シナプスの生理

— 電気生理学の立場から —

京都大学医学部 生理学教室 深 見 安*

緒 言

中枢神経細胞間の情報伝達の場合として前世紀末 Sherrington により始めてシナプス (Synapse) という概念が導入されて以来、シナプス伝達をめぐって多くの論争がなされ、又それに刺激されて研究が推進されて来たのである。シナプス伝達が電気的か化学的かという論争は1930年代にはピークに達し、1940年代に入ってもなお尾を引くのであるが、当時の論争はいずれも実証性に乏しく、多くは speculation の段階を脱していない。

1949年にガラス微小電極法が Ling と Gerard ¹⁾ により導入されて以来、この方法を開発駆使してシナプス伝達機序の精細な分析が可能となり、ここ10年ばかりの間にシナプス伝達に関する我々の知見は飛躍的に増大し、莫大な数の論文が発表されている。しかし、この様にして得られた知識はシナプス伝達を電気生理学的にみた一面にすぎず、なお多くの解明さるべき問題点、一特に化学的、物理化学的側面からみた一は未解決のまま残されている。

さて、現在ではシナプス伝達は大部分の例において化学的なものであると考えられている。しかし又一方2, 3の例外的とも思われるシナプスでは、伝達が電気を媒介とする所謂電気的なシナプスであることが立証されているので、この両伝達機構について、これまでに得られた電気生理学的知見を中心に話を進めたい。

1. 興奮性シナプスにおける伝達機序

神経組織はニューロンと呼ばれる1つの神経細胞を単位として構成され、これは一般に細胞体及びこれから出る細長い神経線維(軸索)と樹状突起とからなる(図1A)。神経線維は興奮の伝達という機能を有し、一ヶ所に興奮が起ると両方向性に興奮が伝達し、神経線維の末端にまで興奮が伝わる。電気的にはこの様な興奮は活動電位又は活動電流として記録され、その部位での神経線維膜の内側と外側の電位関係は周囲の興奮していない部位と逆の関係(内側が外側に対して正)になり周囲から局所電流が流れこむことになる(図1B)。この局所電流により隣接部位がある一定の値(閾値)にまで脱分極されると悉無率的に活動電位が発生し、これが又その隣接部位の局所電流を惹き起す。この様にして興奮は一本の神経線維に沿って次々に隣接部位へ伝達していく。したがって神経線維における興奮(インパルスとも呼ばれる)には2つの過程が含まれているのがわかる。その1つは神経線維のケーブル特性で規定される局所電流の拡がり、すなわちケーブル伝達(cable transmission)であり他はこの局所電流が閾値に達した際働く再生過程又はブースター機構と呼ばれるもので、このいずれの過程がおかされても活動電位の伝達は妨げられる。

この様な神経線維の興奮及びその伝達は一般には各線維ごとに独立し、隣接線維間の干渉はある特種な場合を除いて、生理的条件下ではほとんどないものと考えられている。神経線維の興奮機構については周知の Hodgkin & Huxley の Na ⁵⁾⁶⁾ 説があるが、これについては勝れた解説書もあり、本誌上でもしばしば論述されているので省略したい。

The physiology of Synapses — electrophysiological aspects —;

*Yasushi FUKAMI: Department of Physiology, Faculty of Medicine Kyoto, University.

1 図A. ニューロンの模式図（軸索が有髄の場合）。終末は次のニューロン又は効果器とシナプスを作る。

1 図B. 無髄線維(a)と有髄線維(b)の場合における局所電流を模式的に表したもの。有髄線維(b)の場合には興奮の伝達は絞輪から絞輪へと跳躍伝導を行なう。

さて上述の様に神経線維内を伝達して来た興奮はこれとシナプス結合をしている次のニューロン又は効果器にその興奮を伝えるわけであるが、この伝達の仕方に2種類あることがわかっている。すなわち電気的シナプス伝達と化学的シナプス伝達である。

A. 電気的シナプス伝達

一般に細胞間の情報伝達の場合であるシナプスにおいては相接する両細胞膜は密に接触しているが、その間に synaptic cleft と呼ばれる $100\text{\AA}$ order の間隙があり、両細胞間の原形質の連絡はみられない。電気的なシナプス伝達とはこのような構造をもったシナプスでの興奮伝達が、シナプス前線維の興奮に基づく局所電流によって行なわれるもので、本質的には一本の神経線維内の興奮伝達機構と変りがない。つまりこのような伝達が行なわれるためにはシナプス部位で相接している膜（シナプス膜）とその間隙を充たしている物質の電気抵抗が可成り低いことが要求される。

実際に生体内で、このような電気的な伝達をするシナプスが存在することは Furshpan & Potter (1959)⁹⁾ により、ザリガニの腹髄中のシナプスで始めて立証されたのである。このシナプスは2図Aに示すごとくザリガニの腹髄にある外側巨大線維と各体節毎に出ている運動線維間にあるもので、giant motor synapse (GMS) と呼ばれる。Furshpan & Potter はこのGMSのシナプス前線維 (pre-fiber) 及びシナプス後線維 (post-fiber) に夫々通電用及び電位記録用の2本の電極を刺し、通電々極から電流を流すことにより各線維の電位変化をしらべ、シナプス膜の電気的性質を解析した。その結果、GMS では pre と post の線維間に電気的な結合が存在すること、しかもこのシナプス膜は著明な整流作用を有し、(2図B), pre-fiber から post-fiber に向かう電流に対しては低い抵抗値を示すが、その逆方向に向かう電流には高い抵抗値を示すことが判明した。これらのことはGMS では興奮伝達時間すなわちシナプス遅延がほ

2 図 A. ザリガニ腹髄の外側巨大線維と運動線維との関係を示す模式図。外側巨大線維に segmental synapse とあるのは septum と同じものである。

2 図 B. GMS 膜の電流—電圧曲線, I_s , シナプス膜を流れる電流, V_s , シナプス膜にかかる電圧で正の値は Pre-fiber の電圧が Post-fiber の電圧より高い場合を示す。

2 図 C. GMS の等価回路。点線はシナプス膜, S はそのシナプス抵抗を表している。R_{pre}, R_{post} はそれぞれシナプス前線維及び後線維の入力抵抗。(Furshpan & Patter, 1959)

とんどみられないということと相俟って GMS が電気的シナプスであることの実験的証拠となるのは勿論のことであるが、さらに GMS での興奮伝達が方向性であるという事実を説明する根拠をも提供したことになる。2 図 C は以上の解析に基づく GMS の電気的等価回路を示したものである。

ザリガニの腹髄にはもう 1 つ電気的な伝達をすることのわかっているシナプスがある。これは septum と呼ばれるもので外側巨大神経に存在する。もともと

この外側巨大神経は 1 つの神経細胞ではなく、体節毎に異なる細胞が縦に連なって出来ているもので此らに細胞間接合部が septum 又は segmental synapse と呼ばれているものである (2 図 A)。この septum での伝達機構は Watanabe & Grundfest (1961) により詳しくしらべられたもので、興奮の伝達が局所電流によることが証明されている。又この septum を形成しているシナプス膜は周囲の膜と異なっていて、興奮性を有せず、膜電位を変えてもイオン透過性の変化がみられないという。septum を介しての興奮の伝達は両方向性であるが、septum 膜の電流—電圧の関係をしらべてみると、3 図に示されている様にこの膜には

3 図 Septal membrane の電流—電圧曲線。これを 2 図 B と比較すれば、整流作用の全くない膜であることがわかる。[Watanabe & Grundfest, 1961]

整流作用が全くみられない。この様に電気的シナプスでの伝達が方向性であるか、両方向性であるかを決定するのはシナプス膜の整流作用の有無に帰することが出来るのである。

septum での興奮の伝達が電気的なものでしかも両方向性に行なわれるということは、この外側巨大神経が多くの細胞の接合によって出来上がっているにもかかわらず機能的には一本の神経線維と本質的に同一のものであるとみて差支えないことを意味する。

毛様体神経節のシナプスは以前から化学的伝達を行なうと考えられていたが Martin & Pilar (1963) はヒヨコの毛様体神経節において化学的と電気的との両伝達機構を兼備しているシナプスのあることを発見した。この中、化学的伝達の方は方向性のものであるが、電気的伝達は両方向性におこる。今迄の所、このような両伝達機構を備えているシナプスはこの材料が唯一のものであるが、その機能的意義はまだ明らかでない。

電気シナプスでの興奮の伝達が局所電流に基づくものである以上、興奮が高い安全率をもって伝達されるためには、シナプス後膜をその閾値以上に脱分極させるに十分な強さの局所電流が流れなければならない。これを充たす必要条件としては 1) シナプス前線維のシナプス近傍での空間的な拡り 2) シナプス膜の面積の 2 つが考えられる。1) の条件は興奮部の膜の面積に比例する局所電流量を決定するものであり 2) の条件は局所電流のシナプスでの有効率、すなわち全局所電流の何%が後シナプス膜を流れるかを決定するものと考えることが出来る。逆にいうと、このような条件が充たされるためには、シナプス前線維とシナプス後線維の間に一定の構造上の制限が加わることになる。上述 3 例の電氣的シナプスは形態的にみても、これらの条件を充たしていることが推察されるものである。シナプス前線維がシナプス後線維より太い GMS ではかなり高い安全率で伝達が行なわれているが、今もし、GMS でシナプス後線維→シナプス前線維の方向に伝達が行なわれると仮定すれば、このときの伝達の安全率はかなり低くなることは容易に理解出来る。この間の事情は神経の分枝部で興奮伝達の安全率が低くなり、伝達遮断を起し易いの類似していると考えられる。

又上述 3 例の電気シナプスではシナプス前線維と後線維が 1 対 1 の関係にあるが、最近多くのシナプスをもっている Mauthner 細胞において、興奮性電氣的シナプスのあることが報告されている (古河¹³⁾ 1963, Furshpan¹⁴⁾ 1964)。この細胞は第 8 脳神経と多くのシナプスを作っていて、特に棍棒状終末 (club endings) と呼ばれるものは太くて形態的にも特異な構造をもっている (14 図参照)。この第 8 脳神経を刺激すると非常に短い潜時 (約 0.1 msec) をもって Mauthner 細胞内から興奮性後シナプス電位 (EPSP) が記録され、刺激を強くしていくと EPSP が次第に大きくなり、それに重畳して Mauthner 細胞の活動電位が現れる。又この EPSP は棍棒状終末のある側樹状突起の末端部で最も大きく記録される。さらに Mauthner 細胞→第 8 脳神経の逆方向へも興奮が伝達されるという。以上の結果から彼等は棍棒状終末とのシナプスは電氣的伝達をするものであろうと結論している。この例のごとく 1 つの神経細胞が多くの神経終末と電氣的シナプスを作っている場合にも 1), 2) の条件が考えられ、高い安全率で興奮が伝えられるためにはシナプス前終末の拡がりに応じた一定数以上のシナプスが要求される。

電氣的なシナプスはその数も化学的シナプスに較べて非常に少く、今迄の所ではむしろ例外的とも見做されるものであるが、その様なシナプスが生体内に存在するということは、それなりに生物学的に意義があるに違いない。発生学的な見地からみると、これまでに電氣的伝達が証明され又その存在が予想されているのは下等動物乃至は発生的に古い平滑筋等の組織に多いので、電氣的シナプスと系統発生との間に何らかの関係が存在するのかも知れない。なお電気シナプス¹⁵⁾に関しては渡辺 (1961) の詳しい総説がある。

B. 化学的シナプス伝達

化学的な伝達では電氣的伝達と異なり、シナプス伝達が局所電流によらず、それとは全く異なった機序がシナプス伝達に介入してくる。すなわちシナプスの所で相対しているシナプス前膜とシナプス後膜は互いに電氣的に絶縁されていると考えられ、シナプス前線維の興奮に基づく局所電流はシナプス後膜を流れることはない。その代りシナプス前終末から化学伝達物質が synaptic cleft に放出される。放出された伝達物質は拡散により synaptic cleft を移動してシナプス後膜表面に達し、そこにある receptor と結合する。このような伝達物質と receptor との化学結合はシナプス後膜のイオン透過性を増大せしめシナプス後膜の局所的な脱分極 EPSP を起し、これが閾値に達するとシナプス後細胞の興奮が起るが、伝達物質は次いで酵素により分解され又拡散によって消失してゆく。この様に化学的なシナプスでの興奮の伝達には 2 つの新しい過程、すなわちシナプス前終末からの伝達物質の放出とシナプス後膜表面で起る伝達物質と receptor との化学反応が介入してくるのである。

ところで電気生理学的にはシナプスを作っている細胞間に電氣的結合がないということは、そのシナプスが化学的な伝達をすることの 1 つの強力な証拠となる。Bullock & Hagiwara (1957)¹⁶⁾ と Hagiwara & Tasaki (1958)¹⁷⁾ はイカの巨大シナプスにおいてこのことを直接実験的に立証したのである。この巨大シナプスを作っている両線維はいずれもかなり太く、同時に 2 本の微小電極を同一線維にそれぞれ刺入することが出来る (4 図 A)。シナプス前線維を細胞外においた電極 (4 図 A の左端) で刺激すると、まずシナプス前線維の活動電位が発生し、次いで数 msec おくれて (シナプス遅延)、後シナプス線維の活

動電位が記録される(4図B)。4図Bで注目すべきことはシナプス遅延が長いことと、シナプス前線維の活動電位が発生しているときにシナプス後線維の膜電位に認むべき変化が現れていないことである。シナプス後線維の活動電位はシナプス前線維の活動電位が終ってから発生している。このことはシナプス前線維と後線維の間に電気的な結合のないことを間接的に示すものであるが、直接的にはシナプス前及び後線維内の電極から通電することにより確かめられている(4図C, D)。

すなわち通電々極から通電してシナプス前線維を過分極にしてもシナプス後線維の膜電位には変化がみられない(4図C)。4図Dは同様にしてシナプス後線維→シナプス前線維の方向にも電気的結合のないことを示している。他の化学的シナプスにおいてはシナプス前線維が一般に非常に細く、直接的な方法で電気的結合の有無をしらべることは技術的に困難であるが、間接的な実験結果より、イカの巨大シナプスと同様、電気的な結合はないものと考えられている。

骨格筋の神経筋接合部(端板部)はその伝達機構が最も詳しく知られている化学的シナプスであり、¹⁸⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾⁽²¹⁾又伝達物質もアセチルコリン(Ach)であることが同定されているもので、ここでの伝達機構は他のシナプスでの伝達機構を解明する上で多くの指針を与えているものである。さて、ガラス微小電極を筋線維内に刺入しシナプス前線維である運動神経を刺激すると、まづ最初に現れる電位変化は端板電位(EPP)である。これはニューロン間のシナプスで興奮性シナプス後電位(EPSP)と呼ばれるものに相当する。正常の場合はEPPの振幅は大きく、筋線維の閾値を超えるので悉無率にしたがう活動電位を発生せしめる。又EPPは端板部に限局して発生し、そこから遠ざかるにしたがいその振幅は指数函数的に減少し、その波形もなまってくるが、その度合は筋線維のケーブル特性によって規定される。EPPが端板部に限局して発生することはAch-receptorがその部位に限局して存

4図A: ヤリイカの巨大シナプスの模式図。Pre-fiber には通電用、記録用の2本の電極が、Post-fiber には一本の電極が挿入されている。

B: A図の Pre-fiber を細胞外においた電極(左端)で刺激すると、先づ Pre-fiber の活動電位が記録され(上の記録)次いで Post-fiber の活動電位が現われる(下の記録)。

C: Pre-fiber を通電々極で過分極にした際(上の記録)の Post-fiber の膜電位の変化(下の記録)。

D: Post-fiber を通電により過分極にしたとき(上の記録)の Pre-fiber の膜電位変化(下の記録)。

[Hagiwara & Tasaki, 1958]

在することを想わしめるが、²²⁾del Castillo & Katz は Ach をつめたガラス微小電極から電気泳動的に筋線維表面の限局した部位に Ach を投与してその感受性をしらべ端板部にほぼ限局して Ach 感受性のみられることを確認している。しかし筋線維内から Ach を投与したのではその効果はみられない(5図)。又 Ach の加水分解酵素も端板部に高濃度に存在することが組織化学的な方法で確かめられている。²³⁾

中枢神経特に脊髄の運動神経細胞(MN)でのシナプス伝達機構は Eccles 等によりネコを材料として詳細に知られている。MN にガラス微小電極を刺入して EPSP をしらべてみると、興奮性シナプス前線維の刺激の強さ、したがって刺激される線維の数に応じて EPSP の振幅が変わるが(6図)、これは EPSP の空間的な加重によるもので、一定の強さの頻回刺激により時間的な加重を起すことも出来る。このことは MN ではその興奮性が EPSP の時間的空間的な加重によって連続的に変えられ得ることを意味するもので、情報の統合という面からも重要な意義をもつものと思われる。

神経細胞のシナプスは細胞体及び樹状突起に多くみられるのが普通であるが、活動電位が発生するのは一般に軸索起始部乃至は軸索からであって、細胞体及び樹状突起はシナプスを介して入ってくる種々な情

5 図. Ach をつめたガラス微小電極から電気泳動的に Ach を端板部に投与した場合の効果。

A 図は端板部近傍の外部から Ach を投与した場合で大きな脱分極電位に重畳して活動電位が発生している。B 図は A 図を記録した後で Ach 電極を筋細胞内に刺入し、同じ強さの電流を流した場合で、電流による膜電位の変化しかみられない。A, B 図の各上方のものは筋細胞内電位、下方のものは通電した電流の記録。

[del Castillo & Katz, 1955]

6 図. ネコの MN から細胞内電極により記録された単シナプス性 EPSP (下方の記録)。シナプス前線維 (Ia 求心性線維) の刺激を A~I に順次強くしていくと、それに応じて EPSP の振幅も大となる。各上方の記録は Ia 線維の活動電位 (下向きのスパイク電位) を後根が脊髄に入る所で記録したもの。

[Eccles, Eccles and Lundberg, 1957]

報を統合する場であると考えられている。

中枢神経系での伝達物質については、確実に同定されているものはないと云って差支えない。ただ、MN の軸索側枝とシナプスを作っている Renshaw 細胞は Ach に高い感受性を有し、したがって Ach がその伝達物質であろうと一般に想定されている。伝達物質についてのより詳しい解説は最近の古河 (1964)²²⁾ の総説にもみられる。

1) 伝達物質の放出: 伝達物質の放出機構には不明な点が多いが、del Castillo & Katz (1954)²⁵⁾ により提唱された伝達物質の量子的放出 (quantal release) という考えは化学的シナプス伝達の機構を理解するのに大いに貢献している。彼等はカエルの神経筋接合部で実験を行ない、伝達物質である Ach の放出は個々の Ach 分子が単位となるのではなく Ach 分子を多数 (数100) 含んだ粒子 (packet) が素量、すなわち quantum となって起こるとの結論に達した。このような伝達物質の量子的な放出は静止状態にある場合でも random な間隔で自発的に起こっていて、運動神経終末に活動電位が誘起された場合には、それによって多くの量子が一度に同期して放出され、EPP が発生すると考えるのである。

ガラス微小電極を静止状態にある端板部の筋細胞内に刺入すると振巾が小さく (0.5~1 mV)、しかも比較的一定した大きさの脱分極性の電位変動が自発的に

7 図. 蛙の骨格筋から細胞内電極により記録された MEPP。

A: 端板部から記録 B: A と同じ筋線維で端板部より 2 mm 離れたところから記録。(校正: 3.6 mV と 47 msec)。

下の記録は運動神経の単一刺激による反応で、A では EPP から活動電位への移行が明瞭である。B では端板部から伝達して来た活動電位のみが記録されている (校正: 50 mV と 2 msec)。

[P. Fatt & Katz: J. Physiol. 117, 109 (1952)]

random な間隔で起こっているのがみられる (7 図 A)。これは miniature end-plate potential (MEPP) と呼ばれ、その振巾は端板直下で 1 番大きく、端板から離れるにしたがって急速に小さくなる (7 図 B)。この MEPP は伝達粒子の自発的な放出と対応するものと考えられ、その波形、薬物に対する態度等多くの点で EPP に類似した性質をもっている。さて、運動神経刺激によって放出される Ach の量は外液の Ca イオン濃度を減らすか、Mg イオン濃度を増加させるこ

とによって抑えられるが、この様な条件下で運動神経を刺激してやると種々な振巾をもった小さな EPP が記録される。このうち最も小さな EPP の振巾は約 0.5 mV で MEPP の平均振巾にほぼ等しく、それより振巾の大きなものは大体その整数倍の振巾をもっている (8 図)。このことは神経刺激で誘発された EPP が MEPP と同様に Ach の量子的放出によっておこることを暗示するものであるが、この点はさらに統計的な計算結果によっても支持されている。²⁵⁾ 9 図は Mg

8 図. 外液の Ca 濃度を減少し, Mg 濃度を増加せしめることにより伝達遮断を起した蛙骨格筋の細胞内から記録された EPP. 点で示されているのは運動神経の刺激時点, 刺激間隔は 10 msec.
[del Castillo & Katz (1954)]

イオンで伝達遮断を起したネコの骨格筋で得られた MEPP 及び EPP について統計処理をしたもので、理論曲線と実測値がかなりよく一致している。その他ザリガニの神経筋接合部においても MEPP の詳しい分析がなされ同様な結果が得られている。²⁷⁾ MEPP は上記の例以外にも多くの動物、異なった種類の神経筋接合部でもその存在が報告されている。²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾

中枢神経の神経細胞においても synaptic noise と呼ばれ MEPP に見類似した小さな電位変動がみられる。少くともその 1 部はシナプス前終末の活動により誘起されたものであろうが、Katz & Miledi³¹⁾ (1963) は蛙の脊髄において外液の Mg イオン又は K イオン濃度を高め、反射活動を消失せしめた後でもなお EPSP 又は IPSP に似た小さな電位変動の起っているのをみた。彼等はこれらの電位変動は MEPP に相当する MEPPSP であり、したがって中枢神経のシナプスにおいても伝達物質の量子的な放出が行なわれているであろうと結論している。

さらに Kuno (1964)³²⁾ はネコの MN において、これと単シナプス結合をしている Ia 求心性線維を分離刺激し、その際発生する EPSP を統計的に分析し、伝達物質の放出が量子的であり、1本の Ia 求心性線維の興奮により平均 1 個の量子 (0.12~0.24 mV に相当) が放出されると結論している。その他ニューロン間のシナプスで MEPPSP の報告されているのは蛙の交感神経節細胞、ヒヨコの毛様体神経節細胞が³³⁾³⁵⁾

9 図. Mg イオンによりブロックされたネコの骨格筋の EPP (A) 及び MEPP (B) の振巾ヒストグラム。A 図では MEPP の平均振巾の 1, 2, 3, 4 倍の所にピークがみられる。A 及び B 図の曲線は理論的に計算されたもの [Boyd & Martini, 1956]
計算の手順は次の如くである。

1. EPP の振巾変動がポアソン分布に従うとして、平均放出量子数 m を求める。
2. $1m, 2m, 3m, \dots$ に対し、その発生する頻度 (確率) をポアソンの式 $P_x = N(m^x/x!) \exp(-m)$ を用いて計算する。
3. 最初のグループに対する正規分布曲線の variance σ^2 を try and error で求め、第 2, 第 3, ……のグループに対しては $2\sigma^2, 3\sigma^2$ を用いて正規分布曲線を得る。
4. 各グループ毎に得られた正規分布曲線を加える。

るが、後者は特に詳しくしらべられている。一方化学的伝達を行なうイカの巨大シナプスでは MEPP が観察されていない。しかしこの材料ではシナプス後線維が太く、その入力抵抗が小さいので、たとえ MEPP が発生していても、膜の低抵抗による短絡効果によって MEPP の振幅が小さくなり noise level 以下となるために観測にかからないのだろうと推論されている。³⁶⁾

伝達物質の量子的放出の形態的基礎として一般に考えられているものは化学シナプスにおいてみられるシナプス小胞 (synaptic vesicles) である。これらの小胞はシナプス前終末でも特にシナプス膜の近傍に集合していて $300\sim 600 \text{ \AA}$ の直径を有しているが、同種のシナプスではその大きさはかなり一定している。この小胞の中には多くの伝達物質分子がつまっていた、これがシナプス前膜の特定な部位と衝突すると悉無率的に小胞内の伝達物質が synaptic cleft に放出されると考えられている。つまりこの小胞の1つ1つが量子に相当するわけである。

2) 伝達物質の放出量を左右する因子：このような因子としては多くのものが考えられるが、その中に生理学的に重要であると思われるものは

- ㉑ 外液中の2価イオン濃度
- ㉒ シナプス前線維終末の膜電位
- ㉓ シナプス前線維の頻回刺激がある。

㉑ 外液2価イオン濃度：生体内での2価イオン

としては特に Ca, Mg 両イオンが重要であるが、これらのイオンの伝達物質放出に対する効果については神経筋接合部、イカの巨大シナプス、イソアワモチのシナプスにおいてよくしらべられている。10図Cは外液中の Ca, Mg イオン濃度と MEPP の発現頻度との関係を示したもので、ネズミの横隔膜神経筋接合部においてえられたものである。この図からわかる様に外液の Ca イオン濃度を増すと MEPP の頻度は増大し、Mg イオン濃度を増すと逆に減少する。すなわち Mg イオンは Ca イオンに対し拮抗的に働く。Ca イオンはシナプス前膜に作用し、伝達物質の放出を促進するものと考えられるが、その作用機構についてはなお不明な点が多い。

㉒ シナプス前線維終末の膜電位：MEPP や MEPP の発生頻度はシナプス前終末の膜電位によっても影響される。10図Aは骨格筋の MEPP について得られた結果で、端板部近傍においた細胞外電極から通電するという間接的な方法で神経終末の膜電位を変えてしらべたもので、通電々流の強さと頻度との間に指数函数的な関係がみられ、脱分極方向の電流 (Cathodic) で MEPP の頻度が増大し、過分極方向の電流 (Anodic) では頻度が減少するのがわかる。外液中の K イオン濃度をかえ神経終末の膜電位を変化させても同様な結果が得られている (10図B)。このようなことからシナプス前線維の興奮に際して起こる伝達物質の放出は、活動電位の発生という脱分極方向

10図. A: 運動神経に加えられた分極電流 (横軸) と MEPP の頻度の関係。上向きの矢印は電流 0 の点で、その右側は脱分極電流、左側は過分極電流。[Liley, 1956]

B: 外液の K イオン濃度 (各測定点の右側の数字) と MEPP 頻度との関係。横軸は計算により求めた膜電位の値。[Katz, 1962]

C: 外液の Ca, Mg イオンと MEPP の頻度との関係。

縦軸: 外液の Ca イオン濃度が 0 の場合に対する MEPP の頻度の比。

3つのグループの各点はそれぞれ上方から Mg イオン濃度が 0, 1 mM, 2 mM の場合について得られた値。[Hubbard, 1961]

への膜電位の変化がその原因であると考えられる。
Takeuchi & Takeuchi (1962)³⁶⁾ はイカの巨大シナプスでシナプス前線維の活動電位の振巾の大きさと、シナプス後線維から記録される EPSP との間に直線関係のあることを細胞内電極を用いて直接的な方法で立証している。

中枢神経においてはネコの MN³⁹⁾ について間接的な方法でしらべられていて、脊髄表面においた電極から通電し、Ia 求心性線維終末の膜電位をかえてやると、単シナプス性 EPSP について同様な関係がみられるという。また最近、同じくネコの MN⁴⁰⁾ において Mendell & Wall (1964) は直径の細い線維 (例へば C 線維) を選択的に刺激すると、隣接している太い神経線維の終末に過分極が起こるのをみ出している。この過分極は後根電位の最後の方に現われる過分極性の電位 (VI 後根電位) と関連していて、しかもその過分極により太い A 線維刺激でおこる反射が促進されるという。この反射の促進もシナプス前線維の活動電位振巾の増大と関連づけて理解される。

以上述べたようにシナプス前終末の活動電位の振巾の大きさによって伝達物質の放出量が制禦されるということは、シナプス伝達の促進及び抑制機構を考察する上で考慮すべき重要な要因の 1 つである。

◎ シナプス前線維の頻回刺激の効果： 生体内でのシナプス伝達は通常シナプス前線維の反復性活動によるもので、したがって自然な条件下でのシナプス伝達を理解するにはシナプスの反復活動による伝達をしらべる必要がある。

クラレーで麻痺した神経筋接合部での運動神経線維の反復刺激の効果は、用いる動物の種類によって異なり、蛙筋では刺激のごく初期に EPP の増大 (potentiation)⁴¹⁾ がみられるが、その後はしだいに振巾が減少してくる。(depression) 一方、哺乳動物の筋の場合には depression⁴²⁾⁴³⁾⁴⁴⁾ の方が著明に現われるという。又中枢神経のシナプスでも depression⁴⁵⁾ が現われてくる。このような EPP 又は EPSP の depression の原因としては①伝達物質の放出量の漸減、②シナプス後膜の伝達物質に対する感受性低下 (desensitization)⁴⁶⁾ が考えられるが、②の可能性は Otsuka 等の実験により少くとも短期間の反復刺激による EPP の depression については否定されている。したがってこのような depression の原因としては頻回刺激により神経終末に蓄えられていた伝達物質がしだいに放出消耗するためであると考えられる。以上はクラレーを作用させた

筋について得られた結果であるが、今、外液の Ca イオン濃度の減少又は Mg イオン濃度の増加によって伝達物質の放出量を抑えた標本でしらべてみると、頻回刺激によって逆に EPP の potentiation がみられるのである。この現象を説明する 1 つの考えは伝達物質が頻回刺激により神経の終末部、特にシナプス前膜近傍に動員 (mobilize)⁴⁷⁾ されてくるという考えである。今シナプス小胞膜が荷電を有していると仮定すると、活動電位という神経膜の電場の変化によって小胞が移動することは充分予想されうること、頻回刺激で活動電位の発生頻度が大となれば、それだけ小胞の移動も加速されると思われる。Hubbard & Willis (1963)⁴⁷⁾ によりネズミの横隔膜神経筋標本でえられた実験結果はこの考えを裏づけるものである。端板部近傍においた細胞外電極より神経終末が過分極になる様な方向へ一定強度の電流を流しつつ時間を追ってその効果をしらべると、11図に示すように通電開始後の時間経過とともに EPP の振巾が直線的に増大してくる。この効果は通電を止めるとしだいに減少して、もとのレベルに戻る。このような通電効果は神経終末の活動電位振巾の増大によつては説明がつかないのであって、Hubbard & Willis は負に荷電したシナプス小胞が過分極電流によって神経終末部に電気泳動して来て、そこに蓄積されるためではないかと考えている。その他、頻回刺激でその頻度を高めて行くと運動線維終末の活動電位の振巾がしだいに増大し、これと EPP の増大⁴⁸⁾ との間に対数関係のあることも報告されている。

以上要するにシナプス伝達に対する頻回刺激の効果を決める主な要因として(1)伝達物質の放出量(2)伝達物質のシナプス前終末への mobilization が考えられ、そのいずれの要因が優勢であるかによって頻回刺激の際の伝達の促進、抑制が決定されると云へる。

中枢神経系においては、特に脊髄の単シナプス反射径路において、頻回刺激の効果がしらべられている²⁾³⁾。そのうち、特に興味のあるのはシナプス前線維 (Ia 求心性線維) を高頻度 (数 100 c/s) で刺激した後に見られる post-tetanic potentiation で、反射放電の増大が刺激後 10 分近くもみられることがある。このように長く続く中枢神経でのシナプス伝達の促進現象は記憶や学習とも関連づけられて考えられ、興味のある現象であるが、この場合も(1)、(2)両要因が重なって促進が起こるものと思われる。特に(1)の要因として長時間の頻回刺激後にみられる求心性線維の過分極、したがってシナプス前線維の活動電位振巾の増大が

11図. 運動神経の頻回刺激で生ずる EPP に対する過分極電流の効果 (クラレーレを作用させたネズミ横隔膜神経筋標本)。
A~F: 筋線維内から記録された EPP。刺激は 10 msec 間隔で 10 発加えられている。
A: 通電前
B~D: 通電中 (電流の強さ $4.5 \mu A$)
E, F: 通電後
各記録の数字は通電開始後の時間 (単位秒)
G: 対照の EPP に対する振幅比を通電開始後の時間に対しプロットしたもの。
通電時間は 50 秒。
白丸: 1 番目の EPP の大きさ 黒丸: 3 番目の EPP の大きさ。
×印: 10 番目の EPP の大きさ。
[Hubbard & Willis, 1963]

考えられている。頻回刺激後にみられる potentiation は EPSP のみならず IPSP についてもみられるという。⁵¹⁾

3) 伝達物質のシナプス後膜に対する作用:

④ 透過性の変化: 伝達物質がシナプス後膜表面の receptor と化学結合すると、シナプス後細胞に EPP 又は EPSP が発生するが、このような電位変化の起こる原因はシナプス後膜のイオン透過性の増大である。骨格筋線維に刺入した電極から通電して膜電位を変化させると EPP の大きさは膜電位に比例して変化し、両者の間に直線関係がみられるが、この直線を延長すると膜電位が約 -10 mV の所で振幅は 0 となり、それ以上脱分極した所で EPP は符号が逆転する。同様な関係は神経細胞の EPSP についてもみられ EPP 又は EPSP の振幅が 0 になる膜電位がそれぞれの平衡電位で、その値は膜電位 0 のところから多少負の側にあることが多い。さて骨格筋の EPP 発生に際しては外液中の主なイオン、特に Na, K, Cl イオンに対して透過性が増大し、EPP の平衡電位 -10 mV は myoplasm と外液間の junction potential を

表していると考えられていた。ところが最近になって Takeuchi & Takeuchi (1960)⁵²⁾ は外液中の Cl イオンを分子量の大きいグルタミン酸イオンと置換しても EPP の平衡電位に変化がみられないことを示した。これは端板部での Ach による透過性増大が Na, K 等の陽イオンのみに対して起こり、Cl などの陰イオン透過性には変化が起こらないことを示すものである。このことはアイントープを用いた実験でも確められている。⁵³⁾ さてこのようなシナプス後膜のイオン透過性の増大は EPP 又は EPSP の時間経過に比してかなり短い経過をとることは間接的な実験結果により以前から予想され、又膜抵抗及び膜容量の実測値を用いて計算することも出来るが、骨格筋の EPP 及び猫の MN における単シナプス性 EPSP については Voltage clamp 法によって直接測定確認されている (12図)。したがって EPP 又は EPSP の減衰経過の大部分は passive な過程であると考えられるが、この経過の長短はシナプス後細胞の脱分極の持続、したがってその活動様式を左右する 1 つの重要な要因であると見做される。

⑤ desensitization: 端板部に長時間 Ach を

12図. A: クラレーレにより伝達遮断を起こした蛙の筋線維内から記録された EPP。
B: Voltage-clamp 法により膜電位を静止電位に固定した際 EPP 発生時に流れる膜電流。
上図は端板部での Voltage clamp の方法をごく簡単に示したもの。V.C: voltage Clamp の装置。
[Takeuchi & Takeuchi 1959]

作用させると Ach receptor の感受性がしだいに低下し (desensitization), ついに EPP の発生がみられなくなる。この現象は端板部のごく近傍においた細胞外電極から連続的に Ach を電気泳動的に投与方法⁵⁶⁾⁵⁷⁾⁵⁸⁾を用いて詳しくしらべられている。13図は Katz & Thesleff (1957) によるもので2連のガラス微小電柱

13図 神経筋接合部における desensitization. Ach をつめた2連ガラス微小電極から通電により Ach 端板部に投与。上方の名記録は細胞内から記録した EPP。下方は通電々流の記録で点は短時間の通電パルス。両矢印間で他方の電極から20~30秒間定常流を流し、上方から下方へしだいにその強さを増している。
[Katz & Thesleff 1957]

の両方に Ach をつめ、これを端板部近くにおき、一方の電極に1~2秒間隔で短いパルスを与えて Ach を放出し、細胞内から記録される EPP が一定の大きさになったところで、他方の電極から約20~30秒間定常流を流して Ach を投与し、その間の上記 EPP の振巾の減少の度合としらべたものである。13図で上方の各記録は細胞内から記録された EPP で下方は通電々流を記録したものである。定常流(両矢印の区間)の強さを強くして Ach の投与量を増すにつれて desensitization が強く、しかも急速に現われてくるが、投与を止めると約5秒の半時値でもとに回復している。この様なことから彼等は receptor が Ach と結合すると除々に不活性化がおこり、ために Ach による端板部のイオン透過性増大が抑えられるのであると結論している。

このような desensitization の現象は他のシナプス特に伝達物質の同定されていない中枢神経等でもみられるのかどうかまだその確証はないが、シナプス伝達一般を考えるに際して、常に考慮すべき要因であ

ろう。

なお骨格筋において運動神経切断後に Ach 感受性の部位が端板部から徐々に拡がり、一定期間後には筋線維全体が端板部と同様に高い Ach 感受性を持つに至る現象があるが、これも伝達物質 Ach の自発的な放出と関連づけて考えられている。⁵⁹⁾⁶⁰⁾

〔Ⅱ〕抑制性シナプスでの伝達機序

神経細胞又は筋線維などの効果器の活動がこれとシナプスをつくっているシナプス前終末の活動によって抑制される場合、これを抑制性シナプスと呼ぶが、このような抑制性シナプスでの抑制の発現機序についても、化学的伝達説と電気的伝達説が対立し、特に中枢神経系内での抑制機序についてはごく最近まで電気的伝達説が優位を占めていたのである。Eccles によって提唱された Golgi 細胞による電気的抑制機序などはその最たるものであろう。しかしこの論争も細胞内電位記録法という新しい技術導入によって終止符がうたれ、ほとんどすべての抑制性シナプスでの伝達が化学的なものであると考えられるにいたっている。⁶¹⁾ 一方 Furukawa & Furshpan の最近の発見にかかる中枢神経細胞での電気的抑制の発見は論争の争点となった両抑制機序が実際に生体内に存在するという重要な知見を我々に提供したものであり、歴史的にみても興味深いものである。

A. 電気的なシナプス抑制機構

Mauthner 細胞(M-細胞)は硬骨魚類の延髄に左右一対存在する大型の神経細胞で、その軸索は左右交叉して脊髄を下り尾の筋肉を支配している運動神経細胞とシナプスを作っている。この細胞は形態的にも他の一般の神経細胞と異なり、特有の構造をもっている(14図)。即ち、細胞体から側方及び腹側に太い樹状突起が出ていて、側樹状突起末端には棍棒状終末(club ending)と呼ばれる第8脳神経の終末がシナプスを作っている。さらに興味のある点は軸索起始部に axon cap と呼ばれる球状の構造が存在することである。この axon cap は軸索起始部をラセン状にとり巻いている細い神経線維と、それをとりまくグリア細胞と、神経要素から成り立っていて M-細胞の軸索小丘部から軸索の髄鞘部に至る間を覆っている。

Furshpan & Furukawa (1962) 及び Furukawa & Furshpan (1963) はこの細胞の機能を微小電極を駆⁶¹⁾⁶²⁾使して詳細にしらべ、多くの興味ある現象を発見した。その中でも特にここで問題にしたいのは電気的な抑制

14図. a: 金魚の Mauthner細胞の形態 (Bodian), 太い樹状突起を有すること, axon cap の存在すること, 第8神経の直接の線維が club ending として側樹状突起に終わっていること等がその特徴である。

b: M-細胞の脳幹における存在部位. 上方からみたもので延髄を被っている小脳は前方に押しつけられている。

[Furshpan & Furukawa 1962]

機構についてである。電気的な抑制機構の存在が証明されているのはこのM-細胞が唯一のものである。

微小電極をこの細胞の軸索起始部の附近に刺入し、逆行性インパルスがこの細胞に送り込んでやると、最初に40 mV にも達する大きな振巾をもった陰性のスパイク電位、次いで10~15 mV の振巾をもった陽性波が現われてくる (15図b)。最初に現われる陰性のスパイク電位は軸索小丘部の興奮に基づくものである。陽性波の方は extrinsic hyperpolarizing potential (EHP) と呼ばれ、これはM-細胞の膜で発生しているのではなく、M細胞の軸索小丘部をとりかこむ構造にその起源を求めるべきものであると推定されている。

次に電極を進めて細胞内に刺入し逆方向性に刺戟してやると、まづスパイク電位が現われ、そのあとしばらくたって15図a ではゆるやかな脱分極性の電位変動がみられる。これは前の EHP とは時間的にも又性質からいっても全く異なるもので、現在最もよく知られている抑制機序、すなわち化学伝達性の抑制性シナッ

15図. EHP により発生するM細胞の過分極。

a, bともに軸索起始部のごく近傍から記録したもので逆方向性刺激に対する反応。

b: 電極を細胞内に刺入する直前に記録されたものの。負のスパイク電位 (下向き) に続く陽性電位変動 EHP に注目されたい。

a: b を記録したのち細胞内から記録した反応。

c: a から b を差引くことにより得られた正味の膜電位変化。

[Furukawa & Furshpan 1963]

プス後電位 (IPSP) である。

さて、EHP の出ている時期にテスト用の逆行性インパルスを送りこむと、それが軸索起始部に侵入出来ず、その手前のランビエ絞輪で止ってしまうということがしばしばおこる。この様な伝導中断のおこるのは細胞外で発生している正の電位変化 EHP そのものが原因であると考えられる。すなわち EHP 発生時には細胞内電位にはそれに対応する変化はおこらないから、膜はそれだけ過分極されることになり、興奮性の低下が起こると考えられるのである。所で細胞外からこのような大きな電位変化が記録される場合には正味の膜電位 (transmembrane potential) を求めるには細胞内外の電位を差引かなければならない。15図c は同図a, b に示した両電位を差引いて得られたもので、これをみるとスパイク電位が80 mV にも及び、又 EHP に対応して膜が強く過分極されているのがよくわかる。ただしこの場合は細胞内記録で既に IPSP が脱分極性にあらわれているため、EHP の第2のピークによる影響はマスクされている。一方、M-細胞において能動的に活動電位の発生に参与するのは軸索起始部及至は軸索小丘部のみであって、細胞体と樹状突起はそれに能動的に参加しないと考えられている。したがって軸索起始部の膜が過分極されることはこの様な細胞活動にとって重要な場所に抑制作用が及ぶこと

を意味する。

このように EHP の抑制作用は細胞外の電位を変化せしめることによって膜電位を過分極にするという機構によるもので、これは古くから知られている陽極電気緊張による興奮性の低下の発生機序と本質的に同一のものと考えられ、EHP による抑制が電氣的抑制と呼ばれる所以でもある。

Mauthner 細胞における 2 つの抑制機構すなわち EHP と IPSP については細胞内電極を用いてさらに詳しい定量的な解析がなされているが、これについては古河等の総説を参照されたい。⁶³⁾⁶⁴⁾

B. 化学的シナプスにおける抑制機構

自動興奮性細胞を除けば、一般にシナプス後細胞の活動は興奮性シナプス前線維の興奮に基くものであるが、化学的シナプスにおいてはシナプス前終末の興奮により興奮性伝達物質の放出がおこることは前述の通りである。このような化学的な興奮性シナプス伝達を抑制する機構としては、少くとも理論的には次の 4 つの機構が考えられる。すなわち④シナプス前線維のインパルス伝達の遮断 ⑤シナプス前終末の興奮に際しておこる化学伝達物質の放出量の減少 ⑥興奮性伝達物質と結合し、これを不活性化するかまたは興奮性伝達物質の receptor と競合的に結合する様な物質の放出 ④シナプス後細胞の興奮性の低下である。以上 4 つの可能性の中④～⑥はシナプス前抑制機構に属するもので④はシナプス後抑制機構であり、これまでに最も詳細にしらべられているものである。⁶⁵⁾

(i) シナプス前抑制： さて④の機構によって抑制のおこることは明らかで、シナプス前終末にインパルスが到達しないから興奮性伝達物質の放出がおこらないわけである。すなわち、シナプス前終末からの伝達物質の放出が悉無率的に抑えられることになる。インパルスの伝達を遮断する原因として生理学的にみて可能性のあるのは脊髄後根反射の際にみられるようなインパルスの衝突によるものと、IPSP によるシナプス前線維の過分極に基く遮断であろう。インパルスの衝突によるものは⑥の機構とも関連していて、実際に生体内に存在する機構として充分考えられ得るものであるが、後者すなわち IPSP による遮断については確証はない。ただ、最近報告された Mauthner 細胞におけるシナプス前抑制といわれるもののうち少くともその 1 つの機構は過分極によるシナプス前

線維のインパルス伝達遮断機構が生体内に存在する可能性を示唆するものではないかと思われる。

⑥の機構による抑制を考えるに当って、伝達物質の放出に影響する要因として考慮しなければならないのは已に述べた 3 つの要因の中シナプス前抑制と関連づけて考えられているものは現在のところでは⑥の機構によるものである。すなわちシナプス前終末の脱分極により活動電位の振巾が減少し、その結果、興奮性伝達物質の放出量が抑えられるという機構である。

脊髄後根を刺激すると、刺激された線維及びその周囲の後根線維からゆるやかに経過し、しかも数 100 msec も続く陰性の電位変化すなわち後根電位が記録される。この様な後根電位の起っている期間には反射放電が抑制されることは以前から知られていたが、それがシナプス前抑制として注目される様になったのはごく最近のことである。Frank & Fuortes (1957)⁶⁶⁾は細胞内電極を用いてネコの腓腹筋の運動神経細胞から単シナプス性の EPSP と記録し、この EPSP の振巾が二頭筋からの求心性インパルスにより減少するのを見出した。しかもこの際二頭筋からのインパルスのみによっては運動神経細胞に何ら電位変化が起こらず、又膜のイオン透過性、興奮性にも変化がみられないので、この EPSP の減少は 2 つの求心性インパルスによる何らかの相互干渉によって起っているものと考え、シナプス前抑制と呼ばれた。その後 Eccles 等の一連の詳細な研究によって、これが Ia 求心性線維終末の脱分極に基づくシナプス前抑制であることが明らかにされたのである。⁶⁷⁾⁶⁸⁾⁶⁹⁾16図は Eccles 等によって得られたもので、シナプス前抑制による抑制効果はかなり強力なもので、しかも 200 msec 以上も続いているのがわかる。このような長期に亘る抑制効果がシナプス前線維終末の脱分極に基づくということは直接 Ia 線維内から記録される脱分極と抑制の時間経過が一致すること、⁶⁸⁾さらに脊髄内の細胞外電極から通電して Ia 線維終末の興奮性をしらべるという間接的な方法によって支持されている。⁷⁰⁾⁶⁸⁾先述した後根電位はこの Ia 線維終末の脱分極が電気緊張的に後根線維から記録されたものと見做すことが出来る。

又この脱分極には平衡電位が存在すること、及びその線維の活動によって消去されないということから、この脱分極は化学伝達物質によるものと想定されている。もしそうだとするとこの際起るスパイク電位の減少は脱分極と膜の透過性増大による短終効果という二つの要因によるものであろう。さらにこの脱分極が長

16図. シナプス前抑制による EPSP の抑制 (ネコの MN)

A: 足底筋支配の運動神経細胞内から記録した単シナプス性 EPSP (CON)

二頭腱様筋の支配神経 (PBST) の 4 発連続刺激を条件刺激とし, EPSP に対する抑制効果を両刺激の時間間隔を変えて記録したもの。

上方の記録は後根から記録されたものだが, 両刺激の時間関係がよくわかる。条件刺激によって細胞内電位に殆んど変化がみられないことに注意されたい。

B: A の実験で測定されたシナプス前抑制の時間経過。

縦軸: control EPSP に対する振幅比 (%)

横軸: 条件刺激後の時間。

[Eccles, Eccles & Magni 1961]

く続くことについて, Eccles 等は Ia 線維終末とシナプスを作っている D 型の介在神経細胞の反復興奮にその原因を求めている。

このようなシナプス前抑制機構は脊髄のみでなく, 3) 参照
その他中枢神経の各所でその存在が知られている。したがってこの抑制機構が中枢神経系でかなり重要な機能的役割を果たしていることは容易に想像される。

又この抑制機構に対する形態的な面からの支持も電子顕微鏡像によって得られている。⁷²⁾

無脊椎動物であるザリガニの末梢神経においても, ⁷³⁾⁷⁴⁾
シナプス前抑制のあることが Dudel & Kuffler の研究により明らかにされている。ザリガニの筋は興奮性と抑制性の両神経の支配をうけていて, しかもこれらの線維の終末はたがいに近接して存在している。この材料では抑制性線維を刺激すると, 筋の端板部で強いイオン透過性の増大が起こり, 脱分極性の IPSP が筋線維内から記録されるが, この平衡電位は静止膜電位よりも 5 mV 位脱分極側にある。一方興奮性神経を刺激すると EPSP が発生するが, この両者の刺激間隔を適当に加減し, 抑制神経刺激を約 2.5 msec 先行して与えると EPSP が著明に抑えられ, 振幅が 0 に近くなる。この様に EPSP の振幅が IPST の平衡電位以下に抑制されることは, 両者の平衡電位の関係から考えてシナプス後抑制としては理解出来な

いものであり, シナプス前抑制を考えざるを得ない。所でこの場合, シナプス前抑制として考えられるのは次の 2 つの機序によるものである。その 1 つは Fatt & Katz (1953)⁷⁵⁾ 及び Fatt (1954)⁷⁶⁾ により示唆されたもので, 抑制性伝達物質が興奮性シナプスの receptor と競合的に結合することにより起る抑制であり, 他は抑制性伝達物質によって興奮性伝達物質の放出が抑制される機構である。しかし実験的には後者の機構が支持され, 興奮性伝達物質の量子的放出の確率が抑制神経刺激により減少することが確かめられている。すなわち抑制性伝達物質によって興奮性神経終末の K, Cl イオン透過性が増大し, その短経効果で活動電位が減少し, その結果, 興奮性伝達物質の放出量が減少するものと考えられている。

要するにザリガニの神経筋接合部では抑制神経刺激によって筋線維に IPSP が発生し, シナプス後抑制が発生するのは勿

論であるが, と同時に, 放出された抑制性伝達物質が興奮性神経終末にも作用してシナプス前抑制をも引越すのである。

この様な抑制は GABA をザリガニの筋に投与することによっても再現し得ることが知られている。又 Kravitz 等は甲殻類の筋肉に対する抑制神経中に GABA が多量含まれているという実験結果を最近発表しているが, これらのことを考え合えると GABA が甲殻類の筋に対する抑制性伝達物質である可能性は強いように思う。

⑤の機構もシナプス前抑制に属する。この中で抑制性伝達物質が興奮性シナプスの receptor に結合するという機構はクラール様の伝達抑制機構としてすでに示唆されているものであるが, 未だこのような機構による抑制の報告はないようである。

(ii) シナプス後抑制: ④の機構, すなわち抑制性伝達物質がシナプス後膜に作用し, シナプス後細胞の興奮性を低下させる抑制機構は中枢神経系では細胞内電極法により 1 番始めに注目されたもので, その後多くの細胞についてもその存在が報告され, その抑制機構もかなり詳しくわかっていくものである。

化学的な抑制シナプスが活動するとシナプス後膜のイオン透過性が増大するが, これがシナプス後抑制を起こす主な原因となる。脊椎動物の中枢神経系

胞では膜の透過性増大に伴って膜電位の過分極がみられることが多いが、無脊椎動物の場合には膜電位の変化はほとんど起こらず、透過性の増大のみによって膜電位を静止レベルに固定し stabilize することによって抑制がおこるのである。

脊椎動物、特にネコの脊髄 MN の IPSP は Eccles²⁾³⁾⁴⁾等によって詳しく研究されているもので、拮抗筋の Ia 求心性線維の刺激で発生する Ia IPSP 及び MN の軸索刺激で発生する回帰性の Renshaw IPSP について主にしらべられている。このいずれの IPSP も膜の過分極を引き起こすが Ia IPSP の方はその波形が単シナプス性 EPSP に大体似ていて、唯符号が逆になっている点異なる。このような IPSP が発生するのは Cl や K イオンのように水和直径の小さなイオンに対してのみシナプス後膜の透過性が増大するためだと考えられ、特に Ia IPSP についてはその際流れる膜電流は EPSP の場合と同様にして計算によって求めることができる。17図Aは Ia IPSP と計算によって求めた膜電流を示したものであるが、EPSP の場合と

較べると符号が逆になっている点大きな相異点であろう。この電流も voltage clamp 法で実測されているが、その時間経過は計算値とほぼ一致している。

IPSP の平衡電位も EPSP の場合と同様に細胞内電極を用いて測定されているが、その値は静止膜電位より約10 mV 負の側にある(18図)。

17図Aにみられる如く Ia IPSP がその発生の初期に現われる膜透過性の増大という active な相とその後続く passive な過分極相とからなり立っていることは、この両相による抑制効果を比較するのに始好な材料である。実際に反射放電を指標にして Ia IPSP による抑制をしらべてみると、19図に示してあるように丁度膜透過性の増大が起っていると予想される時期に一致して強い抑制効果が現われ、その後は Ia IPSP の減衰経過にほぼ一致した弱い抑制しか現われてこない。このことは一般に、透過性の増大による抑制の方が膜の単なる過分極によるものより強力であることを示すものであり、細胞内電極から通電するという方法⁷⁸⁾で直接 MN の興奮性をしらべた実験結果によっても支持されている。尚脊髄の単シナプス伝達については久野の興味ある綜説がある。

一般に膜のイオン透過性を定量的にしらべるにはアイソトープを用いるか、又は細胞内外のイオン組成を変え、それによって生ずる膜電位の変化をしらべなければならない。しかし実際には細胞内外のイオン組成を自由に一定の値に変えることはそれ程容易なことではなく、普通は細胞内か外のいずれかのイオン濃度を変化せしめるという方法がとられている。末梢組織の方は外液のイオン組成を比較的自由に換えられるので、この方法を用いてザリガニの筋の IPSP 発生には Cl イオンの透過性増大が起こり K イオンは関係しないこと、逆に心房筋に対する Ach 抑制の場合には K イオン透過性のみ高まり Cl イオンは関与しないこと等が確められている。

一方細胞内のイオン組成を已知の値に変化せしめることはイカの巨大線維のような例を除いて、技術的に困難であり、普通は細胞内電極より電気泳動的に特定イオンを注入する方法がとられている。しかしこの方法では細胞内のイオン組成の変化を正確につかむことは困難であり、又細胞内イオン組成の場所的な不均一が生ずる可能性が充分にあるので測定は勢い定性的、相対的なものとならざるを得なくなる。特に中枢神経細胞においては細胞外液のイオン組成を変えることは困難で、専ら細胞内電極によるイオン注入法が用いら

17図. A: Ia IPSP (実線) と計算により求められた電流 (破線) の時間経過。電流は入力膜抵抗及び容量の実測値を用いて計算される。

B: IPSP の発生を説明する等価回路。左方は静止膜電位の起電力、膜抵抗及び容量で、右方は抑制性後シナプス膜を表している。右方のスイッチが押されると両起電力の差と回路の抵抗値に応じた電流が流れ IPSP が発生する。

(Curtis & Eccles 1957)

れている。この方法によって、MN の IPSP 発生には、Cl, K 両イオンに対する透過性の増大が原因として考えられているが、Cl イオンは兎角としても K イオンについては、それが果して IPSP 発生に関与しているのか、又関与していれば、どの程度のものであるかについて実験的な根拠はなにもないのである。

ネコの MN の IPSP については、その他種々の水和直径をもった陰イオン注入の効果がしらべられ、イオンの水和直径と、抑制性後シナプス膜の透過性との関係が明らかにされている。20図はそれらの結果をまとめたもので、1, 2 の例外を除いてシナプス後膜の透過性が水和イオン直径と関係を有し、小さなイオンに対して透過性であることがわかる。同様な傾向は Mauthner 細胞の化学的伝達による IPSP にもみられる。

むすび

以上シナプス伝達を電気的なものと化学的なものとに分けて説明して来たが、この両機構が生体内に存在することはそれぞれ機能的にも意義があるものと思われる。

電気的な伝達機構はその特長から考えて情報の統合というよりむしろ、情報の伝

19図. Ia IPSP による反射放電の抑制。

Ia 求心性線維の刺激を強めると抑制も強く現われる (黒丸→白丸)。

点線は予想される Ia IPSP の時間経過を示したもので、IPSP の初期に抑制が強くなり得る。その後は膜の過分極に応じた抑制効果しか現われていない。上部点線の IPSP は黒丸の抑制に対応。

[Araki, Eccles & Ito 1960]

達ということにその存在の意義が求められるべきではなかろうか。

一方化学伝達機構の方は興奮性、抑制性の両シナプスの相対的な活動によって、伝達物質放出の制禦、シナプス後細胞の興奮性の連続的な変化が可能であ

18図. A: ネコ脊髄運動ニューロンの Ia IPSP。

2 連微小電極を細胞内に刺入しその一方から通電して膜電位をかえると、IPSP の平衡電位を境にしてその符号 (向き) が逆転する。

B: A の結果に基づいて得られた IPSP と膜電位の関係。矢印は静止膜電位における IPSP の大きさ。

C: Renshaw IPSP について得られた結果。B と同様その平衡電位は静止膜電位より約 -10 mV のところにある。

[Coombs, Eccles & Fatt 1955]

り、したがって情報の統禦、処理という面ではより勝れていると思われる。又化学的シナプスでは伝達物質による増巾作用 (化学的シナプスではシナプス後膜を流れる電流は、電気的結合を仮定した場合の局所電流量をはるかに上廻る) があることはエネルギー的な面から見ても電気的シナプスよりすぐれている点であろう。

シナプス伝達の機構がここ10年ばかりの間になりにくわしくわかって来たとはいえ未だこれらの知見は現象論の段階を脱しておらず、たとへば伝達物質の合成、蓄積、放出の機構又その同定、receptor との結合及びそれによる膜のイオン透過性増大の機構等、多くの細胞下レベルでの問題が未解決であり、この方面の研究が望まれるが、それと同時にこれまで細胞レベルで得られた知見やその実験技術を用いて細胞集団である神経系の活動というより高次なレベルとの関連性も又追求されねばならない重要な課題であろう。

20図. 各種陰イオンの水和イオン直径と IPSP に対するイオン注入の効果を図示したもの。

横軸：水和イオンの直径（水和 K イオンに対する相対値）

縦軸：注入された陰イオンの種類。

黒く塗りつぶしたのは注入により IPSP が脱分極方向へ変化したイオン
で斜線を施したのは注入によりその様な効果のみられなかったイオン。

[Ito, Kostuk & Oshima 1962]

文 献

- 1) G. Ling and R. W. Gerard: J. Cell. Comp. Physiol. 34, 389 (1949)
- 2) J. C. Eccles: The mechanism of synaptic transmission. Ergebn. der Physiol. 51 (1961)
- 3) " : The Physiology of Synapses. Berlin: Springer-Verlag (1964)
- 4) H. McLennan. Philadelphia: W. B. Saunders (1963)
- 5) A. Arvanitaki: J. Neurophysiol. 5, 89 (1942)
- 6) B. Katz and O. H. Schmitt: J. Physiol. 97, 471 (1940)
- 7) 佐藤昌康: 神経の興奮と伝導, 京都: 金芳堂 (1961)
- 8) A. L. Hodgkin: The Conduction of the Nervous Impulse. Liverpool University Press (1964)
- 9) E. J. Furshpan and D. D. Potter: J. Physiol. 145, 289 (1959)
- 10) A. Watanabe & H. Crundfest: J. gen. Physiol. 45, 267 (1961)
- 11) A. R. Martin and G. Pilar: J. Physiol. 168, 443 (1963)
- 12) A. R. Martin and G. Pilar: J. Physiol. 168, 464 (1963)
- 13) 古河太郎: 第29回近畿生理学談話会, (1963年11月)
- 14) E. J. Furshpan: Science 144, 878 (1964)
- 15) 渡辺昭: 生体の科学, 12巻, 2号, 85頁 (1961)
- 16) T. H. Bullock and S. Hagiwara: J. gen. Physiol. 40, 565 (1957)

- 17) S. Hagiwara and I. Tasaki: J. Physiol. 143, 114 (1958)
- 18) J. Del Castillo and B. Katz: Prog. Biophys. 6, 121 (1956)
- 19) B. Katz: Reviews of Modern Physics 31, No. 2, 525 (1959)
- 20) B. Katz: Proc. Roy. Soc. Ser. B. 155, 455 (1962)
- 21) 大塚正徳: 生体の科学, 12巻, 3号, 137頁 (1961)
- 22) J. Del Castillo and B. Katz: J. Physiol. 128, 157 (1955)
- 23) R. Couteaux: Exp. Cell Res., Suppl. 5, 294 (1958)
- 24) 古河太郎: 脳の生化学 (塚田裕三編医学書院), 429頁 (1964)
- 25) J. Del Castillo and B. Katz: J. Physiol. 124, 560 (1954)
- 26) I. A. Boyd and A. R. Martin: J. Physiol. 132, 74 (1956)
- 27) J. Dudel and S. W. Kuffler: J. Physiol. 155, 514 (1961)
- 28) A. Takeuchi: J. Cell. Comp. Physiol. 54, 211 (1959)
- 29) B. L. Ginsberg: J. Physiol. 150, 707 (1960)
- 30) G. Burnstock and M. E. Holman: J. Physiol. 160, 446 (1962)
- 31) B. Katz and R. Miledi: J. Physiol. 168, 389 (1963)
- 32) M. Kuno: J. Physiol. 175, 81 (1964)
- 33) S. Nishi and K. Koketsu: J. Cell Comp. Physiol. 55, 15 (1960)
- 34) J. G. Blackman, B. L. Ginsberg and C. Roy: J. Physiol. 162, 58P (1962)
- 35) A. R. Martin and G. Pilar: Physiol. 175, 1 (1964)
- 36) A. Takeuchi and N. Takeuchi: J. Gen. Physiol. 45, 1181 (1962)
- 37) K. Kusano and S. Hagiwara: Jap. J. Physiol. 11, 96 (1961)
- 38) J. I. Hubbard: J. Physiol. 159, 507 (1961)
- 39) J. C. Eccles, P. G. Kostyuk and R. F. Schmidt: J. Physiol. 162, 138 (1962)
- 40) L. M. Mendell and P. D. Wall: J. Physiol. 172, 274 (1964)
- 41) J. C. Eccles and W. V. Macfarlane: J. Neurophysiol. 42, 95 (1949)
- 42) A. Lundberg and H. Quilisch: Acta Physiol. Scand. 30, Suppl. 111 (1953)
- 43) A. W. Liley and K. A. K. North: J. Neurophysiol. 16, 509 (1953)
- 44) J. I. Hubbard: Nature 184, 1945 (1959)
- 45) D. R. Curtis and J. C. Eccles: J. Physiol. 150, 374 (1950)
- 46) M. Otsuka, M. Endo and Y. Nonomura: Jap. J. Physiol. 12, 573 (1962)
- 47) J. I. Hubbard and W. D. Willis: J. Physiol. 163, 115 (1962)
- 48) J. I. Hubbard and R. F. Schmidt: Nature 196, 378 (1962)
- 49) P. D. Wall and A. R. Johnson: J. Neurophysiol. 21, 149 (1958)
- 50) J. C. Eccles and K. Krnjevic: J. Physiol. 149, 274 (1959)
- 51) V. J. Wilson: J. Gen. Physiol. 39, 197 (1955)
- 52) A. Takeuchi and N. Takeuchi: J. Physiol. 154, 52 (1960)
- 53) D. H. Jenkinson and J. D. Nicholls: J. Physiol. 159, 111 (1961)
- 54) A. Takeuchi and N. Takeuchi: J. Neurophysiol. 22, 395 (1959)
- 55) T. Araki and C. A. Terzuolo: J. Neurophysiol. 25, 772 (1962)
- 56) S. Thesleff: Acta Physiol. Scand. 34, 218 (1955)
- 57) B. Katz and S. Thesleff: J. Physiol. 138, 63 (1957)
- 58) J. Axelsson and S. Thesleff: Acta Physiol. Scand. 43, 15 (1958)
- 59) S. Thesleff: Physiol. Rev. 40, 734 (1960)
- 60) R. Miledi: J. Physiol. 151, 24 (1960)
- 61) T. Furukawa and E. J. Furshpan: J. Neurophysiol. 26, 140 (1963)
- 62) E. J. Furshpan and T. Furukawa: J. Neurophysiol. 25, 732 (1962)
- 63) Y. Fukami, T. Furukawa and Y. Asada: J. gen. Physiol. 48, 581 (1965)
- 64) 古河太郎, 深見安, 朝田芳男: 生体の科学, 14巻, 3号, (1963)
- 65) T. Furukawa, Y. Fukami and Y. Asada: J. Neurophysiol. 26, 759 (1963)
- 66) K. Frank and M. G. F. Fuortes: Fed. Proc. 16, 39 (1957)
- 67) J. C. Eccles, R. M. Eccles and F. Magni: J. Physiol. 159, 147 (1961)
- 68) J. C. Eccles, F. Magni and W. D. Willis: J. Physiol. 160, 62 (1962)
- 69) J. C. Eccles, R. F. Schmidt and W. D. Willis: J. Physiol. 161, 282 (1962)
- 70) P. D. Wall: J. Physiol. 164, 508 (1962)
- 71) J. C. Eccles, R. F. Schmidt and W. D. Willis: J. Neurophysiol. 26, 523 (1963)
- 72) E. G. Gray: J. Anat. 97, 101 (1963)
- 73) J. Dudel and S. W. Kuffler: Nature 187, 246 (1960)
- 74) J. Dudel and S. W. Kuffler: J. Physiol. 155, 543 (1961)
- 75) P. Fatt and B. Katz: J. Physiol. 121, 374 (1959)
- 76) P. Fatt: Physiol. Rev. 34, 674 (1954)
- 77) E. A. Kravitz, S. W. Kuffler and D. D. Potter: J. Neurophysiol. 26, 739 (1963)
- 78) T. Araki, J. C. Eccles and M. Ito: J. Physiol. 154, 354 (1960)
- 79) 久野宗: 生体の科学, 15巻, 2号, 75頁 (1964)
- 80) W. Trautwein and J. Dudel: Pflügers Arch. ges. Physiol. 269, 324 (1958)
- 81) Y. Asada: Jap. J. Physiol. 13, 583 (1963)