苔状線維発芽は側頭てんかんの 治療ターゲットとなるか

池谷 裕二

要約：海馬苔状線維は歯状回顆粒細胞の軸索である。この軸索は歯状回門で束状化し、透明層と呼ばれる帯状の領域内を投射しながら、歯状回門や海馬 CA3 野の標的細胞とシナプスを形成する。しかし側頭葉てんかん患者の海馬では、この投射パターンがしばしば崩壊している。苔状線維は歯状回門で異常分岐し、歯状回の内側分子層でシナプスを形成する。これは「苔状線維発芽」とよばれ、ヒトだけでなく側頭葉てんかんのモデル動物でも確認されている。同現象が注目を集める理由は、発芽によって顆粒細胞が再帰型の興奮入力を受けようになるためであり、この異常回路から過剰な神経活動が発せられるものと想定される。本総説では苔状線維が異常発芽するメカニズムとその結果に焦点を当て、てんかん原性にどのように関与するかを考える。近年の発見を考慮すれば、発芽は軸索誘導の分子機構の破綻であると捉えることができる。これを踏まえ、異常発芽の予防が側頭葉てんかんの治療につながる可能性についても考察したい。

1. はじめに

側頭葉てんかんは成人にみられるもっとも一般的な難治性てんかんであり、側頭葉に端を発する自発的な進行性てんかん発作によって特徴づけられる(1)。海馬にいくつかの病理的所見が認められるが、苔状線維発芽はその中でもとりわけ頻繁に生じる現象であり(2-12)、実験動物モデルでも再現性よく観察される(13-20)。苔状線維は通常、歯状回門と透明層内を投射し、歯状回門細胞や CA3 野の神経細胞とシナプスを形成するが(21)、側頭葉てんかん患者では、苔状線維の側枝が歯状回の内側分子層で異常シナプスを形成し(22)、顆粒細胞の樹状突起と再帰型の興奮性回路を

形成する(23)。この異常な回路再編成により、海馬は過興奮に陥ると考えられる。ただし、苔状線維発芽が側頭葉てんかんにどう関与するかは諸説相乱れている状態である。苔状線維はてんかんと無関与であると主張する研究者もあり、これは主に、苔状線維発芽の程度と発作数や発作持続時間がほとんど一致しないという実験結果に基づいている(24-28)。この総説では、近年の多数の文献を総合的に考えることで、苔状線維の側頭葉てんかんへの関与を再考するとともに、苔状線維発芽が治療のターゲットになりうるかという現実的な問題についても考えてみたい。

2. 側頭葉てんかんと苔状線維発芽

苔状線維のシナプス形成の異常は側頭葉てんかんの海馬組織においてほぼ普遍的に観察される(4, 5, 8, 13, 16)が、その程度は側頭葉てんかんのステージによって異なる(10)。苔状線維発芽を検出するためのもっともシンプルな実験手法は Timm 染色法である。これは、苔状線維シナプスが亜鉛イオンを多量に含んでいることを利用し、銀還元反応によって苔状線維のシナプス終末を選択的に検出する組織化学染色法である(21, 29, 30)。この染色によって、固定脳標本や新鮮凍結切片、組織培養された海馬標本などにおいて、苔状線維のマクロ分布を解析することができる。さらに詳細な形態解析が必要な場合にはバイオシチンを用いた細胞内染色法やその他の神経トレーサーを用いることもある(14, 20)。これらは単一細胞レベルでの解析が可能であり、この手法によって、側頭葉てんかん患者の海馬体では、苔状線維が歯状回門領域で異常分岐し、一方は CA3 野方向へ、もう一方は分子層に伸長しており、顆粒細胞同士が単シナプス結合しているといった詳細を捉え

キーワード：側頭葉てんかん、海馬、顆粒細胞、軸索誘導、苔状線維発芽

東京大学 大学院薬学系研究科 薬品作用学教室 (〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1)

e-mail: Ikegaya@mol.f.u-tokyo.ac.jp 原稿受領日：2006 年 1 月 31 日、第 21 回日本薬理学会学術奨励賞受賞講演総説

Title: Potential roles for mossy fiber sprouting in temporal lobe epilepsy

Author: Yuji Ikegaya

ることが可能になった。(図1)

実験動物によるてんかんモデルにはいくつかの種類がある。代表的なものとしてはラットを用いたカイニン酸モデル、ピロカルピンモデル、キンドリリングモデルなどである。これらはヒトの側頭葉てんかんの特定の側面をよく模倣しており、苔状線維発芽の形態学的・生理学的な解析に広く利用されている(31)。こうした研究の大多数は、苔状線維が発芽によって顆粒細胞にポジティブ・フィードバック型の回路を形成するという、いわゆる「再帰性興奮」仮説を支持している。すなわち、再帰型回路が顆粒細胞の相互興奮を誘導し、発作性活動の焦点となるという考え方である。実際、発芽した苔状線維は顆粒細胞の樹状突起とシナプスを形成していることは電子顕微鏡によっても明らかにされている(20, 23, 32)。電気生理学的な研究からも、苔状線維発芽した歯状回がてんかん様活動を示すことが証明されている。このように、てんかん患者やてんかんモデル動物をもちいた研究から苔状線維発芽に関して膨大な知見がもたらされてはいるものの、その研究はまだまだ進行中であるといつてよいだろう。以下に各ポイントを整理したい。

3. 再帰性興奮の形態学的証拠

再帰性興奮仮説は現在ひろく受け入れられてはいるが、逆の仮説、すなわち「再帰性抑制」仮説もまた存在する。すなわち発芽した苔状線維の一部は歯状回の抑制性インターニューロンとシナプスを形成し(19, 33)、それによって顆粒細胞の興奮性を抑制しているという考え方である。この仮説は、苔状線維発芽は過剰興奮性を導くものではなく、すでに過剰興奮している海馬の異常活動に拮抗し、てんかん様発火の伝播を抑制するための防御機構であるという主張である。ただし、正常な海馬でも苔状線維シナプスの90%以上はGABA性神経細胞にシナプス結合を形成している点は重要である(34)。正常な状態では苔状線維は顆粒細胞とはシナプスを形成していないことを考慮すれば、抑制性シナプス数がわずかに増加することよりも、興奮性の再帰型回路が無から生まれることのほうが生理的なインパクトは大きいと考えられる。

苔状線維はグルタミン酸を神経伝達物質としているが、GABAもまた利用しているという報告がある(35)。興味深いことに、発作活動によって苔状線維終末のGABAおよびその合成酵素であるGAD67の発現が上昇する(36-39)。こうした現象もまた再帰性抑制仮説の支持基盤となっている。しかしその一方で、亜鉛イオンによるGABA_A受容体の阻害作用がてんかん海馬

では劇的に増幅されてもいる。おそらくこれはGABA_A受容体サブユニットの構成変化によるものだろう(40-42)。苔状線維から亜鉛イオンが大量に放出されることを考慮すれば(30)、再帰型回路においてGABA性受容体が本当に生理機能を有してしているかどうかは今後の検討を待たねばならない。

一方、最近の電子顕微鏡解析の結果、発芽によって新たに形成される苔状線維シナプスの大多数は非対称シナプスであり(32)、顆粒細胞の樹状突起スパインをシナプス結合していることが示されている(23)。これは興奮性シナプスの特徴である。またBuckmasterらは、ピロカルピンモデルにおいて1本の苔状線維あたり平均約500個のシナプス数の増加があり、そのうちGABA性神経とシナプスを形成しているのは25個以下であることを示している(23)。したがって、数字の上からいえば発芽の影響は興奮性シナプスに対してのほうが圧倒的に強いといえる。なお、発芽した苔状線維は顆粒細胞層内ではほぼ7 μ m間隔で、また分子層内においてはほぼ3 μ m間隔でシナプスを形成しているが、線維が起始する顆粒細胞の樹状突起の領域とは重なっていない(23)。つまり、発芽した苔状線維は親細胞とは別の顆粒細胞にシナプス形成することで再帰型回路を形成してことになり、自己シナプス(オートプス)を避けるような強力なガイダンス機構が存在しているものと想像される。

4. 再帰性興奮の生理学的証拠

種々のタイプのけいれんが断続的に絶え間なく続く重度の発作を「てんかん発作重積状態」とよぶ。てんかん発作重積状態を示した実験動物の海馬を電気生理学的に追跡することで、再帰型興奮回路の機能についての直接的な証拠が得られている。たとえばカイニン酸処置ラットの海馬スライス標本において、グルタミン酸を分子層や顆粒細胞層に局所適用することで、適用箇所からかなり離れた位置でも興奮性シナプス後電流(EPSC)(43)や興奮性シナプス後電位(EPSP)(44)が惹起されることが報告されている。GABA_A受容体拮抗薬であるビククリンによって抑制性伝達を阻害すると、顆粒細胞層へのグルタミン酸投与は連続したEPSPとそれにとまなうバースト発射が誘導される。キンドリングラットでも発作の1週間後に同様な現象が報告されているが、苔状線維発芽のまだ生じていない24時間後では異常発射は生じない(44)。

電気刺激の実験からも、苔状線維発芽に起因した歯状回の過剰興奮が示唆されている。ビククリンを添加したり、高カリウムイオン濃度にしたりと興奮性を高

図1 海馬体と苔状線維の概略図

A: 海馬体の微細構造と各部位の名称, B: 顆粒細胞と苔状線維の投射パターンの模式図。上: 正常な苔状線維, 下: 側頭葉てんかん患者でしばしば観察される発芽した苔状線維

めるような工夫をして、カイニン酸てんかんラットの顆粒細胞を逆行性に刺激すると、持続的なてんかん様発火が顆粒細胞層に生じ、これに長い陰性場電位が続くのが観察される(45)。ホールセル記録で逆行刺激によって生じる EPSC をモニターすることで、顆粒細胞が非同期活動しているときには再帰型回路は機能的にはサイレントであるが、高頻度の入力では同期スパイクを発するようになることが示されている(46)。こうした短期可塑性が、動物の行動状態に依存する断続的な発作の基礎規定になっている可能性がある。

貫通線維の刺激実験によっても苔状線維の再帰型回路の特性が伺える。貫通線維とは嗅内野皮質から顆粒細胞の樹状突起に投射する外部入力線維である。側頭葉てんかん患者の生検海馬から作製したスライス標本では、貫通線維を刺激すると顆粒細胞に持続的な陰性場電位が誘導される(9, 47)。カイニン酸モデルラット

においても、通常ならば1回のスパイクしか生じない貫通線維の単発刺激によって、3～12発の多重スパイク発射が惹起される(48)。さらに、この後0.14～1.5秒程度の持続性陰性場電位が生じ、そこにいくつかの不規則な遅延性集合スパイクが重なりながら、いわゆるてんかん様神経活動が形成される。こうした異常発火は内側分子層に Timm シグナルが観察された海馬スライスでのみ観察される。これらのデータは嗅内野皮質からのシナプス入力(たとえ入力シグナルが正常なものであっても)苔状線維の再帰型回路を通じて、てんかん様活動へと過剰増幅されることを示しており、海馬がてんかん原性に関与するという「再帰性興奮」仮説を支持している。

てんかんモデル動物をもちいた *in vivo* 実験に、苔状線維発芽の進行と発作の進行に正の相関があることを示すものがある。Sutula ら(14)は、キンドリングラットの苔状線維終末の空間分布を調べ、Timm 陽性シナプスは発作が進行するにつれて徐々に分子層に現れてくることを示している。Cavazos らは、Timm 染色強度と、貫通線維によって惹起されるスパイク後発射の程度やクラス V 発作をスコア化することで、苔状線維発芽と後発射とには $r = 0.91$ の、またキンドリング発作とには $r = 0.91$ の有意な正相関があることを証明した(49)。こうした電気刺激に対する感受性の変化は最終発作の後8ヵ月以上も持続し、回路変性は長期的に持続することが伺える。

ホールセル・パッチクランプ記録をもちいて苔状線維発芽と顆粒細胞の興奮性の関連を追求した研究もある。岡崎らはピロカルピン処置したラットの苔状線維を逆行刺激すると顆粒細胞にグルタミン酸作動性の EPSC が惹起されることを報告している(50)。この EPSC はてんかん発作重積状態に達した10週間後のラットで74%の顆粒細胞で記録されたが、苔状線維発芽がまだほとんど生じていない4～6日後ではわずか5%に観察されるのみであった。Scharfman らは2細胞から同時記録を行い、相互にシナプス結合した顆粒細胞ペアの存在を証明している(51)。Wuarin と Dudek はケイジドグルタミン酸を用いて顆粒細胞層を刺激することで、苔状線維発芽の進行と顆粒細胞に生じる EPSC の関係を追跡している(52)。カイニン酸投与の1-2, 2-4, 10-51週間後の時点でそれぞれ検討したところ、EPSC の大きさと頻度は Timm スコアの進行とともに増大することが判明した。こうした知見だけを眺めると、苔状線維発芽はてんかん発作の原因となっているという仮説に矛盾しないかのように思われる。次の節ではこの可能性について議論してみたい。

5. 苔状線維発芽は側頭葉てんかんの原因なのか結果なのか

苔状線維の発芽が歯状回ネットワークの再編成を誘導し、その結果、回路の過興奮を引き起こすという点については多くの証拠が得られているが、その一方で、再帰型回路が実際に発作の源になっているかという点については確証的データが少ない。たとえば、Timm 強度と発作頻度にはほとんど関係がないというデータがいくつかの研究グループから報告されている(18, 28, 53)。さらに苔状線維発芽が生じている海馬スライスで、GABA 受容体拮抗薬や高カリウム刺激で興奮性を高めても、てんかん様発火を生じなかったという報告もある(44, 45, 54)。こうしたデータは苔状線維発芽がてんかん原性に重要であるとする仮説に疑問を投げかけている。同様な批判はタンパク合成阻害薬であるシクロヘキシミドを用いた研究からも指摘されている(24-26, 55)。苔状線維発芽は少なくとも部分的には歯状回門に存在する苔状細胞の脱落が原因で生じると考えられている(6, 45, 56-58)。シクロヘキシミドは苔状細胞(と考えられる calcitonin gene-related peptide 陽性細胞)の脱落を抑制し、苔状線維の発芽の発生を抑える(59)。すなわちシクロヘキシミドは苔状線維発芽の結果として何が生じるのかを調べるためのよい薬理学的なツールである。面白いことに同薬はピロカルピンやカイニン酸モデルでのてんかん発作を抑制しないのである。つまり、苔状線維発芽は発作の発生には必要でないということになる。ただし、Williams らは、シクロヘキシミドはそもそも苔状細胞脱落も苔状線維発芽も抑制しないことを報告しており、断定的な結論は待たねばならない(60)。

こうした報告を考えると、苔状線維発芽は側頭葉てんかんの原因なのか、それとも単に結果にすぎないのかという根本的な疑問が生じる。これを追求するために、Nissinen らは、外側扁桃体キノドリングモデルにおいて、苔状線維発芽がてんかん発作のごく初期のステージで生じるのか、または重度のてんかん重積発作を発するようになってから生じるのかを検討した(28)。結果として彼らは発作が現れ始めることと苔状線維発芽には相関がないことを見いだした。また、発達期熱性けいれんモデルにおいても、苔状線維発芽はてんかん原性には関与していないことが知られている(61, 62)。こうした報告から、苔状線維は少なくともてんかん初期においては、発作の原因というよりは、むしろ結果であると結論づけられてよいだろう。

しかしながら、苔状線維発芽が興奮性の再帰型回路

を形成することは明白な事実であり、苔状線維発芽が側頭葉てんかんの慢性化の基礎過程になっている、もしくは側頭葉てんかんを悪化させる方向に寄与している可能性は十分にありうる。Zhang らの報告はこの説を支持している。彼らはラットをカイニン酸で2回予備処置したうえで、3度目の投与で発作を誘導した(63)。こうしたプライミングを経ることでラットは苔状線維発芽を呈しなくなる。このラットはてんかんの初期進行過程においては、通常のカイニン酸モデルと同程度の発作を示したが、慢性相においては発作が有意に軽微であった。すなわち、苔状線維発芽は側頭葉てんかんの原性獲得には必須なプロセスではないものの、発作を増悪させる方向に関与していると考えられる。

6. 軸索ガイダンス機構の破綻と苔状線維発芽

次に苔状線維発芽の機構について考察する。通常、苔状線維は歯状回門と明瞭層内を伸長する(21)。こうした層特異的な軸索伸長を達成するためには、高度な軸索誘導システムが必須である。筆者は発達期に応じた苔状線維の軸索ガイダンス機構がスイッチするという「2ステップモデル」を提唱している(64)。すなわち、発達の初期においては、苔状線維は主に CA3 野側から発せられる化学誘引因子と CA1 野からの反発因子によって誘導されるが(65)、発生後期では非拡散性の接着誘導因子によって誘導されるというものである。接着対象は既に伸長を終えた苔状線維そのものであると考えられた。これは、歯状回スライスを化学固定したアンモン角のスライス標本と共培養するという巧妙な組織培養法を利用して得られたものである(64)。固定した標本では拡散性の誘引物質が放出されないが、それでもなお苔状線維は正しい標的を選択することが可能であった。この軸索誘導は N グルコペチダーゼの処置によって消失したことから、苔状線維に強く発現する polysialylated neural cell adhesion molecule (PSA-NCAM) が非拡散性のガイド分子として機能していると想定された。

この2ステップモデルのアイデアを用いることで、側頭葉てんかんにおける苔状線維発芽を説明できるかもしれない。発芽にはすくなくとも2つの異なるプロセスが必要である。一つ目は苔状線維の軸索が異常に分岐する過程である。この分岐は歯状回門で生じる。二つ目はこうして分岐した軸索が分子層に異常伸展する過程である。

一つ目のプロセスはてんかん様発火によってトリガーされる。筆者は組織培養をもちいて、GABA_A 受容体拮抗薬が苔状線維の発芽を誘導することを示してい

る(66)．この発芽は電位感受性ナトリウムチャネル阻害薬テトロドトキシンによって阻害されることから、過剰神経活動は発芽形成の十分条件である．神経活動と発芽を関連づける候補分子は脳由来神経栄養因子BDNFである．BDNFの転写および翻訳はてんかんモデル動物の海馬で上昇している(67-73)．とりわけ苔状線維の走行する領域にBDNFタンパク質の発現が誘導されることから、歯状回門での活動依存的なBDNFの放出が苔状線維の分岐プロセスを誘導するのではないかと想定される．実際、BDNFを歯状回門に局所適用するだけで苔状線維発芽が誘導される(74)．このBDNFの効果はテトロドトキシンで神経活動を阻害しても消失しなかったことも、過剰神経活動→BDNF放出→苔状線維発芽というストーリーを強く支持している．

苔状線維発芽に必要な二つ目のプロセスは、分岐した軸索側枝が内側分子層に逆行性に異常伸長することである．CA3野に誘引分子が存在するにもかかわらず、なぜ分岐した苔状線維はCA3野とは逆の方向に伸びるのだろうか．通常、軸索誘導システムは単一のガイダンス分子によって担われるのではなく、数種の異なるメカニズムの均衡の上に成立している(75,76)．したがって一つの可能性は、正常であれば協調作業している誘導因子の複合システムが崩壊することであると考えられる．セマフォリン・ファミリーのSema3Aは候補分子の一つである．Sema3Aはneuropilin-1/plexinA複合受容体のリガンドであり、強力な軸索反発因子として働く(77,78)．Holtmaatらは、嗅内野皮質の星状細胞のSema3A mRNAレベルが、てんかん状態で低下することが苔状線維発芽と関係があるのではないかと推測している(79)．歯状回に投射する星状細胞は通常は標的領域である分子層にSema3Fの濃度勾配を作っており、これによって苔状線維の進入を防いでいると考えられる．この防壁システムが崩壊するのが苔状線維発芽の原因になっているとする考えである．

逆行性軸索誘導のメカニズムは他にも考えられる．たとえば、非拡散性分子による苔状線維ガイダンス機構がそれである．すでに述べたように、非拡散性分子による誘導機構は成熟した海馬において優位なメカニズムとなる．したがって、異常分岐した苔状線維の成長もまた非拡散性分子によって導かれると考えられる．非拡散性分子の最有力候補は苔状線維自身に発現するPSA-NCAMである．拡散性分子が濃度勾配を形成するのは異なり、非拡散性の分子には一般に「方向」の情報を持っていない．したがって、分岐した苔状線

維が、すでに成長を終えている苔状線維に接着して伸展するとき、その方向選択は二者択一の偶然に支配される．すなわち、正しいCA3野方向と異常な分子層方向を選択する確率は五分五分である．

この考えは筆者自身の最近の発見によって強く支持される．金らは未成熟な顆粒細胞を海馬スライス標本の上に播種し培養するというスライスオーバーレイ培養法を確立し、回路形成のプロセスを単細胞レベルの解像度を用いて解析した(80)．その結果、歯状回門の上に播かれた顆粒細胞の約半数は、軸索を分子層側へと異常に伸展させることが明らかとなった．このことから、側枝が形成されさえすれば、あとは確率支配のもとで自動的に軸索が分子層に到着するものと思われる．すなわち、苔状線維の発芽のもっとも重要なプロセスは、軸索の伸長というよりも、分岐形成にあると考えられる．ただし未成熟な海馬では拡散性分子による軸索誘導がまだ行われているため、非拡散性分子が存在しても、苔状線維は正常にCA3野に到達することができるだろう．つまり、異常分岐点からCA3野の方向を正しく選択することができる．これこそが乳幼児や幼若動物が、たとえ痙攣発作を発しても苔状線維発芽がほとんど生じない理由であると考えられる．スライスオーバーレイ培養法の結果によれば、分子層に播種された顆粒細胞の軸索は分子層内を伸長するのみで、そこから外部に漏出することはなかった．これは分子層が苔状線維の成長に適した環境となっていることを示している．非拡散性因子を考慮せずとも、そもそも苔状線維には分子層での成長を好む性質が備わっている可能性もある．

顆粒細胞は成体海馬においても増殖するという極めて風変わりな特徴を持っている(81,82)．これに伴い、その軸索である苔状線維のすくなくとも一部は数週間ごとに入れ替わっていると考えられる(83)．石とRutishauserは、PSA糖鎖を特異的に分解するエンドニューラミニダーゼで幼若動物を処置すると、一過性にPSA-NCAM量を減少させ、これによって苔状線維に異所性に誘導できることを見いだしている(84)．この異常は一度生じてしまうと成体になっても消失しなかった．すなわち異常投射は非可逆である．この結果は苔状線維が成体海馬でも入れ替わっていることを考えると不思議である．同様な報告はPimentaらによってもなされている(85)．幼若ラットのlimbic system-associated membrane proteinの機能を阻害することで苔状線維の異常投射を引き起こすことができるが、この異常もまた成体になっても維持される．側頭葉てんかにみられる苔状線維発芽もまた非可逆な現象であ

と考えられる(49,86)。

異所投射した苔状線維は自発的には元に戻らないという性質もまた、苔状線維成長の2ステップモデルを考えると容易に理解できる。すなわち、すでに異所伸長した苔状線維が存在していたのならば、顆粒細胞の増殖によって新規に追加される若い苔状線維もまたこの異常な軌道に沿って伸長してしまうだろうと考えられるからである。であるとすれば、苔状線維の異常投射が非可逆であるのはむしろ当然とも言えるし、側頭葉てんかんが慢性化しやすく、通常、治療困難であることも納得がいく。また側頭葉てんかん患者やピロカルピンモデル動物の海馬で PSA-NCAM の発現量が増大していることも(87-89)、苔状線維の異常発芽を頑強なものにしている可能性がある。

こうした仮説に基づけば、苔状線維の発芽を解除するための戦略は明白である。それは、非拡散性の軸索誘導メカニズムを阻害し、拡散性分子の機能を高めることである。これがみごとに作動すれば、かりに苔状線維の異常発芽が生じようとも、苔状線維を正常な標的に導くことができるであろう。もしかしたら側頭葉てんかんの治療に結びつくかもしれない。現時点では残念ながら、いくつかの候補分子は同定されているとはいえ、この2つステップの誘導機構を担う正確な分子機構は明らかになっていない(84,85,90-96)。ごく最近、CA3野の組織片を移植することで、苔状線維発芽を消失させることができることが報告された(97)。これは特定の条件の元では苔状線維発芽が可逆であることを示す初めての報告であり、今後の研究の進展が期待されるところである。

7. まとめ

側頭葉てんかん患者やそのモデル動物の精力的な研究の結果、苔状線維発芽に関する膨大な知見が集積しつつある。しかしながら、すでに述べた通り、苔状線維発芽と側頭葉てんかんの関係については一致した見解が得られていない。苔状線維発芽はてんかんの原因となりうる要因の一つにすぎないという点は念頭においておく必要はあろう。ここでは苔状線維のみに照準を絞ってきたが、実際には海馬体は側頭葉てんかんにおいて神経細胞脱落や神経新生、突起の形態変性、グリオシスなど様々な病変を示す(98)。苔状線維だけでなく、CA1錐体細胞の軸索も異常発芽することがてんかんモデル動物で示されている(99,100)。したがって、苔状線維発芽がてんかんの原因か否か、という問いに対して決定論的な解決を求めるような従来の議論は、いささか単純すぎるといえるだろう。むしろ側

頭葉を含む海馬体全体を包括的に掌握する必要があるものと思われる。

にもかかわらず、苔状線維発芽という現象そのものが依然として学術的に魅力的であることに変わりはない。側頭葉てんかんを考慮せずとも、苔状線維の発芽メカニズムとそれがもたらす回路機能の変化を追跡することの成果は、より一般的な意味で、中枢神経系の回路再編成や神経可塑性、機能適応、軸索誘導などの広範な生理現象の機構解明へと汎化されるであろうし、そして、これはまた、側頭葉てんかんに対して別の角度から再び新たな洞察をもたらすものと期待されるからである。

(注) 苔状線維の研究を展開するにあたり、東京大学・大学院薬学系研究科・薬品作用学教室を主催している松木則夫教授と前教授である齋藤洋先生には大変お世話になりました。この場を借りてお礼申し上げます。また本総説の基本的なアイデアは、当時博士課程の学生であった小山隆太君との日々のディスカッションの中で育まれたものであることもここに明記します。

文 献

- 1) Engel J Jr. *Epilepsia*. 1998;39:1014-1017.
- 2) de Lanerolle, et al. *Brain Res*. 1989;495:387-395.
- 3) Sutula T, et al. *Ann Neurol*. 1989;26:321-330.
- 4) Houser CR, et al. *J Neurosci*. 1990;10:267-282.
- 5) Houser CR. *Brain Res*. 1990;535:195-204.
- 6) Babb TL, et al. *Neuroscience*. 1991;42:351-363.
- 7) Isokawa M, et al. *J Neurosci*. 1993;13:1511-1522.
- 8) Franck J, et al. *Epilepsia*. 1995;36:543-558.
- 9) Masukawa LM, et al. *Brain Res*. 1989;493:168-174.
- 10) Mathern GW, et al. *J Neurosurg*. 1995;82:220-227.
- 11) Mathern GW, et al. *J Neurosurg*. 1995;82:228-233.
- 12) Zhang N, et al. *J Comp Neurol*. 1999;405:472-490.
- 13) Cronin J, et al. *Brain Res*. 1988;474:181-184.
- 14) Sutula T, et al. *Science*. 1988;239:1147-1150.
- 15) Mello LE, et al. *Epilepsia*. 1993;34:985-995.
- 16) Represa A, et al. *Hippocampus*. 1993;3:257-268.
- 17) Okazaki MM, et al. *J Comp Neurol*. 1995;352:515-534.
- 18) Buckmaster PS, et al. *J Comp Neurol*. 1997;385:385-404.
- 19) Kotti T, et al. *Exp Neurol*. 1997;146:323-330.
- 20) Wenzel HJ, et al. *Hippocampus*. 2000;10:244-260.
- 21) Henze DA, et al. *Neuroscience*. 2000;98:407-427.
- 22) Sutula T, et al. *J Neurosci*. 1995;15:8295-8301.
- 23) Buckmaster PS, et al. *J Neurosci*. 2002;22:6650-6658.
- 24) Longo BM, et al. *Epilepsy Res*. 1998;32:172-182.
- 25) Longo BM, et al. *Neurosci Lett*. 1997;226:163-166.
- 26) Longo BM, et al. *Epilepsy Res*. 1999;36:233-241.
- 27) Pitkanen A, et al. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 6:S24-S29.
- 28) Nissinen J, et al. *Hippocampus*. 2001;11:299-310.
- 29) Danscher G, et al. *Histochemistry*. 1978;55:27-40.
- 30) Ueno S, et al. *J Cell Biol*. 2002;158:215-220.
- 31) White HS. *Neurology*. 2002;59:S7-S14.
- 32) Cavazos JE, et al. *J Comp Neurol*. 2003;458:272-292.
- 33) Sloviter RS. *Neurosci Lett*. 1992;137:91-96.
- 34) Acsady L, et al. *J Neurosci*. 1998;18:3386-3403.
- 35) Walker MC, et al. *Epilepsia*. 2002;43 Suppl 5:196-202.
- 36) Gutierrez R, et al. *Eur J Neurosci*. 2001;13:1371-1379.
- 37) Gutierrez R. *J Neurophysiol*. 2002;87:2562-2570.
- 38) Gomez-Lira G, et al. *Exp Neurol*. 2002;177:276-283.

- 39) Ramirez M, et al. Brain Res. 2001;917:139-146.
- 40) Buhl EH, et al. Science. 1996;271:369-373.
- 41) Shumate MD, et al. Epilepsy Res. 1998;32:114-128.
- 42) Coulter DA. Epilepsia. 2000;41 Suppl 6:S96-S99.
- 43) Molnar P, et al. J Neurophysiol. 1999;82:1883-1894.
- 44) Lynch M, et al. J Neurophysiol. 2000;83:693-704.
- 45) Wuarin JP, et al. J Neurosci. 1996;16:4438-4448.
- 46) Feng L, et al. J Neurosci. 2003;23:5381-5390.
- 47) Isokawa M, et al. Neuroscience. 1996;72:31-37.
- 48) Patrylo PR, et al. Epilepsy Res. 1999;36:31-42.
- 49) Cavazos JE, et al. J Neurosci. 1991;11:2795-2803.
- 50) Okazaki MM, et al. J Neurophysiol. 1999;81:1645-1660.
- 51) Scharfman HE, et al. J Neurophysiol. 2003;90:2536-2547.
- 52) Wuarin JP, et al. J Neurophysiol. 2001;85:1067-1077.
- 53) Timofeeva OA, et al. Epilepsy Res. 1999;33:99-115.
- 54) Patrylo PR, et al. J Neurophysiol. 1998;79:418-429.
- 55) Longo BM, et al. Epilepsia. 2002;43 Suppl 5:203-208.
- 56) Cavazos JE, et al. Brain Res. 1990;527:1-6.
- 57) Masukawa LM, et al. Adv Neurol. 1997;72:53-68.
- 58) Houser CR. Adv Neurol. 1999;79:743-761.
- 59) Longo B, et al. Exp Neurol. 2003;181:57-67.
- 60) Williams PA, et al. J Neurophysiol. 2002;88:2075-2087.
- 61) Bender RA, et al. Hippocampus. 2003;13:399-412.
- 62) Raol YS, et al. Ann Neurol. 2003;53:503-511.
- 63) Zhang X, et al. J Neurosci. 2002;22:6052-6061.
- 64) Koyama R, et al. Dev Biol. 2004;267:29-42.
- 65) Mizuhashi S, et al. J Neurosci. 2001;21:6181-6194.
- 66) Ikegaya Y. J Neurosci. 1999;19:802-812.
- 67) Isackson PJ, et al. Neuron. 1991;6:937-948.
- 68) Gall CM. Exp Neurol. 1993;124:150-166.
- 69) Nawa H, et al. Eur J Neurosci. 1995;7:1527-1535.
- 70) Elmer E, et al. Neuroscience. 1998;83:351-362.
- 71) Rudge JS, et al. Exp Neurol. 1998;149:398-410.
- 72) Vezzani A, et al. Neuroscience. 1999;90:1445-1461.
- 73) Binder DK, et al. Trends Neurosci. 2001;24:47-53.
- 74) Koyama R, et al. J Neurosci. 2004;24:7215-7224.
- 75) Tessier-Lavigne M. Curr Opin Genet Dev. 1994;4:596-601.
- 76) Tessier-Lavigne M, et al. Science. 1996;274:1123-1133.
- 77) Kolodkin AL, et al. Cell. 1997;90:753-762.
- 78) Takahashi T, et al. Cell. 1999;99:59-69.
- 79) Holtmaat AJ, et al. Exp Neurol. 2003;182:142-150.
- 80) Kim JA, et al. Cereb Cortex. 2004;14:1358-1364.
- 81) Altman J, et al. J Comp Neurol. 1965;124:319-335.
- 82) Kaplan MS, et al. Science. 1977;197:1092-1094.
- 83) Gould E, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98:10910-10917.
- 84) Seki T, et al. J Neurosci. 1998;18:3757-3766.
- 85) Pimenta AF, et al. Neuron. 1995;15:287-297.
- 86) Cremer H, et al. Mol Cell Neurosci. 1997;8:323-335.
- 87) Mikkonen M, et al. Ann Neurol. 1998;44:923-934.
- 88) Proper EA, et al. Brain. 2000;123:19-30.
- 89) Shan W, et al. J Neurosci Res. 2002;69:292-304.
- 90) Muller D, et al. Neuroscience. 1994;61:441-445.
- 91) Chen H, et al. Neuron. 2000;25:43-56.
- 92) Grimpe B, et al. J Neurosci. 2002;22:3144-3160.
- 93) Ikegaya Y, et al. Neuroscience. 2000;98:647-659.
- 94) Koyama R, et al. J Physiol. 2002;539:157-162.
- 95) Mizoguchi A, et al. J Cell Biol. 2002;156:555-565.
- 96) Yamada RX, et al. J Biol Chem. 2005;280:38020-38028.
- 97) Hattiangady, et al. Neuroscience, in press
- 98) Pitkanen A, et al. Lancet Neurol. 2002;1:173-181.
- 99) Esclapez, et al. J Comp Neurol. 1999;408:449-460.
- 100) Smith BN, et al. J Neurophysiol. 2001;85:1-9.