中枢神経における可変性シナプス

塚原 仲晃

Synaptic Plasticity in the Central Nervous System

NAKAAKIRA TSUKAHARA

Department of Biophysical Engineering, Faculty of Engineering Science, Osaka University

I はじめに

高等動物の中枢神経系のニューロンは、損傷を受けると再生能力はきわめて微弱であり、神経修復の基礎として中心的役割を果たしているとは考えがたい²⁰⁾。しかし、健全なニューロンから側枝が伸びて、新しいシナプスが形成される機構が次第に明確になってきている。この健全なニューロンの側枝形成を発芽 (sprouting) とよび¹¹⁾、これが損傷後の神経修復の基礎として重要であると考えられる⁹⁾²⁰⁾。

中枢神経系のシナプスで、側枝発芽の形成を報告した最初のものは、Liu と Chambers¹⁴⁾ のネコの脊髄における後根線維の発芽についての研究である。片側の後根1本 (第7腰髄) のみを残し、他を切断し残存した第7腰髄の後根の発芽を光学顕微鏡で調べたものである。また Goodman と Horel¹³⁾ は、大脳皮質視覚領を慢性破壊したラットの腹側外側膝状体と視蓋前域で、網膜からの線維の側枝発芽を見出した。

これらの先駆的業績は、いずれも側枝の発芽がシナプス結合を形成するか否かを明らかにすることはできなかった。しかし、1969年に Raisman²⁰⁾ は電子顕微鏡を用いて、ラットの中隔内側核で側枝発芽による終末がシナプスを形成していることを明らかにした。中隔内側核は海馬から海馬采を介して入力を受け、この線維は中隔内側核のニューロンの樹状突起にシナプスを形成する。またもう1つの入力を視床下部から内側前脳束を介して受け、この線維は中隔内側核ニューロンの細胞体と樹状突起部にシナプスを形成する。海馬采を破壊して長期飼育したラットでは、内側前脳束からのシナプスが多重シナプス (1本の軸索から複数個のシナプスをつくる) をつ

くってシナプスが欠損した樹状突起に新しいシナプスを形成し、また、内側前脳束を破壊して長期間飼育したラットでは海馬采の線維は中隔内側核のニューロンの細胞体に新しいシナプスを形成するようになる。

Moore, Björklund と Stenevi¹⁸⁾ は組織化学的な方法によって、Raisman とは独立に同じ材料で同一の結論に到達した。内側前脳束の線維はノルアドレナリンを含むが、海馬采を変性させたラットの中隔内側核では、ノルアドレナリンを含む線維が以前はノルアドレナリンを含まない線維で占められていた場所に増加する。

その後、中枢神経系の多くの場所で側枝発芽の形態学的事実が見出され、中枢神経系で発芽形成が起こることは確実なものと考えられるにいたった。

次に問題となるのは、次のような問題であろう。

(1) 発芽によって新しく形成されたシナプスは活動性をもっているか否か (physiological effectiveness)。また活動性があるとすれば、そのシナプス活動の性質はどのようなものか。また、発芽によって形成されたシナプスの機能はどのようなものか。(2) 入力線維や軸索の破壊を伴わない状態で成熟期にある中枢ニューロンは発芽を起こすか (sprouting without degeneration の存在の有無)。(3) 現在、発芽の形成の引き金をひく要因や、その停止を制御している過程についてどのように考えられているか。

以下に、上の問題に関して研究の現状を述べたい。

II 発芽シナプスの機能性

神経—筋接合部では形態的に存在したシナプスが抑制され、神経切断によってこれが活性化される (silent synapses awakened) ことが明らかにされ¹⁷⁾、発芽シナプスの機能性を明らかにすることが必要になってきた。この

問題は海馬の顆粒細胞と、中脳赤核細胞について検討された。発達段階にあるラットの1側の嗅内野 (entorhinal cortex) を生後10日目に破壊し、同側の海馬歯状回の主な入力を変性させて飼育した後、正常では見られない対側の嗅内野からの入力が見られることを Steward, Cotman と Lynch³²⁾ は組織学的方法で確かめ、また、海馬歯状回から電場電位を記録してこの対側嗅内野からの線維が電場電位を発生することを見出した。筆者ら³⁵⁾³⁶⁾³⁷⁾、赤核細胞に細胞内記録法を適用し、シナプスの樹状突起—細胞体上の部位によってシナプス電位の波形が異なることを利用し、成猫の小脳中位核を破壊して、赤核細胞の主要入力を変性させた後で、大脳赤核線維の発芽による新しいシナプス電位が記録されることを示した。正常な赤核細胞は小脳中位核の入力を細胞体部に受け、大脳運動領よりの入力を樹状突起の末端部に受ける²⁾。そのため小脳中位核の刺激で発生する興奮性シナプス電位は立ち上りの鋭い振幅の大きい波形を示すが、大脳運動領よりの興奮性シナプス電位は、樹状突起末端より細胞体に電位が伝わるときに減衰し、波形が歪んで、低振幅の立ち上りのゆるやかな波形をしている³⁸⁾³⁹⁾。

小脳中位核を破壊して2週間以上経過した成猫では、大脳運動領よりの入力刺激によって発生する興奮性シナプス電位が2峯性になり、立ち上りのゆるやかな電位に重畳して、立ち上りの鋭い成分が新しく加わってくる。種々検討の結果⁴⁰⁾⁴²⁾、これは細胞体部に新しいシナプスが発芽により形成され、これが機能を有するので、シナプス電位が発生したと結論された。この結論を支持する電子顕微鏡のデータが中村ら²⁰⁾によって報告されている。これらの研究は、中枢神経系において、発芽によって形成されたシナプスが機能しうるものであることを示したものである。

村上ら²⁰⁾²¹⁾²²⁾は、赤核細胞において、新しく形成されたシナプス伝達の様式を詳細に検討した。そのために、単位興奮性シナプス電位 (unitary EPSP) について、連続刺激に対する促通現象 (連続的にシナプス伝達が起これば、後の刺激ほど伝達効率が大きくなる現象)⁴³⁾を、古いシナプスのそれと比較した。新しく形成されたシナプスは古いものと同様に、同様の時間経過の促通現象を示すことが明らかになった。また、連続刺激後にシナプス伝達が増強するテタヌス後増強 (posttetanic potentiation, PTP)⁴⁴⁾も古いシナプスと同程度新しく形成されたシナプスにも備わっていることが明らかになった。

発芽によって形成された新しいシナプスの機能的意義は、個々の例で異なるであろうからこれを同列に論ぜられないので、まだ明らかでないが、赤核や中隔内側核で

見られたように、樹状突起末端に存在したシナプスが細胞体に発芽したような場合については、ニューロンの情報処理の立場⁸⁾²⁸⁾から意味付けが可能である。すなわち、ニューロンの活動電位が引き起こされる場所は軸索の初節で、これに近い細胞体のシナプスは、樹状突起末端のシナプスよりそのニューロンを発火させるのに有利な場所を占めている。たとえば、赤核細胞の場合は小脳中位核からのシナプス活動で細胞は容易に発火するが、大脳運動領からの入力は、低振幅のシナプス電位しか発火しないので、そのみでは赤核細胞は発火しない。ところが、小脳中位核破壊によって赤核細胞の細胞体近傍に大脳運動領からのシナプスが形成されるために、大脳からの入力で赤核細胞は発火しやすくなり、小脳中位核の機能を大脳運動領が代行するようになるのではないかと考えられる。

III 変性を伴わない発芽形成

入力線維や軸索の破壊を伴わない状況では、中枢シナプスほどの程度新しいシナプス形成の能力を保っているかは興味のある問題であるが、現在中枢神経における発芽現象の研究のほとんどが入力線維の部分的破壊によるもので、発芽の形成には神経線維の変性終末の存在が必須であると考える人もいる。

しかし、2, 3の例外もある。Anguilar, Bisby, Cooper と Diamond⁷⁾ は、イモリの後肢の神経の1本に軸索流を阻害することが知られているコルヒチンを貼布したところ、その周辺の神経から発芽が生じ、コルヒチンで処理した神経の受容野にその周辺の神経の発芽終末が侵入してくるを見出した。このとき、コルヒチン処理によって、この神経線維の活動電位発生には何らの異常は認められなかったという。また、コルヒチンで処理した神経線維に変性が起こるかもしれないという可能性を検討するために、生理学的方法によってこの神経の受容野内の機械的受容器 (Merkel 小体) の密度を計測した。コルヒチンで処理後、周辺の神経終末に発芽が起こっているとき、この受容器密度は正常と変わなかった⁵⁾。

また、コルヒチンが直接皮膚に作用した結果ではないことは、トリチウムでラベルしたコルヒチンを貼布すると、少量のコルヒチンが処理した側と反対側の皮膚にも、処理した側にもほぼ同量出現したが、実際発芽を起こすのは、コルヒチンで処理した神経のある側のみであったことで明らかである。Anguilarらは軸索輸送によってある物質が絶えず神経末端から放出され、これが他の神経からの発芽の侵入を防いでいるが、この物質の供給

が止ると、周辺の神経終末が発芽して侵入してくると考えている。この実験とは別に、最近 Brown ら³⁾は、筋神経接合部で筋の活動を botulinus toxin を投与して停止することによって、その筋に接続する運動神経に発芽が形成されることを報告している。この例も、その機構はともかく、神経終末の変性を伴わない条件で発芽の形成が見られた例である。

最近、筆者は中枢神経のシナプスでも、変性を伴わない条件で発芽形成能力が成熟した個体でも存在するのではないかと考えている。

筆者と藤戸³⁴⁾は、成猫の前肢の末梢神経に、屈筋神経と伸筋神経を組み換える交叉縫合 (cross-innervation, または cross-union) の手術を行い、2~6 カ月飼育した後、中脳赤核細胞より細胞内記録で、大脳赤核シナプスによる興奮性シナプス電位を記録分析したところ、大脳赤核シナプスの発芽を示す所見をえた。末梢屈伸筋の組み換えによって、これを補償する逆の神経回路の組み換えが中枢神経系のどこかで起こらないかぎり、運動は逆転する。Sperry³⁰⁾によると、サルでこのような手術をほどこすと、神経の再支配が起こったすぐ後では、屈曲、伸展の運動の逆転が起こるが、次第に再学習が起こってこの運動の逆転が消失し、サルは正常な運動を行うようになるという。Sperryはこのサルを使った屈伸筋神経の交叉縫合の実験で、運動の再学習の基礎になっていると考えられる神経系の可塑的変化の起こる場所は脊髄より上ではないかと考えた。なぜならば、運動の種類を変えたと、このサルはそのつど、それを新たに学習し直さねばならず、これは脊髄レベルで屈、伸筋運動ニューロン間にシナプス結合の組み換えが起こったことでは説明できないからである。筆者らは、屈伸筋神経交叉縫合後のシナプス結合の変化の有無を、脊髄より上位の運動中枢の1つである赤核で検討することを試みた。このとき、この実験条件は赤核の直接の入力である小脳中位からの入力線維も、大脳からの入力線維も、また、その軸索も切断されておらず、まったく傷害を受けていない正常な中枢ニューロンという条件を満足している。筆者と藤戸³⁴⁾は成猫の上肢の屈伸筋神経に交叉縫合を行い、数カ月後に、大脳からの入力線維の刺激により発生する興奮性シナプス電位の波形を調べたところ、交叉縫合ネコでは大脳からの線維による興奮性シナプス電位の立ち上がり時間が正常ネコに比べて著しく短いことを見出した。この変化は上肢を支配する赤核の細胞に著明である。この結果は、交叉縫合によって大脳からの入力線維に発芽が起こり、これによって新しいシナプスの形成が赤核ニューロンの細胞体近傍に起こったものと解釈できる。

交叉縫合の対照実験として、末梢神経を切断して再びもとの神経に縫合する自己縫合 (self union) の実験も行ったが、交叉縫合ほど著しい変化はなかった。この実験は、中枢神経系でも、変性を伴わないでも成熟期にある中枢ニューロンのシナプス結合は変化しうるものであることを示唆している。

IV 発芽形成の制御と開始機構

Youngの1951の提案によると、成熟シナプスは、神経終末の絶えざる成長と変性の最終産物であって、その成長を修飾することが、神経系可塑性の基礎過程であるという。

このような動的な過程はもちろん神経回路形成の時期に著明であり、組織培養中の神経線維の成長端からは細い突起、糸状足が出て、これが伸展、消退をくり返しながら、あたかもその標的を化学的に触診 (Nakai と Kawasaki, 1959)²³⁾²⁴⁾するかのようにしてその標的に到達するきわめて動的な過程である⁴⁾。

また、神経発生の過程でかなり大量の神経細胞は死滅することが知られている。たとえば、ツメガエルのおたまじゃくしの脊髄運動ニューロンは5,000~6,000個あったものが、変態期には1,200に減少するという。別の例として、神経-筋接合部の神経支配の発生段階を見ると、生後1週間は筋線維は多数の運動神経線維の多重支配を受けるが、3~5週間目には、筋線維はただ1本の運動神経のみにより支配を受け、他は消失する。また、成熟した小脳のプルキンエ細胞は1本の登上線維の支配を受けるが、生後8~9日目のプルキンエ細胞は、多重支配を受けているという⁴⁾。このように、遺伝的なプログラムによって過剰に生産された神経結合が発生のある段階で減少し、固定化するものと考えられる。

発芽形成には、発生段階におけるもの (sprouting during development)、部分的除神経の後に起こるもの (sprouting after partial denervation) および、変性を伴わないで起こる発芽形成 (sprouting without denervation) の3つが区別され、このうち発生段階における発芽には遺伝的制御が働いていると考えられるが、他の場合にはどうかであろうか。

実際何らかの制御が働いていることは、カエルの心臓神経節の部分的除神経後の発芽形成の実験で Courtney と Roper⁴⁾ によって示唆されている。すなわち、この神経節で、除神経によって発芽が起こっている期間で細胞1個当りのシナプス終末を数えたところ、この値は常に一定に保たれ、その値は正常の心臓神経節細胞の数に一致したという。このことは、発芽によって過剰な数のシ

ナプスが形成されるのではなく、ある制御が働いた結果一定値に保たれていることを示唆している。

それでは発芽形成の引き金をひくのは何であろうか。Raisman と Field⁹⁾²⁷⁾ はこれに関し astroglia が変性したシナプスを吸収し、これによってある刺激物質を生産し、これが接触したニューロン表面の成長をひき起こすという仮説を立てた。この astroglia がニューロンの発芽端を誘導して、除神経によって空席になったシナプス部位まで発芽を導くと考えた。実際、アドレナリン作動性神経線維は、刺激物質、神経成長因子 (nerve growth factor) によって刺激を受けることが知られており、またグリアが神経端を誘導するという考えは、小脳皮質の発生段階で顆粒細胞が Bergmann グリアに沿って小脳皮質表面から深部へと誘導されるということもあって、この仮説は興味深いものではあるが、この考えでは変性を伴わない発芽形成を説明できない。

これに対して、発芽形成の引き金をひく情報は後シナプス部にあると考える人もいる。すでに述べた Brown と Ironton²⁾ のテトロドトキシンで神経の活動電位を遮断して筋活動を停止させたとき、その筋を支配する神経末端が発芽を形成するのはこの例である。この現象は、局所麻酔剤で運動神経を麻酔させた筋の膜には除神経をしたと同じ反応を起こすという Lómo ら¹⁵⁾ の報告と同様、筋の活動停止によって発芽形成の情報が与えられると考えるのである。実際、除神経による発芽形成は、筋を直接電気刺激して筋活動を起こさせると阻止できる。また、神経毒投与によってひき起こされた発芽形成は、筋の電気刺激によって阻止できたという¹⁵⁾。

このように、後シナプス部に発芽形成の引き金になる機構があるとすれば、これがどのような機構でシナプス前線維に伝達されるのであろうか。また、実際に後シナプス側から前シナプス側に情報伝達が起こることを示唆する実験事実があるかが問題となろう。

これに関連して Mark¹⁷⁾ の実験は興味深い。イモリの神経-筋接合部である筋線維の神経を切断すると、その周辺の健全な神経から発芽し、除神経された筋線維と神経-筋接合部を形成する。引き続いて切断を受けた神経の断端から再生線維が伸び、再びもとの筋線維とシナプスを形成し、その筋は2本の神経線維の支配を受けるようになる。しかし、驚くべきことに、もとの神経が再生を起こしてシナプスを形成すると、その前に存在した隣接神経より発芽で形成されたシナプスの活動は抑圧される。このとき、抑圧されたシナプスは消失せずに形態的には存在しているという。

Yip と Dennis⁴³⁾ はイモリの筋で同様の実験を行い、

Mark の実験結果を確認するとともに、その制御の機構につき詳細に検討した。端板電位を分析したところ、抑圧された異種シナプスの伝達物質の放出は減少し、端板電位の振幅は著しく減少していた。このとき、端板電位の振幅の減少は神経刺激によって放出される小包数の減少によってひき起こされたものであり、1個の小包中に含まれる伝達物質質量の変化や、後シナプス膜の伝達物質に対する感受性の変化ではない。このことは、筋膜には正常シナプスと異種シナプス（他の支配神経が側枝発芽を起こしてシナプスを形成したもの）とを識別する機構があり、これがシナプス前線維に制御情報として伝えられ、異種シナプスの伝達物質放出を抑制するにいたったものと解釈できる（12も参照）。

中枢神経系のシナプスにおいても、シナプス後部からシナプス前部へ何らかの情報の伝達があることを示唆する結果が、ネコの赤核細胞で大脳-赤核線維の興奮性シナプスで報告されている²²⁾。すなわち、先に述べたように、赤核細胞の2種類の入力の中の1つである小脳中位核を慢性的に破壊したものでは、大脳運動領より発芽が起こり、正常の樹状突起部末端に存在していたものの他に、細胞体近傍に新しいシナプスが形成される。このときこれらのシナプス1個の活動で発生すると考えられる単位興奮性シナプス電位 (unitary EPSP) の連続刺激に対する応答を調べると、次第にその応答が増加する促進といわれる現象を示す⁸⁾¹⁹⁾。この促進の程度と、そのシナプスの部位(単位 EPSP の波形より推定された)との間には一定の関係が存在し、細胞体部に近い程、促進の程度は小さく、樹状突起末端のシナプス程促進の程度は大きい。この促進は種々の理由でシナプス前にその原因があると考えられており、この結果は、シナプス部位に関係した情報がシナプス前部に伝えられて、そこの促進の程度を制御するにいたったのではないかと示唆された。

これらの仮説に対して、第3の仮説として、発芽形成の始動機構はシナプス後部にも、シナプス前部にもあり、その動的な相互作用の結果、発芽形成が開始し、制御されると考える考えもある。この考えは、Diamond ら¹⁷⁾ によって提出されたもので、すでに述べたようにイモリの皮膚神経にコルヒチンを貼布し、隣接した皮膚神経から発芽をひき起こした実験に基礎をおいている。すなわち、標的組織である皮膚は絶えず神経終末の発芽形成を刺激する物質を放出しており、一方これを中和する物質が軸索流によってニューロンから運ばれる。もし神経が切断されたり、コルヒチンによって軸索流が遮断されると中和物質が放出されなくなり、健全な神経終末から発芽形成が起こり、これがまた新しい中和物質を放出し

て、これが発芽刺激物質が中和すると発芽は停止する。この仮説は、常に一定のシナプスが形成されるということもうまく説明している。

以上のように、発芽形成の制御過程についてはいくつかの仮説が提出されているが、その当否は今後の問題である。この方面の研究の発展が望まれる。

文 献

- 1) ANGULAR, C. E., BISBY, M. A., COPPER, E. & DIAMOND, J.: Evidence that axoplasmic transport of trophic factors is involved in the regulation of peripheral nerve fields in salamanders. *J Physiol* 234: 449-464, 1973
- 2) ALLEN, G. I. & TSUKAHARA, N.: Cerebro-cerebellar communication systems. *Physiol Rev* 54: 957-1006, 1974
- 3) BROWN, M. C. & IRONTON, R.: Motor nerve sprouting induced by prolonged tetrodotoxin block of nerve action potentials. *Nature* 265: 459-461, 1977
- 4) CHANGEUX, J. & DANCHIN, A.: Selective stabilization of developing synapses as a mechanism for the specification of neuronal networks. *Nature* 264: 705-712, 1976
- 5) COOPER, E., DIAMOND, J. & TURNER, C.: The effect of nerve section and of colchicine treatment on the density of mechanosensory nerve endings in salamander skin. *J Physiol* 264: 725-749, 1977
- 6) COURTNEY, K. & ROPER, S.: Sprouting of synapses after partial denervation of frog cardiac ganglion. *Nature* 259: 317-319, 1976
- 7) DIAMOND, J., COOPER, E., TURNER, C. & MACINTYRE, L.: Trophic regulation of nerve sprouting. *Science* 193: 371-377, 1976
- 8) ECCLES, J. C.: The Physiology of Synapses. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1964
- 9) ECCLES, J. C.: The plasticity of the mammalian central nervous system with special reference of new growths in response to lesions. *Naturwissenschaften* 63: 8-15, 1976
- 10) ECCLES, J. C., ECCLES, R. M., SHEALY, C. N. & WILLIS, W. D.: Experiments utilizing monosynaptic excitatory action on motoneurons for testing hypothesis relating to specificity of neuronal connection. *J Neurophysiol* 25: 559-579, 1962
- 11) EDDIS, JR. M. V.: Collateral nerve regeneration. *Q Rev Biol* 28: 260-276, 1953
- 12) FRANK, E., JANSEN, J. K. S., LØMO, T. & WESTGAARD, E.: The interaction between foreign and original motor nerves innervating the soleus muscle of rats. *J Physiol* 247: 725-743, 1975
- 13) GOODMAN, D. C. & HOREL, J. A.: Sprouting of optic tract projections in the brain stem of the rat. *J Comp Neurol* 127: 71-88, 1967
- 14) LIU, C. M. & CAHMBERS, W. W.: Intraspinal sprouting of dorsal root axons. *Arch Neurol* 79: 46-61, 1958
- 15) LØMO, T. & WESTGAARD, R. H.: Further studies on the control of ACH sensitivity by muscle activity in the rat. *J Physiol* 252: 603-626, 1975
- 16) LYNCH, G., DEADWYLER, S. & COTMAN, C.: Postlesion axonal growth produces permanent functional connections. *Science* 180: 1364-1366, 1973
- 17) MARK, R.: Memory and nerve cell connections. Criticisms and contributions from developmental neurobiology. Clarendon Press, Oxford, 1974
- 18) MOORE, R. Y., BJÖKLUND, A. & STENEVI, U.: Plastic changes in the adrenergic innervation of rat septal area in response to denervation. *Brain Res* 33: 13-35, 1971
- 19) MUIR, R. B. & PORTER, R.: The effect of preceding stimulus on temporal facilitation at cortico-motoneuronal synapses. *J Physiol* 228: 749-763, 1973
- 20) MURAKAMI, F., FUJITO, Y. & TSUKAHARA, N.: Physiological properties of the newly formed cortico-rubral synapses of red nucleus neurons due to collateral sprouting. *Brain Res* 103: 147-151, 1976
- 21) MURAKAMI, F., TSUKAHARA, N. & FUJITO, Y.: Analysis of unitary EPSPs mediated by the newly-formed cortico-rubral synapses after lesion of the nucleus interpositus of the cerebellum. *Exp Brain Res* (in press)
- 22) MURAKAMI, F., TSUKAHARA, N., & FUJITO, Y.: Properties of synaptic transmission of the newly formed cortico-rubral synapses after lesion of the nucleus interpositus of the cerebellum. *Exp Brain Res* (in press)
- 23) 中井準之助: 神経と標的細胞の結合, “現代の神経科学2. 神経系の発生、分化と可塑性” pp 75-81, 南雲仁一, 万年甫編: 産業図書, 1976
- 24) NAKAI, J. & KAWASAKI, K.: Studies on the mechanism determining the course of nerve fibers in tissue culture. I. The reaction of the growth cone to various obstructions. *Z Zellforsch* 51: 108-122, 1959
- 25) NAKAMURA, Y., MIZUNO, N., KONISHI, A. & SATO, M.: Synaptic reorganization of the red nucleus after chronic deafferentation from cerebellorubral fibers: an electron-microscopic study in the cat. *Brain Res* 82: 298-301, 1974
- 26) RAISMAN, G.: Neuronal plasticity in the septal

- nuclei of the adult rat. *Brain Res* 14: 25-48, 1969
- 27) RAISMAN, G. & FIELD, P. M.: A quantitative investigation of the development of collateral reinnervation after partial deafferentation of the septal nuclei. *Brain Res* 50: 241-264, 1973
 - 28) RALL, W.: Theoretical significance of dendritic trees for neuronal input-output relations. pp 73-97, Reiss R. F. (ed): *Neural Theory and Modeling*. Stanford Univ. Press, Stanford, 1964
 - 29) 佐藤文明: 中枢神経の再生と可塑性. *脳神経外科* 4(9): 823-830, 1976
 - 30) SPERRY, R. W.: Effect of crossing nerves to antagonistic limb muscles in the monkey. *Arch Neurol Psychiat* 58: 452-473, 1947
 - 31) SPERRY, R. W.: The problem of central nervous reorganization after nerve regeneration and muscle transposition. *Q Rev Biol* 20: 311-369, 1945
 - 32) STEWARD, O., COTMAN, C. W. & LYNCH, G. S.: Growth of a new fiber projection in the brain of adult rats: reinnervation of the dentate gyrus by contralateral entorhinal cortex following ipsilateral entorhinal lesions. *Exp Brain Res* 20: 45-66, 1974
 - 33) STEWARD, O., WHITE, W. F., COTMAN, C. W. & LYNCH, G.: Potentiation of excitatory synaptic transmission in the normal and in the reinnervated dentate gyrus of the rat. *Exp Brain Res* 26: 423-441, 1976
 - 34) TSUKAHARA, N. & FUJITO, Y.: Physiological evidence of formation of new synapses from cerebrum in the red nucleus neurons following cross-union of forelimb nerves. *Brain Res* 106: 184-188, 1976
 - 35) TSUKAHARA, N., HULTBORN, H. & MURAKAMI, F.: Sprouting of cortico-rubral synapses in red nucleus neurons after destruction of the nucleus interpositus of the cerebellum. *Experientia* 30: 57-58, 1974
 - 36) TSUKAHARA, N., HULTBORN, H., MURAKAMI, F. & FUJITO, Y.: Physiological evidences of collateral sprouting and formation of new synapses in the red nucleus following partial denervation. pp 229-303, In Santini, M. (ed): *Golgi Centennial Symposium*. Raven Press, New York, 1975
 - 37) TSUKAHARA, N., HULTBORN, H., MURAKAMI, F. & FUJITO, Y.: Electrophysiological study of formation of new synapses and collateral sprouting in red nucleus neurons after partial denervation. *J Neurophysiol* 38: 1359-1372, 1975
 - 38) TSUKAHARA, N. & KOSAKA, K.: The mode of cerebral excitation of red nucleus neurons. *Exp Brain Res* 5: 102-117, 1968
 - 39) TSUKAHARA, N., MURAKAMI, F. & HULTBORN, H.: Electrical constants of neurons of the red nucleus. *Exp Brain Res* 23: 49-64, 1975
 - 40) 塚原伸晃: シナプス結合の可塑性, “現代の神経科学2. 神経系の発生, 分化と可塑性.” pp.107-121, 南雲仁一, 万年甫編: 産業図書, 1976
 - 41) 塚原伸晃: 学習の神経機構 — シナプス結合の可塑性 —. *科学* 46: 357-363, 1976
 - 42) TSUKAHARA, N.: Synaptic plasticity in red nucleus. In Carl W. Cotman (ed) Raven Press (in press)
 - 43) YIP, J. W. & DENNIS, M. J.: Suppression of transmission at foreign synapses in adult newt muscle involves reduction in quantal content. *Nature* 260: 350-352, 1976