

神経可塑性

田中 彰一郎 奥村 康平 廣安 知之 日和 悟

2018年4月28日

IS Report No. 2018042107

IS Report

Medical Information
System Laboratory

Abstract

神経可塑性とは、内外の環境に応じて神経が機能的・構造的変化を引き起こす性質である。長らく神経科学界においては、特定の機能と脳の領域は強く固定されていると考えられ、脳の変化や回復といった事例は単なる例外だとみなされてきた。しかし1970年代以降、神経可塑性は脳の複雑かつ多面的な特性として広く支持されるようになり、近年では生体イメージング技術の進歩から、脳は一生を通じ、あらゆる行動や経験により変化することが判明している。

キーワード: IS Report, シナプス可塑性, ニューロン新生, ヘブ則

目次

第1章 序論	2
第2章 脳内の情報伝達	3
第3章 シナプス可塑性	4
3.1 短期可塑性	4
3.2 長期可塑性	5
3.3 シナプス形成	5
3.4 シナプス可塑性のルール	6
3.4.1 STDP	6
3.5 その他のシナプス可塑性	7
第4章 非シナプス可塑性	8
第5章 発生する状況による神経可塑性の分類	9
5.1 脳の発生または発達段階にみられる可塑性	9
5.1.1 シナプス刈り込み	9
5.2 老化や障害時にみられる可塑性	10
5.3 学習や記憶時にみられる可塑性	10
第6章 神経可塑性の機能的分類	11
6.1 homologous area adaption	11
6.2 cross-modal reassignment	11
6.3 compensatory masquerade	12
6.4 map expansion	12
第7章 経験と神経可塑性	13
7.1 ジャグリングと神経可塑性	13
7.2 瞑想と神経可塑性	13
第8章 まとめ	14

第 1 章 序論

かつて人間の脳は幼少のある一定の時期に発達し、それ以降は変化しないと考えられてきた。以前の技術では人間の脳の微細な変化を観察することは困難だったからだ。しかし、現在では青年期はもちろんのこと一生を通じて脳は変化するという事実が判明している。また機能局在論により、脳のある領域を損傷すると、その領域に関する機能は永遠に失われると信じられてきたが、視覚・聴覚障害者の研究により、脳は特定の機能以外の機能も担うことが可能であることが判明している。神経可塑性という言葉は、神経系における多種多様な変化を指す包括的な用語であり、神経可塑性について余すところなく網羅するのは容易ではないが、本稿は神経可塑性について可能な限りの総覧を行うことで神経可塑性への理解を深めることを目的とする。進行としては、まず人間の脳内における情報伝達について触れた後で、個々のニューロンに起こる微視的な神経可塑性について述べる。その後で巨視的な神経可塑性を、発生する状況や機能的側面で分類し、シナプス可塑性に関する近年の研究の一部について述べる。

第2章 脳内の情報伝達

神経可塑性とは究極的に言えば脳を構成するニューロンの変化である。本章では、ニューロンが脳内でどのような機能を果たしているかについて述べ、後に続く内容への導入とする。脳内の情報は、シナプスと呼ばれる特殊な結合を介してニューロンからニューロンへと伝達される。1つのニューロンが形成するシナプス結合の数は、平均して1000~10000である [1]。刺激を伝達する側をシナプス前細胞、伝達される側をシナプス後細胞と呼び、シナプスは基本的に次の3つの要素(1)シナプス前細胞の軸索の終末(シナプス前終末)(2)シナプス後細胞(3)シナプス間隙、で構成されている。シナプスは、シナプス間隙の構造から電気シナプスと化学シナプスの2種類に大きく分類される。電気シナプスではシナプス前終末とシナプス後細胞はギャップ結合を介して接触し、シナプス前細胞の活動電位によって発生した電流は、シナプス後細胞に直接流入する。一方で化学シナプスは、シナプス前終末とシナプス後細胞が約20~40nmの極めて小さな隙間により隔てられている。電気シナプスが迅速かつ定型的なシグナルの伝達に用いられるのに対し、化学シナプスは可変的なシグナル伝達が可能で、より複雑なパターンを作り出すことが可能である。本稿においては以降、シナプスという言葉は注釈がない限り化学シナプスを指す。シナプス前終末は神経伝達物質を貯蔵する小胞で満たされ、シナプス後細胞の末端はそれに対応した受容体で構成されている。シナプス前終末に電気シグナルが達すると、電位依存性イオンチャネルが開き、 Ca^{2+} がシナプス前終末に流入する。 Ca^{2+} 流入が引き金になってシナプス小胞がシナプス前膜と融合し、内包された神経伝達物質がシナプス間隙に放出される。神経伝達物質がシナプス後膜上の受容体に結合すると、イオンコンダクタンスが変化し、 Na^{+} や K^{+} などの陽イオンがシナプス後細胞に流入し、膜電位が変化する。Fig.1にシナプス結合を形成するニューロンとシナプス間隙の模式図を示す。 Ca^{2+} がシナプス小胞とシナプス前膜の融合を促進する機序については完全には判明していないが、シナプス小胞上のシナプトタグミンという物質が重要な役割を果たすと考えられている。

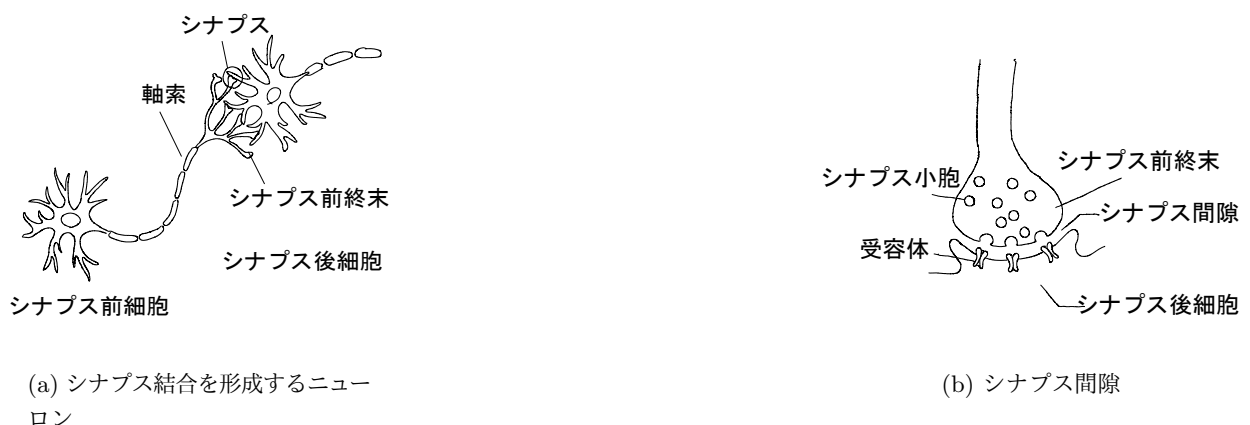


Fig. 2.1 シナプス結合とシナプス間隙 (参考文献 [1] より自作)

第3章 シナプス可塑性

神経可塑性はその変化する対象でシナプス可塑性と非シナプス可塑性に分類することが可能である。本章では微視的なスケールにおける神経可塑性，すなわち個々のニューロンの変化のうちシナプスに生じるものについて述べる。シナプスの大部分を占める化学シナプスは，シナプス後細胞に興奮性と抑制性の反応の両方を引き起こすことが可能である。活動電位を促すものを興奮性シナプス後電位 (excitatory postsynaptic potential:EPSP)，反対に抑えるものを抑制性シナプス後電位 (inhibitory postsynaptic potential:IPSP) と呼ぶ。前者はグルタミン酸，後者はGABAなど神経伝達物質の種類によってEPSPかIPSPかは決定される。後電位の強度はニューロンの活動によって増強あるいは減弱され，この性質がシナプスの機能的可塑性である。シナプス可塑性は，シナプス伝達の効率の変化であるため，シナプス高電位を発生させる上で重要な要素である神経伝達物質の量や放出確率，シナプス後膜上の受容体の数や応答の変化が原因だと考えられている [2]。シナプス可塑性には外因性のものと内因性のものがあり，前者は高頻度の発火，後者は他の神経細胞からの直接的なシナプス入力や神経調節物質の作用により引き起こされる [1]。シナプス可塑性は数十ミリ秒から数分のタイムスケールで発生する短期可塑性と数分以上持続する長期可塑性の二種類に大きく分けることが可能である。

3.1 短期可塑性

短期可塑性は感覚入力や短期記憶の形成などにおいて重要な役割を果たすと考えられている。短期可塑性には代表的なものとして paired pulse facilitation (PPF)，post tetanic potentiation(PTP)，paired pulse depression (PPD) がある。PPFとPPDはシナプス前細胞を連続して刺激した際に，1回目のシナプス伝達と比較して2回目のシナプス伝達が促通 (facilitation)，または抑圧 (depression) される現象である。PPFは刺激の間隔によって大きさが変化し，シナプス前終末への Ca^{2+} 流入や神経伝達物質の放出確率の変化が原因で生じる。対してPPDは連続刺激によって神経伝達物質を放出可能なシナプス小胞が枯渇することや受容体の脱感作により生じると考えられている [3], [4]。PTPは強縮性刺激による興奮性シナプス後電位の増大が，刺激後も持続する現象である。シナプス前細胞の一部は1秒間に500~1000発の活動電位を発生させる。その高頻度刺激を強縮性刺激 (tetanic stimulation) と呼ぶ。PTPもPPFと同様， Ca^{2+} が大きく関与している。シナプス可塑性において Ca^{2+} が重要なのは，神経伝達物質の放出は細胞内の Ca^{2+} 濃度に強く依存するためである。ゆえに，シナプス前終末の遊離 Ca^{2+} 濃度に影響を及ぼす機構は神経伝達物質の放出量の変化にも深く関与する。通常，活動電位に応答した Ca^{2+} 濃度の上昇は，細胞内のタンパク質やミトコンドリア，ポンプや輸送体によって速やかに緩衝される。しかし，恐縮性刺激中は大量の Ca^{2+} が流入するために，過剰な Ca^{2+} が細胞内に残存し，シナプス伝達を数分間強化する。通常は数分であるが，一部のシナプスにおいては1時間以上持続することも報告されている [1]。Fig.2にPTPを示す。シナプス前細胞と後細胞の電位は振幅を表す1本の線で示している。

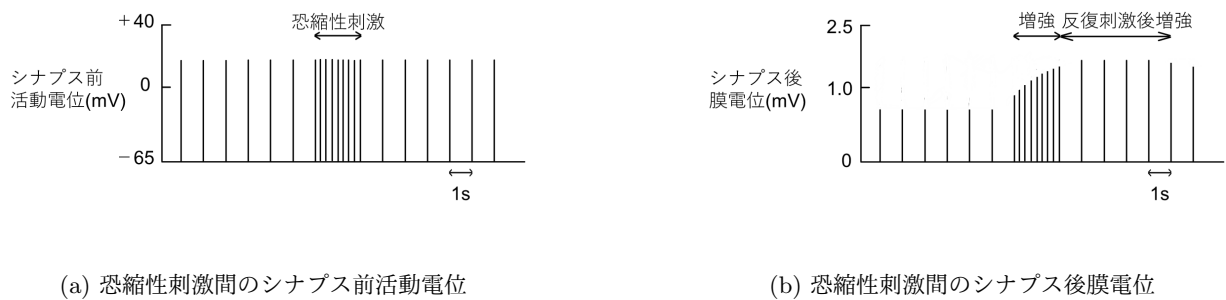


Fig. 3.1 PTP (参考文献 [1] より自作)

3.2 長期可塑性

ある種のシナプスでは PTP に続く、より長期にわたって増強が持続する可塑性が知られている。この現象は long-term potentiation (LTP) と呼ばれ、数時間から数日にわたって持続する。LTP は刺激が高頻度だと生じ、伝導効率が上昇することで電位変動は数倍に変化する。LTP を引き起こす単一の機構というものは存在しないが、有名なものに N-methyl-D-aspartate (NMDA) 型受容体によるものがある。NMDA 型受容体は、中枢神経系において興奮性シナプス伝達を仲介するタンパク質である。NMDA 型受容体はシナプス後細胞に Ca^{2+} を流入させ、電気シグナルを生化学的シグナルに変換する役割を持つ。他にもタンパク質リン酸化・脱リン酸化や転写・翻訳等の機構により長期的にシナプス伝達に変化する場合、開口放出が変化する場合や伝達物質受容体に変化する場合などがあり、可塑性の発現シナプス種類や刺激パターンによって多様である [5]。数日間、数週間、あるいはそれ以上の長期間持続する可塑性については未だ判明していない事実も多く、 Ca^{2+} の流入量や神経伝達物質の放出量の変化に加えて遺伝子発現やシナプス構造そのものの変化が必要であると考えられている [1]。LTP には 3 つの特性が認められている。その 3 つの特性とは (1) cooperativity (共同性)、(2) associativity (連合性)、(3) input specificity (入力特異性) である。共同性は、特定数のシナプスの活性化状態に入力されることで LTP が誘導される性質を示す。連合性は、強い入力と共に活性化されることで弱い入力も増強される性質を示す。入力特異性は、活性化されたシナプスにおいてのみ LTP が誘発され、同じシナプス後細胞において隣接する他のシナプスにおいて誘導されない性質を示す。LTP とは対照的に、低頻度の刺激が繰り返されることによってシナプスの伝達効率が長期にわたって低下する現象を long-term depression (LTD) と呼ぶ。LTP が生じるニューロンのほとんどでは、同様に LTD が生じることが判明している。

3.3 シナプス形成

中枢神経におけるシナプス可塑性についての機構は完全には解明されていないが、筋肉の神経と運動ニューロンの結合についてはかなりのところまで分かっている。まず運動ニューロンの先端にある成長円錐という部分からアセチルコリンが放出される。すると筋肉の内部に均一に分布していた受容体の一部に密集し、終板という組織を構成する。それに伴い、筋繊維は分化され、各繊維と運動ニューロンが接続される。Fig.3 に運動ニューロンにおけるシナプス形成の様子を示す。

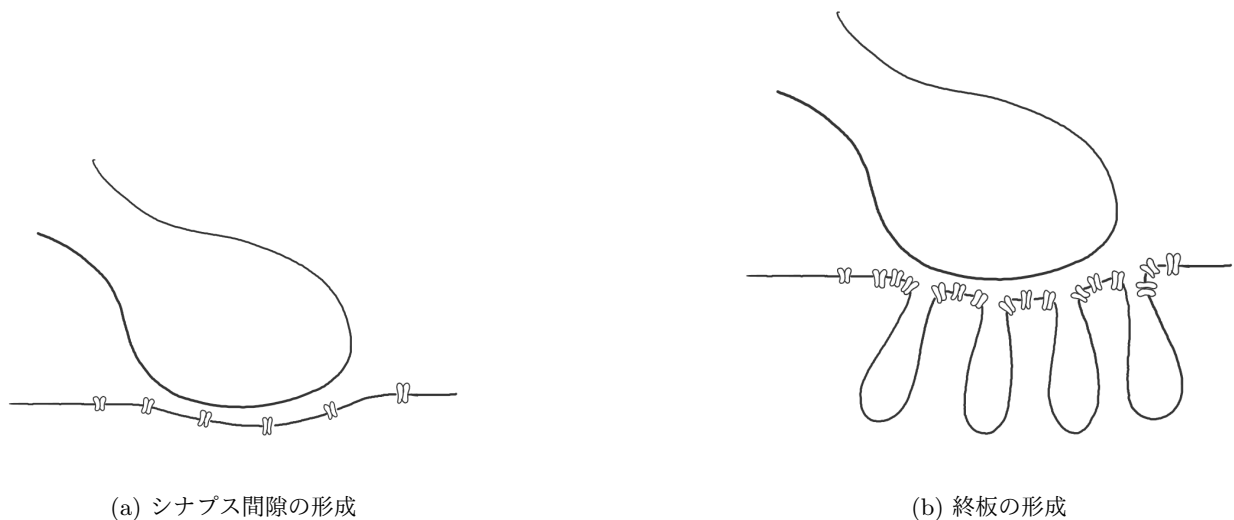


Fig. 3.2 運動ニューロンにおけるシナプス形成（参考文献 [1] より自作）

3.4 シナプス可塑性のルール

3.1, 3.2 では短期と長期, それぞれのシナプス可塑性の概要と生理学的なメカニズムの一部について述べた. 本節では, シナプス可塑性がどのような時に発生するかについて述べる. シナプス可塑性の重要な法則にヘブ則 (Hebb's rule) がある. ヘブ則は経験による神経回路の形成についての理論である. 簡潔に言えば「あるニューロン A がニューロン B を反復的または持続的に発火させるとき, ニューロン B を発火させる細胞としてニューロン A の伝導効率が增加する」というものである. ヘブ則自体は 1949 年に提唱されたが, 1973 年にウサギの海馬歯状回にある貫通線維路を高頻度で連続に刺激すると, 刺激に対するシナプス応答が増大し, さらに数日間維持されることが発見され, 大きく注目を浴びた. その後, 同様の現象 (LTP) が大脳皮質や小脳, 扁桃体など様々な脳領域で観察され, ヘブ則は脳における一般的な学習メカニズムとして認知されるようになった. しばしばヘブ則は簡略化され, 二つのニューロンが同時に発火すると結合が増強されるという風に解釈される. その結果として神経可塑性の研究においては同時発火の頻度を取り扱う事例が多かったが, 1997 年に spike timing-dependent plasticity (STDP) が発見され, 可塑性の発現には頻度だけではなく発火のタイミングが重要であることが判明した.

3.4.1 STDP

STDP はシナプス前細胞とシナプス後細胞の発火のタイミングによって LTP と LTD のどちらが発生するかが決定するというものである. 3.1.2 で長期可塑性は高頻度の刺激により生じる, と述べたが実際の海馬では LTP を引き起こすような高頻度刺激はほとんど起こらない. そこでシナプス前細胞の単回刺激とシナプス後細胞の単回の活動電位を組み合わせることで, LTP が引き起こされることが判明した. ヘブ則が示すように同時ではなく, シナプス後細胞が EPSP の数ミリ秒後に発火した場合のみ, LTP が引き起こされ, 逆にシナプス後細胞がシナプス前細胞の直前に発火すると EPSP が長時間に渡って低下し, LTD が生じる. この可塑性の仕組みもまた NMDA 型受容体が関与している. 活動電位が発生すると NMDA 型受容体を塞いでいる Mg^{2+} ブロックが静電反発により外れ, 大量の Ca^{2+} が流入し, LTP が誘発される. 100 ミリ秒前または後に発火する場合はシナプスの強度は

変化しない [1].

3.5 その他のシナプス可塑性

シナプス可塑性には持続時間による分類以外にも性質により、いくつかの可塑性が定義されている。ヘブ則は、シナプスの強さを最大値または最小値に近づけるような法則であるため、増強・減弱に一定の上限・下限を設けなければ神経ネットワークが極端な状態になってしまう。そこで、発火する確率が一定のレベルを上回ると、全ての入力の強度を減少させ、逆に下回る場合はすべての入力の強度を増加させるような可塑性を homeostatic plasticity と呼ぶ [6]。この可塑性は LTP や LTD よりも遅いタイムスケールで発言する。さらにシナプス可塑性の可塑性とも形容が可能な metaplasticity という現象も存在する。metaplasticity は LTP や LTD などに応じて、後続のシナプス可塑性の活動依存度を変化させる [7]。

第 4 章 非シナプス可塑性

非シナプス可塑性はシナプス可塑性とは対照的にシナプスを含まない個々のニューロンの軸索，樹状突起，および細胞体の変化を指す．非シナプス可塑性についてはシナプス可塑性よりも研究が進んでおらず，未だに明らかになっていない事実が多い．最新の研究によると膜成分や電位依存性チャネルなどの非シナプス性の変化も学習や記憶といった神経機能に関与していることが分かっている [8]．また LTP による樹状突起そのものの構造の変化やミエリンの分布の再配置，抑制性シナプスから興奮性シナプスへの変化など多種多様な非シナプス可塑性が報告されている [9]．ニューロンの樹状突起では，長期可塑性以後に構造的変化が生じる場合がある．具体的にはシナプスを形成する樹状突起棘の肥大化や増加である．樹状突起棘の肥大化は受容体の増加に繋がるため，増強をより持続させることができる．またニューロン自体の増減も可塑性と言える．成人以後の人間の脳で新しいニューロンが生まれているかについては未だに議論が続いている．少なくとも人間の脳からは神経幹細胞が発見され，神経幹細胞からニューロンへと分化することや人間の海馬にある歯状回では実際にニューロンの新生が起こっていることが実証されている．

第5章 発生する状況による神経可塑性の分類

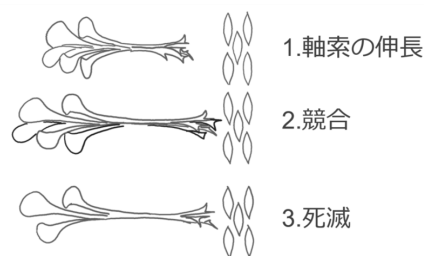
一生を通じて脳は変化すると1で述べたが、神経可塑性が起こる状況は発生・発達時、老化・損傷時、学習・記憶時の3つのパターンに大きく分類することが可能である。本章ではそれぞれの状況における神経可塑性について述べる。

5.1 脳の発生または発達段階にみられる可塑性

発達段階の脳のニューロンは急速にシナプスを形成するが、脳が感覚情報を処理し始めると、一部のシナプス結合が強くなり、他のものは弱くなる。最終的には使用されていないシナプスは完全に排除され、効率的なネットワークが残される。この現象をシナプス刈り込みと呼ぶ。シナプス刈り込みとは、一部のシナプス結合のみが強化され、不要なシナプス結合が除去される現象である。発生・発達期の動物の脳内ではシナプスが形成され始めるが、生後間もない時期の動物の脳では、過剰にシナプスが形成され、その密度は成熟時よりもずっと高い。具体的な例を出すと2～3歳の幼児の1ニューロンあたりのシナプスの数は約15000にもものぼるが成人になる頃にはその半分程度の数までに減少する。生後の発達過程において、過剰に形成されたシナプスのうち必要な結合だけが強化され、不要な結合は除去されることで成熟した機能的な神経回路が完成する。

5.1.1 シナプス刈り込み

シナプス刈り込みのメカニズムとしては、ニューロンが接続する標的組織から放出される神経成長因子が深く関係している。標的組織と結合し、シグナルと神経成長因子を受け取れたニューロンのみが生き残り、そうでないものは死滅してしまう。ニューロンは通常では、カスパーゼというニューロンそのものを破壊する酵素を活性化するが、神経成長因子を受け取ることで、その機構が抑制される。シナプス刈り込みの様子を Fig.4 に示した。



(a)

Fig. 5.1 シナプス刈り込み (参考文献 [1] より自作)

5.2 老化や障害時にみられる可塑性

神経可塑性とは内外の要因による神経細胞の変化である。年齢を重ねるにつれて人間の認知能力が低下することは一般に認められているが、当然脳内では機能的あるいは構造的な変化が生じている。たとえば海馬ではニューロンが新しく形成されるが、その数は高齢に伴い減少する。その他にも容積や皮質の厚みの減少といった構造的な変化が生じていることが明らかになっており、これらの事実は認知機能、とりわけ記憶に関する神経変性疾患と関連があると考えられている。一方で、高齢に伴う脳の変化として考えられていた神経細胞の大量死滅は正常な老化過程では発生しないことが明らかになっている。高齢に伴う神経可塑性は樹状突起の形状や結合の変化、 Ca^{2+} の調節機構の不全など選択的なものである [10]。また老化に対する神経可塑性として、マウスでの実験ではあるが、高齢者の脳でも異なる環境に身を置くことでニューロンが増加する可能性が示唆されている [11]。

5.3 学習や記憶時にみられる可塑性

近年まで経験といった要素が人間の神経に与える影響について実証することは困難であったが、magnetic resonance imaging(MRI) を用いた voxel-based morphometry(VBM) 等の脳イメージング技術の発達によりジャグリングやタクシー運転手の資格勉強といった経験でも灰白質の密度や厚みが増加することが判明している [12], [13]。

第 6 章 神経可塑性の機能的分類

神経可塑性は 3.1.1 で取り上げたような数ミリ秒しか持続しないシナプスの微視的な変化から脳の機能マップの再配置といった大規模な構造変化まで様々なスケールで観察される。本章は其中でも巨視的なスケールにおける神経可塑性がどのような形で発生するかについて述べる。まず神経可塑性の機能的側面での分類であるが、本稿ではアメリカの神経科学者 Jordan Grafman の分類を取り上げる。Grafman によると人間において観察可能である神経可塑性に少なくとも 4 つの形態に分類可能であると主張している。その 4 つは homologous area adaption, cross-modal reassignment, compensatory masquerade そして map expansion である [14]。

6.1 homologous area adaption

Grafman が提唱する神経可塑性の分類の 1 つ homologous area adaption は人間の発達初期に最も活発に現れ、損傷を受けた脳領域が担うはずであった認知機能を他の脳領域で補償する現象を指す。通常、反対側の脳半球で損傷した部位に対応する領域 (homologous area) にシフトされることが多い [15]。幼少期に重度の右頭頂葉傷害を受けた青年の例を挙げると、青年は右頭頂葉を損傷しているにもかかわらず、その部位が担っていると考えられている空間視覚能力は比較的正常な発達を遂げていた。しかし、homologous area adaption は別の領域に処理を代行させるために、元々担うはずであった機能や獲得するはずであった機能に不具合が生じる場合がある。右頭頂葉を損傷した青年も、頭頂葉が関係すると考えられている計算能力に不具合があったほか失読症を患っていた [16]。別の例として、左頭頂葉と前頭前皮質の一部を除く左半球を損傷した脳卒中患者を取り上げると、脳の損傷後も単語を読むことは可能だったが非単語 (意味のない文字列) を読むことは不可能になり、計算能力も著しく低下していた。その患者の脳を functional magnetic resonance imaging (fMRI) を用いて研究したところ、単語の読み上げ時は右半球の広範囲で活性化が見られたが、非単語を読み上げる試みは成功せず、活性化は観察できなかった。また計算時は損傷を免れた左頭頂葉と右頭頂葉の両方に活性化が見られたが、やはり計算能力は回復しなかった。この事実は左半球に大規模な損傷を受けても右半球全体がいくつかの機能を引き受ける可能性を示すと同時に、homologous area adaption が既存の機能に対し排他的に働く可能性を示している。

6.2 cross-modal reassignment

cross-modal reassignment は主な入力 that 失われた脳領域が新しい入力に反応するようになる可塑性である。有名な例に小児期に盲目になった成人の被験者の例を挙げると、被験者は体性感覚 (触圧覚、痛覚、温度覚、深部覚) の入力に対し、脳の後頭葉にある視覚野での反応が見られた [17]。また別の研究では小児期に盲目になった被験者の視覚野に刺激を与えると点字の読み取りの妨げになることが明らかになった [18]。どちらの例も対照群となる正常な視覚を持つ被験者では同様の結果は得られておらず、視覚を用いた入力を受け取るはずの視覚野が体性感覚の処理に用いられていることを示唆している。ただ、後頭皮質にある色覚に関する細胞は、被験者の視覚能力に関わらず、視覚以外の入力

を受けることはなかったことから cross-modal reassignment には限度もあることが示されている。

6.3 compensatory masquerade

compensatory masquerade は障害によって既存の戦略を用いることができない場合に、タスクを実行するための代替戦略を用いる可塑性である。例えば人がある場所から別の場所に向かおうとするとき、多くの人々は方向性と距離といった直感的な空間座標の情報を用いる。しかし、何らかの形で脳の外傷を患って空間感覚を損った人は、ランドマークの名前を記憶するなど別の戦略に頼ることが判明している。この場合も神経ネットワークに変化が生じていると考えられている [14]。

6.4 map expansion

map expansion は特定の知識や認知活動に関する脳領域の可塑性である。特定の情報処理に特化した皮質マップのサイズが、習慣や高頻度の刺激によって拡大する可能性がいくつかの実験で示されている [19]。特定の機能を多用すると、その機能を担っている皮質領域は、別の機能を担っている他の領域にまで拡張し、新しいニューロンをネットワークに加える。しかし、実際のところ、map expansion が起こると活性が増加することもあれば逆に減少することもある。map expansion は幻肢痛や慢性疼痛と関連があると考えられている [20]。幻肢痛とは手足を切断した患者が失ったはずの四肢の痛みを感じる現象である。腕を失くし、幻肢痛を経験した被験者の脳を調べると、口の機能を担う皮質マップの領域が隣接する腕の領域まで拡大していることが判明した [21]。また皮質の再編成の量と幻肢痛の度合いに強い相関性があることも判明している [20]。

第 7 章 経験と神経可塑性

生体情報技術，特に脳イメージング技術の発展により近年では生体における後天的な脳の変化についての研究が加速している．近年では高解像度 MRI により，脳全体を 1 mm 四方程度のボクセルデータとして得ることが可能となっている．このデータの利用により，脳の容積変化をボクセル単位で統計解析する方法を VBM 法と呼ぶ．各個人の脳の形態情報を標準化したうえで，標準的な脳の形状の平均と比較し，ボクセル単位で統計処理を行うことにより，微細な脳の容積変化でも検出することが可能となった [22]．本章では，経験による脳の構造的な変化について，具体的な実験結果と共に述べる．

7.1 ジャグリングと神経可塑性

年齢と性別が一致した被験者群を二つのグループに分け，片方にジャグリングの訓練を受けさせた．訓練を受ける前の両者の脳に構造的な差異は確認されなかった．全員がジャグリングを 60 秒以上続けられるようになった時，2 回目のスキャンを行い，訓練開始から 3 か月後に 3 回目のスキャンを行った．2 回目のスキャンから 3 回目のスキャンの間は，ジャグリングの練習は禁じられた．1 回目のスキャン結果と 2 回目のスキャン結果を比べると中側頭回・左後部の頭頂間溝における灰白質の増大が確認された．この増大は 3 回目のスキャン時には消失していた．ジャグリングの訓練をしなかった対照群の脳構造には 3 回のスキャンを通して有意な変化は確認されなかった．この実験から学習による経験が神経可塑性を誘発し構造的な変化をもたらすことが示された．

7.2 瞑想と神経可塑性

最新の研究では瞑想のような精神的な訓練でも脳の組成変化を誘発することを示している．実験では瞑想の中でも focused attention (FA) 瞑想に焦点が当てられている．FA 瞑想は特定の対象に意図的，持続的に注意を払う瞑想である．被験者の FA 瞑想状態と瞑想をしていないレスト状態の比較を行うと FA 瞑想はモニタリングと関連付けられる背外側前頭前野や注意機能に関連付けられる視覚野，加えて上前頭溝，補足運動野，頭頂間溝といった複数の脳領域で活性化が確認された．一方でこれらの脳領域の活性化パターンは瞑想の習熟度に応じた違いが見られ，長期間瞑想を実践している者の方が初心者に比べ強い活性化を観察できた．ただし瞑想実践時間が平均 19000 時間の被験者群と平均 44000 時間の被験者群では後者の方が活性化の度合いは低かった．これは言語の習得等でも確認される現象であり，瞑想の熟練が進むと集中を維持するのに最低限の労力で済むようになるからではないかと考えられている [23]．また別の実験では長期間，瞑想を実践した被験者は非実践者に対して下位脳幹に構造的な差異が見られた．実践者は同じ年齢の非実践者に比べ，下位脳幹の灰白質の密度が増大していることが確認された [24]．瞑想による脳の変化についての研究は活発に行われており，海馬や皮質の厚みの増大，扁桃体の灰白質の減少といった多彩な変化が観察されている．

第 8 章 まとめ

神経可塑性とは環境に応じて最適な神経ネットワークを形成するために、機能的・構造的な変化を起こす性質である。神経可塑性は個々のニューロンの変化から脳領域の変更、皮質マップの拡大まで様々なスケールで多種多様な形態を見せる。また、同じ可塑性であっても原因となるメカニズムは多岐に渡り、未だ判明していない事実も多い。しかし、近年の脳イメージング技術の発達で、生体における神経可塑性の観測が可能になり、近年の研究では想像よりも短いスパンで、神経可塑性が起きていることが明らかになった。神経可塑性についての知見は幻肢痛や慢性痛の治療、リハビリテーションへの応用が期待されている。

参考文献

- [1] エリック R. カンデル, カンデル神経科学, 第1版, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2014.
- [2] A. Citri and R.C. Malenka, “Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms,” *Neuropsychopharmacology*, vol. 33, no. 1, p.18, 2008.
- [3] C.F. Stevens and Y. Wang, “Facilitation and depression at single central synapses,” *Neuron*, vol. 14, no. 4, pp. 795–802, 1995.
- [4] J. Wang and P.T. Kelly, “Regulation of synaptic facilitation by postsynaptic ca^{2+} /cam pathways in hippocampal ca1 neurons,” *Journal of Neurophysiology*, vol. 76, no. 1, pp. 276–286, 1996.
- [5] C.R. Raymond, “Ltp forms 1, 2 and 3: different mechanisms for the ‘long’ in long-term potentiation,” *Trends in neurosciences*, vol. 30, no. 4, pp. 167–175, 2007.
- [6] G.G. Turrigiano and S.B. Nelson, “Homeostatic plasticity in the developing nervous system,” *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 5, no. 2, p.97, 2004.
- [7] W.C. Abraham and M.F. Bear, “Metaplasticity: the plasticity of synaptic plasticity,” *Trends in neurosciences*, vol. 19, no. 4, pp. 126–130, 1996.
- [8] R. Mozzachiodi and J.H. Byrne, “More than synaptic plasticity: role of nonsynaptic plasticity in learning and memory,” *Trends in neurosciences*, vol. 33, no. 1, pp. 17–26, 2010.
- [9] H. Wake, F.C. Ortiz, D.H. Woo, P.R. Lee, M.C. Angulo and R.D. Fields, “Nonsynaptic junctions on myelinating glia promote preferential myelination of electrically active axons,” *Nature communications*, vol. 6, p.7844, 2015.
- [10] S.N. Burke and C.A. Barnes, “Neural plasticity in the ageing brain,” *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 7, no. 1, p.30, 2006.
- [11] G. Kempermann, D. Gast and F.H. Gage, “Neuroplasticity in old age: Sustained fivefold induction of hippocampal neurogenesis by long-term environmental enrichment,” *Annals of neurology*, vol. 52, no. 2, pp. 135–143, 2002.
- [12] B. Draganski, C. Gaser, V. Busch, G. Schuierer, U. Bogdahn and A. May, “Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training,” *Nature*, vol. 427, no. 6972, p.311, 2004.

- [13] K. Woollett and E.A. Maguire, “Acquiring “the knowledge” of london’s layout drives structural brain changes,” *Current biology*, vol. 21, no. 24, pp. 2109–2114, 2011.
- [14] J. Grafman, “Conceptualizing functional neuroplasticity,” *Journal of communication disorders*, vol. 33, no. 4, pp. 345–356, 2000.
- [15] H.T. Chugani, R.-A. Müller and D.C. Chugani, “Functional brain reorganization in children,” *Brain and Development*, vol. 18, no. 5, pp. 347–356, 1996.
- [16] H.S. Levin, J. Scheller, T. Rickard, J. Grafman, K. Martinkowski, M. Winslow and S. Mirvis, “Dyscalculia and dyslexia after right hemisphere injury in infancy,” *Archives of Neurology*, vol. 53, no. 1, pp. 88–96, 1996.
- [17] R. Held, S. Freedman and C. Harris, “Activation of the primary visual cortex by braille reading in blind subjects,” *Nature*, vol. 380, p.11, 1996.
- [18] L.G. Cohen, P. Celnik, A. Pascual-Leone, B. Corwell, L. Faiz, J. Dambrosia, M. Honda, N. Sadato, C. Gerloff, M.D. Catala, et al., “Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans,” *Nature*, vol. 389, no. 6647, p.180, 1997.
- [19] A. Pascual-Leone, J. Grafman and M. Hallett, “Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge,” *Science*, vol. 263, no. 5151, pp. 1287–1289, 1994.
- [20] H. Flor, T. Elbert, S. Knecht, C. Wienbruch, C. Pantev, N. Birbaumers, W. Larbig and E. Taub, “Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation,” *Nature*, vol. 375, no. 6531, p.482, 1995.
- [21] “Encyclopedia britannica,” <https://www.britannica.com/science/neuroplasticity>, 閲覧日：2018年4月8日.
- [22] 神谷 篤, 神庭重信, 実験医学 2010年9月号 Vol.28 No.14 神経科学と臨床研究の連携がもたらす精神疾患への統合的アプローチ, 第1版, 羊土社, 2010.
- [23] R.J. Davidson and A. Lutz, “Buddha’s brain: Neuroplasticity and meditation [in the spotlight],” *IEEE signal processing magazine*, vol. 25, no. 1, pp. 176–174, 2008.
- [24] P. Vestergaard-Poulsen, M. vanBeek, J. Skewes, C.R. Bjarkam, M. Stubberup, J. Bertelsen and A. Roepstorff, “Long-term meditation is associated with increased gray matter density in the brain stem,” *Neuroreport*, vol. 20, no. 2, pp. 170–174, 2009.