

発達期における脳機能回路の再編成

鍋倉淳一

自然科学研究機構 生理学研究所 生体恒常機能発達機構研究部門

(はじめに)

発達脳は柔軟性に富んでいるとともに、運動、感覚、記憶、言語、思考など、発達期の特定の時期（感受性期、臨界期）の経験や学習などの環境がそれぞれの機能の獲得と向上のためにきわめて重要であることは社会的に広く認知されている。その基盤となる脳自体の形および大きさは、胎生初期の神経板の発現から、大脳、小脳や脳幹などの各部位の形成や大脳ヒダの出現など脳は胎児—小児期に飛躍的に変化する。この形態的变化に並行して、発達期の子供は成熟後に観察される脳機能の獲得ばかりでなく、発達期特有の脳機能が現れる。発達期の脳機能の変化は超音波断層法による胎児期の行動観察に加え、機能的磁気共鳴画像（fMRI）や幼児期の近赤外線トポグラフィなどの非侵襲的脳機能測定装置の進歩により飛躍的に解明されつつある。その結果、胎児期の呼吸様運動、眼球運動の周期性などの内因駆動性リズム、生後の皮膚刺激や音に対する反応など外界環境に対する高次脳機能の評価や、各種脳機能に関連して活動する脳内部位が発達変化するとともに、特定の高次脳機能の獲得に感受性期が存在することが明らかにされつつある。

脳機能は多くの神経細胞によって構成される神経回路網の活動によって発現される。そのため、主に遺伝子情報に基づいた設計によって作られた可塑性に富んだ未熟回路を、環境に適した成熟した回路に作り上げるために、発達期には回路の再編が起こり、これが発達期における脳機能の変化として表現される。

ここでは個体としての脳機能発達の理解をおこなうことを目的として基本的な神経回路を説明し、発達後期に起こる機能回路再編について、基本的な情報の説明とともに最近の見知を含めて述べさせて頂きたい。

1. 神経回路の基本単位

成熟脳においては脳皮質だけでも数百億個以上の神経細胞（ニューロン）が存在し、お互いに

突起でつながって、神経回路網（ネットワーク）を作っている（図1）。一般に一つの神経細胞は他の神経細胞から数個から数万個の入力を受けている。この情報を受け渡す結合部を「シナプス」と呼ぶ。神経細胞は最長1メートルもの「軸索」と呼ばれる突起をのばし、次ぎの細胞に信号を送っている。情報を受け興奮した細胞では活動電位（インパルス）と呼ばれる電気信号が突起の先まで伝導する。この電気信号はシナプスにおいて化学物質（神経伝達物質）に変換され、信号を送る細胞から次の細胞（シナプス後細胞）に向かって伝達物質が放出される。放出された伝達物質は、次の細胞にイオンが通る小孔（チャンネルという）を開口し、この小孔を通してプラスやマイナスのイオンが細胞内外に流れる。その結果、情報を受け取った細胞の電気活動が変わり、そのプラスの変化（脱分極）が十分大きいと再び活動電位となり、次の細胞へ向って信号が伝わる。このような仕組みによって複雑な神経回路が活動し、種々の脳機能が発現される。特定の脳機能は特定の神経回路が活性化することにより発現すると考えられている。

この神経細胞によるネットワークが出来上るためには、脳室周囲などに存在する神経幹細胞から未成熟な神経細胞がまず創られ、その後、これらは脳内を目的とする部位に向かって盛んに移動する。大脳皮質、海馬、視床下部などの所定の位置にたどり着き、分化などの段階を経たのちに、各神経細胞が伸ばした突起によって、細胞の間に連絡が出来て神経回路が作られる。これによって脳として機能する未熟な神経回路が一旦出来あがる（図2）。この段階までは、主に遺伝子情報によって組み込まれたプログラムと細胞周囲の環境によって進んでいく。この段階の障害によってもいくつかの病態が現れる。例えば、視床下部に存在するゴナドトロピン放出因子(LH-RH)細胞は、脳形成期に原始嗅球で産生され、視床下部まで細胞移動するため、嗅球形成障害では、LH-RH細胞の産生が障害され、成熟後も嗅覚障害と低ゴナドトロピン血症を特徴とするKallman症候群として表現される（1）。

神経回路が造られた後の脳発達の最終段階において、神経回路の広汎な再編成が観察される（図2）。この現象は主に遺伝子に組み込まれた情報にガイドされて形成された未熟回路の再構築によって、成熟期の脳機能を発現できる回路が形成される過程と考えられる。発達脳では、一般的に、広汎に活性化される（電気情報が広がる）機能回路がまず形成され、その後、より細かな機能回路単位（情報が限局した範囲にのみ広がる）の絞込みが行われ、成熟した回路が完成する（図3）。この過程は既に脳として機能している回路の変化であるため、しばしば行動やリズムなどの個体

としての脳機能の変化として表現される。これら多くの変化は、内外環境による神経回路活動に依存性のプロセスであり、高次脳機能においてはしばしば臨界期が存在する。

この活動する回路の再編成のメカニズムの主なものとして、1) 配線の数が変わる。2) 情報の受け渡し方法が変わる、の2つが挙げられる。

2. 配線が変わる：余剰な神経回路連絡の除去

神経回路が作られ脳としての機能が働き始めたのちに神経細胞間連絡の広範な脱落が観察される(図4)。この現象は中枢神経および末梢神経系において普遍的に起こる現象であり、すでに機能している神経回路連絡の消失であるために、しばしば個体として大きな機能の変化を伴う。回路除去の時期は脳内の部位によって異なる。ヒト大脳皮質視覚野では生後1年でシナプスの数が最大となりその後徐々に半数まで減少する(2)。一方、呼吸運動に関連する肋間筋の神経筋シナプスでは胎生25週ぐらいまでに過剰シナプスの除去が完了し、成熟期において観察される回路が完成する(2)。

なぜ一旦形成された神経回路が脱落する必要があるのか。そのひとつの答えをネコやサルを使った実験で得られた結果が示している。正常な成熟脳の大脳皮質視覚野においては左右の目からの情報をうける神経細胞群が縞状に棲み分けをしている(図4左下)(3)。しかし、未熟脳においては左右の目からの入力が大脳皮質視覚野全般に広範に過剰投射し(図4左上)、棲み分けがないために目からの情報が広く大脳皮質視覚野に広がってしまい、ものの形として認識できない。このような未熟脳において、生直後から1年近く両側眼瞼を縫い合わせたサルは、眼球から中枢側は形態的に全く正常であるにもかかわらず再び眼瞼を開けても盲目様の行動をとる(4)。その理由として発達期のある時期に視覚入力を遮断した動物では大脳皮質視覚野(後頭葉)において、左右の目からの視覚情報の入力する部位の棲み分けが成立していないことが報告された(5)。ヒトにおいても幼若期の白内障などの眼球異常による視覚障害患者の視力は成長後に治療しても回復しない場合があることが報告されている(6)。つまり、発達期において、外界情報による神経活動が一旦作られた余剰な神経回路連絡を除去し、細かな成熟神経回路を作り上げることが予測される。大脳皮質などの神経回路は非常に複雑であるため、この配線の除去のメカニズムは、小脳(7)や神経筋接合部(8)のような単純な回路において集中的に研究されている(図4中、右)。神経筋接

合部でおこる余剰シナプスの除去により、細かな運動ができるようになる。例えば、1-2才の幼児はじゃんけんの“チョキ”がなかなかできない。人差し指と中指をのばそうとすると、他の指も伸びてしまう。人差し指と中指の動きを支配している神経回路と他の指への神経回路が脳～末梢のどこかで混線（オーバーラップ）している可能性が示唆される。

神経筋シナプスでは、幼若期には、個々の筋細胞には複数の運動神経線維入力がある（図5）。その後の成熟過程で、一つを除いて、他はすべて除去され、成熟期の特徴である1:1対応（一つの筋肉細胞の動きは一つの脊髄運動神経細胞からの一本の入力線維によってコントロールされる）になる（図6）。例えば、マウスの頸部の筋肉では、生直後には個々の筋細胞（ターゲット細胞）には複数の運動神経線維の入力がある（未熟回路の特徴）。その後、シナプス間の競合によって、一本を除いて他は、形態的にも除去される。この過程は薬物によって神経筋情報伝達をブロックすると進行が障害される（図7）。つまり、神経回路活動に依存した神経ネットワーク（配線）の再編成の過程である。内的外的要因によって駆動される神経回路活動によって不要神経回路が除去され成熟回路へ変化することを考えると、不必要と思われる胎児期の呼吸様運動などや各種リズムも神経回路形成・成熟には重要な意味を持つのかも知れない。

このシナプス除去の過程は脳皮質、視床、脳幹、脊髄やここで述べた末梢神経系に普遍的に起こる現象であるが、その分子メカニズムに関しては、ほとんど未解決である。その理由は、この現象が生体内でしか観察できないため、種々の分子生物学的アプローチが困難であったことが挙げられる。最近、遺伝子操作技術による各種遺伝子改変動物をもちいて、関連する分子の同定を国内外の研究者が進めている。例えば、中枢神経系では比較的単純な回路である小脳登上神経線維（プルキンエ神経細胞へ入力、図4右）では情報をうけるプルキンエ細胞のカルシウムチャネルやある種のグルタミン酸受容体を遺伝子操作で障害させるとシナプス除去が進まないことが報告されている（8）。

マウスなどでは、呼吸関連筋肉への入力ネットワークは出生時には既にシナプス除去は完成している。ヒトの呼吸関連筋肉（肋間筋）では、胎生25週にはシナプス除去は完了している報告もある（9）。つまり、回路成熟と生体機能発達が、厳密に関連して進んでいる。近年、synapse eliminationにも2種類の異なる進行過程が存在することが明らかになりつつある。この現象の進行は神経回路の活動に依存性するが、発達過程において回路活動が回路再編に影響を及ぼす時

期（感受性期）が存在するものと、時期特異性のないものに分かれる。神経筋接合部などでは、神経活動をブロックするとその進行は阻害されるが、その後神経筋の伝達が回復すると、再びシナプス除去がその時期によらず再開する。これに対し、前者は視覚など多くの大脳皮質の関連回路で見られるように、発達期のある時期に正常な回路活動が阻害されると、それ以降に回路活動が回復しても再編が起こらない。大脳皮質視覚野の感受性期は抑制性回路であるGABA回路操作することによって変化することが近年報告され(10)、GABAの回路再編への役割に注目が集められてきている。

最近、光学観察技術のシンポにより、*in vitro* 培養系でシナプスの消失などをリアルタイムに追っていくことができるようになったが、発達期における生体機能を変化させる背景にある回路再編のかなどの検証なしに“ひとり歩き”してしまうことが危惧される。現象としては普遍的であるが、回路によって係わるメカニズムは多様性である。基礎医学研究を志すものとしては、多様な回路における共通性と特殊性を抽出することにより、脳機能別の臨界期などを制御・操作法を見つけることによって、各種障害の治療等に結びつく基盤メカニズムを解明したい。

(2) 情報の受け渡しの方法が変わる。

神経ネットワークのなかで、実際に細胞と細胞をつなげている「配線」の変化に加えて、個々のシナプスにおける情報のやり取りが変わることによっても、「活動するネットワークが変わる」ことが考えられる。神経細胞間の情報のやり取りは、伝達物質という化学物質で行われている(図1)。主な伝達物質には、それを受け取った神経細胞を興奮させるグルタミン酸と、抑制しようとするGABA(γアミノ酪酸、脳幹・脊髄ではグリシンも使っている)がある。グルタミン酸はグルタミン酸作動性神経細胞から、GABAはGABA作動性神経細胞から“シナプス”とよばれる細胞と細胞の接合部において放出される(図1)。次の細胞がグルタミン酸やGABAをそれぞれの受容体で受け取ると、受容体に内蔵するイオンチャネルが開口し、チャネルによって決まっている種類の陽イオンや陰イオンが細胞内外に流れる。グルタミン酸を受け取れば、細胞は脱分極(興奮)する。GABAは細胞活動を抑制する(図3下段、図8右)。セロトニン、ドーパミンやノルアドレナリンなどの修飾物質は、グルタミン酸回路やGABA回路に作用し、これらの回路活動

の調節に遣われている。興奮と抑制回路活動のバランスによって、どのネットワークがどのようなタイミングで活動するのか、ひいては、どのような脳機能が発現するのか決められている。情報の受け渡しの発達変化の研究においては、グルタミン酸に対する受容体の種類や構成（サブタイプ）・応答が変わる（11）ことなどによってグルタミン酸伝達の効率・様式が発達変化することは多くの報告がなされてきた。これに加えて、近年、成熟期には回路活動を抑制する働きをする GABA 回路の働きが、発達に伴い著明な変化を示すことに大きな注目が集められている。

GABA を伝達物質として受けた細胞にはクロールイオン（マイナスイオン）が流れる小孔（チャンネル）が開く（図8）。成熟細胞では細胞内クロールイオン濃度が低いので、細胞内に向かってクロールイオンが流入するため細胞内は電氣的に負になり、回路活動は抑制される（図8右）。ところが、未熟期には、細胞内クロールイオン濃度が高く、クロールイオンが流出するため、結果的に細胞内は、よりプラスになり、GABA を受け取った細胞は活動しやすくなり、回路活動は促進される（図3上段、図8左）。つまり、GABA の作用が興奮性から抑制性に発達スイッチすることが明らかになってきた。GABA 作用の興奮から抑制スイッチメカニズムとして、未熟期神経細胞には、クロールイオン組み入れ分子であるナトリウム・カリウム・クロールトランスポーター（NKCC1）が発現・機能しているが、細胞内クロールイオンくみ出し機構が未発達であるため、細胞内クロールイオン濃度が高い（図8左）。発達に従い、KCC2（カリウム・クロールトランスポーター；クロールイオンくみ出し分子）が機能発現してくるため、細胞内クロールイオン濃度は低くなる。そのため、GABA によって神経細胞膜に存在するクロールチャンネルが開くと、クロールイオンの流れが未熟期の細胞内から外に陰イオンが出て行く（図8右）。つまり、細胞は脱分極（しばしば興奮）する。要約すると、GABA が未熟期の興奮性作用（または抑制作用が弱い）から成熟後には強力な抑制伝達物質へとスイッチする(12)。

このGABA の作用のスイッチが起こる時期は、動物種、脳内部位によってかなり異なる。例えば、我々が実験に用いているマウスでは出生直後では脳幹や大脳皮質ではGABA 作用は未熟型であることが多く、生後2週間で徐々に成熟していく。マウス脊髄では、より早期に成熟型になる。ヒトでは、GABA 機能の発達変化を直接見ることはできないが、新生児のけいれんにブメタナイド（上記のNKCC1の阻害薬）の有効性が近年報告され(13)、新生児期はGABA が脱分極作用を示している可能性が示唆される。また、一部の難治性てんかん患者における大脳皮

質異形成部位におけるKCC2の分布異常も報告され、GABAの興奮作用とてんかんなどの病態のリンクに注目が集められ始めている(14)。

GABAの興奮性作用(少なくとも抑制作用が弱い)と余剰回路連絡の存在と合わせると、未熟期には、より広汎な回路が活動することが考えられる(図3上段)。発達に従い、回路の数の減少と抑制性入力の発現によって、刺激(入力)によって活動する回路の絞り込みが行なわれる。つまり、より細かな機能回路単位が出来上がることが考えられる(図3下段)。この活動回路の絞り込みによって、より細かな基本機能回路単位ができあがる。そのため、脳機能としてもより細かな機能が可能になると考えられる。

これらの変化に加えて、近年、送る情報自体(伝達物質自体)が発達に伴い変化する回路が存在することが判明した(図9)。マウス脳幹の聴覚中継核において、伝達物質がGABAからグリシンへスイッチすることを我々が報告した(15)。これは全く新しいタイプの回路機能の再編のメカニズムであり、個体としての脳機能発達との関連の解明が待たれる。その後、脊髄や海馬などにおいて、幼若期にはGABAとともにグルタミン酸を放出する回路がいくつか見出されるなど、これまで、送る情報は不変であるという概念が塗り替えされつつある。

(おわりに)

発達期には、脳機能の発現基盤として活動を開始した回路に、多種多様な再編成が起こる。そのため、活動する回路が数および質的にも発達変化し、これが発達期における脳機能の変化の背景をなすことが考えられる。さらに、内적および外的環境によって引き起こされる回路活動によってその再編が促進される。また、特に高次脳の回路再編の開始および進行が回路活動自体に敏感な臨界期/感受性期が存在することも、大きな特徴である。余剰回路連絡の存在とGABAの興奮性作用を考え合わせると、未熟期には、より広汎な回路が活動することが考えられる(図2上図)。発達に従い、回路の数の減少と抑制性入力の発現によって、刺激によって活動する回路の絞り込みが行なわれる。この活動回路の絞り込みによって、より細かな基本機能回路単位ができあがる。そのため、脳機能としてもより細かな機能が可能になる。これは、多様な外界環境に適用適応していくために脳機能を変化させる戦略であると考えられる。

参考文献：

- 1, Schwarting GA, Wierman ME, Tobet SA: Gonadotropin-releasing hormone neuronal migration. *Semin Reprod Med* 25(5);:305–312., 2007.
- 2, Molliver ME, Kostovic I, van der Loos H: The development of synapses in cerebral cortex of the human fetus. *Brain Res* 50: 403–407, 1973.
- 3, , Hubel DH, Wiesel TN, Le Vay S: Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex. *Philos Trns R Soc Lond Biol* 278: 377–409, 1977.
- 4, Hyvarinen J, Hyvarinen L, Linnankoski I: Modification of parietal association cortex and functional blindness after binocular deprivation in young monkeys. *Exp Brain Res* 42: 1–8, 1981.
- 5, Stryker MP, Harris WA: Binocular impulse blockade prevents the formation of ocular dominance columns in cat visual cortex. *J Neurosci* 6: 2117–2133, 1986.
- 6, Gilbert SS, Hogt CS et al: Long-term visual results in bilateral congenital cataracts. *Am J Ophthal* 93: 615–621, 1982.
- 7, Colman H, Nabekura J, Lichtman JW. Alterations in synaptic strength preceding axon withdrawal. *Science* 275 : 356–361, 1997.
- 8, Hashimoto K and Kano M. Postnatal development and synapse elimination of climbing fiber to Purkinje cell projection in the cerebellum. *Neurosci Res* 53:221–228, 2005.
- 9, Hesselmanns LF, Jennekens FG, Van den Oord CJ, Veldman H, Vincent A.. Development of innervation of skeletal muscle fibers in man: relation to acetylcholine receptors. *Anat Rec.* 236(3); 553–62, 1993.
- 10, Fagiolini M, Fritschy JM, Löw K, Möhler H, Rudolph U. Specific GABAA circuits for visual cortical plasticity. *Science*.303; :1681–3, 2004.
- 11, Nabekura J, Kawamoto I, Akaike N. Developmental change in voltage dependency of NMDA receptor-mediated response in nucleus tractus solitarii neurons. *Brain Res.* 648:152–156., 1994.
- 12, Kakazu Y, Akaike N et al: Regulation of intracellular Cl⁻ by cotransporters in developing lateral superior olive neurons. *J Neurosci* 19:2843–2851, 1999.
- 13, Dzhala VI, Talos DM, Sdrulla DA, Brumback AC, Mathews GC, Benke TA, Delpire E, Jensen FE,

Staley KJ. NKCC1 transporter facilitates seizures in the developing brain. Nat Med. 11:1205–13, 2005.

14, Munakata M, Watanabe M, Otsuki T, Nakama H, Arima K, Itoh M, Nabekura J, Iinuma K, Tsuchiya S. Altered distribution of KCC2 in cortical dysplasia in patients with intractable epilepsy. Epilepsia. 48:837–44, 2007.

15, Nabekura, Y. Katsurabayashi, S. et al. Developmental Switch from GABA to glycine release in single central synaptic terminals. Nature Neurosci 7: 17–23, 2004.

図説：

図1：神経細胞と神経回路の基本図。

神経細胞は樹状突起または細胞体に存在する”シナプス”においてシナプス前細胞から伝達物質という化学信号をうける。伝達物質を受け取った細胞では 化学物質を受け取る受容体に小孔が開き、細胞内外に存在するイオンが流れる。興奮性伝達物質（グルタミン酸など）をうけると、その小孔（イオンチャネル）を細胞内へプラスイオンが流れる。そのため細胞内はよりプラスになる。もしプラスが十分であれば、活動電位が発生し、活動電位が軸索を伝導し、投射している細胞に伝達物質を放出する。矢印は情報の流れを示す。

図2：神経回路の形成・発達変化

神経回路の形成・発達の各段階。時期はおおよそその週数で、報告によっては変化する可能性がある。

図3 神経回路の再編成

発達期における神経回路の再編成：いったん形成された未熟回路において、余剰シナプスの除去と個々の細胞間における情報の受け渡し、特にGABA機能の興奮性（または、脆弱な抑制作用）から、成熟期には強力な抑制性へのスイッチがおこる。そのため、ある入力（左矢印）によって活動する回路（赤い線）の範囲は発達とともに小さくなる。つまり、発達によって、より細かな神経機能回路が完成する。

図4：シナプス除去。

余剰回路の形成、その後の除去は脳全般に起こる普遍的な現象である。しかし、脳内は回路が非常に複雑なため、よく研究されている部位は大脳皮質視覚野（左図）、神経筋シナプス（中図）、および小脳の登上線維（右図）でよく研究されている。成熟ネコ・サル大脳皮質視覚野では、右眼からの入力と左眼からの入力する領域（細胞群）が交互に存在する（左下図）。これに対し、未熟脳においては左右からの入力の棲みわけが存在せず、広汎に投射している（左上図）。発達期（臨界期）に眼からの入力によって駆動される神経活動によって過剰投射が脱落し、棲みわけが完成する。神経筋シナプスでは、幼若期には個々の筋細胞には複数の運動神経線維入力が存在する。発達に従い入力の数が増減し、両性類以上の動物では成熟期には1本のみ残る。小脳の登上線維も同様である。

図5，幼若マウスの胸鎖乳突筋（頸部筋）に対する入力。個々の筋細胞は縦にシート状に並んでいる。筋に運動神経束（1，2）が入力している。点線で囲んだ部位で多くの筋細胞に入力する。そのなかの一つの筋細胞への入力を拡大すると（右B）、一つの筋細胞への入力が少なくとも2本確認できる。このうち1本を残して他は、すべて生後2週間までに消失する。

図6，シナプスの除去と個体機能

幼若期には、多くの入力ターゲットに入力する。見方を変えると、出力を送る細胞が制御する範囲（回路）が大きいことを示している。神経筋回路を例にとると、未熟期には一つの運動神経細胞が多くの筋細胞の動き（収縮）をコントロールしている。そのため、筋の動きとしてはラフな（大まかな）動きしかできない。余剰回路が除去され、個々の運動神経細胞がコントロールする筋細胞の数が少なくなることによって、細かな動きが可能となる。

図7 マウス頸部筋肉に入力する神経回路の変化と活動依存性制御機構

マウス胸鎖乳突筋では、生直後はすべての筋細胞が複数の入力を持つ（未熟回路）。未熟回路を持つ細胞の割合は次第に減少し、生後2週間ではすべての筋細胞が成熟型（一つの入力のみ）にな

る。

生体において、薬物（ブンガロトキシン）で入力活動をブロックすると、成熟型の回路の発達が阻害される。

図8. GABA 応答の脱分極から過分極への発達スイッチ

未熟期の神経細胞では、クロール組み入れ分子（NKCC1）が働いているが、くみ出し機構が発達していないため、細胞内クロール濃度は高い。細胞外クロール濃度はほぼ一定である。そのため、GABAによってクロールチャネルが開くと、クロールが細胞内から外へ流出する。そのため、細胞は脱分極し、しばしば活動電位を発生する（興奮する：左図）。発達に伴い、細胞内クロールくみ出し分子（KCC2）が発現増加すると、細胞内クロール濃度は減少する。そのため、GABAによってクロールイオンは細胞内へ入り、細胞は電位的によりマイナス（過分極、抑制）になる。

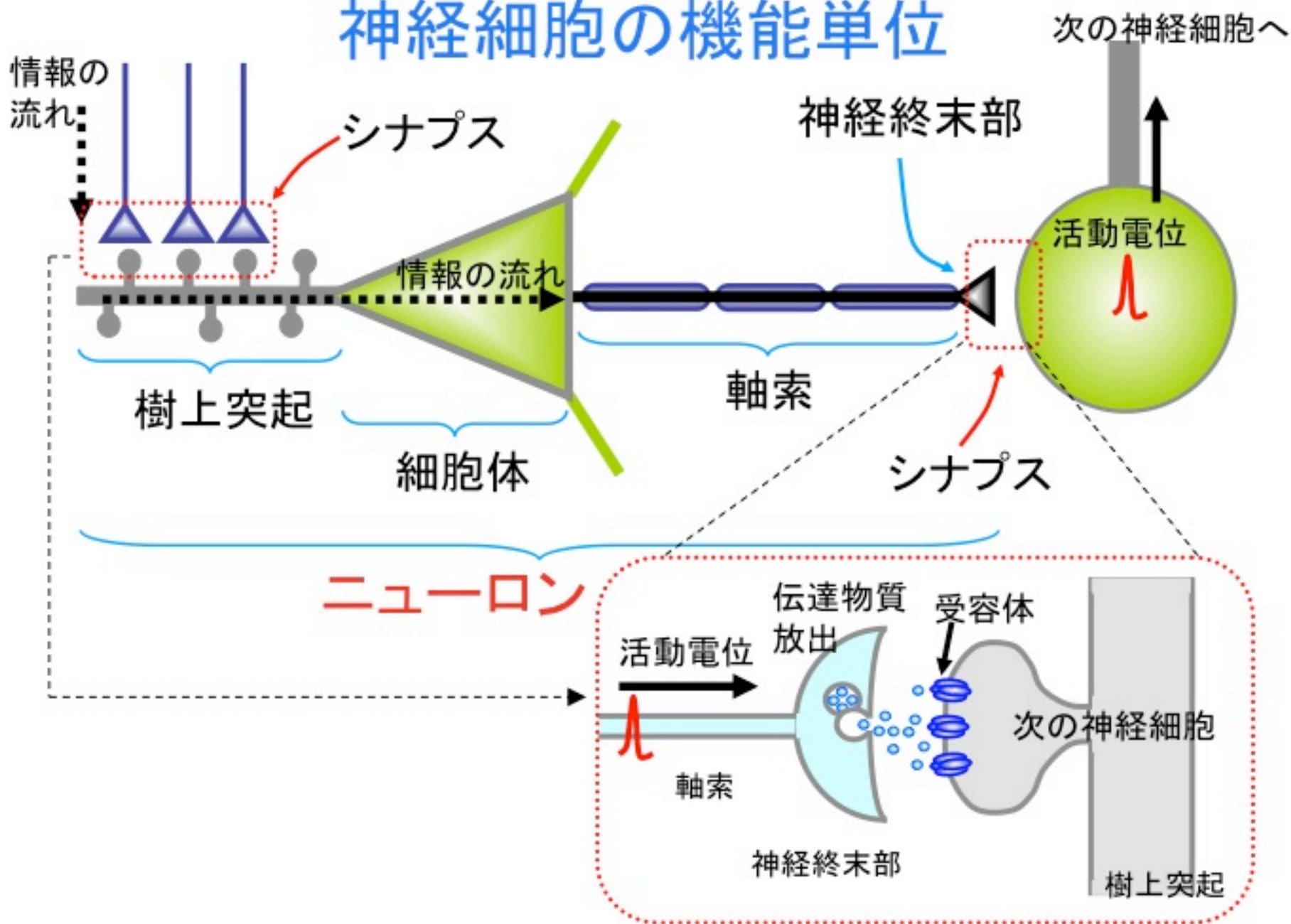
図9. 伝達物質の発達スイッチング

発達期の聴覚経路で我々が見つけた新しいタイプの発達再編成。

音源定位に関連する内側台形体核から外側上オリーブ核へ入力する回路は未熟期にはGABAを使っているが、発達に従いGABAとグリシンの両方を情報として使う時期を経て、成熟期のグリシンへとスイッチする。送る情報（伝達物質）自体が発達スイッチするのは、末梢では汗腺に入力する交感神経においてノルアドレナリンからアセチルコリンへ発達スイッチすることが報告されているが、中枢神経の回路ではいままで報告されていなかった。

図1

神経細胞の機能単位



神経ネットワークの形成と発達

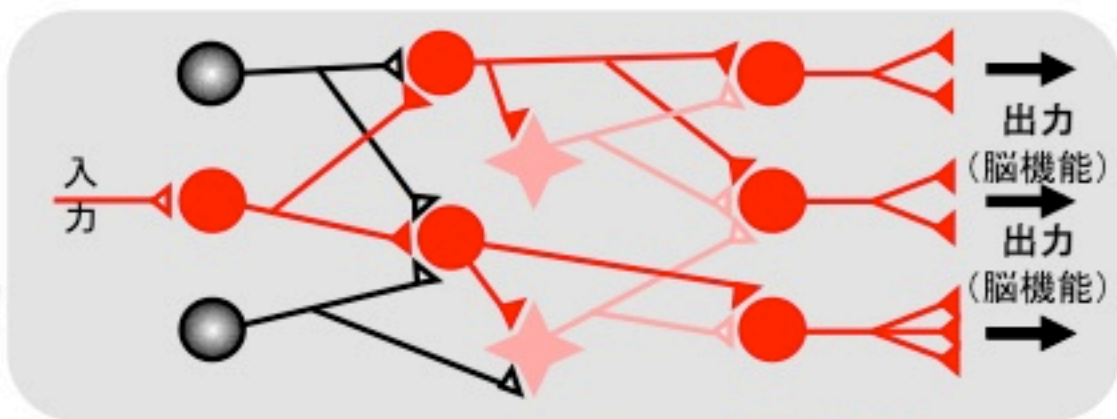
1	神経細胞の発生	胎生3~4週	脳(神経回路)としての 機能の発現前
2	分化	胎生8~25週	
3	移動	胎生10~25週	
4	集合	胎生8~34週	
5	神経細胞間連絡の形式	胎生8週~2才	神経回路(脳機能) 形成後
6	神経細胞死	胎生10週~1才	
7	神経回路の再編成	胎生16週~10才	
8	髄鞘化	胎生20週~数才	



図3

神経回路の再編成

未熟脳

広範囲な
神経回路が活動



 **活動する回路**
 **脱分極性GABA回路**
(次の細胞の活動上昇)

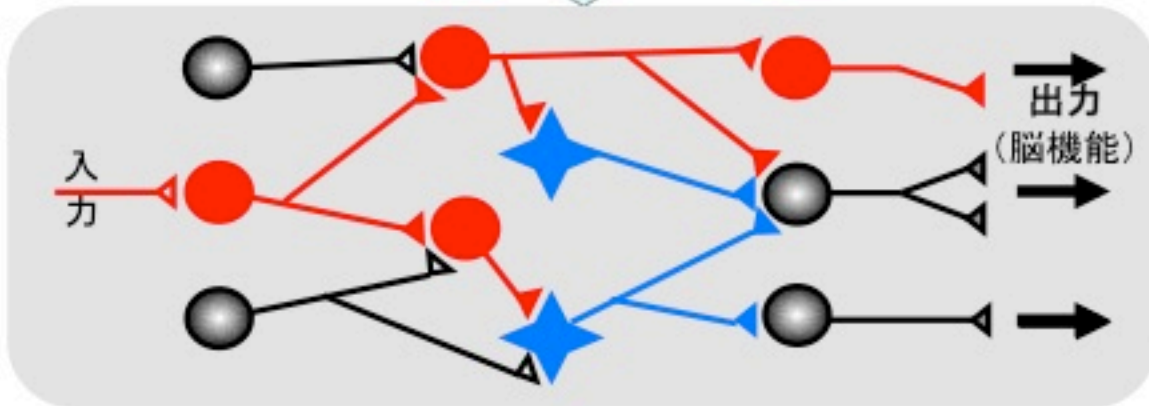
発達


回路の再編成

1. 余剰回路の除去
2. GABA作用の興奮性から抑制性へのスイッチ
3. その他

成熟脳

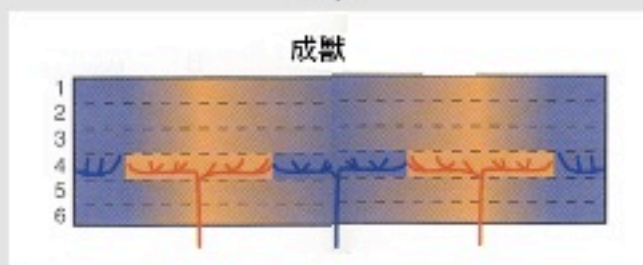
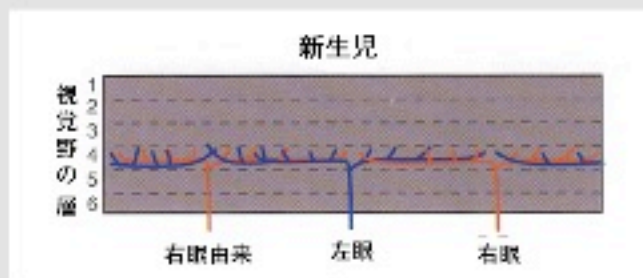
細かな機能
回路形成



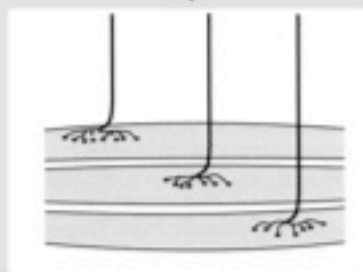
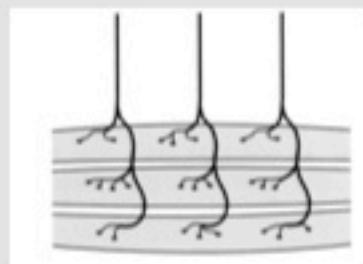
 **抑制性GABA回路**
(次の細胞の活動抑制)

ネットワーク再編：余剰シナプスの除去

大脳皮質視覚野・眼優位性コラム



神経筋シナプス



小脳登上線維シナプス

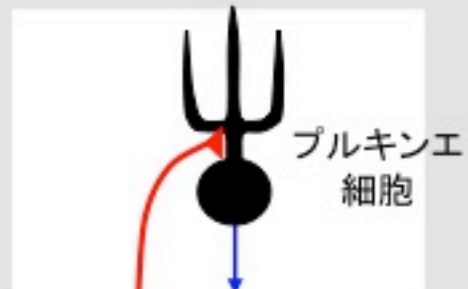
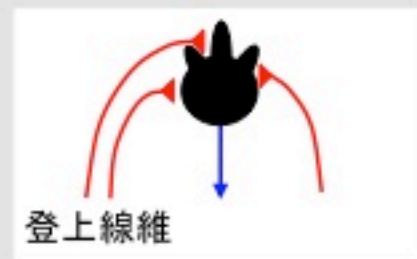
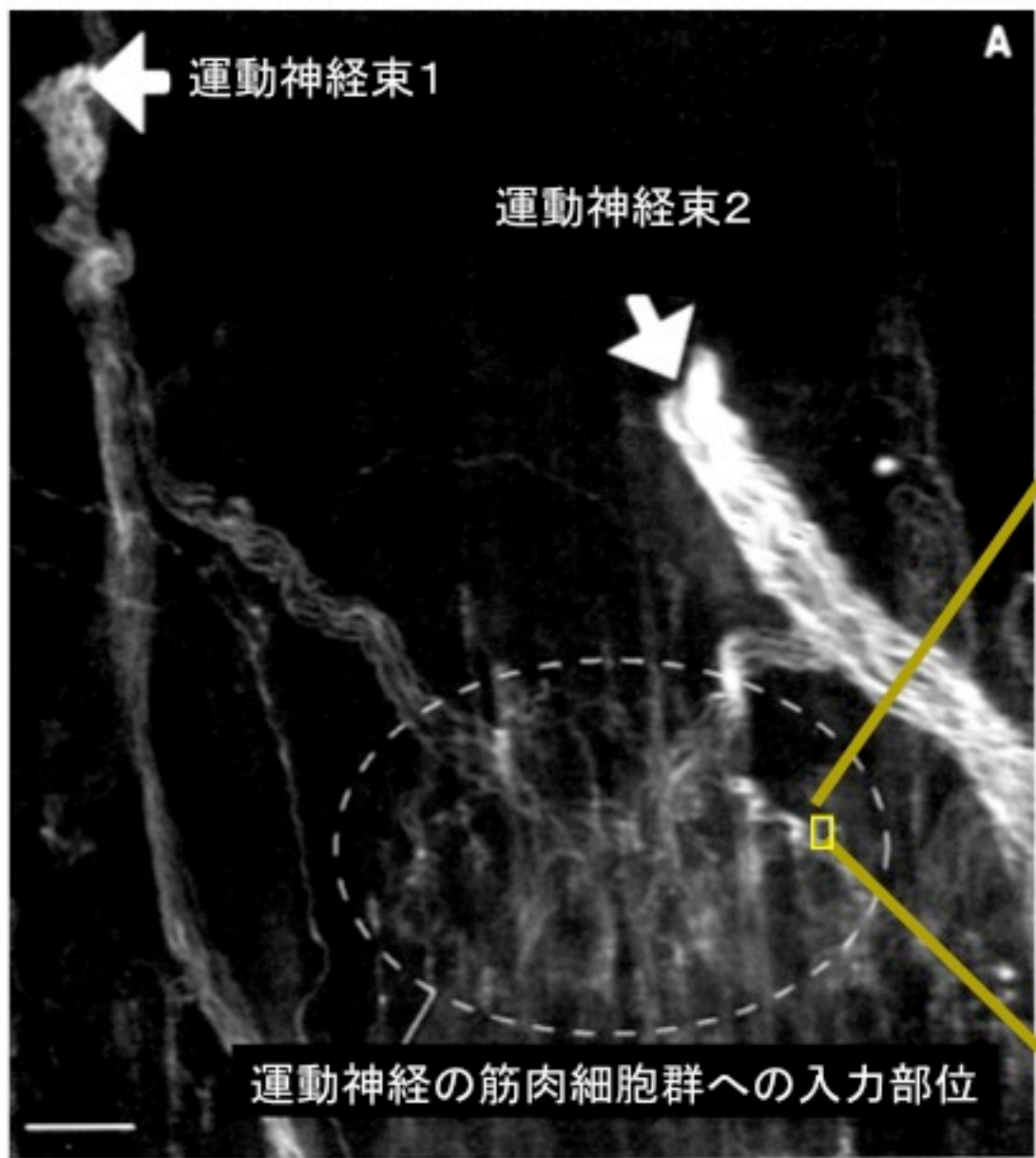


図5 生後3日目マウスの頸部筋肉への運動神経線維の入力様式



1つの筋細胞における神経入力(神経筋接合部)。2本の入力が観察できる
このうちの 하나가生後2週間で除去される

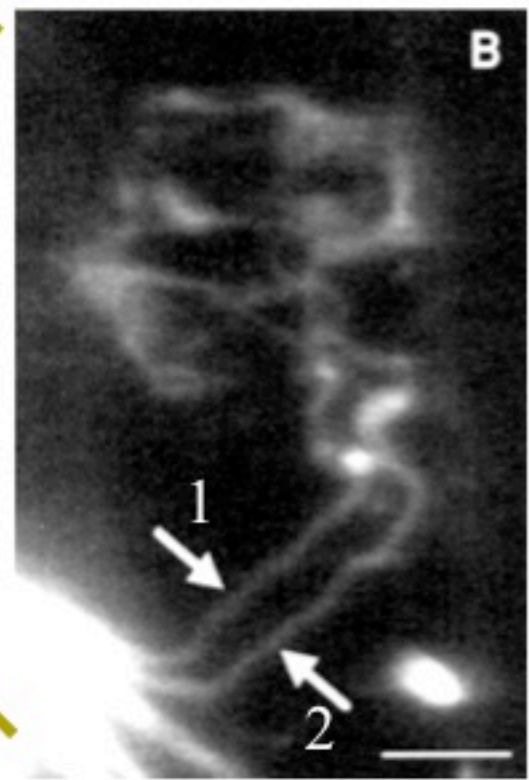


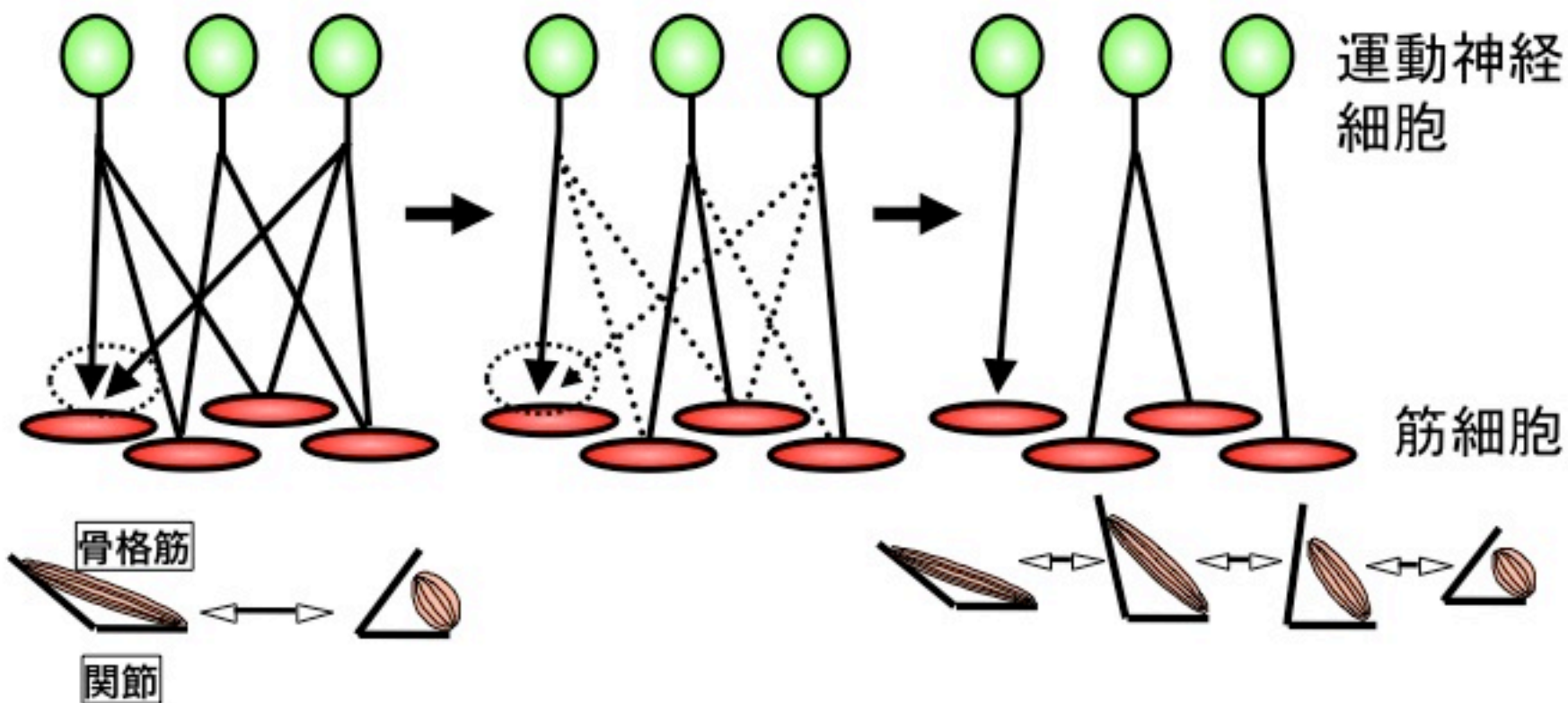
図6

モデル神経回路における余剰回路の除去 (神経筋シナプス)

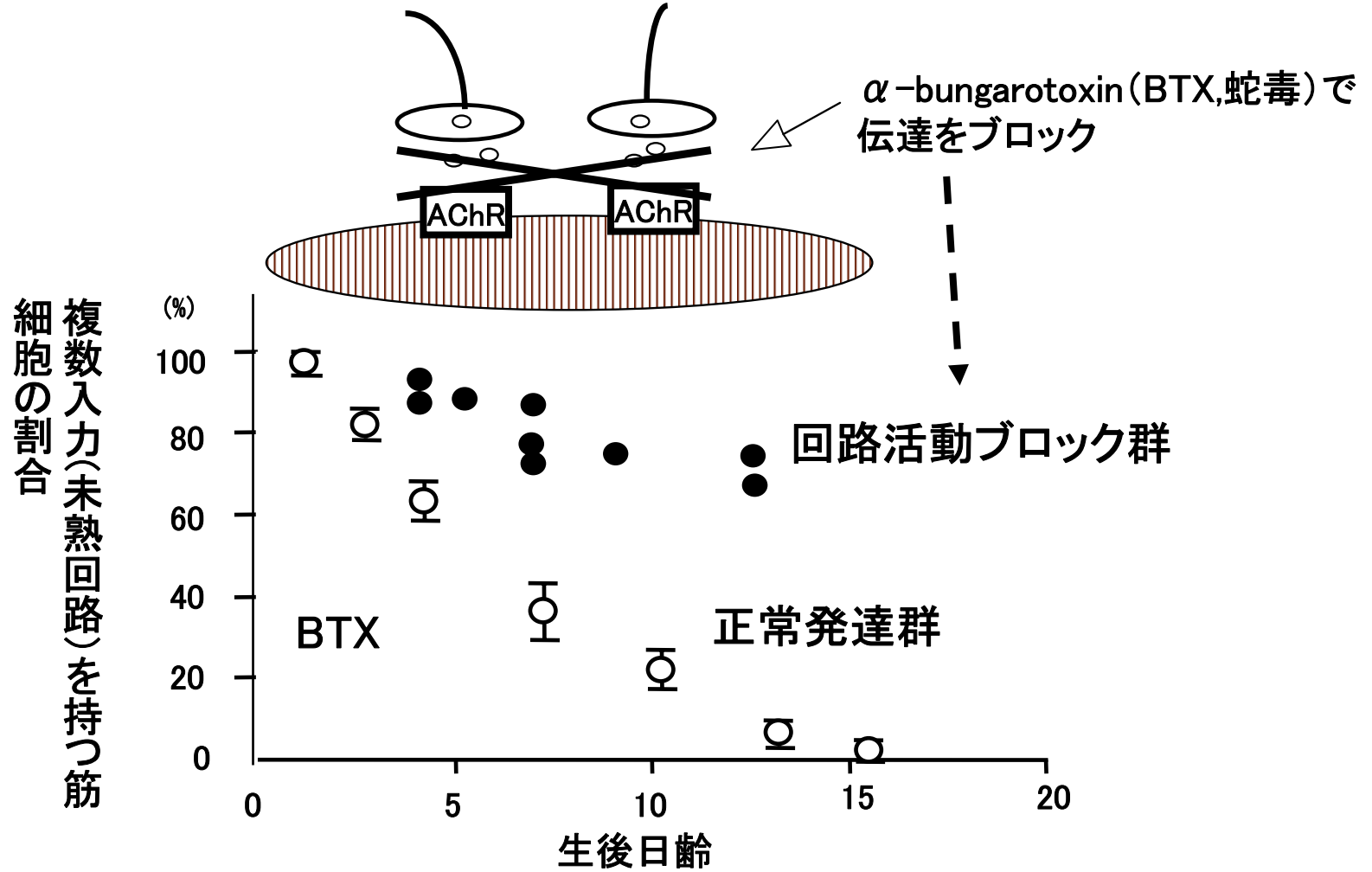
未熟期

(神経筋シナプス)

成熟期

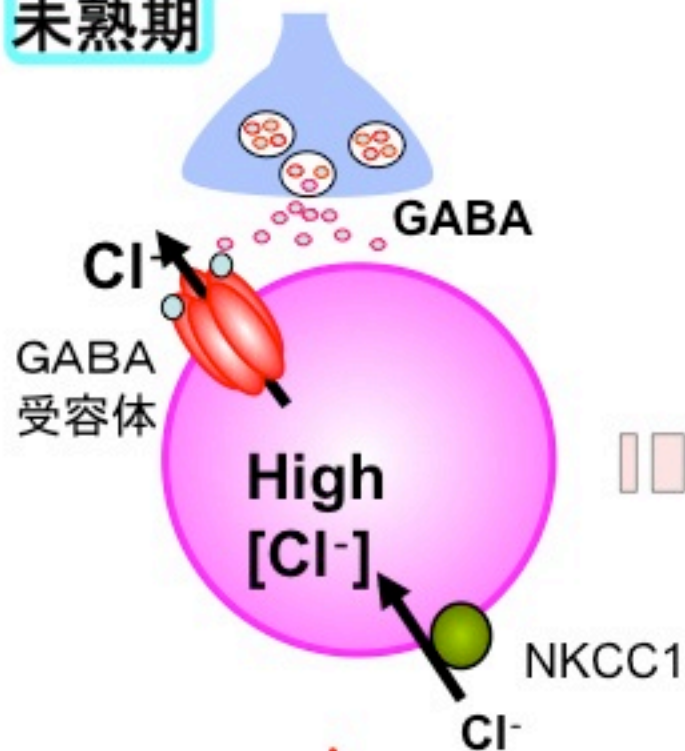


マウス頸部骨格筋への入力の変化と活動依存性



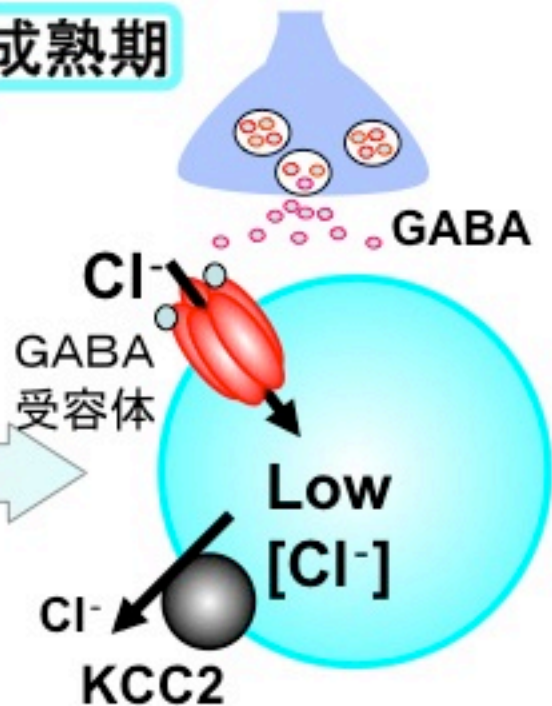
GABA応答の脱分極から過分極への発達スイッチ

未熟期

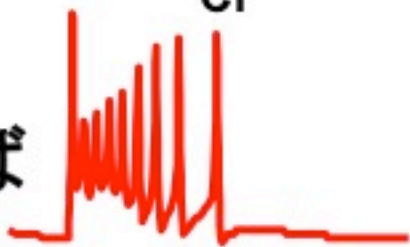


発達

成熟期



脱分極
(しばしば
興奮性)

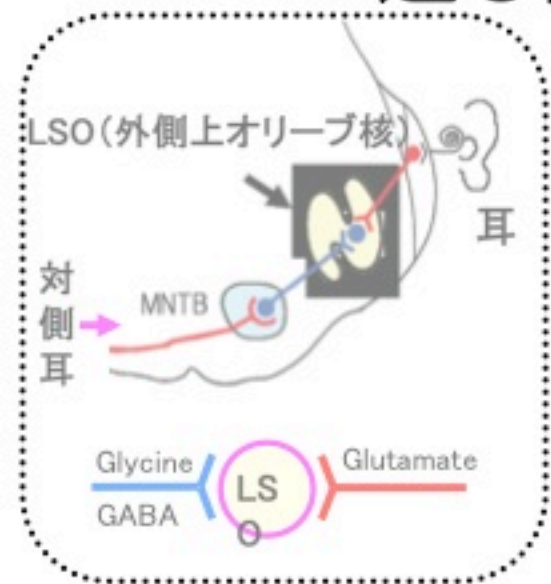


過分極



図9

送る情報(伝達物質) 自体がスイッチする



未熟期

GABA グリシン



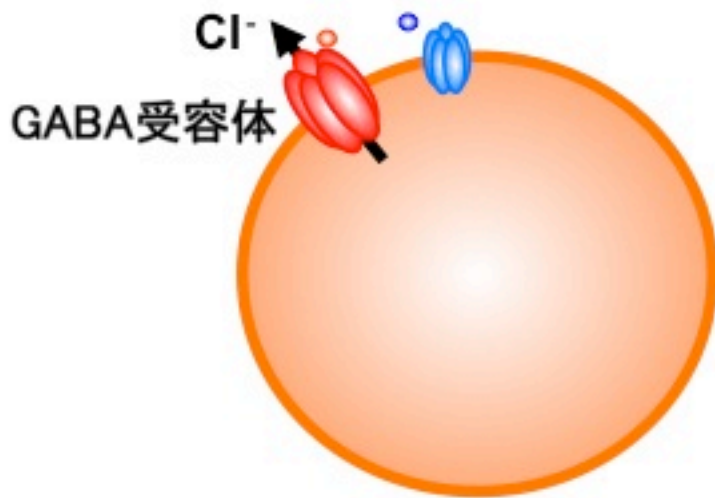
発達期

GABA グリシン



成熟期

グリシン



発達

