



|              |                                                                           |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Title        | 神経系の発達と可塑性(1) : 網膜一視蓋結合の特異性と可塑性                                           |
| Author(s)    | 曾我部, 正博                                                                   |
| Citation     | 大阪大学人間科学部紀要. 1980, 6, p. 143-190                                          |
| Version Type | VoR                                                                       |
| URL          | <a href="https://doi.org/10.18910/5365">https://doi.org/10.18910/5365</a> |
| rights       |                                                                           |
| Note         |                                                                           |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

# 神経系の発達と可塑性 (I)

—網膜－視蓋結合の特異性と可塑性—

曾 我 部      正   博

## 目      次

- |                     |                                                      |
|---------------------|------------------------------------------------------|
| 1. 緒      言         | 4. 発達と可塑性の数理モデル                                      |
| 1—1 脳研究の困難さ         | 4—1 システムマッチング仮説のモデル化                                 |
| 1—2 自己組織系としての神経系    | 4—2 神経特異性仮説のモデル化                                     |
| 2. 研究の歴史            | 4—3 今後の方向                                            |
| 2—1 網膜－視蓋結合         | 5. 視蓋間結合の可塑性                                         |
| 2—2 神経特異性仮説         | 5—1 網膜－視蓋結合と視蓋間結合                                    |
| 2—3 特異性仮説の危機        | 5—2 視覚環境と視蓋間結合 (1)                                   |
| 3. 網膜－視蓋結合の発達と可塑性   | 5—3                      //                      (2) |
| 3—1 網膜の極性の決定        | 5—4 二つのシステム                                          |
| 3—2 視蓋の極性の決定        | 6. 結      語                                          |
| 3—3 発達過程におけるシナプスの移動 | 特異性, 臨界期, 可塑性                                        |
| 3—4 大きさの不釣合に対する調節   |                                                      |

## 神経系の発達と可塑性 (I)

### —網膜 - 視蓋結合の特異性と可塑性—

#### 1. 緒 言

##### 1-1 脳研究の困難さ

心の本性を探る上で脳の自然科学的研究は必要不可欠である。脳は極めて複雑な構造と機能は有していても、紛れもなく肝臓や腎臓と同じ一つの分子機械であり、それを自然科学的に研究していくことは可能である。脳の自然科学的理解によって、心の本性がすべて解明できるとは限らないが、従来心理学の言葉でしか表わせなかった認識や情緒に関する諸現象が、今や刻々と神経生物学の言葉で書き直される現状にある。もし、心が脳の働きの一側面にすぎないという立場をとるならば、脳研究者は、今より楽観的な気持で歩を進めることができるかもしれない。しかしながら私も含めて多くの神経生物学者は、いつもある種の懐疑と躊躇をもって研究しているのが実状である。それは脳の研究が、心という把えどころのない相手との格闘である、というためだけではなく、むしろ分子機械としての脳の複雑さが厳然と前に立ちはだかっているからであり、そのことはまず脳の神経回路網の構造の複雑さに端的に表われている。残念ながら我々はまだ、この複雑な脳の構造を解きほぐす鍵となる根本原理を掌中にしていない。

これに対して過去数十年の間に華々しい発展を遂げてきた分子生物学、とりわけ分子遺伝学者の足取りは、神経生物学者に比べると自信に満ちている。彼らとて大腸菌一匹の分子機械としての構造や機能の全貌を明らかにしたわけではなく、ましてや人間の全遺伝構造の解明などは、脳の研究に優るとも劣らない困難なものであることを承知している。彼らの自信は、遺伝現象の本質的実体である DNA を確実にものとして把え、その構造と機能の連関を、セントラルドグマやフィードバックの原理として掌中に収めているところにあると言ってよい。物理化学と生物学が地続きになっている現在、現象の本質を任う分子をつかまえていれば楽観的になるのは当然かもしれない。事実、遺伝子工学は将来人間の遺伝構造を人為的に操作できることをも原理的に保証している。

脳の研究においても、最近の神経化学と薬理学の進歩によって、精神現象を含む多くの脳機能が人為的に制御できるようになってきた。しかしそれは、ブラックボックスに色々な入力を入れてその応答をみるといった試行錯誤的経験科学の域を出ず、遺伝子工学のような原

理的操作とは異質な科学の段階にあることを否めない。このような分子生物学と神経生物学の現状を考えると、脳研究を進める上での強力な指導原理が熱望される。そのときに常に障壁となるのは、前述したように脳の細胞構築の途方もない複雑さである。脳の組織標本にみられる神経細胞の形の複雑さと、細胞間に網の様に張り巡らされた結合関係の複雑さ、そしてそれが本来の一パーセントにも満たない数の細胞が染め出された結果であることを聞いて、溜息をついた経験は筆者一人ではないだろう。

その複雑さのなかにはランダムな構造が含まれることは間違いない。しかし最近の知見によれば、そこには同時に、驚く程規則的な神経結合が随所に存在することが明らかになってきた。もし、この神経結合の規則性に関する法則が見出され、最終的にはその法則を任うものを分子として把えることができれば、脳の構造の複雑さの壁は乗越えられるかもしれない。また規則性の法則がわかることによって、逆に不規則な配線の意味や機能が解けるという期待がもてる。この法則を具体的に探し求めるためには、(i)できるだけ簡単で規則的、かつ実験操作の加え易い神経結合部位を対象にすること、(ii)完成した神経結合のみならず、それが作られる過程、すなわち神経結合の発達の過程を調べることが基本的戦略として考えられる。両生類や魚類などの下等脊椎動物の網膜一視蓋結合は、この意味で古くから格好の材料とされてきた。本稿では主に、網膜一視蓋結合の形成過程の研究から生まれた Sperry の“神経特異性仮説 (neuronal specificity hypothesis)”を中心に議論を展開したいと思う。

## 1-2 自己組織系としての神経系

神経結合の形成過程は、我々が設計図を片手に家を建築したり、物を組立てる過程とは本質的に異なっている。脳という壮大な建造物の構成部品である神経細胞は、外在的な設計図と外部の力によって組立てられるような受動部品ではなく、自ら成長し動きまわりながら結合すべき相手を探しだす能動部品であり、それ故神経系は典型的な自己組織系といえる。我々が知りたいのは、この系の自己組織化の原理である。そのためにここで自己組織系と、その構造や機能を統御する情報の関係を考察しておこう。

人間を含めて地上のあらゆる生き物は、最初たった一個の細胞からその生を開始する。その細胞が分裂・増殖し、分化する過程で神経系もつくられるのだが、そこに正体不明の何かが入る余地はない。すべての源は最初の、たった一個の細胞に含まれる DNA に刻み込まれた遺伝情報にある。無論、発生の過程で外部環境の情報が取入れられるのだが、それも正体不明の何かではなく、客観的に把え得るものである。かくして生物の構造や機能は神経系に限らず、すべての情報源を内部の遺伝情報と外部の環境情報に依っていることは明らかである。ただし、この二つの情報源は同等な関係で並存するのではなく、あくまで遺伝情報が主体であり、環境情報は遺伝情報によって取捨選択されて内部に取込まれ、遺伝情報の発

現様式を調節するのである。こうして我々の生は、所在のはっきりした遺伝情報と環境情報という二つの情報の不断の相互作用の中で営まれており、神経系もその例外ではない。とすれば神経系の研究を進める上で、その構造と機能が二つの情報のどのような相互作用の中から生まれるのか、という視点が設定できるであろう。

さて、遺伝情報は、環境情報との関連で少なくとも二つの部分に分けて考える必要がある。一つは環境情報とはまったく無関係に機能する部分であり、今一つは環境情報の助けを借りてはじめてその機能を全うする部分である。正確な言い換えではないが、前者は生得的機能、後者は学習的機能に相当する。誤解のないように再度強調しておく、生物機能の中で環境情報のみで何かができるというものは原理的にあり得ないが、遺伝情報のみで機能する部分はあるということだ。生物が神経系において、この二つのシステムを巧みに使い分けている例は5章で示されるであろう。

神経系という自己組織系での二種類の遺伝情報の役割を調べるには、まず環境情報の影響を受けない、あるいは利用できない幼若な神経系の発達過程を調べるという方法が考えられる。また最近の知見によると、幼若な個体の神経系には、特定の発達段階で著しく環境の影響を受ける臨界期 (critical period) の存在することがわかっており、幼若個体の神経系の発達過程の研究は、それを上手に使い分けることによって二種類の遺伝情報の働きを知る手掛りを与えてくれる。本稿で主に対象にする網膜—視蓋系のうちで、網膜—視蓋結合は視覚環境の影響を受けず (可塑性がないという意味ではない)、5章で述べる視蓋間結合は著しく環境情報の影響を受けるので、それぞれが遺伝情報の二つの部分の働きを知る良いモデル系となる。

以下網膜—視蓋結合の自己組織過程に関する研究を(1)研究の歴史、(2)発達と特異性、(3)自己組織化の数理モデル、(4)視蓋間結合と環境情報、の順に従って筆を進め、神経系の自己組織化の原理を探る一助としたい。

## 2. 研究の歴史

### 2-1 網膜—視蓋結合

脊椎動物の網膜は、中枢神経系から分化した三層の神経回路で構成され、二次元状に並んだ視細胞からの情報は、双極細胞を経て網膜の出力細胞である神経節細胞に送られる。一方鳥、爬虫類、両生類、魚類の視覚中枢は視蓋 (optic tectum) と呼ばれ、哺乳類の上丘 (superior colliculus) と相同な組織で、神経節細胞の長い軸索は視神経の束となって、この視蓋表層の介在ニューロンに送られる。網膜上に投影された二次元の視覚パターンはこの経路を通して視蓋の表面に投影されるが、左右両眼の視神経が視交叉で完全交差しているために、右

網膜の像は左視蓋へ、左網膜の像は右視蓋に投影される（図1）。この投射の特徴は、網膜の近傍が視蓋上でも保存されるところにあり、いわゆるトポグラフィック（位置保存的）な規則的写像関係になっている。これを模式的に示したのが図2であり、実際にこのような機能的神経結合が存在することは、視蓋上に電極を置き、網膜の各点に、黒点やスポット光を当てて反応を見ることにより確められる（図3）。問題は、こうした規則的な神経結合が発達過程において、どのようにして形成されるのかということである。

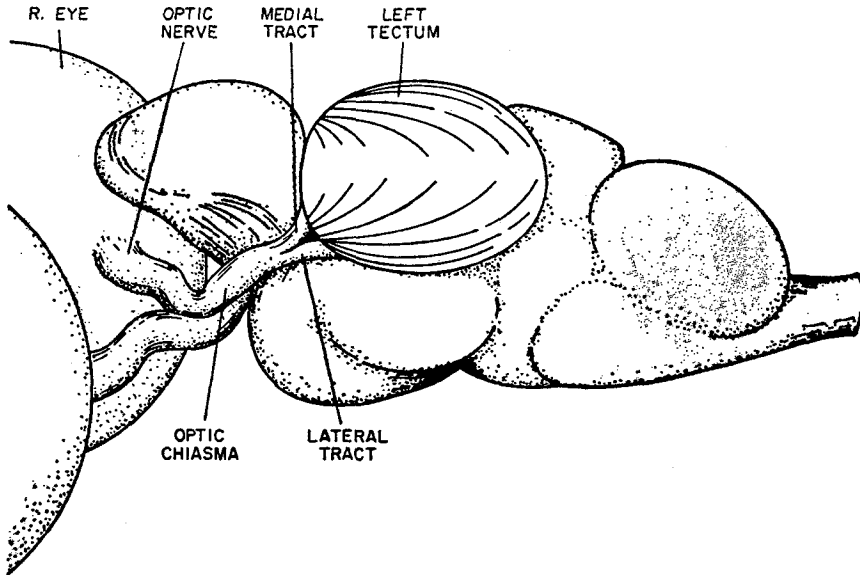


図1 金魚の網膜—視蓋系：右眼（R-EYE）の視神経（OPTIC NERVE）は視交叉（OPTIC CHIASMA）で全交叉して、内側視索（MEDIAL TRACT）と外側視索（LATERAL TRACT）に分かれ、左視蓋（LEFT TECTUM）に投射する。（Meyer & Sperry, 1974 より）

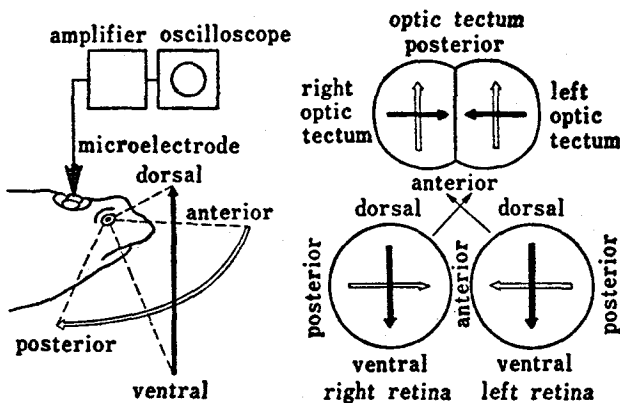


図2 視野—網膜—視蓋の写像関係：視野の座標軸は網膜上で180°回転し、更に90°回転すると同時に裏返しになって視蓋表面に投射する。

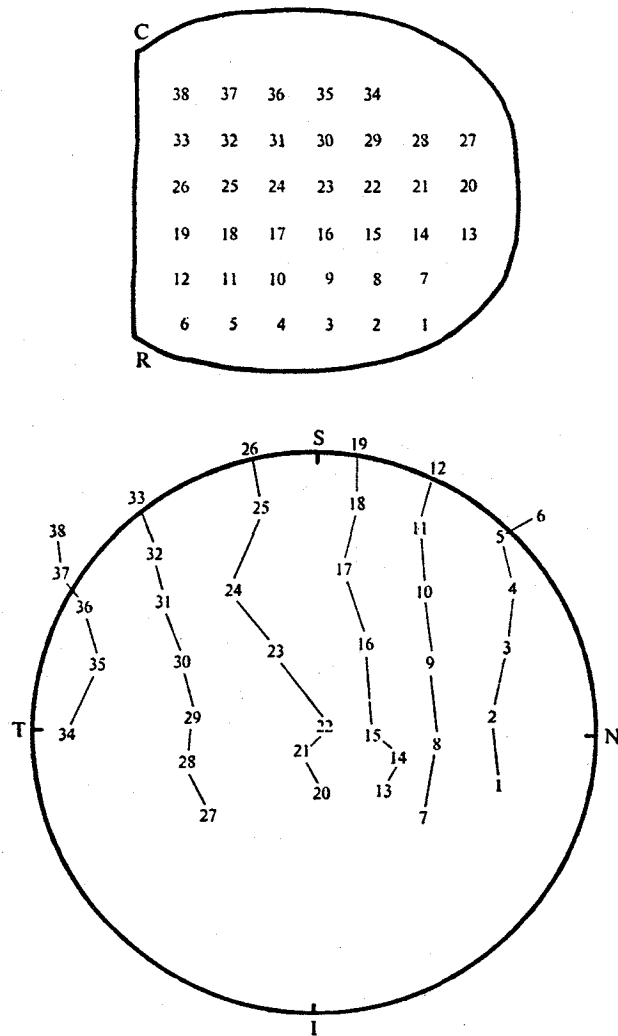


図3 マッピングの実例：アフリカツメガエルの右視野と左視蓋の対応関係を示すもので、視野の座標軸が135°の軸に関して180°回転して投射している。視蓋の番号は電極の位置、視野の番号は視蓋の対応する番号の位置に最もよく反応を生じさせる位置を示す。R (rostral), C (caudal), S (superior), I (inferior), N (nasal), T (temporal) (Straznicky, Gaze & Keating, 1974. より)

## 2-2 神経特異性仮説

網膜—視蓋結合は規則的な構造をもつとともに、一度、視神経が切断されても再生し、再び機能を回復するという特徴をもっている (Mattey, 1925, 1927; Stone, 1927, 1930)。Sperryはこの性質を巧みに利用した一連の実験を、両生類や魚を用いて行い (Sperry, 1942, 1943, 1944, 1945, 1948), 鋭い洞察力をもって、後述する“神経特異性仮説 (neuronal specificity

hypothesis)”を提出した (Sperry, 1965)。ここではまず彼の代表的な実験例のいくつかを見ることにしよう。

カエルの視野中の適当な位置に餌を呈示すると、そのカエルは餌の方向に定位したのちとびつく。もし、このカエルの両眼を視神経切断後、 $180^\circ$  回転して移植しなおし、視神経が再生してから同様の実験を行うと行動はどのように変化するだろうか？ 結果は図4aに示すように、カエルは呈示された餌の位置とは全く逆の方向へとびつくようになった。

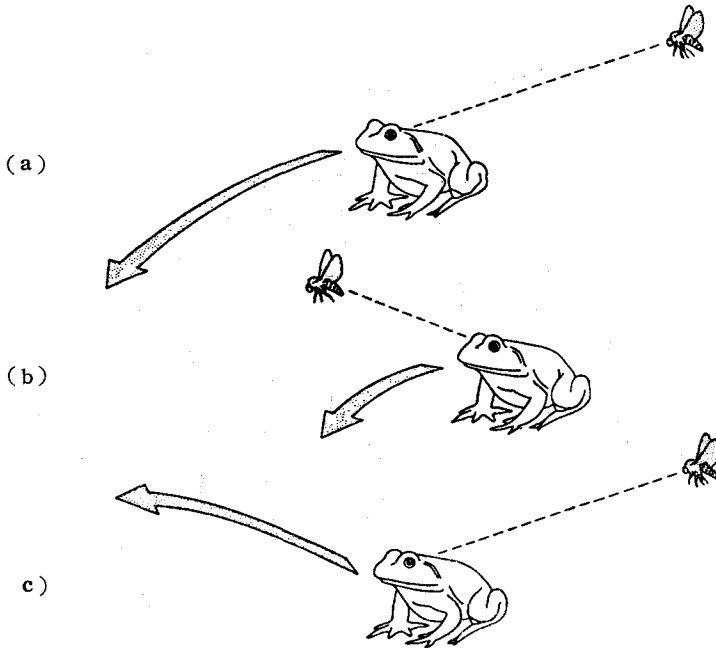


図4 眼球を回転されたカエルの行動：  
 (a) 上下・前後軸が反転されたとき、  
 (b) 上下軸が反転されたとき、  
 (c) 前後軸が反転されたときの餌取り行動。

(Sperry, 1951. より改変)

この事実は、「神経節細胞は網膜内の位置に応じて特異化されており、眼球の回転とは無関係にその特異性に基づいて、自分が回転前に結合していた視蓋細胞に再び正しく結合した」、と考えれば説明できる。視蓋は網膜からの情報によって位置を判断するのだから、この場合上下軸、前後軸<sup>1)</sup>に関して全く反転した外界像が見えるのは当然である。すなわち我々が上

注 1) 網膜の座標軸としては背-腹 (dorsal-ventral) 軸と前-後 (anterior-posterior) 軸が、視野の軸としては上-下 (superior-inferior) 軸と鼻-こめかみ (nasal-temporal) 軸がそれぞれ一般的であるがしばしば混用される。視蓋の上表面の座標軸としては吻-尾 (rostral-caudal) 軸と内-外 (medial-lateral) 軸が使われる。



下・左右反転メガネをかけた場合と同様な事情が生じたことになる。もし、左右の網膜の特異性が鏡像対称であれば、回転せずに左右の眼球を交換すれば前後軸のみが反転し (図 4 c),  $180^\circ$  回転して左右の眼球を交換移植すれば、上下軸のみが反転する (図 4 b)。事実、そのような手術を受けたカエルは予想通りの行動を示したのである。

ここでもう一つの実験を紹介しよう (図 5)。視交叉を切断して、本来反対側にいくべき視神経を同側の視蓋へ誘導すると (図 5 b), そのカエルは正しい餌の位置を認知することができず、正中線に対して鏡像対称な位置にとびつく (図 5 c)。従って、左右の網膜の位置特異性は、やはり正中線に対して鏡像対称であることがわかる。

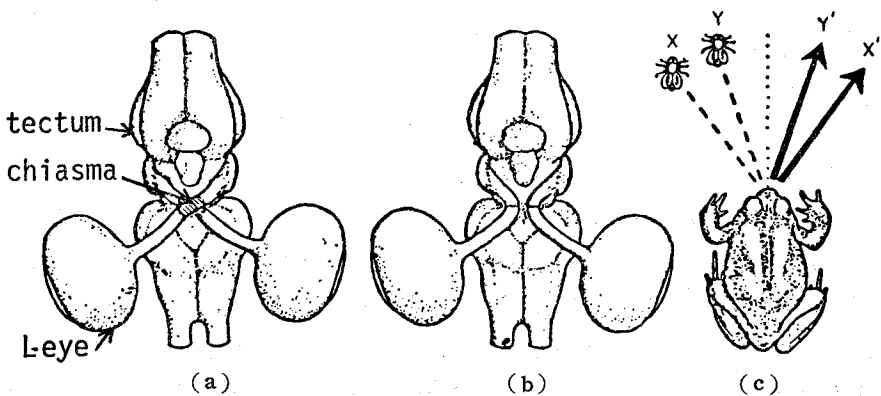


図 5 視神経を同側視蓋へ誘導する実験：

- (a) カエルの脳を腹側から見た図。
- (b) 視交叉を切断して視神経を同側視蓋へ誘導する手術を施したもの。
- (c) 手術を受けたカエルの行動を示す図で、左右眼の網膜の特異性が正中線に対して鏡像対称であることがわかる。(Sperry, 1951. より改変)

これらのカエルは、その認知—行動連関の不合理性にも関わらず、不都合な行動様式を一生かえることがないので、一度決った神経結合の特異性は極めて安定であることが想像できる。

Sperry は以上の観察結果に基づいて、次のような仮説を考えた (Sperry, 1951, 1963, 1965)。(1) 網膜の神経節細胞は発生のある時期に網膜上の位置に応じた細胞化学的分化により特異化される。その特異性は遺伝的に決められ、一度決まると極めて安定である。(2) 視蓋の細胞も同様に位置に応じて特異化されており、網膜—視蓋結合は、相補的な特異性をもつ神経節細胞と視蓋細胞の間でつくられる。これが“神経特異性仮説”の骨子であるが、彼は特異性の具体像として細胞表面の化学的組成の違いを考えており、神経結合は、この違いに基づいて鍵と鍵穴のように特異的な強い親和力をもつ一組の細胞の間に形成されると想像していたので、この仮説は別名“化学親和説 (chemoaffinity theory)”, とも呼ばれている。Sperry は再生実験をもとにしたこの仮説によって、発生途上における網膜—視蓋結合の形成過程も (Sper

ry, 1951, 1963), 更には, 中枢で見られる空間的に規則的な神経結合の形成も (Sperry 1963, 1965, 1971) 同様に説明できるとした。この単純にして明解な仮説は, 提出後 30 年以上を経た現在でも, 神経系の自己組織化の原理として最も有力な地位を占めている。

後に, Attardi と Sperry はこの仮説に解剖学的基盤を与える意図で以下の実験を行った。金魚の網膜を部分的に除去し, 残りの網膜がその位置に応じて視蓋の特定部位へ規則的に投射するのかどうかを調べたのだが, その結果は図 6 に示すように, 彼らの予想を充分満足させるものであり (Attardi & Sperry, 1963), 神経特異性仮説の基盤は増々強固なものとなった。同様の事実は, 視蓋の一部を除去したときに, 対応する網膜の部分が盲領域になるという電気生理学的実験によっても得られた (図 7, Jacobson & Gaze, 1965)。しかし皮肉なことに, この種の切除実験が, Sperry の仮説を揺るがす発端ともなったのである。

### 2-3 特異性仮説の危機

特異性仮説によれば, 神経細胞の特異性は一度決まると安定で変わらないので, この法則のみに従ってつくられた神経回路は, 石のように固く融通性のないものになってしまう。果してこうした回路で, 神経系の最も重要な機能の一つである学習のような柔軟い働きが説明できるだろうか? そもそも特異性はそんなに強固で変えられないものなのか?

最初の反証はアフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) のオタマジャクシを用いた複合眼<sup>2)</sup>の拡大投射によって示されたが (Gaze, Jacobson & Székely, 1963, 1965), ここではその後行われた金魚の縮少投射の例を図 8 に示しておこう (Gaze & Sharma, 1970)。金魚の右視蓋の尾側半分を除去すると, 図から明らかなように網膜からの再生投射は, 残された視蓋吻側部に圧縮される。特異性仮説に従えば図 6 を見てもわかるように, こめかみ側の網膜 (鼻側視野) のみが残された視蓋に投射して, 鼻側網膜は投射できないはずだが, 結果はそうっていない。特異性は存在するかもしれないが, 安定した強固なものではないということになった。

また, Yoon が金魚のこめかみ側網膜を電気焼灼法で除去 (図 6 c と対応) したときには, 残りの鼻側網膜は視蓋全体に拡大 (expansion) して再生投射し, 先に述べた Attardi ら (1963) と全く異なる結果を得た (Yoon, 1972 b)。この実験に限って謎解きをすれば, それは多分, 観察時における術後経過時間の相違に基づくものと思われる (Gaze, 1974; Jacobson, 1974.)。Attardi らの観察は術後 20 日を中心に行われたが, Gaze (1970) らの結果 (図 7) は術後 100 日以上経って得られたものであり, Yoon (1972 a, b) も一様な縮少 (拡大) 投射が形成

注 2) 網膜の特異化が完了したオタマジャクシの両眼からそれぞれ鼻側半分を切り出して一組の眼球 (複合眼) をつくり, 他の宿主に背腹に関して正しい位置に再移植して, 変態後投射を調べると, 複合眼の前半分と後半分のそれぞれが正しい方向で視蓋全体に広がった二重の投射がみられた (特異性仮説では予想されない結果)。

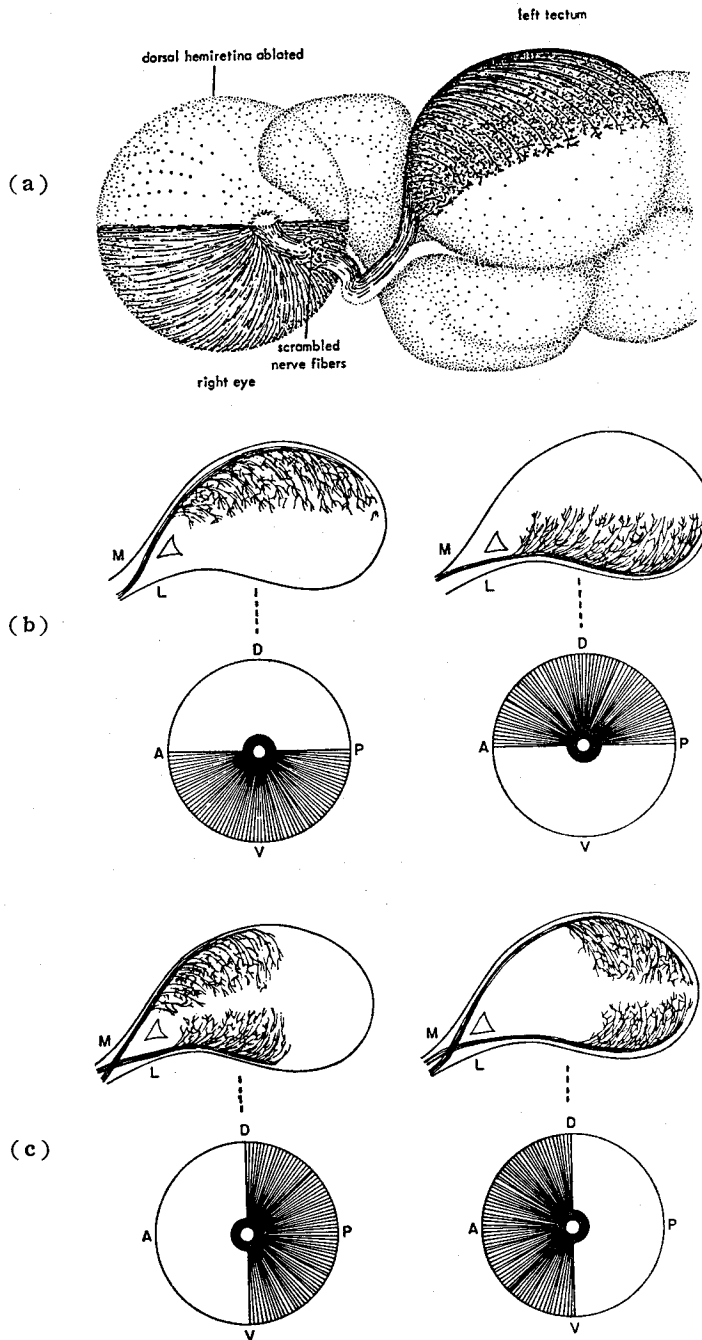


図6 金魚の網膜—視蓋投射 I

: 視神経破壊後、網膜の各部位を除去し、残存部の再生投射を解剖学的に調べた結果、(a)網膜背側部を除去すると視神経は視蓋背側部のみに投射する。(b)背側、腹側、(c)鼻側、こめかみ側をそれぞれ除去した例で、網膜と視蓋の位置依存的な特異的結合がよくわかる。(Sperry, 1965; Attardi & Sperry, 1963. より)

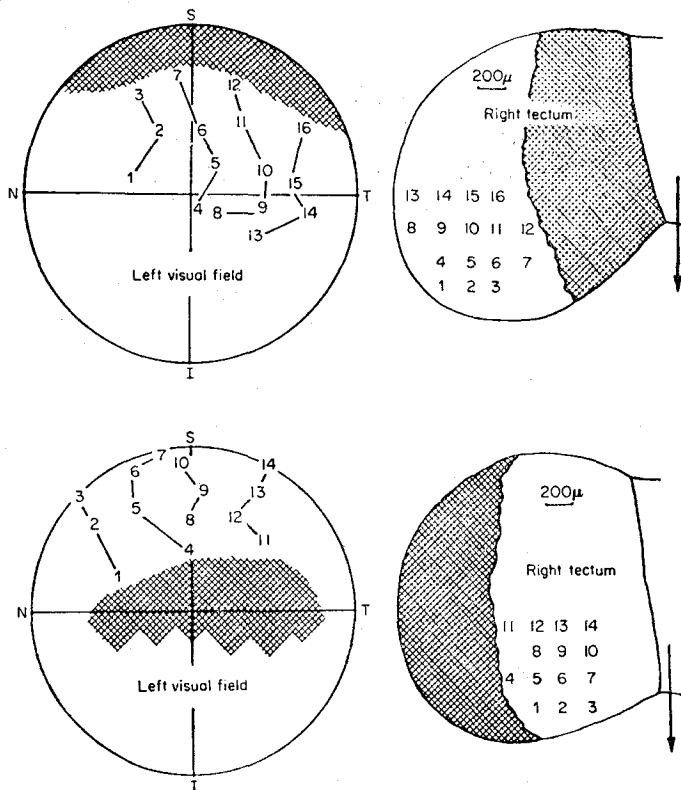


図7 金魚の網膜-視蓋投射Ⅱ

：視神経破碎後、視蓋の一部を除去し、残存部への再生投射を電気生理学的に調べると（術後118日と127日）、除去部に対応する視野が盲領域（ハッチング部）になっているのがわかる。矢印は吻内側を示す。（Jacobson & Gaze, 1965. より）

されるには相当の時間が必要である旨を述べている。Yoon らは更に、こめかみ側網膜と視蓋尾側部を除去し、本来まったく投射関係のなかった鼻側網膜と視蓋吻側部を残した場合でも、その両者の間に完全な投射が生じることを発見した（Yoon, 1972c; Horder, 1971）。このようにして、神経細胞の特異性はどうしても変わり得る、ということになってきた。

Yoon はこれらの現象を“再特異化 (respecification)”という概念で説明している。すなわち、「神経細胞の特異性は存在するが、それは状況によっては変更可能である」として特異性仮説との調和を画っている。実際、網膜や視蓋の除去はそれらにとって極めて劇的な傷害であり、そのために切断界面や残存部に大きな変化が生じる可能性は充分考えられ、場合によっては、網膜や視蓋が特異化される以前の状態に引きもどされても不思議ではない。最近 Sperry らも特異性の変更可能性を認め、むしろ積極的に再特異化という言葉を使っている（Meyer & Sperry, 1973, 1974, 1976）。

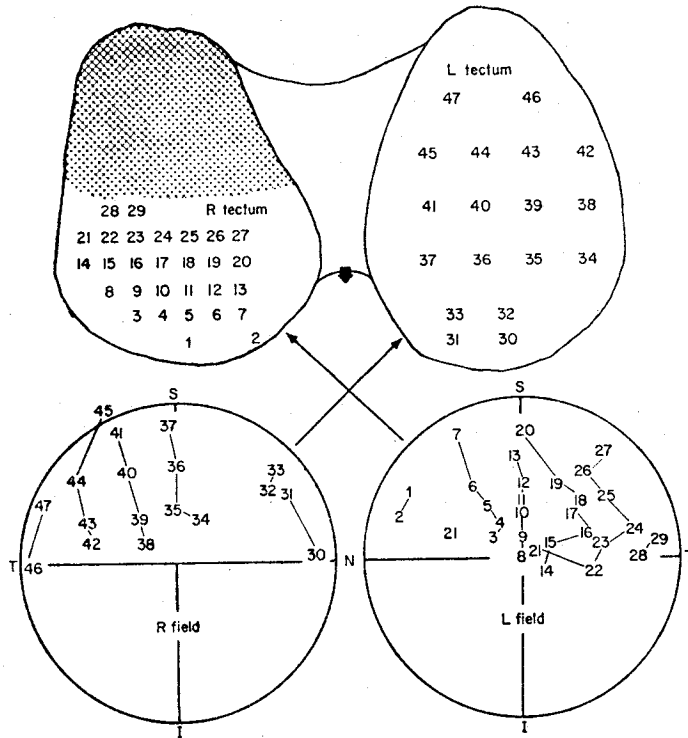


図8 金魚の縮少投射の例

: 右視蓋尾側部を除去したあとで見られる縮少投射 (術後 173 日) の例で, 左視野が右視蓋吻側部に圧縮されているのがわかる。左視蓋は正常投射。

(Gaze & Sharma, 1970. より)

しかしながらここに Sperry の仮説に根本的疑問を抱いた人物がいた。それは既に引用した英国における網膜—視蓋系研究の第一人者の Gaze である。彼の疑問の実験的根拠は、本節で述べてきた網膜—視蓋結合の切除に対する調節現象と、後述する (3—3節) 発達過程におけるシナプスの移動現象であるが、根本的根拠はむしろ理論的なものである。「網膜—視蓋結合の諸現象を説明するときに、なにも Sperry の言うように個々の細胞が遺伝情報によって特異化されている必要はなく、神経細胞の膨大な数を考えるとむしろそうした考え方には無理がある。そこで網膜と視蓋という二つのシステムが方向性をもって互いに過不足なく結合し合う」という仮説が考えられる。このような Gaze の考えは“システムマッチング (system matching) 仮説”あるいは、座標軸に添った投射の伸縮機能が含まれていることから“スライディングスケール (sliding scale) 仮説”とも呼ばれている (Gaze, 1970; Straznicky, Gaze & Keating 1971a; Gaze & Keating, 1972)。この仮説は、そのアルゴリズムにやや不鮮明さを残し、Sperry の明解な仮説に比べて具体的な分子機構も想像しにくいとい

う弱点がある。しかし今のところ神経特異性仮説に対立する最も有力な考え方であり、神経系の自己組織化の原理はこの二人の仮説をめぐって揺れ動いている。

現状では、彼らの論争は実験結果の解釈をめぐるものであり、その結着は今後の実験でつける外はないが、二つの仮説のアルゴリズムを用いて、計算器シミュレーションを行うことにより、その仮説の実験結果に対する妥当性を検討することは可能である。Gaze らは既にそうした試みを報告しており (Hope, Hammond & Gaze, 1976), 著者らも最近神経特異性仮説の立場から一つの試みを行ったが (Nakata, Sokabe & Suzuki, 1978, 1979), それらについては4章で述べる。

さて次章では、網膜一視蓋結合の発達過程に添って、特異性の決定、結合の形成過程、結合における調節現象、に関する実験例をやや詳しく紹介し、特異性仮説との関連を議論したい。

### 3. 網膜一視蓋結合の発達と可塑性

#### 3-1 網膜の極性の決定

Sperry も仮説の中で述べているように、網膜視蓋結合の特異性は、発生過程のある時期に決定されることは確かであろう。本節ではまず網膜の特異性(極性)が、いつ、どのように決定されるのかをみることにする。

この問題に関しては、Jacobson らによって一連の見事な実験が行われた (Jacobson, 1968 a, 1969; Hunt & Jacobson, 1972 a, 1972 b, 1973, 1974 a, 1974 b, 1974 c)。Jacobson (1968 a, 1969) はまず決定の時期を調べるために、アフリカツメガエルを用いて色々な発生段階の胚の眼球を  $180^\circ$  回転して再移植し、その胚が変態してから網膜一視蓋結合を電気生理学的に調べた。その結果は図9に示されているが、St. 28<sup>3)</sup> 以前に眼球を回転されたカエルの投射がまったく正常だった (図9 a) のに対し、St. 30に回転された個体の投射は、背腹軸については正常だったが、前後軸はまったく反転した投射になっていた (図9 b)。また St. 31以降に眼球が回転された場合には、背腹と前後の両軸とも反転していた。最後の結果は Sperry が成体の眼球回転実験で得たのと同じ結果である (Sperry, 1951; 図4 a 参照)。

以上の事実から、アフリカツメガエルの網膜の極性<sup>4)</sup>は St. 28 ではまだ決定されておらず、St. 30 前後で、まず前後軸の極性が決まり、ついで St. 31 で背腹軸の決定が行われたと解釈できる。St. 28 (受精後約32時間) から St. 32 (受精後約40時間) までのこの特殊な期間は

注 3) アフリカツメガエル (*Xenopus*) の発生段階は、受精時から変態完了時 (受精後約60日) までが66の Stage (St.) に区分されている (Nieuwkoop & Faber, 1967)。網膜の臨界期に相当する St. 28/32 (受精後32/40時間) では、まだ視神経は形成されていない。

注 4) 眼球全体を回転する実験では網膜軸の方向性 (極性) の特異化を調べることはできても、厳密な位置特異性の決定がわかるわけではない点に注意。

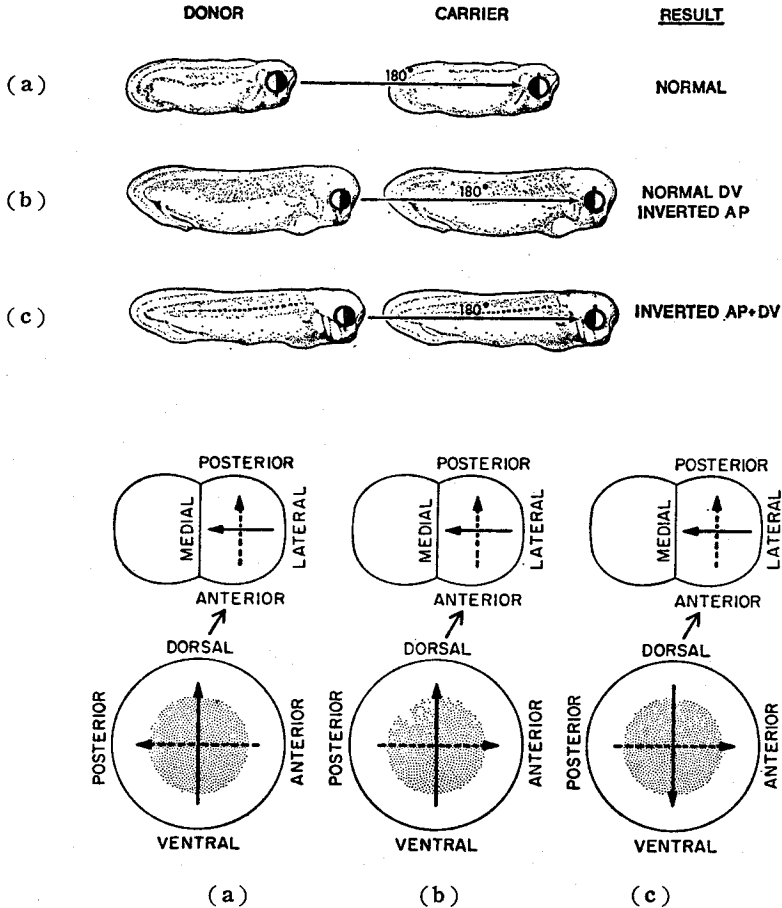


図9 網膜の極性の臨界期を示した実験

：アフリカツメガエルの眼球を(a)St. 28, (b)St. 30, (c) St. 31 の各ステージで180°回転する操作と、変態後の投射関係を表わした図。(a)は正常, (b)は前後軸, (c)は前後、背腹軸がそれぞれ正常と比べて反転している。

(Jacobson, 1968a, Jacobson & Hunt, 1973. より)

“臨界期 (critical period ; 発生学で使われる決定期とほぼ同義)” と呼ばれている。一度、臨界期で決められた極性は、Sperryの実験でもわかるように容易に変更はできない (不可逆的決定)。逆に臨界期以前の網膜は、状況の変化 (回転) に応じて極性を調節する可塑性性質 (plasticity) を有しているわけである。また、これらの結果は、網膜視蓋投射の特異性が直交する二軸の極性の決定に基づくことも示唆している。

さて次に、極性の情報はどこに由来するのか、そして臨界期に網膜で何が起っているのか、という問題を考察しよう。

最初の問題については回転実験の結果を考えると、眼球の解剖学的非対称性に基づいて極

性が決まるという可能性は除くことができる。別な可能性として、例えば胚以外の重力や光のような外的要因を極性の情報として利用するということも考えられるが、胚は臨界期に必ずしも特定の空間位置を保持しているわけではないので、その可能性も少ない。とすれば、その情報は眼球に直接接触している眼窩に由来すると考えるのが自然である。ところが、極性の情報は眼窩以外の部分からも得られることがわかった。

彼らは臨界期以前の胚（供与者；donor）から眼球を摘出し、それを一旦、別の胚（中間宿主）の腹側部に移植して臨界期を過ぎせたのち、再び眼球を取り出して第三の胚に移殖し、その胚の変態後、網膜一視蓋投射を調べるという実験を行った（Hunt & Jacobson, 1972, 図10.）。もし、腹側部にも極性の情報源があれば、そこで、どのような回転位置で臨界期を過ぎたかによって、移植眼の極性は変化することが予想される。その結果、例えば供与者から眼球を  $180^\circ$  回転して中間宿主に移殖し、そのまま回転せずに最終宿主に移殖した場合は先の中間宿主を使わない回転実験の結果（図9c）とは異なり、まったく正常な投射が得られた（図10a）。しかし最終宿主へ  $180^\circ$  回転して移植すると、いつも回転した投射が得られた（図10 b. c）。つまり中間宿主と最終宿主における眼球の位置関係のみに依存して投射が決定されるわけで、網膜は臨界期を過ぎた腹側部から極性情報を受け、その極性に従って特異化されたことになる。こうして極性の情報源は、体軸とでもいうべき胚全体の方向性のなかに起源のあることがわかった。

中間宿主の手法を用いて更にいくつかの事実が発見された。例えば中間宿主として臨界期以前の胚を用いても、あるいは臨界期を過ぎた胚を用いても、そこでの眼球の回転位置に応じた極性の特異化が観察されたので、極性情報は、臨界期に突然生じるわけではなく、臨界期

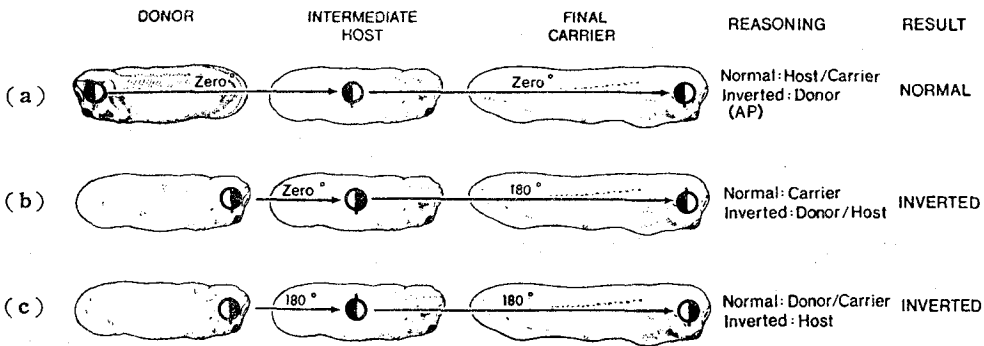


図10 極性の情報が腹側部にあることを示す実験

：左端は臨界期以前の眼球を供与する胚（DONOR）、中央は中間宿主（INTERMEDIATE HOST；ここで眼球は臨界期をすぎず）、右端は最終宿主（FINAL CARRIER；その後この胚に眼球が移植される）を示し、中間宿主と最終宿主の眼球の位置関係のみに依存して投射関係が決まる。

（Hunt & Jacobson, 1972. より）



を過ぎると失われるものでもなく、臨界期前後を通じて安定に胚中に存在するらしい (Hunt & Jacobson, 1974)。それでは網膜そのものの極性情報は何時ごろから存在するのだろうか？ それを調べるために臨界期以前の胚の眼球を組織培養液中に移殖して、そこで臨界期を経過させたのち最終宿主に再移殖すると、網膜の極性はいつも供与体での眼球位置に依存して特異化された。つまり網膜の極性は、臨界期以前（少くとも St. 22 以前）から保有されていて、臨界期に起こることは、外部の極性情報に対して不応になるということらしい (Hunt & Jacobson, 1973, 1974 b)。また臨界期は、中間宿主の Stage とか、そこでの滞留時間には関係なく、眼球自身の発達プログラムに基づく眼内条件の変化によってのみ決められているらしい (Hunt & Jacobson, 1974 a)。

では、臨界期に一体どのような眼内条件の変化が生じるのだろうか？ 電子顕微鏡を用いた網膜の微細構造の研究によると、臨界期以前には、神経節細胞間や色素上皮細胞間に gap junction と呼ばれる通孔構造が存在するが、特異化後にはその構造が、網膜の周辺部のみを残して、見られなくなる (Dixon & Cronly Dillon, 1972, 1974)。これに同期して網膜中心部の古い神経節細胞が有糸分裂を終了し DNA 合成が止まるという報告もある (Jacobson 1968 b)。gap junction は、胚や神経系の一部でしばしばみられる構造で、別名電気シナプスと呼ばれ、イオンを始め分子量1000程度の物質を通過させる通孔構造で (Loewvenstein, 1973)、その機能についてはいくつかの仮説はあるものの (Bennet 1977 ; Kawato, Sokabe & Suzuki, 1979)、よくわかっていない。しかし細胞内部のカルシウムイオン ( $\text{Ca}^{++}$ ) が増加するとそれによって内部から通孔が閉ざされるらしい (Loewvenstein 1973)。臨界期以前 (St 24/25) の眼球を、X537A という  $\text{Ca}^{++}$ イオノフォア<sup>5)</sup>を含んだ培養液中で培養すると特異化の時期 (臨界期) が早められることが発見された (Jacobson, 1976)。

以上の結果から想像される特異化のストーリーをまとめると次のようである。

「臨界期前の網膜は gap junction が開いていて眼窩からの極性情報が速やかに神経節細胞に取り込まれるが、臨界期になると細胞膜の  $\text{Ca}^{++}$ 透過性が高まり、細胞内  $\text{Ca}^{++}$ 濃度が上昇して gap junction を閉じる。その結果、網膜の座標軸はそれ以前に取り込まれた極性に特異化される。もし臨界期より前に眼球が回転されたときは、開いている gap junction を通して新たな極性情報が流れ込み、回転されたにも関わらず正しい網膜一視蓋投射が形成される」。この仮説は臨界期を過ぎた網膜を半分にしたとき、gap junction の再現と特異性の可逆性の回復が同期して生じるという知見 (Hunt & Jacobson, 1974 b Jacobson, 1976) によっても支持される。しかし、肝腎の極性情報の実体や、それが神経結合の形成にどのように利用されるのかは現在全く不明である。

注 5) X537Aはカルシウムイオン ( $\text{Ca}^{++}$ ) のような二価カチオンと 2:1 の中性複合体をつくり細胞膜中を移動するので、細胞膜の  $\text{Ca}^{++}$  透過性が増大して、細胞外の  $\text{Ca}^{++}$  が細胞内へ流入することになる。

### 3-2 視蓋の極性の決定

網膜-視蓋結合を研究する場合、網膜のみならず視蓋細胞の特異性を調べるのは当然であるが、視蓋は眼球のように容易に手術や培養ができないため、その様子はよくわかっていない。わずかに一編の報告が視蓋における極性の特異化について論じているが (Chung & Cooke, 1975), その結果は見事なので簡単に紹介しておこう。

彼らはアフリカツメガエルの胚 (St. 21/37) の視蓋を方形に切り出して、 $180^\circ$  回転して (図11) 再移植し、のちに (St. 62/66) 投射関係を調べた。その結果 St. 37 で視蓋吻側部が回転された標本においても正常な投射が得られたので (図12 a), 視蓋の極性は網膜の臨界期 (St. 32) より13時間経過したのち (St. 37) でも、まだ特異化されていないらしい。St. 45には最初の規則的網膜-視蓋結合が生じるので、この間 (St. 37/45) に臨界期を迎えるのだろうが、詳しいことは不明である。

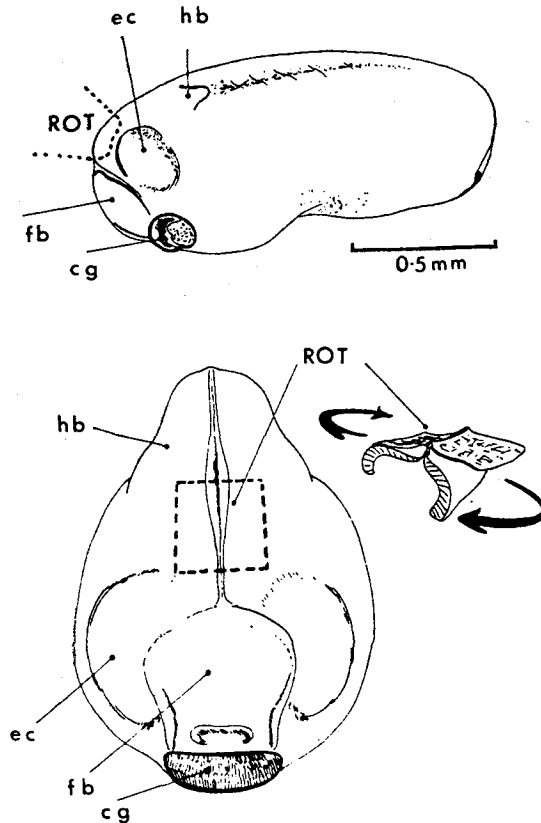


図11 アフリカツメガエルの視蓋回転の実験

: St. 24 の胚と手術部位を示す。ROT (rotated piece), hb (hind brain),  
ec (eye cup), fb (fore brain), cg (cement gland)

(Chung & Cooke, 1975. より)

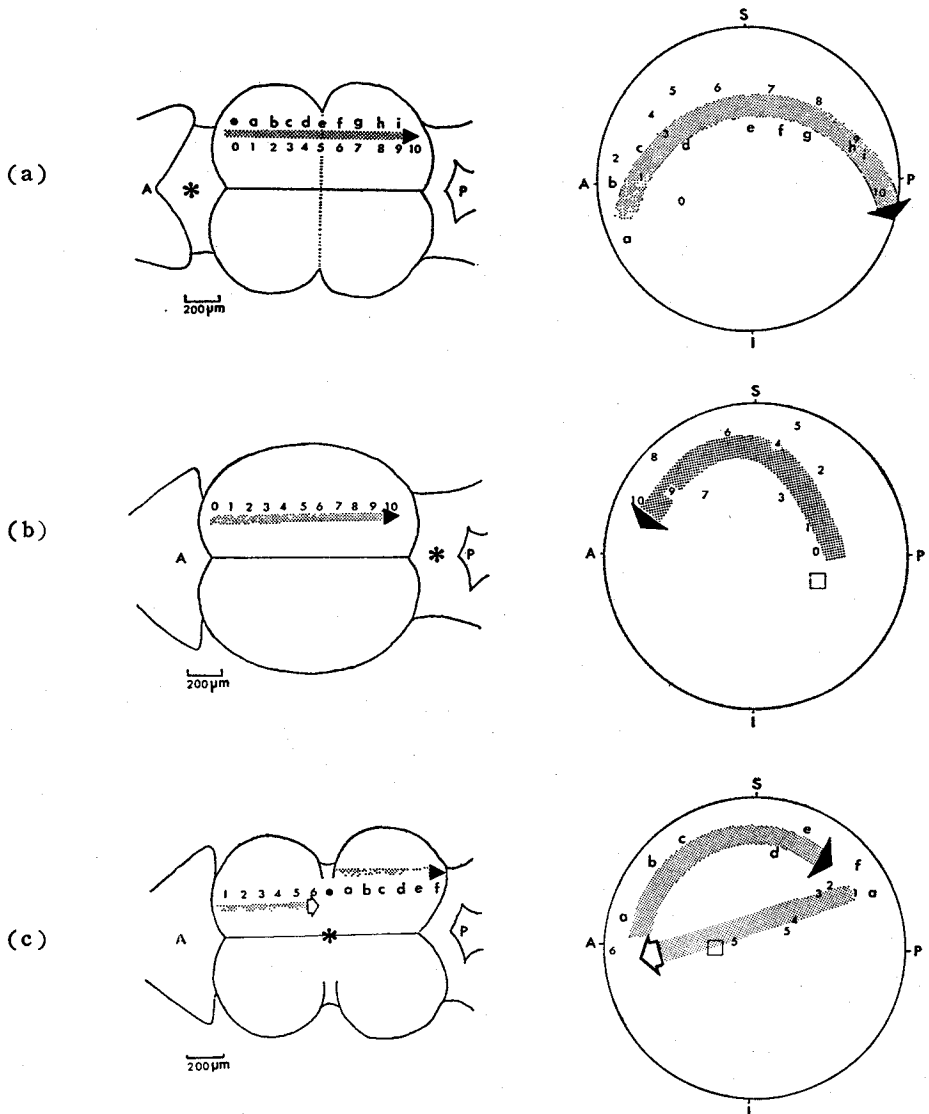


図12 視蓋回転後の投射

- (a) 視蓋吻側のみが回転された場合 (正常投射),
- (b) 視床 (\*印) を含んで回転された場合,
- (c) 視蓋吻側と視床が回転された場合。 (Chung K Cooke, 1975. より)

ただし、一つの興味深い結果が得られた。もし視床 (thalamus) を含んで視蓋が回転された場合は、それが視蓋の臨界期以前に行われた場合でも、投射は完全に逆転するのである (図 12b)。視床と視蓋前半部が回転され、視床が視蓋の中央に位置した場合には、そこを境にして視蓋前部は逆転、後部は正常な投射となる (図 12c)。また視床の一部と視蓋全体が回転されたときには視床が視蓋の前端と後端に接し、この場合には正常と逆転の投射が二重に生じるのである (Chung & Cooke, 1975)。これらの結果は視蓋の極性情報が視床の細胞から与えられることを示唆しており、このとき視床は視蓋の極性を決めるうえでオルガナイザー (organizer; Speman, 1967) 的役割を果たしたと言える。視蓋の極性<sup>6)</sup>が網膜のように近接した組織以外のグローバルな部位からも得られるのか、あるいは視床自体のこのような機能に臨界期が存在するのかなどについてはわかっていない。

### 3-3 発達過程におけるシナプスの移動

網膜-視蓋結合の極性の特異化は既に述べたように、まだ網膜と視蓋が結合を形成する以前に生じるが、この節では、網膜-視蓋間に神経結合が順次形成されるときに見られる一つの興味深い現象を紹介する。

臨界期前後では網膜の神経節細胞の数は 100 個程度にすぎないが、その後神経節細胞は網膜の周辺部で外側にむかう非対称な細胞分裂を繰返して同心円的に増殖する (Straznický & Gaze, 1971)。これに対して、視蓋では尾内側に層状に新しい細胞が増加し一方向的な成長をする (Kollros, 1953; Lázár, 1973; Straznický & Gaze, 1972) (図 12a, b)。

この間、網膜から伸びる視神経は視蓋の吻側部からシナプスを形成するのだが、面白いことに網膜の中心から発する視神経のシナプスはいつも視蓋の支配領域のほぼ中心に対応している (Gaze, Chung & Keating, 1972, 1974; Scott, 1974)。つまり網膜や視蓋の発達とともにその中心の結合部位が、視蓋の前部から後部へと移動していくのである (図 12a, b)。

さて、この現象を説明するときに二つの可能性が考えられる。もし Sperry のように神経細胞の特異性が強固で安定したものならば、この結合部位の移動はシナプスの移動ではなく、神経節細胞か視蓋細胞の移動を伴わねばならない。もう一つの可能性としては、細胞は移動せずに視神経のシナプスが移動するということが考えられる。細胞の移動の有無は、細胞を放射性物質で標識してオートラジオグラフを用いれば確かめられるわけだが、その結果、網膜や視蓋の細胞は発達過程において予想されるような移動をしないことがわかった (Horder & Spitzer, 1973; Straznický & Gaze, 1971, 1972)。結局、視神経は網膜-視蓋結合の形成過程で次々と結合する相手を換えるわけである。Chung は視蓋吻側部に到着した新しい

注 6) 既に注意 (注 4) したように、網膜や視蓋の軸極性の決定 (特異化) は必ずしも個々の神経細胞の厳密な位置特異性の決定を意味しない。

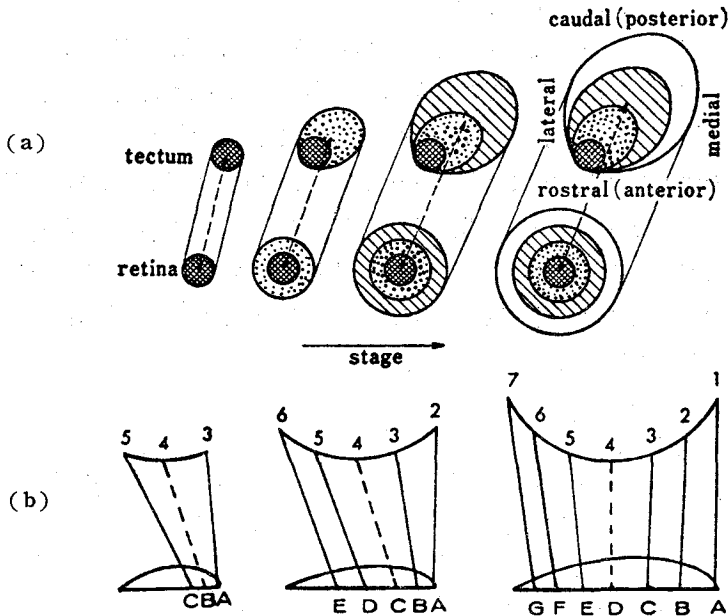


図13 網膜と視蓋の発達様式と結合の移動

: (a)背側から見た模式図と, (b)体側から見た模式図で, 発達とともに視蓋の結合部位 (シナプス) が移動する様子がわかる。

(中田, 曾我部, 鈴木, 1979 ; Gaze, 1974. より)

神経が古い視神経を追い出してシナプスが押せ押せ方式で視蓋尾側部へ移動するという、一種の競合仮説を提唱しているが (Chung, 1974), 移動の機構は今のところ明らかではない。いずれにせよ, この現象は網膜か視蓋, あるいは両者の神経細胞の特異性が刻々と変化することを意味し, “特異性学派” にはあまり都合のよい現象ではなかった。そのせいもあってか, この種の研究はほとんど Gaze 一派の手によって成された。近年 Jacobson は, アフリカツメガエル (Rana) の網膜は視蓋と同様に空間的に非対称な成長をすると主張し, Gaze らの解釈に反論を加えているが (Jacobson, 1976 a), アカガエル (Rana) や金魚 (Carassius auratus) ではシナプス移動の可能性を認めており, この現象は確実に存在すると言ってよいだろう。

こうして発達途上においては, 神経細胞の特異性はあるにしても, 強固で半永久的なものではなく, 刻々と変わり得るものだということになる。シナプスの移動現象は一つの可塑性であり, 先に述べた切除に対する調節現象と違って, 傷害を一斉加えていないために “システムマッチング” 派の大きな実験的根拠となっている。この現象を説明するモデルが我々を含む幾人かによって提出されているが, それについては 4 章で述べる。

### 3-4 大きさの不釣合に対する投射の調節

本節では網膜-視蓋系が一応完成した成体についての実験例を取上げる。2-3節で述べたように、成体の網膜や視蓋に対する切除実験では互いに矛盾する結果が報告されており、その理由も今のところはっきりせず、最も論争を呼ぶ内容が含まれている。

今まで得られたすべての切除実験の結果を模式的にまとめたのが図14である。図14aは正常な投射関係を示している。図14bは先に紹介した Attardi と Sperry (1963) の網膜除去実験の結果であるが、このような投射は術後経過時間が短いときに観察され、長時間経過後には、図14eのような拡大投射が生じるらしい。視蓋を除去した場合にも、始めは図14cのような投射が生じ、次第に縮小した投射（図14d）が形成される（Gaze & Sharma, 1970）。

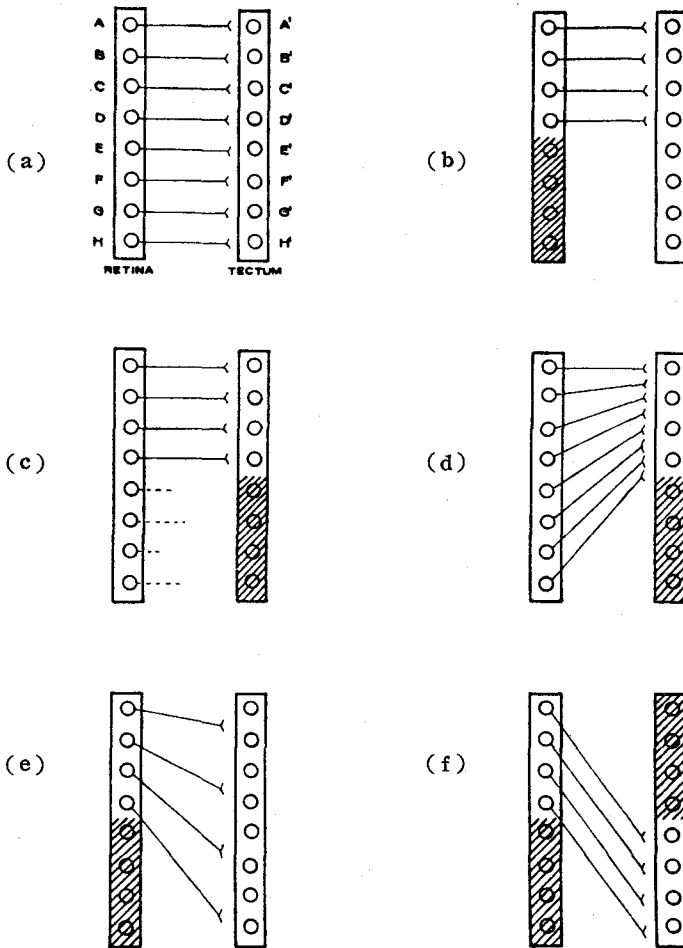


図14 大きさの不釣合に関する実験結果のまとめ

: (a)正常な投射, (b), (c)調節のない場合, (d)縮小投射, (e)拡大投射, (f)転移投射。

(Gaze, 1978. より)

いずれの場合も最初の再生投射は元の位置に生じるので、特異性は存在すると解釈したほうがよいと思われる。図14 d, e, f のそれぞれ拡大投射 (expansion), 縮小投射 (compression), 転移投射 (transposition) は網膜-視蓋結合が示す可塑性の例であり、典型的なシステムマッチング的挙動である。Gaze らは、これらと前節のシナプス移動を根拠に Sperry らと論争を続けてきたのだが、その経緯は 2-3 節で述べた。

ところが、最近になって Meyer と Sperry が成体ガエル (*Hyla regilla*) を用いて視蓋の尾側半分を除去したところ (Gaze & Sharma, 1970. と同様な切除実験), 最大339日という術後時間を経てもまったく縮小投射を認めることができず、対応する視野には盲領域が残存することを電気生理と行動実験の両手法で示し (Meyer & Sperry, 1973, 1974), 再び論争が蒸し返えされるかたちになった。一体この矛盾はどう解決されるべきなのか?

実は投射の調節 (可塑的) 現象を示す実験には、いくつかの例外はあるものの一つの共通した事実がある。それは使われた動物が、金魚か発達途上の両生類だという点である。

Straznicky らの結果によると、アフリカツメガエルのオタマジャクシの視蓋を除去したときには縮小投射が見られたが (Straznicky, Gaze & Keating, 1971 b), 変態後のアフリカツメガエルでは同様の視蓋除去を施こしても縮小は生じなかったという (Straznicky, 1973)。一方、除去実験に用いられた金魚は、成体とはいっても網膜や視蓋は成長途上にあり細胞増殖が続いているらしい (Kirsche, & Kirsche, 1961; Meyer, 1978)。これに対して、Meyer らの用いた成体ガエルの視蓋は、細胞増殖が完全に停止していたという (Meyer & Sperry, 1973, 1974)。

これらの事実を総合した一つの仮説として、「大きさの不釣合に対する投射の調節現象は、細胞増殖過程の組織がもつ動的な性質によって生じたものであり、発達過程の後期、あるいは完了した組織においては、細胞の特異性は安定していて調節現象は見られない」という考え方があ (Meyer & Sperry, 1974, 1976)。この仮説に対する反論はあるが (Keating, 1976), 著者も当座の作業仮説としては妥当であると思う。しかしながらこれは、再特異化説への賛意 (2-3 節参照) と同様、神経の特異性が発達途上においては不安定で変わり得ることを Sperry 一派が積極的に認めたことを意味する。

さて、眼球の回転 (Sperry, 1948, 1951) や視蓋の一部回転 (Levine & Jacobson, 1974) は網膜-視蓋投射の性質を調べるうえで切除法と並んで極めて重要な手法である。切除実験は、2-3 節でも述べたように、組織に対して重大な傷害を加えたことになるし、そこから得られる結果は網膜や視蓋における座標軸上での特異性の伸縮性に関する情報しか与えない。これに対して回転実験は、傷害の程度が少ないだけでなく、座標軸の向き (極性) を変更したことになるので、そこから得られる結果は切除実験とは全く意味が異なったものになる。数学的にもこの二つの操作は独立である。そこで、除去実験では神経細胞の真の位置特異性

を調べることはできないという立場が出てくる (Jacobson, 1976)。

Jacobson らは、こうした考えのもとに、アフリカツメガエル成体の視蓋の一部を  $180^\circ$  回転して、神経再生後に投射を調べたが、再生した投射は回転部分についてのみ  $180^\circ$  ねじれていた (Levine & Jacobson 1974)。Jacobson はこの結果から、少数の網膜細胞と少数の視蓋細胞が周りの細胞とは無関係に結合を形成したのだから、網膜と視蓋の細胞の間には整然とした全体的な対応だけではなく、Sperry の言うように高度な選択性をもつ位置依存的な特異性<sup>7)</sup> があると結論している (Jacobson, 1976)。Yoon も金魚を用いた視蓋の一部回転の実験から同様な結論に達している (Yoon, 1973, 1975)。最近 Yoon は金魚の視蓋中央の一部を  $180^\circ$  回転したのち、移植片の後半部を含んで視蓋後半を除去した標本で再生投射を調べた。つまり回転実験と除去実験を組合わせたのだが、その結果、残存移植部には、 $180^\circ$  ねじれて、かつ縮小した投射が見られた (Yoon, 1976, 1977, 1979)。こうして、移植部においては極性は保存されたが、投射位置は軸に添って移動するという二つの現象が同時に現われ、座標軸における極性の特異性と軸方向の位置特異性が独立なものであることが示された。

#### 4. 発達と可塑性の数理モデル

##### 4-1 システムマッチング仮説のモデル化

今までの経緯を振り返ると、特異性仮説 (2-2 節) のほうがシステムマッチング仮説 (2-3 節) よりも説得性があるように思われるが、いずれの仮説も定性的表現に留まっているために、それらが網膜-視蓋結合の諸性質を体系的に説明できるシステムとして成立しているのかどうかはわからない。これらの仮説を数理的にモデル化してシミュレーションを行うことによって、仮説の限界や妥当性を検証することは、今後の実験の見通しを考えるうえでも重要な作業である。

まず、システムマッチング仮説の提唱者である Gaze らのモデルを説明しよう (Hope, Hammond & Gaze, 1976)。このモデルは矢印モデル (arrow model) と呼ばれ、視蓋の近傍にシナプスを形成する任意の二本の視神経は、その細胞体の網膜上での相対的位置を互いに知っており、同時にそれらの視神経はシナプスを通して視蓋上の局所的な情報から視蓋の大局的な方向性を読みとることができる (つまり視蓋の局所には全体の座標軸の向きを示す矢印の情報がある)。更にそれらの視神経は、網膜での情報と視蓋での情報を比較して、配線に誤りがあった時には互いのシナプスを入れ替えることができる。実際には、任意の2つの視蓋細胞を選び、網膜上での方向と比較して正しい方向より  $90^\circ$  以上ずれた配線であれば

注 7) 彼は移植片境界部の投射の不連続性から、視神経は最大  $200\ \mu\text{m}$ 、多くの場合は  $50\ \mu\text{m}$  以下の視蓋領域、数でいうと  $5\sim 10$  個、多くて数  $100$  個程度の視蓋細胞からなる標的を識別できると推定している。



シナプスを入れ替え、二つの細胞のうち片方がまだシナプスを形成していないときは、一方のシナプスがそちらへ移動するというアルゴリズムを用いて、計算機によるシミュレーションを行うのである。このようなシナプスの交換を何度も繰返すことにより、最初はランダムな投射も最終的には規則的になる (図 15 a, b, c)。網膜細胞が視蓋細胞よりも少ない (多い) 場合には、網膜からの投射が視蓋細胞全体に規則的に一様に広がって、先に述べた拡大 (縮小) 投射に相当する結果も得られる。

また視蓋の一部を回転したときの投射のねじれもシミュレーションすることができるようだ (図 15 d)。ただし、視蓋の二箇所を交換移植したときに見られる投射の交換現象 (Hope, Hammond, & Gaze, 1976) を説明することは難しく、これについては「特異性仮説」による説明が現状では妥当である旨を述べている。

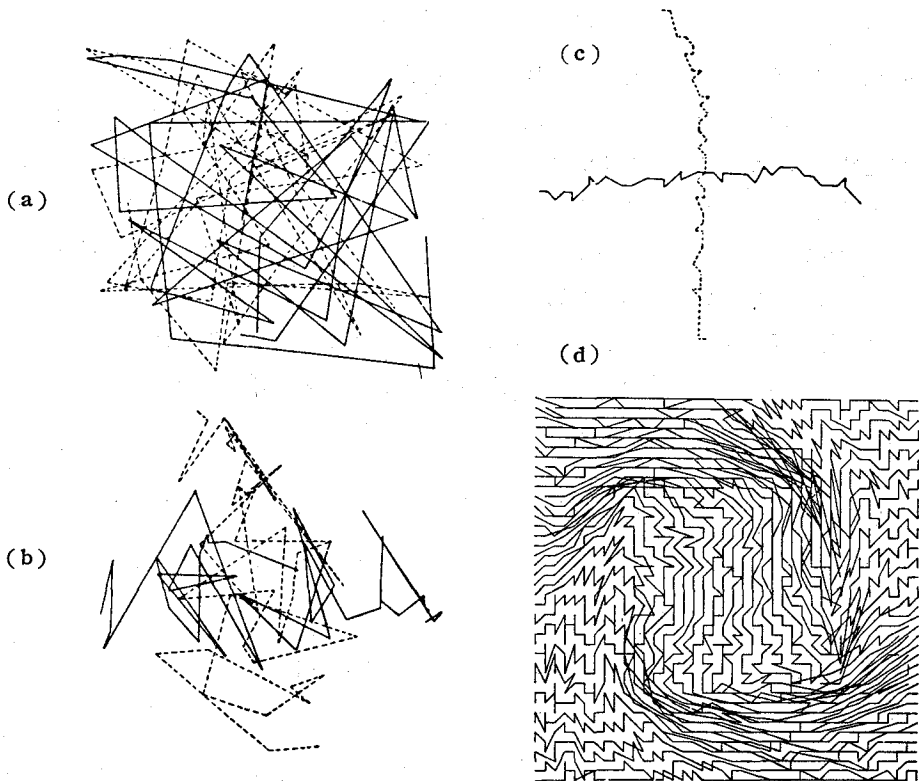


図15 矢印モデルによる規則的投射の形成

：この例では網膜の上下・前後軸上に位置する細胞のシナプスが示されている。最初ランダムに結合していても(a), シナプスの入れ換えの過程で次第に規則的結合を形成し(b), 最終的には位置特異的投射となる(c)。また視蓋の一部を  $90^\circ$  回転するとねじれた投射が形成される(d)。 (Hope, Hammond & Gaze, 1976. より)

彼らが主張したいのは、なにも個々の網膜細胞と視蓋細胞に特異性を持たせなくても、視神経が網膜や視蓋における全体の方向の情報を局所的に検出して、その比較を行うことができれば、多くの実験結果を説明できるという点である。彼らのモデルの弱点の一つは Sperry の明解な仮説に比べて、使われているアルゴリズムが複雑で、具体的な分子機構を想定しにくい点であり、今後、より洗練される必要があろう。このモデルを直接実験によって検証した試みは未だ聞いていない。

さて、次にもう一つのシステムマッチングのモデルを紹介しておこう。それは Gaze らの報告と同時に、同じ雑誌に掲載された Willshaw と Malsburg のモデルであり (Willshaw & Malsburg, 1976), 彼らは既に同様のモデルを用いて大脳視覚領の方向特異性コラムの形成過程を説明している (Malsburg, 1973)。このモデルは二層の神経回路から成り、一層が網膜、一層は視蓋に対応していて、層中の近接する神経細胞間には相互興奮が、やや離れた細胞との間には相互抑制が仮定されている。つまり、ある神経細胞が発火すると、その近傍にある細胞は閾値が下がって発火し易くなり、遠い位置にある細胞の閾値は上がるという仕掛になっていて、これにより網膜の近傍が視蓋上で保存される。第二の仮定として一層目と二層目の細胞間にヘッブ型の可変シナプス (Hebb, 1949) が採用され、連合作用仮説に基づいて、pre と post の細胞が同時に発火するとシナプス強度が強化される。更に三番目の仮定として、シナプス強度の発散を防ぐために、一つの post 細胞に収束するシナプス強度の総和は一定値に保たれている (保存則)。

視蓋層の細胞の膜電位を  $H_j(t)$ ,  $H_k(t)$  とし、層内細胞間の興奮性結合強度、及び抑制性結合強度をそれぞれ  $e_{kj}$ ,  $i_{kj}$  とし、更に網膜層の細胞の出力を  $A_i^*(t)$  (但し (0, 1) 関数) とおけば視蓋細胞 ( $H_j$ ) の時刻  $t$  での膜電位は次式で与えられる。

$$\frac{\partial H_j(t)}{\partial t} + \alpha H_j(t) = \sum_i A_i^*(t) s_{ij}(t) + \sum_k H_k^*(t) e_{kj} - \sum_k H_k^*(t) i_{kj} \text{ for } j=1, 2, 3, \dots, N. \\ (e_{kj}, i_{kj} \text{ は距離の関数; } \alpha \text{ は膜電位の時定数})$$

但し、

$$H_j^*(t) = \begin{cases} H_j(t) - \theta & \text{if } H_j(t) > \theta, \\ 0 & \text{otherwise.} \end{cases} \quad (H_j \text{ はアナログ閾素子で, } H_j^*(t) \text{ はその出力を表わす; } \theta \text{ は閾値})$$

$$\Delta s_{ij} = h A_i^* H_j^* \quad (s_{ij} \text{ は可変シナプスの結合強度; } \Delta \text{ は変化分; } h \text{ は定数})$$

$$\frac{1}{M} \sum_{i=1}^M s_{ij} = S \text{ for } j=1, 2, \dots, N. \quad (\text{保存則; } M \text{ はシナプス数; } S \text{ は定数})$$

初期の結合はランダムでよいが、一部の pre と post の細胞は、予め方向性をもって強く結合している必要がある (図16, 17の①②③④)。彼らはこれを polarity marker と呼んでいるが、要するにこの polarity marker の極性が、近傍の興奮性結合を利用して協力的に結晶成長の如く層全体に広がり、規則的でトポグラフィックな投射が組織化される。細胞の電氣的

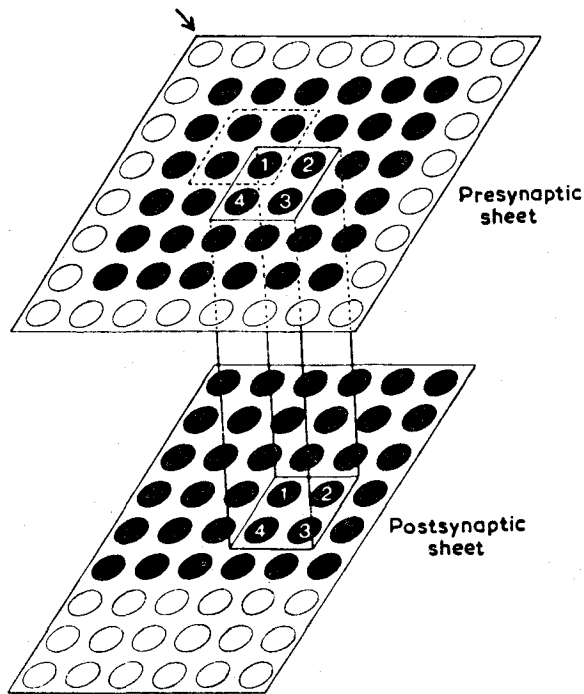


図16 電氣的自己組織モデル

：網膜 (presynaptic sheet) と視蓋 (postsynaptic sheet) の間には、最初、規則的な polarity marker (①②③④) と、ランダムな結合 (●間) がある。網膜では周囲に、視蓋では一辺に新しい細胞 (○) が増殖する。

(Willshaw & Malsburg, 1976. より)

活動によって組織化が進行するので、別名電氣的自己組織モデルとも呼ばれている (Gaze, 1978)。

このモデルを用いると、図16のように空間的に異なる様式で細胞が増殖しても、シナプスの移動が起って常にトポグラフィックな投射が維持される (図 17a, b, c, d)。また網膜層と視蓋層の大きさが不釣合でも容易に拡大、縮小投射が形成される。このモデルは具体的な神経回路 (しかも不自然ではない) が想定されているので親しみ易いが、視蓋の一部回転による投射のねじれ (Levine & Jacobson, 1974 ; Yoon, 1977) を説明できず、不完全なモデルと言わざるを得ない。

以上の二つのモデルに共通する特徴は、網膜と視蓋の細胞に位置依存的な特異性を付与していないことであり、その意味でシステムマッチング的モデルである。この外にも網膜一視蓋投射の数理モデルはいくつかあるが (MacDonald, 1977 ; Shwartz, 1977), 部分的説明に終わっているので紹介はしない。

#### 4-2 神経特異性仮説のモデル化

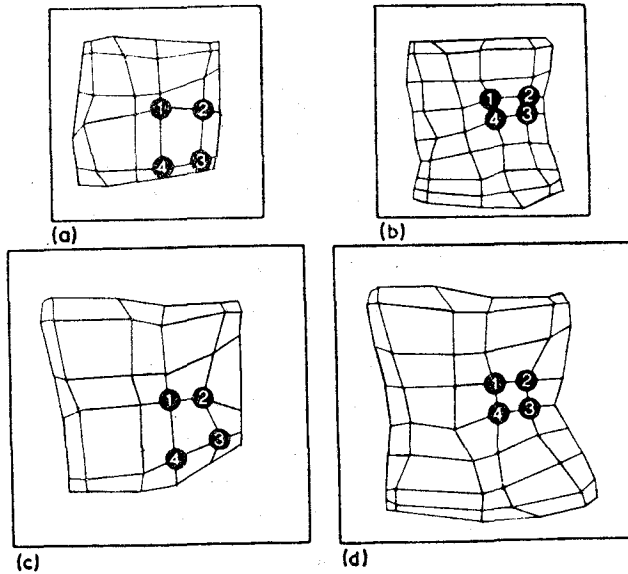


図17 網膜—視蓋投射の発達のシミュレーション

：網膜上に視蓋中で最も強く結合する細胞の位置（交点）を投影した図。細胞が図16の様式で増殖してもトポグラフィックな投射が形成される。網膜と視蓋の細胞数の比は (a) 36 : 36, (b) 36 : 54, (c) 64 : 36, (d) 64 : 54 であり、①②③④は polarity marker を示す。  
(Willshaw & Malsburg, 1976. より)

Sperry の神経特異性仮説は極めて明解で、その分子機構も想定し易いためか、この仮説を一つの数理モデルとして定式化した例は見当らない。彼のモデルは特異化の過程を除けば本来静的なものであるが、調節現象を説明するために“再特異化”(2—3節) という概念が導入(Meyer & Sperry, 1976) されてから必然的に動的な色彩が強くなってきた。しかし彼らは、特異化や再特異化がどのように行われるかという側面については詳しい説明をしていない。従って、修正された動的な仮説がどのようなシステムにより実現可能かを調べることは重要である。こうした考えのもとに最近著者らが提案したモデルを以下に紹介する (Nakata, Sokabe & Suzuki, 1978, 1979)。

Sperry の仮説をモデル化するときにはまず問題となるのは、神経細胞の位置依存的な特異性をどのように与えるのかという点である。Sperry らは一つの可能性として、特異性が網膜あるいは視蓋の中で互いに直交するある種の化学物質の濃度勾配の場によって与えられる機構を考えている (Meyer & Sperry, 1974)。物質の勾配の場に基づく細胞分化 (特異化) の考えは、発生学における形態形成 (morphogenesis) の説明にしばしば使われる仮説で (Crick, 1970 ; Goodwin, 1969 ; MacMahon, 1973 ; Meinhardt, 1978 ; Wolpert, 1969, 1971), 勾配説と呼ばれ、その場は“形態形成 (形態因子) 場 (morphogenetic field)” (Weiss, 1939) と名付けられている。形態形成場の実体は明らかではないが、位置依存的な細胞分化を説明

する概念としては最も優れた考え方の一つである。そこで我々も、神経細胞の特異性が、形態形成場をつくるある化学物質（形態因子）の濃度で与えられる、という仮説を最初に設定した。我々の目論見は、この形態形成場の動的性質を、ある方程式で記述したとき、網膜一視蓋結合の(i)極性の特異化（臨界期）、(ii)発達過程のトポグラフィックな投射の維持（シナプスの移動）、(iii)切除に対する投射の調節現象、などを統一的に説明できないか、ということである（Sperry らは (ii) と (iii) を再特異化という言葉付で片けている）。我々のモデルではその方程式として以下に説明する Gierer-Meinhardt 方程式が用いられた。

Gierer と Meinhardt (1972) はヒドラの再生現象を説明するために、形態形成場を記述する優れた方程式を提案した。その方程式は以下のような形で、形態因子物質  $a$  とその生成を抑制する物質  $h$  が拡散をとまって反応する様子を記述したものである。

$$\begin{cases} \frac{\partial a}{\partial t} = \rho_0 \rho + \frac{c \rho a^2}{h(1+ka^2)} - \mu a + D_a \frac{\partial^2 a}{\partial x^2} \\ \frac{\partial h}{\partial t} = c' \rho' a^2 - \nu h + D_h \frac{\partial^2 h}{\partial x^2} + \alpha(1+\beta x). \end{cases}$$

第1式は  $a$  の生成速度が自己濃度の自乗に比例し、 $h$  に抑制され、寿命が  $\mu$  で、 $D_a$  で拡散する自己触媒型反応であることを表わす。一方、 $h$  の生成速度は  $a^2$  に比例し、 $\nu$  の寿命をもち、 $D_h$  で拡散する。但し  $h$  の生成速度は位置の関数（2式第4項）であり、これが極性の源になっている。このような反応系が実際あるのかどうかは不明だが、不自然な反応系ではなく、その後やや改良を加えた反応モデルも提案されている（Babloyantz & Hiernaux 1974, 1975）。 $\partial h / \partial t$  の位置依存性についても、網膜の極性が体軸に添った化学物質の勾配による可能性が強いことを考えれば、ごく自然な仮定といえよう。Gierer らはヒドラを用いてこのような位置依存的化学物質の抽出にも成功している（Schaller, 1973; Schaller & Gierer, 1973）。Gierer らの式はヒドラの再生現象をうまく説明することに成功したが、その結果の中に網膜一視蓋系への応用可能なものはいくつか含まれており、我々がこの式を採用した理由の一つになっている。

さて形態形成場が、直交する独立な二軸方向の物質勾配より成るとすれば、一軸のみについて考察すれば十分なので、網膜と視蓋のモデルとしては一次元に並んだ一組の細胞列を考えた。抑制物質  $h$  は細胞外から取込まれるとし、 $h$  と特異性（形態因子）物質  $a$  は、細胞間をそれぞれ  $D_h$ 、 $D_a$  で拡散し得るとする。ただし  $D_h \gg D_a$  が仮定されており、このため一種の側抑制が存在することになる。さて、 $a$  と  $h$  が空間的に一様な初期状態から出発すると、適当な境界条件のもとでは、例えば平衡解として図 18a に示すような  $a$  の単調な分布が得られる。簡単のために網膜と視蓋の形態形成場は同一の反応系に従うとし、神経の結合は、

同一の特異性をもつ（即ち  $a$  の濃度が等しい）細胞間で生じるものとする。無論、一方の特異性物質を  $a'$  として、濃度の等しい  $a$  と  $a'$  は相補的な特異性を有すると思ってもよい。このような仮定のもとでユニークな 1:1 結合を得るには図 18a に示すように、 $a$  が位置に関

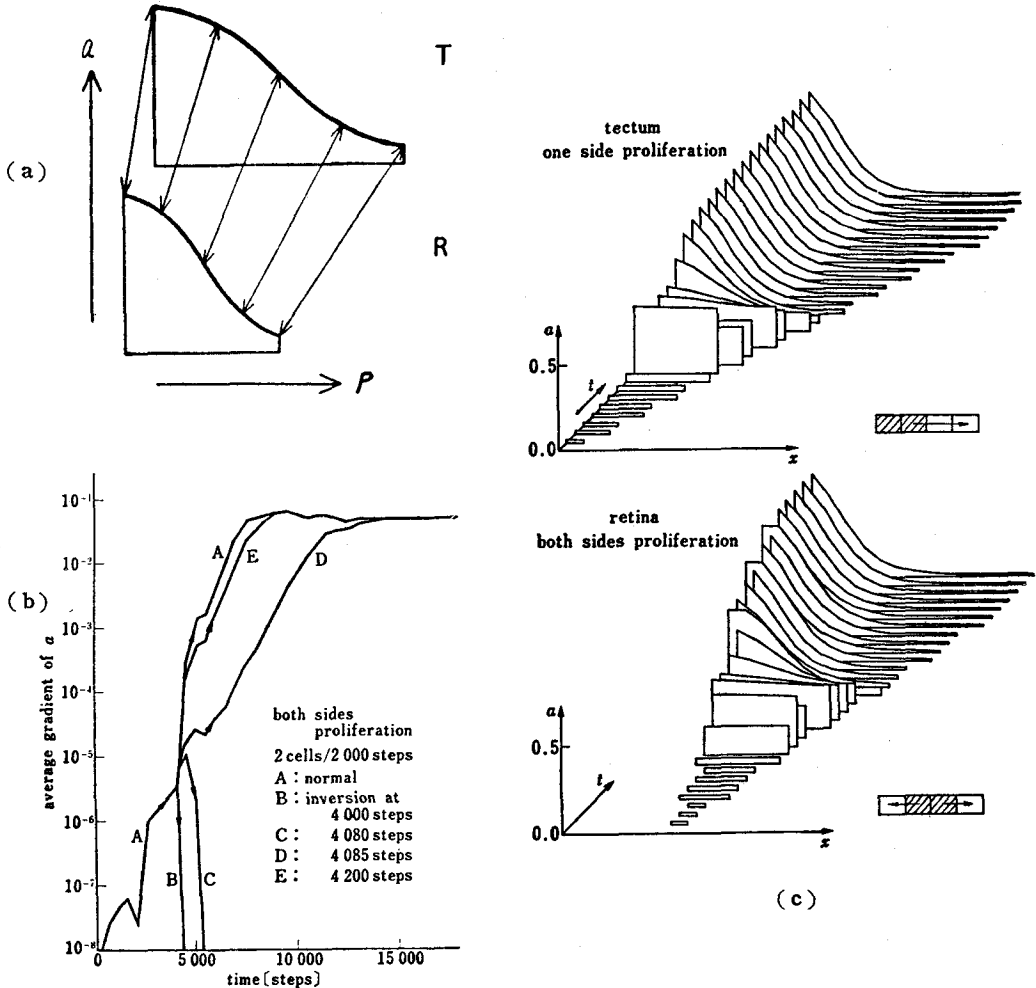


図18 特異性仮説に基づく網膜－視蓋投射のモデル

- ：(a) 特異性物質  $a$  の濃度が等しい細胞間に結合が生じることを示す図で、 $a$  は濃度、 $P$  は位置、 $R$ 、 $T$  は網膜と視蓋を表わす。
- (b) 臨界期のシミュレーション；網膜の色々な発達段階（step）で体軸を反転したときの  $a$  の平均濃度勾配を表わした図。B, C は反転に応じて勾配が反転するが D, E では従来の勾配を維持するので C/D が臨界期に相当する。
- (c) 網膜－視蓋結合の発達のシミュレーション；増殖様式の異なる2つの細胞列で  $a$  の濃度分布が等しくなりトポグラフィック投射の維持が説明できる。  
（中田，曾我部，鈴木，1979；Nakata, Sokabe & Suzuki, 1979. より）

して単調関数になることが必要であり、このような解が安定に存在することは最近、解析的に証明された (Mimura & Nishiura, 1979)。

まず最初に臨界期のシミュレーション結果を説明しよう。臨界期を調べるには種々の Stage で眼球の反転実験が行われたのだが (Jacobson, 1968 a), これに対応する操作は、例えば色々な時刻に  $h$  の位置依存性を反転することにより得られる。このとき細胞列の両端には、網膜の増殖様式を擬して新しい細胞が一定時間毎に付加されている。さて、 $a$  の勾配 (極性に相当する) は反転する時刻 (スラップ) に応じて、全く逆向きの勾配になることがわかった (図 18 b)。即ち、4080 ステップ以前に反転するとそれに応じて  $a$  の勾配も逆転するが (正常投射に相当)、4085 以降に反転しても  $a$  の勾配は逆転しないので、(回転投射に相当) 臨界期に対応する結果が得られたことになる (この場合、臨界期は 4080/4085 ステップである)。

次に発達過程のトポグラフィックな投射の維持のシミュレーションを説明する。一次元の網膜モデルの場合、増殖した新細胞は細胞列の両端に付加えられ、視蓋モデルではそれが片端に付加えられる。このように空間的に異った増殖様式をとっても  $a$  の分布は両方の細胞列で同一となり、増殖過程のトポグラフィックな投射の維持が説明できる (図 18 c)。

最後に切除に対する投射の調節現象について述べる。一旦平衡状態になった細胞列を半分に割っても、その各々の半分の細胞列には時間とともに全く元と相似な  $a$  の分布が回復するので (図 19 a), この性質を用いれば拡大投射, 縮小投射, 転移投射のすべてを無理なく説明することができる (図 19 b, c, d)。

以上のように、このモデルは発達途上の網膜・視蓋投射で見られるすべての現象を説明できるのだが、いくつかの問題点は残っている。3—4 節で述べたように Straznicky (1973) や Meyer ら (1973, 1974) によれば、変態後のアフリカツメガエルや成体ガエル (*Hyla regilla*) の視蓋を半分除去した場合は縮小投射は見られず、Levine ら (1974) によると成体ガエル (*Rana pipiens*) の視蓋の一部を回転したときはその部位にのみ、ねじれた投射が生じた。これらの現象と調節現象を一つのモデルを用いて、全く同一の境介条件のもとで説明することは原理的に不可能である。他方これらの非調節現象は、組織の発達がある段階に達して、その動的性質 (調節能力) が失われたために生じたという解釈がある (3—4 節; Meyer & Sperry, 1974, 1976)。従って、発達後期には軸方向の伸縮性 (大きさの不釣合に対する投射の調節力) が消失するという、いわば第二の臨界期に相当する変化をモデルに導入してやるのが自然であろう (Nakata, Sokabe & Suzuki, 1979)。例えば、発達後期に細胞増殖の停止に同期して反応が停止して各細胞中の特異性物質  $a$  の濃度が固定化されるようにすれば、非調節的現象も説明可能となる。

このモデルでは結合が個々の細胞の特異性 ( $a$  の濃度) に基づいて生じるという仮定を置

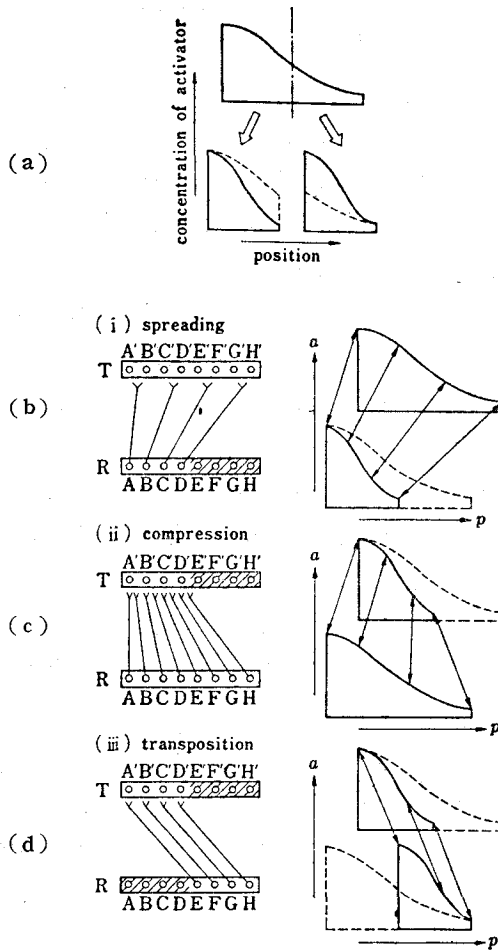


図19 調節現象のシミュレーション

: (a) 半分にされた細胞列に元と相似な  $a$  の濃度分布が復活することを示した図。

(a) の性質により, (b) 拡大投射, (c) 縮小投射, (d) 転移投射が説明できる。(中田, 曾我部, 鈴木, 1979. より)

いたが、濃度の違いのみで厳密な特異性を与えることにはやや無理があるかもしれない（濃度の違いにより、異なる遺伝子を活性化できる可能性はあるのだが；Meinhardt, 1978）。むしろ濃度に応じた相対的な親和力を仮定するほうが自然であろうが、仮にそう考えてもシナプス形成時に適当な競合過程を導入すれば、特異性を仮定したときと同様な投射が形成できる（Prestige & Willshaw, 1975）。

我々のモデルは特異性仮説を出発点にしたが、動的な形態形成場の導入によってシステムマッチング的性質も取込む結果となった。むしろ Sperry らが再特異化という概念を容認し



た時点で、システムマッチング仮説と特異性仮説の溝は埋まり、前述したような特異性の相対性を導入すれば、二つの仮説は完全に融合するのではないかというのが著者の感想である。

#### 4-3 今後の方向

網膜-視蓋結合の規則的投射を説明する理論としては“神経特異性仮説”が最も説得力があり、現在この仮説を根底から覆えそうな事実は発見されていない。発達途上でのシナプスの移動や、切除に対する投射の調節などの可塑的現象も、再特異化という概念の導入によって、神経特異性仮説の枠内で説明することができる。とすれば、今後は神経細胞の特異性を任う物質的根拠を求め、それをもとにして、特異性の変更、すなわち再特異化の機序を分子レベルで追求することが最も重要な課題となろう。そのような試みの一つとして Barbera らの報告がある (Barbera, 1975; Barbera, Marchase & Roth, 1973)。

彼らはニワトリの網膜を背側と腹側部に二分して、それぞれを  $^{32}\text{P}$  でラベルしたのち単細胞に解離した。一方、視蓋も背側と腹側に二分してそれらを、先に  $^{32}\text{P}$  でラベルした網膜細胞と色々な組合せで一緒に培養し、視蓋に対するくっつき易さを調べた。その結果、本来投射関係のある背側網膜と腹側視蓋、及び腹側網膜と背側視蓋の組合せが、逆の組合せよりも二倍程度よく吸着することがわかった。また網膜細胞の間にも位置による接着力の差のあることがわかっている (Gottlieb, Merrell & Glaser, 1974; Gottlieb, Rock & Glaser, 1976)。果して細胞同志の接着力の差が、シナプス結合の特異性と直接関連があるのかどうかはわからないが、視蓋表面と網膜細胞表面とにはその位置に応じて細胞膜表面の物理化学的性質に違いがあることは明らかになった。今後、こうした手法(細胞選別法)を用いた特異性の検証は大いに進められるべきだろう。また、シャーレ中で培養した網膜や視蓋の組織を使って、*in vitro* で網膜-視蓋結合をつくる試みもあり (Yoon, 1978)、これらの手法を中心にした研究が最近一冊の本にまとめられている (Barondes, 1976)。

カエルの視蓋にアセチルコリン受容体の特異的阻害剤である  $\alpha$ -ブンガロトキシン ( $\alpha$ -bungarotoxin) を局所的に与えると、網膜-視蓋投射が可逆的に変えられるという報告もある (Freeman, 1977)。神経-筋接合部の形成にアセチルコリン受容体が重要な役割を果たすことはよく知られており、生体内で見られるシナプス形成には共通の分子機構があるのかもしれない。

特異性解明への分子論的アプローチと並んで、網膜の特異性と視蓋の特異性の関係を調べることは重要である。網膜と視蓋は本来、支配するものと支配されるものという関係にあり、その間の結合は、両組織に独立に存在する相補的特異性の対応のみで形成される、という単純なものではないかもしれない。事実、視蓋の特異性は視神経によって決められるという報

告もあり (Schmidt, 1978), 今後, 網膜と視蓋の主従関係を考慮した理論的研究も必要であろう。既にその方面の初歩的試み (Malsburg & Willshaw, 1977) もあるが, これは著者が現在興味を持っている課題の一つでもある。

## 5. 視蓋間結合の可塑性

### 5-1 網膜—視蓋結合と視蓋間結合

網膜—視蓋系には今まで論じてきた網膜—視蓋結合の外に, もう一つの重要な回路である視蓋間結合が存在する。本節では, アフリカツメガエルの網膜—視蓋系を例にして, 神経結合の形成過程を簡単に整理しておこう。

網膜の極性は St. 30 前後の臨界期に特異化され, St. 49 前後には, その極性に従って反対側の視蓋との単シナプス結合を完成する。その後, St. 58 頃から, 眼球が体側から次第に吻背側へより始め, それ以前には単眼視野しか有していなかったオタマジャクシが, 次第に両眼視野を有するようになる<sup>8)</sup>。これと同時に視蓋間結合が発達し, St. 61 (変態開始時) 頃に始めて同側の視蓋から応答がとれるようになる (Beazley, Keating, & Gaze, 1972)。

両眼視野中の一点は, 左右の網膜に独立に入力し, それは視神経を通してそれぞれ反対側の視蓋に到達し, ついで視蓋間結合を通してそれぞれ同側視蓋上の一点に収束する。つまり, 視蓋の細胞では対側の網膜からの直接的入力と, 同側の網膜から隣の視蓋を経由する間接的な入力が一致するわけである (図20a)。従って視蓋間結合の性質を調べるには, 網膜—視蓋結合のときとは違って, 反対側視蓋と同側視蓋の両方の位置応答をみる必要がある。さて St. 61 以降, 眼球が急速に体側から中央に向けて移動するのに伴い両眼視空間も急激に増大するので, 視蓋間の結合関係にも大きな変化の生じることが予想される。このことはまた, その時期の視蓋間結合が柔かい動的性質を保持していることを想像させる。事実, 視蓋間結合は, St. 61 前後の視覚環境の影響を受けて, その結合関係を大きく変えることが発見された (Keating, 1968 ; Keating, 1970 ; Gaze, Keating, Székely & Beazley, 1970)。

### 5-2 視覚環境と視蓋間結合 (1)-アフリカツメガエルの場合

本節では1975年に発表された3つの論文を中心に話を進めよう (Keating, 1975 ; Keating, Beazley, Feldman & Gaze, 1975 ; Keating & Feldman, 1975)。これらの論文では, 網膜—視蓋結合及び視蓋間結合の二種類の投射に対する視覚環境の影響が調べられている。

さて, 環境情報と中枢神経系の関係を論じる時に, そこに感覚器官に対する手術が介在する

注 8) アフリカツメガエル幼体の両眼視野はもう少し早い時期から生じ, 機能している可能性が行動実験から示唆されている (Sokabe & Sano, 1978a, b)。

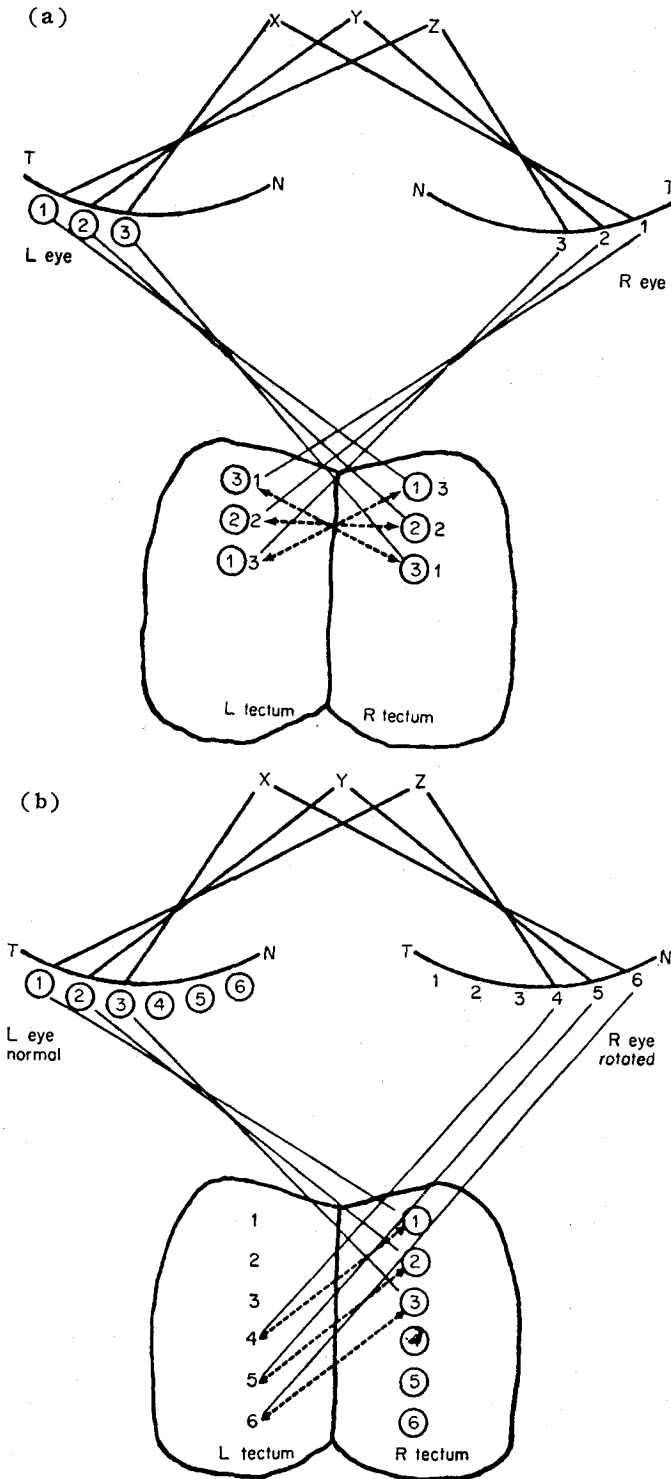


図20 視蓋間結合の模式図

: (a)両眼視野中の各点 (X, Y, Z) が対側 (実線), 及び同側に投射する様子を表わした図で, 破線が視蓋間結合を示す。各点 (XYZ) は左右の視蓋上でそれぞれ一点に収束する。

(b)右眼が $180^\circ$ 回転されると対側投射は反転したままだが, 視蓋間結合は時間が経つと視野中の各点が視蓋で一致するような新しいシナプスを形成する。

(Keating & Gaze, 1970. より)

場合は結果の解釈に特別の注意を払う必要がある。なぜなら感覚器官に対する手術は、個体にとって、内部状態の変化と、その器官を通る環境情報の二重の変化を誘起するからである。この二つの変化のどちらが結果に帰依したのかを区別するには、(i)手術個体で正常刺激を与える、(ii)正常個体で刺激情報を変える、(iii)手術個体で刺激情報を変える、の三つの手法を組み合わせる必要がある。

Keating らの実験では、視蓋での両眼からの入力的一致をずらすために片眼を視神経を切らずに回転する手術と、暗闇飼育による視覚情報の剝奪が組合わされた。片眼の回転によって、視野（網膜）座標と対側の視蓋座標の対応関係がその分だけ回転する。同時に、視蓋間結合の視野（網膜）座標に対する対応が回転し、同側視蓋からの応答がその分だけずれた位置からとれる。問題はこのずれに対する修正が行われるのか、そのとき視覚情報が関係するのか、ということである。

最初の実験 (Keating, 1975) では St. 63 のオタマジャクシの右眼が  $90^\circ$  回転された。その結果、術後 4 日目までは回転されたまま（ずれた）の同側応答のみがとれ、その後 8 日目までは回転した位置から正常な位置にわたる拡散した応答がとれ、8 日以降には次第に修正された正しい応答がとれるようになった。平均すると 8～12 日の間に視蓋間結合の完全な修正が行われたことになる。修正過程で拡散したシナプス結合が見られるのは確かだが、これが新しいシナプスの形成によるのか、もともとあった不活性なシナプスが活性化されたのかは不明である。更に、年令と修正能力の関係を調べるために、いくつかの発生段階で色々な角度の回転が施こされたが、St. 58 以前ならば  $180^\circ$  の回転でも修正できるが (図 20 b), St. 60/66 の間では  $90^\circ$  以内の回転に対する修正しかできないので、年令と伴に修正能力が低下することがわかった (Keating, Beazley Feldman & Gaze, 1975)。すなわち、視蓋間結合にも臨界期が存在するわけである。最後に、視覚環境の影響を調べるために二組の実験が行われた (Keating & Feldman, 1975)。まず、St. 58 から正常個体を暗闇飼育し変態後調べてみると、対側投射は全く正常であったが、同側投射は、その対応関係は正しいものの受容野は正常 ( $20^\circ$  前後) に比べて非常に大きく ( $40\sim 60^\circ$ ) なっていた。つまり正しい対応関係をもった同側投射の形成には必ずしも視覚情報は必要ないが、より精確な同側投射（視蓋間結合）の形成にはそれが必要であるらしい。二番目の実験では、St. 54/58 のオタマジャクシの片眼を  $90\sim 180^\circ$  回転した後、暗闇で飼育してから投射が調べられた。その結果、対側投射は回転した以外は正常であったが、同側投射はまったく修正されず受容野も 1 組目の標本と同じ性質だったので、同側投射の修正には視覚刺激は必要不可欠だということになった。つまり視蓋間結合の修正は視覚情報を利用して行われたわけである。

下等な無尾類に属するアフリカツメガエルが、環境情報を利用してこれほど大きな可塑性を発揮したことは注目に値する。また、対側投射はまったく視覚環境に影響されず、同側投

射(視蓋間結合)と根本的に異なる挙動を示したことも興味深い。目的論的に解釈すれば、対側投射は視覚情報を利用する必要はないが、同側投射は眼球移動に伴う両眼視野の変化に対応して、左右からの刺激が視蓋上で一致するように視蓋間結合を刻々修正する必要がある、そのときに視覚情報による視蓋細胞の活動の同時性を直接利用するのが最も効率が良いからだと言えるだろう。もし、同時に興奮する神経細胞のシナプスが強化・維持される機構(ヘップ型シナプス;連合作用仮説)があれば、この修正現象を説明できるが、それは確認されていない。

### 5-3 視覚環境と視蓋間結合 (2)-アカガエルの場合

Jacobson らは、Keating らの発見したアフリカツメガエルにおける視蓋間結合の修正能力(可塑性)の一般性を検証するために、アカガエル(*Rana pipiens*)を用いて一連の実験を行った(Jacobson, 1971; Jacobson & Hirsh 1973; Hirsh & Jacobson, 1973)。

彼らは(i)片眼回転、(ii)視覚剝奪<sup>9)</sup>(片眼、両眼)、(iii)片眼摘出、などの方法を用いて、視覚パターン、及び対側投射の各要因の非対称性が視蓋間結合に与える影響を調べた。更にユニットインパルスの記録(Scarff, 1973; Scarff & Jacobson, 1974)による確認も行っているが、その結果を簡単に述べておこう。

アフリカツメガエルとは違って、アカガエルの場合には片眼を回転して正常環境で飼育しても、手術の時期や程度によらず同側投射の修正はまったくみられなかった。暗闇飼育や両眼視覚の剝奪に対しても、対側及び同側の受容野はまったく影響されず正常であった。これに対して片眼視覚剝奪の場合は、St. XIX(変態開始時; Taylor & Kollros, 1946)以前に眼球をおおい、しかも90日以上その状態を続けた場合に限って、始めて同側の受容野に異常が認められた。その異常とは受容野が大きく(50~60°)疲れ易いということである。片眼摘出の場合もやはり St. XIX 以前に手術を施した動物に限って、片眼視覚剝奪の場合と同様な異常が認められた。これらの結果を総合すると、(i)視蓋(左、右)と片眼の対側投射があれば視覚環境には関係なく、受容野が正常にせよ異常にせよ、正しい対応関係の同側投射が形成される。(ii) St. XIX 前後の、ごく短い臨界期に、対側投射と視覚入力の特異性がなく、その後も長期間その状態が持続すれば、一旦形成された同側投射の正常な受容野が異常になる。言い換えると、臨界期に視覚入力の特異性があれば、その後の条件に関わりなく正常な同側投射(視蓋間結合)が維持されるわけである。こうしてアカガエルの視蓋間結合については、臨界期に

注 9) ここでいう視覚剝奪は、背側の色素上皮を、眼球をおおうようにして眼窩に移殖し、光量とパターン刺激の剝奪を行う。暗闇飼育や眼球摘出と違って、片眼のみの剝奪ができると同時に、実験時に移殖皮膚を取除いて剝奪眼の性質が調べられるという可逆的方法である。

相当する時期はあるものの、視覚情報はその結合の形成に積極的役割は果さず、条件によっては（臨界期に inputs の非対称性があったとき）、形成された視蓋間結合の維持に関係するといふだけの役割しかないようだ。

同じ両生類に属するアフリカツメガエルとアカガエルの結果がかくも違うのは何故だろう？ 現在のところこれが実験方法や条件の違いによるのか、種差によるのかはわかっていない。

もしこの違いが種差によるとすれば、アカガエルよりも下等な無尾類に属する（岩波生物学辞典、1960）アフリカツメガエルのほうが、大きな可塑性を示したことは一見不思議である。ちなみに猫の視覚領の両眼視細胞で見られる眼球の位置ずれに対する修正能力は、高々  $\pm 3^\circ$  であり（Shlaer, 1971）、アフリカツメガエルの修正能力の大きさ（ $180^\circ$ ）は驚くべきものである。しかも視蓋間結合でみられる可塑性は、いわゆる機能的適応（functional adaptation）であり、これは環境情報にあわせて（経験に基づいて）神経系の構造や機能を変えるという意味で、学習の原初的形態であり、高級な可塑性に属する。この謎に関しては「系統発生的に高等な動物ほど神経系の可塑性が大きい」、という単純な考えはまったく通用しない。むしろ生態学的あるいは解剖学的観点から可塑性の意味を考える必要があるだろう。哺乳類でもウサギのように両眼視野が極めて狭い種では、視覚神経系の可塑性が非常に小さいことが知られており、カエルの場合も生態学的・解剖学的観点から眺め直すことによって興味深い知見が得られると思うが、それについては別の機会に論じたい。

#### 5-4 二つのシステム

このような違いはあってもアフリカツメガエルとアカガエルの結果には一つの共通した側面がある。それは、対側投射（単眼視投射）が視覚環境の影響をまったく受けないのに対して、同側投射（両眼視投射）は臨界期の視覚環境によって構造や機能が変わるという点である。このように、同じ視覚神経系のなかに、臨界期も、環境情報による影響もまったく違う二つのシステムが並存することは興味深い事実である。最近、哺乳類の視覚系においても X, Y, W の三系路<sup>10)</sup>のうち、臨界期に視覚環境の影響を受けるのは Y 経路だという知見があり（Pettigrew, 1978）、生物の神経系においては、環境の影響を受けずに遺伝情報のみですべての構造と機能を完成できる系と、遺伝情報と環境情報の二つの情報によってそれを完成する系が並存することは普遍的であるらしい。これを 5-2 節で述べたように目的論的に解釈することは容易かもしれないが、この二つのシステムにおけるメカニズムの違いについては

注 10) 哺乳類の網膜には信号伝達速度に応じて三種類の神経節細胞があり Y 型、X 型、W 型に分類されている。また受容野の性質や網膜内での空間分布も異なっており、Y 細胞は過渡応答（transient）型、X 細胞は持続応答（sustain）型とも呼ばれている。

今のところ何もわかっていない。

網膜—視蓋結合（対側投射）の例で見てきたように遺伝情報のみで決定されるシステムにおいても、手術による系の変化に対して調節する可塑性もあれば臨界期もある。この場合、一つの神経細胞に注目すれば、周囲の組織は外部環境であり、周囲の組織の変化は、その細胞にとって外部環境の変化を意味するという見方もできる。翻って、視蓋間結合の可塑性について考えてみよう。この場合は両眼から入力した視覚情報がその結合の性質を変える最初のきっかけになるのだが、視覚情報は、網膜において神経節細胞の電氣的活動に変換され、更に視蓋細胞の活動に変換されてのち、それが視蓋間結合のシナプスの性質を変えることになる。つまりこの場合も、結局は周囲の細胞（組織）の状態の変化が可塑的現象を引き出す直接の原因なのである。してみると、この二つのシステムの可塑性には何らかの共通性があるのかもしれない。

網膜—視蓋結合で見られたいくつかの可塑的現象は、発生生物学で用いられてきた調節という概念に置換えられるし、臨界期における特異化は決定という概念に置換えられる。つまり網膜—視蓋結合の発達過程における可塑性は、一般に未分化な細胞のもつ多能性(pluripotency)の一つのあらわれとみることができる。これは視蓋間結合の可塑性にもあてはまるだろう。この考え方を推し進めると、可塑性に富む高等な生物の脳ほど未分化な神経細胞が沢山詰まっているということになる。実は、この仮説を確めるのが発生神経生物学の主要な課題の一つなのである。

ところが一般には、下等生物ほど未分化な構造を有すると言われており、金魚やカエルの視神経が容易に再生するのもこの所以だが、果してこのことと前述した仮説が両立する道はあるのだろうか？ 一つは環境情報による可塑性とそうではない可塑性の違いをはっきりさせることだが、前者にしても、単に遺伝情報を引き出したり維持したりする場合と、抽象的記憶のように、環境情報そのものが内部に固定化される場合を区別しておく必要があり（曾我部, 1978）、問題は複雑である。極めて便利で有効な可塑性という概念をこの辺で整理しておかねばと感ずるのは著者一人ではないであろう。

## 6. 結 語

特異性, 臨界期, 可塑性<sup>11)</sup>

神経系の自己組織化の原理を求めて出発した議論はどうやら神経の特異性に始まり可塑性で終りそうだが、その過程で二つの重要な概念に遭遇したように思う。一つは特異性の決定あるいは固定化が行われる臨界期、そしてもう一つは臨界期以前の、特異性の未決定性としての可塑性である。本稿で論じた範囲の可塑性は、いわゆる臨界期可塑性に属するもので、特

異性学派の立場にたてば、再特異化という言葉に関係する。

こうしてみると神経系は、ある時期にある部分に特異性が与えられて臨界期にそれが固定化され、また別な部分は別なある時期に特異性が与えられ別な臨界期でそれが固定化される、といったシーケンスによって次第に組織化されていくものなのだろう。無論、そのシーケンスは遺伝プログラムによって、その生物にとり最も意味のあるように予め決定されていると思われる。

本稿で対象にしてきた網膜一視蓋系においても、少くとも三つのシーケンスが見られた。最初の特異性の決定は投射の座標軸の極性において見られ、二番目の特異化は座標軸の伸縮性において見られ、この特異化によって始めて網膜細胞と視蓋細胞の位置特異性が決定されたことになる。Sperry らがいうように軸方向の伸縮性が、組織の増殖過程と関連があるとすれば、その臨界期が極性のそれよりもあとに伸ばされる理由は次のように考えられるかもしれない。すなわち、3—3節で見たように、発達途上では網膜と視蓋の空間的成長様式が違うために、バランスのとれた投射関係を維持するには常にシナプスを移動させる必要があったからだ。

三番目の特異化は視蓋間結合において見られた。そこでは、網膜一視蓋結合のように体内の組織間のマッチングではなくて、両眼から入ってくる視覚情報のマッチングが重要であるため、視蓋間結合には視覚情報によってその結合を変えられるような可塑性が付与されているのであろう。眼球の位置が安定すれば、そこで臨界期がきて特異化されればよいわけである。

網膜と視蓋がなぜ空間的にアンバランスな発達をするのか、あるいは眼球がなぜ発達の途中から急激に移動するのか、その理由はよくわかっていない。それは、その種が進化の過程で負ってきた負債のようなものかもしれないが、神経系はそれらの変化に対応して何段階にもわたる可塑性という安全弁を用意しているようだ。

網膜一視蓋系から得られる、神経系の自己組織化にまつわる知見が、学習のような神経系のより複雑な可塑性の解明に役立つのかどうか、それは今著者が最も興味を抱いている問題の一つである。

謝 辞

本稿の執筆にあたり、終始励ましと貴重な御助言を頂いた宮本健作教授を始め人間科学部行動工学研究室の皆様へ感謝致します。著者がこの方面の研究に興味を抱いてから今まで、

注 11) 本稿で取上げてきた特異性の変化に基づくシナプスのつなぎ換えのみが神経系における可塑性のすべてではない。結合相手が変わらなくても(i)伝達効率が変化する場合、(ii)同じ結合相手でも結合部位が移動して伝達効率が変化する場合、(iii)軸索が新しい側枝を出す(発芽)場合など色々なレベルの可塑性がある。網膜一視蓋系でみられる可塑的現象(みかけ上結合相手が変わる)がこのような下位レベルの可塑性とどのような関係にあるのかは今のところ不明である。



有益な議論と御助言を頂いた本学基礎工学部、鈴木良次教授、松本修文助教授、中田琴子女史、並びに本学教養部、越田豊教授に謝意を表します。

## 文 献

- Attardi, D.G., & Sperry, R.W. Preferential selection of central pathways of regenerating optic fibers. *Experimental Neurology*, 1963, **7**, 46-64.
- Babloyantz, A., & Hiernaux, J. Models for positional information and positional differentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.*, 1974, **71**, 1530-1533.
- Babloyantz, A., & Hiernaux, J. Models for cell differentiation and generation of polarity in diffusion-governed morphogenetic field. *Bulletin of Mathematical Biology*, 1975, **37**, 637-657.
- Barbera, A.J. Adhesive recognition between developing retinal cells and the optic tectum of the chick embryo. *Developmental Biology*, 1975, **46**, 167-191.
- Barbera, A.J., Marchase, R.B. and Roth, S. Adhesive recognition and retinotectal specificity. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.*, 1973, **70**, 2482-2486.
- Barondes, S.H. (Ed.) *Neuronal recognition*. New York & London: Plenum Press, 1976.
- Beazley, L., Keating, M.J., & Gaze, R.M. The appearance, during development, of responses in the optic tectum following visual stimulation of the ipsilateral eye in *Xenopus laevis*. *Vision Research*, 1972, **12**, 407-410.
- Bennett, M.V.L. Electrical transmission: a functional analysis and comparison to chemical transmission. In E.R. Kandel (Ed), *Handbook of physiology*, Vol. 1. Bethesda, Maryland: Academic Physiological Society, 1977, Pp. 357-416.
- Chung, S.H. In search of the rules for nerve connections. *Cell*, 1974, **3**, 201-205.
- Chung, S.H. and Cooke, J. Polarity of structure and of ordered nerve connections in the developing amphibian brain. *Nature (London)*, 1975, **258**, 126-132.
- Crick, F. Diffusion in embryogenesis. *Nature (London)*, 1970, **225**, 420-422.
- Dixon, J.S., & Cronly-Dillon, J.R. The fine structure of the developing retina in *Xenopus laevis*. *Journal of Embryology and Experimental Morphology*, 1972, **28**, 659-666.
- Dixon, J.S., & Cronly-Dillon, J.R. Intercellular gap junctions in pigment epithelium cells during retinal specification in *Xenopus laevis*. *Nature (London)*, 1974, **251**, 505.
- Freeman, J.A. Possible regulatory function of acetylcholine receptor in maintenance of retinotectal synapses. *Nature (London)*, 1977, **269**, 218-222.
- Gaze, R.M. *The formation of nerve connections*. New York: Academic Press, 1970.
- Gaze, R.M. Neuronal specificity. *British Medical Bulletin*, 1974, **30**, 116-121.
- Gaze, R.M. The problem of specificity in the formation of nerve connections. In D.R. Garrod (Ed.), *Specificity of embryological interactions (Receptor and Recognition, Series B. Vol. 4)*. London: Chapman & Hall, 1978. Pp. 52-93.
- Gaze, R.M., & Keating, M.J. The visual system and 'neuronal specificity'. *Nature (London)*, 1972, **237**, 375-378.
- Gaze, R.M. & Sharma, S.C. Axial differences in the reinnervation of the goldfish optic tectum by regenerating optic nerve fibres. *Experimental Brain Research*, 1970, **10**, 171-181.
- Gaze, R.M., Jacobson, M., & Székely, G. The retinotectal projection in *Xenopus* with compound eyes. *Journal of Physiology (London)*, 1963, **165**, 484-499.
- Gaze, R.M., Jacobson, M., & Székely, G. On the formation of connections by compound eyes in *Xenopus*. *Journal of Physiology (London)*, 1965, **176**, 409-417.
- Gaze, R.M., Chung, S.H., & Keating, M.J. Development of the retinotectal projection in *Xenopus*. *Nature (London)*, 1972, **236**, 133-135.
- Gaze, R.M., Keating, M.J., & Chung, S.H. The evolution of the retinotectal map during development in *Xenopus*. *Proceedings of the Royal Society of London, Series B*, 1974, **185**, 301-330.

- Gaze, R.M., Keating, M.J., Székely, G., & Beazley, L. Binocular interaction in the formation of specific intertectal neuronal connections. *Proceedings of the Royal Society of London, Series, B*, 1970, **175**, 107-147.
- Gierer, A., & Meinhardt, H. A theory of biological pattern formation. *Kybernetik*, 1972, **12**, 30-39.
- Goodwin, B., & Cohen, M.H. A phase-shift model for the spatial and temporal organization of living systems. *Journal of Theoretical Biology*, 1969, **25**, 49-107.
- Gottlieb, D.I., Merrell, D., & Glaser, L. Temporal changes in embryonal cell surface recognition. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.*, 1974, **71**, 1800-1802.
- Gottlieb, D.I., Rock, K. and Glaser, L. A gradient of adhesive specificity in the developing avian retina. *Proceedings of the National Academy of Sciences, U.S.*, 1976, **73**, 410-414.
- Hebb, D.O. *The organization of behavior*. New York: Wiley, 1949.
- Hirsh, H.V.B., & Jacobson, M. Development and maintenance of connectivity in the visual system of the frog. II. The effect of eye removal. *Brain Research*, 1973, **49**, 67-74.
- Horder, T.J. Retention, by fish optic nerve fibers regenerating to new terminal sites in the tectum, of 'chemospecific' affinity for their original sites. *Journal of Physiology (London)*, 1971, **216**, 53P-55P.
- Horder, T.J., & Spitzer, J.L. Absence of cell mobility across the retina in *Xenopus laevis* embryos. *Journal of Physiology (London)*, 1973, **233**, 33P-34P.
- Hope, R.A., Hammond, B.J. and Gaze, R.M. The arrow model: retinotectal specificity and map formation in the goldfish visual system. *Proceedings of the Royal Society of London, Series B*, 1976, **194**, 447-466.
- Hunt, R.K., & Jacobson, M. Development and stability of positional information in *Xenopus* retinal ganglion cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.*, 1972, **69**, 780-783. (a)
- Hunt, R.K., & Jacobson, M. Specification of positional information in retinal ganglion cells in *Xenopus*: Stability of the specified state. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.*, 1972, **69**, 2860-2864. (b)
- Hunt, R.K., & Jacobson, M. Specification of positional information in retinal ganglion cells of *Xenopus*: Assay for analysis of the unspecified state. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.*, 1973, **70**, 507-511.
- Hunt, R.K., & Jacobson, M. Neuronal specificity revisited. *Current Topics in Developmental Biology*, 1974, **8**, 203-259. (a)
- Hunt, R.K., & Jacobson, M. Rapid reversal of retinal axes in embryonic *Xenopus* eyes. *Journal of Physiology (London)*, 1974, **241**, 90P-91P. (b)
- Hunt, R.K., & Jacobson, M. Specification of positional information in retinal ganglion cells of *Xenopus*: Intra-ocular control of the time of specification. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.*, 1974, **71**, 3161-3620. (c)
- 岩波生物学辞典, 山田, 前川, 江上, 八杉編. Tokyo: 岩波書店, 1960.
- Jacobson, M. Development of neuronal specificity in retinal ganglion cells of *Xenopus*. *Developmental Biology*, 1968, **17**, 202-218. (a)
- Jacobson, M. Cessation of DNA synthesis in retinal ganglion cells correlated with the time of specification of their central connections. *Developmental Biology*, 1968, **17**, 219-232. (b)
- Jacobson, M. Development of specific neuronal connections. *Science*, 1969, **163**, 543-547.
- Jacobson, M. Absence of adaptive modification in developing retinotectal connections in frogs after visual deprivation or disparate stimulation of the eyes. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.*, 1971, **68**, 528-532.
- Jacobson, M. Neuronal plasticity; Concepts in pursuit of cellular mechanism. In P.G. Stein, J.J. Rosen, & N. Butters (Eds.), *Plasticity and recovery of function in the central nervous system*. New York: Academic Press, 1974, Pp. 31-43.
- Jacobson, M. Histogenesis of retina in the clawed frog with implications for the pattern of development of retinotectal connection. *Brain Research*, 1976, **103**, 541-545. (a)

- Jacobson, M. 神経系におけるニューロン特異性の発生. In 塚田編, 神経系の発生と分化, Tokyo: 共立出版, 1976. Pp.119~138.(b)
- Jacobson, M., & Gaze, R.M. Selection of appropriate tectal connections by regenerating optic fibers in adult goldfish. *Experimental Neurology*, 1965, **13**, 418-430.
- Jacobson, M., & Hirsch, H.V.B. Development and maintenance of connectivity in the visual system of the frog. I. The effects of eye rotation and visual deprivation. *Brain Research*, 1973, **49**, 47-65.
- 川人, 曾我部, 鈴木・電気シナプスによるニューロンの同相及び逆相興奮・信学会論文誌, 1979, **62-A**, 485-492.
- Kawato, M., Sokabe, M., & Suzuki, R. Synergism and antagonism of neurons caused by an electrical synapse. *Biological Cybernetics*, 1979, **34**, 81-89.
- Keating, M.J. Functional interaction in the development of specific nerve connections. *Journal of Physiology (London)*, 1968, **198**, 75P-77P.
- Keating, M.J. The time-course of experience-dependent synaptic switching of visual connections in *Xenopus laevis*. *Proceedings of the Royal Society of London, Series B*, 1975, **189**, 603-610.
- Keating, M.J. The formation of visual neuronal connections: an appraisal of the present status of the theory of neuronal specificity. In: Gottlieb, G., (Ed.) *Neural and Behaviour Specificity*. New York, San Francisco, London: Academic Press, 1976, Pp. 59-109.
- Keating, M.J., & Feldman, J.D. Visual deprivation and intertectal neuronal connections in *Xenopus laevis*. *Proceedings of the Royal Society of London, Series B*, 1975, **191**, 467-474.
- Keating, M.J., & Gaze, R.M. The ipsilateral retinotectal pathway in the frog. *Quarterly Journal of Experimental physiology and Cognate Medical Sciences*, 1970, **55**, 284-292.
- Keating, M.J., Beazley, L., Feldman, J.D., & Gaze, R.M. Binocular interaction and intertectal neuronal connections in *Xenopus laevis*: Dependence upon developmental stage. *Proceedings of the Royal Society of London, Series B*, 1975, **191**, 445-466.
- Kollros, J.J. The development of the optic lobes in the frog. *Journal of Experimental Zoology*, 1953, **123**, 153-187.
- Kirsche, W., & Kirsche, K. Experimentelle Untersuchungen zur Frage Regeneration und Funktion des Tectum opticum von *Carassius carassius* L. *Zeitschrift für Mikroskopisch-anatomische Forschung*, 1961, **67**, 140-182.
- Lázár, G. The development of the optic tectum in *Xenopus laevis*: a Golgi study. *Journal of Anatomy*, 1973, **176**, 347-355.
- Levine, R.L., & Jacobson, M. Deployment of optic nerve fibers is determined by positional markers in the frog's tectum. *Experimental Neurology*, 1974, **43**, 527-538.
- Loewenstein, W.R. Membrane junctions in growth and differentiation. *Federation Proceedings*, 1973, **32**, 60-64.
- MacDonald, N. A polar co-ordinate system for positional information in the vertebrate neural retina. *Journal of Theoretical Biology*, 1977, **69**, 153-165.
- Malsburg, V.C. Self-organization of orientation sensitive cells in the striate cortex. *Kybernetik*, 1973, **14**, 85-100.
- Malsburg, V.C., & Willshaw, D.J. How to label nerve cells so that they can interconnect in an ordered fashions. *Proceedings of National Academy of Sciences, U.S.*, 1977, **74**, 5176-5178.
- Matthey, R. Récupération de la vue apres résection des nerfs optiques chez le Triton. *Comptes Rendus des Seances de la Societe de Biologie*, 1925, **93**, 904-906.
- Matthey, R. Récupération de la vue apres greffe de l'oeil chez le Triton. *Comptes Rendus des Seances de la Societe de Biologie*, 1926, **94**, 4-5.
- McMahon, D. A cell contact model for cellular position determination in development. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.*, 1973, **70**, 2396-2400.
- Meinhardt, H. Space-dependent cell differentiation under the control of morphogen gradient. *Journal of Theoretical Biology*, 1978, **74**, 307-321.
- Meinhardt, H., & Gierer, A. Applications of a theory of biological pattern formation based on lateral inhibition. *Journal of Cell Science*, 1974, **15**, 321-346.

- Meyer, R.L. Evidence from thymidine labeling for continuing growth of retina and tectum in juvenile goldfish. *Experimental Neurology*, 1978, **59**, 99-111.
- Meyer, R.L., & Sperry, R.W. Tests for neuroplasticity in the anuran retinotectal system. *Experimental Neurology*, 1973, **40**, 525-539.
- Meyer, R.L., & Sperry, R.W. Explanatory models for neuroplasticity in retinotectal connections. In D.G. Stein, J.J. Rosen, & N. Butters (Eds.), *Plasticity and recovery of function in the central nervous system*. New York: Academic Press, 1974. Pp. 45-63.
- Meyer, R.L. & Sperry, R.W. Retinotectal specificity: chemo-affinity theory. In Gottlieb, G. (Ed.), *Neural and Behaviour Specificity*. New York, San Francisco, London: Academic Press, 1976, Pp 111-149.
- Mimura, M., & Nishiura, Y. Spatial patterns for an interaction-diffusion equation in morphogenesis. *Journal of Mathematical Biology*, 1979, **7**, 243-263.
- Nakata, K., Sokabe, M., & Suzuki, R. Model calculations of positional information in retinotectal projection of amphibia. *Sixth International Biophysics Congress Abs.* 1978, p372.
- 中田, 曾我部, 鈴木. 網膜-視蓋投射の発生の数理モデル. *医用電子と生体工学*, 1979, **17**, No. 2, 51-56.
- Nakata, K., Sokabe, M., & Suzuki, R. The application of the Gierer-Meinhardt equations to the development of the retinotectal projection. *Biological Cybernetics*, 1979, **35**, 235-241.
- Nieuwkoop, P.D., & Faber, J. *A normal table of Xenopus laevis (Daudin)*. Amsterdam: North-Holland, 1967.
- Pettigrew, J.D. The paradox of the critical period for striate cortex. In C.W. Cotman (Ed.) *Neuronal plasticity*. New York: Raven Press. 1978, Pp. 311-330.
- Prestige, M.C. & Willshaw, D.J. On a role for competition in the formation of patterned neural connections. *Proceedings of the Royal Society of London, Series B*, 1975, **190**, 77-98.
- Schaller, H.C. Isolation and characterization of a low-molecular-weight substance activating head and bud formation in hydra. *Journal of Embryology and Experimental Morphology*, 1973, **29**, 27-38.
- Schaller, H.C., & Gierer, A. Distribution of the head-activating substance in hydra and its localization in membranous particles in nerve cells. *Journal of Embryology and Experimental Morphology*, 1973, **29**, 39-52.
- Schmidt, J.T. Retinal fibres alter tectal positional markers during the expansion of the half retinal projection in goldfish. *Journal of Comparative Neurology*, 1978, **177**, 279-300.
- Schwartz, E.L. The development of specific visual connections in the monkey and the goldfish: Outline of a geometric theory of retinotopic structure. *Journal of Theoretical Biology*, 1977, **69**, 655-683.
- Scott, T.M. The development of the retinotectal projection in *Xenopus laevis*: An autoradiographic and degeneration study. *Journal of Embryology and Experimental Morphology*, 1974, **37**, 409-414.
- Shlaer, R. Shift in binocular disparity causes compensating change in the cortical structure of kittens. *Science*, 1971, **173**, 638-641.
- Skarf, B. Development of binocular single units in the optic tectum of frogs raised with asymmetrical visual stimulation. *Brain Research*, 1973, **52**, 352-357.
- Skarf, B., & Jacobson, M. Development of binocularly driven single units in frogs raised with asymmetrical visual stimulation. *Experimental Neurology*, 1974, **42**, 669-686.
- 曾我部正博. 個性はどのようにつくられるか. In 大沢・鈴木他, 個性の生物学, Tokyo: 講談社, 1978, Pp. 95-137.
- 曾我部正博, 佐野摂子. カエルにおける動視反応の個体発生. *電子通信学会技報*, 1978, **MBE 77-59**, 25-32.
- Sokabe, M., & Sano, S. Behavioral development of optokinetic responses in *Xenopus* tadpoles. *Sixth International Biophysics Congress Abs.*, 1978, p126.
- Spemann, H. *Embryonic development and induction*. New York: Hafner, 1967.
- Sperry, R.W. Reestablishment of visuomotor coordination by optic nerve regeneration.

- Anatomical Record*, 1942, **84**, 470.
- Sperry, R.W. Visuomotor coordination in the newt (*Triturus viridescens*) after regeneration of the optic nerve. *Journal of Comparative Neurology*, 1943, **79**, 33-55.
- Sperry, R.W. Optic nerve regeneration with return of vision in anurans. *Journal of Neurophysiology*, 1944, **7**, 57-70.
- Sperry, R.W. Restoration of vision after crossing of optic nerves and after contralateral transplantation of eye. *Journal of Neurophysiology*, 1945, **8**, 15-28.
- Sperry, R.W. Patterning of central synapses in regeneration of the optic nerve in teleosts. *Physiological Zoology*, 1948, **21**, 351-361.
- Sperry, R.W. Mechanisms of neural maturation. In S.S. Stevens (Ed.), *Handbook of experimental psychology*. New York: Wiley, 1951, Pp. 236-280.
- Sperry, R.W. Chemoaffinity in the orderly growth of nerve fiber patterns and connections. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.*, 1963, **50**, 703-710.
- Sperry, R.W. Embryogenesis of behavioral nerve nets. In R.I. De Haan & H. Ursprung (Eds.), *Organogenesis*. New York: Holt, 1965, Pp. 161-186.
- Sperry, R.W. How a developing brain gets itself properly wired for adaptive function. In E. Tobach, E. Shaw, & L.R. Arosnon (Eds.), *Biopsychology of development*. New York: Academic Press, 1971.
- Stone, L.S. Heteroplastic transplantation of eyes between the larvae of two species of *Amblystoma*. *Journal of Experimental Zoology*, 1930, **55**, 193-261.
- Stone, L.S., & Usher, N.T. Return of vision and other observations in replanted amphibian eyes. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 1927, **25**, 213-215.
- Straznicki, K. The formation of the optic fiber projection after partial tectal removal in *Xenopus*. *Journal of Embryology and Experimental Morphology*, 1973, **29**, 397-409.
- Straznicki, K., & Gaze, R.M. The growth of the retina in *Xenopus laevis*: An autoradiographic study. *Journal of Embryology and Experimental Morphology*, 1971, **26**, 67-79.
- Straznicki, K., & Gaze, R.M. The development of the tectum in *Xenopus laevis*: An autoradiographic study. *Journal of Embryology and Experimental Morphology*, 1972, **28**, 87-115.
- Straznicki, K., Gaze, R.M., & Keating, M.J. The retinotectal projections after uncrossing the optic chiasma in *Xenopus* with one compound eye. *Journal of Embryology and Experimental Morphology*, 1971, **26**, 523-542. (a)
- Straznicki, K., Gaze, R.M., & Keating, M.J. The establishment of retinotectal projections after embryonic removal of rostral or caudal half of the optic tectum in *Xenopus laevis*. *Proceedings of the International Union of Physiological Sciences*, 1971, **9**, 540, (b)
- Straznicki, K., Gaze, R.M., & Keating, M.J. The retinotectal projection from a double-ventral compound eye in *Xenopus laevis*. *Journal of Embryology and Experimental Morphology*, 1974, **31**, 123-137.
- Taylor, A.C., & Kollros, J.J. Stages in the normal development of *Rana pipiens* larvae. *Anatomical Records*, 1946, **94**, 7-23.
- Weiss, P. *Principles of Development*. New York: Holt, 1939.
- Willshaw, D.J. and von der Malsburg, C. How patterned neural connections can be set up by self-organization. *Proceedings of the Royal Society of London, Series B*, 1976, **194**, 431-445.
- Wolpert, L. Positional information and the spatial pattern of cellular differentiation. *Journal of Theoretical Biology*, 1969, **25**, 1-47.
- Wolpert, L. Positional information and pattern formation. *Current Topics in Developmental Biology*, 1971, **6**, 183-224.
- Yoon, M.G. Reorganization of retinotectal projection following surgical operations on optic tectum of goldfish. *Experimental Neurology*, 1971, **33**, 395-411.
- Yoon, M.G. Reversibility of the reorganization of retinotectal projections in goldfish. *Experimental Neurology*, 1972, **35**, 565-577. (a)
- Yoon, M.G. Synaptic plasticities of the retina and of the optic tectum in goldfish. *American Zoologist*, 1972, **12**, 106. (b)

- Yoon, M.G. Transposition of the visual projection from the nasal hemiretina onto the foreign rostral zone of the optic tectum in goldfish. *Experimental Neurology*, 1972, **37**, 451-462. (c)
- Yoon, M.G. Retention of the original topographic polarity by the 180° rotated tectal reimplant in young adult goldfish. *Journal of Physiology*, 1973, **233**, 575-588.
- Yoon, M.G. Re-adjustment of retinotectal projection following reimplantation of a rotated or inverted tectal tissue in adult goldfish. *Journal of Physiology*, 1975, **252**, 137-158.
- Yoon, M.G. Progress of topographic regulation of the visual projection in the halved optic tectum of adult goldfish. *Journal of Physiology*, 1976, **257**, 611-643.
- Yoon, M.G. Induction of compression in the re-established visual projections on to a rotated tectal reimplant that retains its original topographic polarity within the halved optic tectum of adult goldfish. *Journal of Physiology*, 1977, **264**, 379-410.
- Yoon, M.G. Neuritic outgrowth from the goldfish retinal explant to the tectal explant in vitro. *Sixth International Biophysics Congress Abs.*, 1978, p370.
- Yoon, M.G. Reciprocal transplantations between the optic tectum and the cerebellum in adult goldfish. *Journal of Physiology*, 1979, **288**, 211-225.

## DEVELOPMENT AND PLASTICITY IN NERVOUS SYSTEM (I)

### —Neuronal specificity and plasticity of the retinotectal connections—

Masahiro SOKABE

The central nervous system may be regarded as a self-organizing system which makes use of the genetic and environmental informations during its genesis. The structure of a completed central nervous system in vertebrate looks highly complex, but involves remarkably organized and ordered neural connections. This implies that the formation of nerve connections must be precisely controlled by a certain rule.

Sperry's "neuronal specificity hypothesis" has been the most powerful and widely accepted theory as a rule for the self-organization in neural nets. The components of this theory constitute a hierarchy of postulates; first, that the neurons are intrinsically different as a result of their position-related cytochemical differentiation; second, that the individual differentiated neurons have unique cytochemical labels on their cell surface; and third, that the connections can be made only between the neurons that have complementary chemical labels (specificities). A main point of this theory is that the specificities of the neurons, once set up, are thought to be stable and long lasting. This paper has been reviewed in order that the current status of Sperry's theory may be assessed.

The retinotectal connections of amphibians and fish have been widely used to test the validity of his theory, which consequently has been able to explain most of the experimental data. However, recent size-disparity and lesion studies, in which some plastic changes of the neural connections were observed, forced to make some modifications on the original theory. Alternative theory called "system matching hypothesis" which need not assume the specificities of the individual neurons was proposed by Gaze. Nevertheless, it seems that Sperry's theory should be more powerful than Gaze's if some dynamic properties were introduced into the original theory.

In this context, we tried to make a mathematical formulation of Sperry's theory, where a certain dynamic morphogenetic field that gives position-related specificities to the individual neurons was assumed. Through computer simulations, it was ascertained that most of the phenomena observed in the developing retinotectal connections such as, (i) the critical period of a polarity specification in the retina, (ii) the main-

tenance of the topographic connections, and (iii) some regulations of the connections against mismatch treatments to the retinotectal system could be explained by our model.

From our point of view, the neuronal plasticity observed in the developing retinotectal system may be interpreted in terms of "re-specification", the process of which could be described as a dynamics of the morphogenetic field defined in our model. Generally speaking, the self-organizing processes of the retinotectal connections may be regarded as a temporal sequence of "specifications" of the spatial properties of the neurons, and the plastic phenomena observed in this system may be explained based on the dynamic nature of the "unspecified" neurons.

It is known that the intertectal neural connections are changed with the external stimulus, also that the binocular neurons in the mammalian visual cortex are. To examine the applicability of the modified Sperry's theory in explaining the mechanisms of such different types of neuronal plasticity should be our future work.