

神経回路形成期における機能的トポグラフィの形成とファインチューニング

Topographic fine tuning of functional connections in developing brains

代表研究者	大阪大学基礎工学部教授 Prof., Faculty of Engng. Sci., Osaka Univ. Fujio MURAKAMI	村上 富士夫
協同研究者	大阪大学基礎工学部助手 Res. Assoc., Faculty of Engng. Sci., Osaka Univ. Hironobu KATUMARU	勝丸 博信
	大阪大学基礎工学部助手 Res. Assoc., Faculty of Engng. Sci., Osaka Univ. Wen-Jie SONG	宋 文杰

It is well established that the development of neuronal circuits depends on neuronal activity. For understanding how neuronal activity is involved, we must investigate the development of functional connectivity of developing nervous system. Studies on the functional connectivity of developing central nervous system are, however, rather rare, probably due to the small size and fragility of developing brains. In the present study, the development of functional topography in the corticorubral (CR) system was examined, by recording intracellular responses evoked from different sites of the pericruciate cortex (the area corresponding to the sensorimotor cortex in adults), in rubrospinal neurons. The CR system is advantageous for studying this issue because rubrospinal neurons are among the largest of the mammalian central nervous system. The CR system also has the advantage that the arrival of cerebellar afferent to the red nucleus (RN) occurs long before that of CR fibers. This fact should allow for the RN to be identified, at early stages of development of CR pathway, by cerebellarly-evoked field potentials. Moreover, the location of individual rubrospinal cells can be identified to be within either the forelimb or the hindlimb portion of the RN by spinally-evoked antidromic responses, as rubrospinal projection is topographically organized. A total of thirty-three fetal and postnatal cats were studied under Nembutal anesthesia. They were divided into 3 groups according to their developmental stages; the first group aged from embryonic day (E) 59 to E65 (gestation is 67 days in our colony), the second aged from postnatal day (P) 1 to P7 and the third aged P8-P14. Stimulation of the cortex evoked a depolarization, sometimes followed by a hyperpolarization; the hyperpolarization was further followed by depolarizations. Several lines of evidence were obtained suggesting that the early depolarization is an excitatory postsynaptic potential (EPSP), mediated by corticorubral axons. Examination of the EPSPs revealed that, in the third group, 89% of impaled neurons ($n=28$) showed response pattern similar to the adult one: cells antidromically activated from C1 receive inputs mainly from the lateral part of the cortex (the forelimb area in adults) and those activated both from C1 and L1 receive inputs mainly from the medial part of the cortex (the hindlimb area in adults). The percentage of cells showing adult-like response pattern decreased to 84% ($n=57$) in the second group, and further decreased to 44% ($n=32$) in the first. These results suggest that functional topography in the CR system undergoes refinement during development.

研究目的

成熟動物の神経回路においては、出力細胞の細胞体間の空間的な関係は何らかの形でその標的領域における終末間に関係に反映される。例えば出力側から見ると一つの投射細胞は特定部位の標的細胞あるいは細胞群としかシナプスを作らない。入力を受ける側から見ると、一つの細胞は特定の部位にある細胞あるいは細胞群からしか入力を受けない。このような規則正しい神経回路の形成には、神経突起が標的組織まで正しく伸長し、その組織内の正しい標的ニューロンとシナプスを形成する必要がある。Sperry は 1963 年に化学親和性仮説を提案し、規則正しい神経回路の形成、維持は個々のニューロンの持つその自己を標識する分子によると唱えた²⁹⁾。その後、Gaze と Keating, そして Prestige と Willshaw は化学親和性仮説を発展させ、神経突起と標的に存在するある分子の濃度勾配が神経回路の形成に働くと提案した^{5), 18)}。それ以来、化学親和性仮説に適合する分子の探索がなされ、NGF に代表される神経栄養因子、N-CAM に代表される細胞接着因子、ラミニンに代表される細胞外マトリックス因子などが発見された¹⁰⁾。そして TOP 抗原分子のような濃度勾配で神経組織に分布するような分子も発見されてきた³⁰⁾。しかし、これらの分子はいずれも神経突起伸長に影響を与えるものの、シナプス形成への関与は明らかではない。Changeux と Danchin は細胞の持つ遺伝子の数では高等脊椎動物の神経系の複雑さを説明できないと考え、シナプスの選択的安定化仮説（以後、選択説と称する）を提唱した³⁾。彼らは、神経回路の基本的なフレームは遺伝的に決定されるが、ある神経結合においてシナプス形成の初期には遺伝的に特異性が決定されず、シナプスが過剰に形成され、神経活動によって過剰なものが取り除かれることによって規則正しい神経回路ができあがると唱えた。

化学親和性説と選択説が予言する神経回路の発達過程は全く相反するものである。前者からは神経回路形成の初期から規則正しい機能的回路が形成されると期待できるのに対し、後者からは初期の段階で規則正しくないものが期待される。ここ

で言う機能的回路は神経活動の情報が伝達可能な回路であり、選択説を検討するためにはこのような回路でなければ意味をなさない。いっぽう化学親和性説が予言するいかなる回路も規則正しいはずである。機能的神経回路の発達の研究は 1970 年代から行われてきている。しかし、機能的神経回路の発達を調べると言うことは発達期の神経細胞からシナプス電位を記録することを意味するのであり、決して容易なことではない。したがって、これまでの殆どの研究は技術的に比較的記録が容易である系を用いたものに限られている。

一般に、末梢神経系では神経回路は単純で細胞が大きいなどの利点があるため、シナプス結合の発達の研究に適しており、神経筋接合部は古くから神経伝達機構の解明に細胞内記録の研究に用いられてきた。高等脊椎動物では、一本の筋線維は一つの運動ニューロンからしか入力を受けない。これに対して、新生動物においては、筋線維は複数個の運動ニューロンから入力を受けることが 1970 年に Redfern によって示された²⁰⁾。筋細胞の入力線維を興奮させると、筋細胞ではいき値以上の終板電位が発生し、その結果活動電位が同時に発生するが、アセチルコリンの競合阻害剤である塩化ツボクラリンを用いてシナプス伝達を抑えると、活動電位の発生を伴わないような終板電位を記録することができる。そして、入力線維束への刺激強度を連続的に細かく変化させてシナプス電位が幾つの単位成分で構成されているか否かを調べることによって、入力線維の数を調べることができる。Brown らは新ラットのヒラメ筋から細胞内記録をとり、生後 10 日までは、ほとんどの筋線維は 1 本以上の神経線維から入力を受けるのに対し、生後 15 日以降では、成熟動物と同様に、ほとんどの筋線維は 1 本の神経線維からしか入力を受けないことを示した。これらの結果は、神経筋接合部においては、成熟動物にみられるようなシナプス結合のパターンは発生の初期段階では見られず、成熟期に見られるパターンは過剰なシナプスが取り除かれることによって形成されたことを示唆している。これらの現象は明らかに化学親和性仮説では説明のつかないものであ

る。神経筋接合部での結果が、後で述べる下オリブ核-小脳系を用いた実験の結果とともに選択説の生まれるきっかけとなった。米国ワシントン大学の Lichtman はラットの自律神経系のニューロンを用いて、そのシナプス入力の変遷過程を調べた¹³⁾。成熟ラットでは、一個の顎下神経節ニューロンは、ほとんどの場合1個の節前ニューロンからしかシナプス入力を受けない。そして1本の節前線維を興奮させると、神経節ニューロンでは筋細胞と同様にいき値を越える興奮性シナプス電位が生じ、活動電位が同時に発生する。Lichtman は刺激の前に細胞内に脱分極性の電流を注入し、活動電位を引き起こすことによってシナプス電位の上に活動電位を発生させないという方法でシナプス電位のみを分離し、神経筋接合部の場合と同様な方法で入力線維の数を調べた。その結果、成熟ラットではほとんどの細胞は1本の線維からしか入力を受けないのに対し、生後1週未満のラットでは1個の神経節ニューロンは3~7本の節前線維から入力を受けることが分かった。これらの結果は、顎下神経筋節でも神経筋接合部のように成熟動物のシナプス結合パターンは余分なシナプスが除去されることによってできあがることを示唆している。Lichtman はさらに形態学的な観察から、シナプス結合パターンの変化とともに神経節ニューロンにおけるシナプスの総数が増えることを示した。つまり、成熟ラットでの顎下神経節細胞は1本の節前線維によって支配を受けるが、これは過剰な入力を取り除かれると共に、1本の入力線維による支配が強化された結果であると考えられる。同様な現象が上顎神経節や、毛様神経節でも示された^{11, 14)}。ただし、これらの部位では単一神経節ニューロンは2個以上の細胞から入力を受ける。以上のように、末梢神経系を用いた研究結果は、成熟動物におけるシナプス結合パターンが、発達の初期から決定されているのではないことを示している。

一方、中枢神経系においては、発達期の脳の細胞からの記録が容易ではない上に、入力を選択的に興奮させることもむずかしいため、初期の研究はやはり特殊な系に限られていた。神経筋接合部

や自律神経系の神経節ニューロンに見られるようなシナプス結合パターン、つまり1対1のパターンは、中枢神経系にも見られる。一つは下オリブ核細胞と小脳プルキンエ細胞との結合で、もう一つは、蝸牛神経と蝸牛神経核との結合である。Mariani と Changeux は細胞内記録法を用いて、オリブ核-小脳間シナプス結合の発達を調べた¹⁵⁾。神経筋接合部や顎下神経節の場合と同じ方法を用いて、彼らは、プルキンエ細胞への入力線維の数は新生ラットではやはり複数であることを示した。プルキンエ細胞への入力は生後5日目でピークに達し、平均約3個の下オリブニューロンから入力を受けるが、生後10日ではほぼ1個に減少する。同様な現象が鳥類の蝸牛神経核においても示された⁹⁾。

1対1といった特殊な結合パターンの形成に関するもの以外で、中枢神経系を用いた研究は、成熟動物の中枢シナプス電位が運動ニューロンから初めて記録されたように、やはり運動ニューロンへの入力に関するものであった。ただ哺乳類を用いた研究は行われておらず、唯一の研究は Frank のグループによってカエルの筋の感覚線維と運動ニューロンとのシナプス結合の発達に関するものである⁴⁾。筋肉の感覚線維は主に自らが由来する筋およびその協同筋を支配する運動ニューロンにシナプス結合を形成し、反射弓をなす。したがって、成熟したカエルでは、協同筋由来の感覚線維による興奮性シナプス電位の振幅は非協同筋のものより大きい。Frank らは各発達段階で、協同筋と非協同筋による運動ニューロンシナプス電位を記録し、成熟したカエルに見られるようなシナプス結合の特異性は発達の Stage XVIII まで遡って見ることができると示した⁴⁾。形態学的な観察によると、筋肉からの感覚線維が脊髄に進入し、運動ニューロンに到達するのはこれよりずっと早く Stage VII, VIII であるが、短潜時のシナプス電位が Stage XVII で初めてみられることから、Frank らは感覚入力線維と運動ニューロンとのシナプス結合はこの時点で初めて形成されたとし、運動ニューロンへのシナプス結合は最初から規則正しくできあがると主張した。しかし、発達

の初期となればなるほど軸索の伝導速度が遅くなり、シナプス電位の潜時が長くなるのが期待できるので、Stage VII から Stage ZVIII までの間には感覚入力線維と運動ニューロンはすでにシナプスを形成している可能性があり、さらに検討が必要である。

中枢神経系の回路の規則性をよく示すものとしてトポグラフィーがある。つまり、出力する側の細胞間の空間的な関係は一定の形で入力を受ける側の細胞間の空間関係に反映される。トポグラフィーは神経系全体にわたって見られ、その形成機構の解明は神経回路形成の解明そのものになると言っても過言ではない。トポグラフィー形成の研究にはこれまで網膜-視蓋系がよく用いられてきたが、発達期の視蓋ニューロンからシナプス電位を記録するのは極めて困難である。そこで我々はネコの大脳-赤核-脊髄系を用いて大脳-赤核間のシナプス結合パターンの発達を調べることにした。赤核細胞は中枢神経系の中で最も大きな細胞の一つであり、シナプス電位を記録するのに好都合である。成熟ネコの赤核脊髄路には体部位局在がある。軸索終末が第一頸髄と第一腰髄の間に位置する細胞（前肢細胞）と第一腰髄まで達する細胞（後肢細胞）というように赤核脊髄路細胞を二つのグループに分類すると、前肢細胞の細胞体は赤核の背内側に、後肢細胞は赤核の腹外側に局在する。一方、大脳皮質-赤核間の投射にもトポグラフィーが見られ、赤核の前、後肢細胞はそれぞれ大脳皮質の前、後肢領域からシナプス入力を受ける。生後1週目までは、大脳からの投射繊維は赤核の全体に分布するが、その後の発達で限局した分布になり、明確なトポグラフィーが現れる。このようなシナプス結合の特異性はどのようにして形成されるかを明らかにするためには、シナプス形成が進行する時期における投射様式を調べる必要がある。そこで我々は新生ネコ、さらには胎生期のネコの赤核細胞からシナプス電位を記録することによって大脳-赤核線維の投射様式を検討した。

研究経過

実験には、胎生60日から生後2週令までのネ

コを用いた（ネコの妊娠期間は69日）。胎生ネコは帝王切開によって摘出し、蘇生させたのち実験に供した。ペントバルビタールを腹腔内に注射することによって導入麻酔を行い（20～35 mg/kg）、人口呼吸を行うための気管挿管をした。さらに実験中の麻酔を維持するため、兎側皮静脈にカニューレを挿入した。安定に記録を行うためには、動物の頭部を固定する必要がある。そこで、成熟ネコ用の脳定位固定装置を改良し、頭部の固定に用いた。ネコ胎仔では頭蓋骨が未発達のため、固定する際に頭部を強く圧迫しないように気を付けなければいけない。固定後、記録を行う側と反対側の小脳核に双極刺激電極をセットした。さらに、記録している細胞が前肢を支配するものか、後肢を支配するものかを同定するために、第一腰髄と第一頸髄に銀ボールの電極を置いた。前肢細胞は第一頸髄の刺激だけに応答し、後肢細胞は第一頸髄と第一腰髄両方の刺激に応答するはずである。大脳皮質の刺激は、十字溝を挟んで一列に4組の双極電極をセットした。深さは0.5 mm（胎生ネコ）あるいは1 mm（新生ネコ）にした。正中から第3組目がちょうど十字溝の終端になるように電極間の距離を調節した。このようにすると、内側の2組と外側の2組がそれぞれ大脳感覚運動野の後肢領域と前肢領域を刺激することができる。

研究成果

大脳-赤核シナプス結合の特異性を調べるためには、まず大脳-赤核間シナプスによるシナプス電位を分離する必要がある。これに関連して、大脳-赤核間で機能的なシナプスが発達するどのような段階で形成されるかという問題もある。今回用いたすべての動物では、麻酔の浅い条件では大脳の刺激によって赤核脊髄路細胞では早い脱分極とそれに続く過分極、それにさらに脱分極が続くような電位応答が見られた。大脳-赤核間シナプスの活動による電位を分離するということは、これらの電位応答の中に、単シナプス性の応答があるかどうか、そしてあるとすればどれか、さらに、その単シナプス性の電位が大脳-赤核線維によるかどうかを示す必要がある。一連の実験で得ら

れた結果は、大脳を刺激したときに得られる潜時の短い脱分極性応答は興奮性単シナプス電位であることを示すものであった。その証拠の一つは、繰り返し刺激に対して潜時の長い脱分極性の応答は潜時、振幅ともに不安定であるのに対し、潜時の短い脱分極性応答は非常に安定していた。またペンタバルビタールを静脈注射すると、遅い脱分極性の応答は完全にブロックされるのに対し、早い脱分極性の応答は形を保ったまま振幅が減少しただけであった。我々はさらに、この単シナプス性の脱分極性応答が軸索反射によるものではなく、大脳-赤核シナプスを介するものによることを確認するために、以下のような実験を行った。実験の4, 5日前に、大脳皮質にグルタミン酸作動性ニューロンの細胞体だけを選択的に破壊することが知られているイボテン酸を注入した。その結果、赤核脊髄路細胞では、大脳の刺激に対し、全く応答が見られなくなった。このことは、大脳の刺激によって仔ネコの赤核脊髄路細胞で発生する潜時の短い脱分極性の応答は大脳皮質に存在する細胞の活動によるものであって軸索反射を介するものではないことを示している。このような応答は胎生60日のネコを含め、全ての動物で見られた。しかし、胎仔においては、応答の振幅は小さく、活動電位を引き起こすほどのものではなかった。これは、胎生期から生後にかけて、大脳-赤核間シナプス入力が増強が起ることを示唆するものである。

さて大脳-赤核間シナプス結合の特異性に関しては、生後2週令のネコでは、89% ($n=28$)の赤核脊髄路細胞は成熟ネコの細胞のように、前、後肢細胞はそれぞれ大脳の前、後肢領域から主にシナプス入力を受けていた。ところが生後1週令ではこの割合は84% ($n=57$)に減少した。さらに、胎生ネコではこのような細胞は約半分(41%, $n=22$)の割合に減少した。

このように発達期の脳では、単に形態学的に繊維の分布が変化するだけでなく、機能的にも神経結合が変化していくことが明らかになった。また、前出のように出生前後の時期にかけて大脳皮質刺激によって赤核細胞に生ずるシナプス電位の

振幅は年令とともに増大する傾向が見られ、大脳皮質-赤核間のシナプス結合が増強していることを示唆する。これは大脳由来の線維は生後最初の1か月間に分枝を増加させその終末形態が複雑になってくるといった形態学的な観察の結果⁷⁾からも支持される。また形態学的に観察される繊維の分布の変化と、機能的な神経結合の変化の時間経過を比べると後者の方が先行しているような傾向がみられ、その因果関係が示唆される。

以上のように、哺乳類の中樞神経系の発達過程におけるシナプス結合パターンの変化も化学親和性仮説からは説明のつかない現象である。一方、成熟動物のシナプス結合パターンは選択説の言うように、過剰な結合状態から、余分なものが取り除かれることだけによってできるのでもない。顎下神経節や、大脳皮質-赤核系での研究からわかるように、過剰な、あるいは成体で見られない結合の除去は、成体のパターンに合う結合の増強と同時にダイナミックに発達した結果、成熟動物のパターンが形成される。

化学親和性説によれば、シナプス結合の標的細胞は決定されている。そこで化学親和性仮説の妥当性を検討するもう一つの有力な方法は、非標的細胞とシナプスを形成するかどうかを見ることである。発達期の神経系では一過性の異所性投射線維が存在することがよく知られている。例えば、ラットにおける大脳視覚領-脊髄²⁶⁾、ネコにおける大脳-小脳投射²⁹⁾、そして両側大脳半球間の投射⁸⁾などが挙げられる。このような一過性に存在する異所性投射線維がその投射部位で機能的なシナプスを形成するかどうかは、長い間不明のままであった。発達期脳の赤核にも一過性の入力が存在する。つまり成熟ネコ赤核は同側の大脳感覚運動領と対側の小脳中位核から入力を受けるが、新生ネコでは対側の大脳感覚運動領と同側の小脳中位核からも入力を受ける^{12), 17), 23)}。我々は新生ネコの赤核細胞から細胞内記録を行ったところ、対側の大脳感覚運動領と同側の小脳中位核の刺激によってシナプス電位が誘発され、異所性線維が機能的なシナプスを形成することが明らかになった²²⁾。

今後の課題と発展

赤核への異所性線維の標的はやはり赤核で、同側であるか対側であるかが異なるだけである。発達期の神経線維がその非標的細胞、つまり、分化した他種の細胞とシナプスを形成するかどうかは、シナプス形成の特異性を考える上で重要なポイントになる。Takeda と Maekawa は、この問題をラットの小脳において検討した²⁸⁾。小脳皮質への入力には主に登上線維と苔状線維の、起始細胞および終末形態が異なる 2 種類の線維がある。それぞれプルキンエ細胞と顆粒細胞とに特異的にシナプスを形成する。Takeda と Maekawa は²⁸⁾。生後 3 週令までのラットにおいては前庭核由来の苔状線維がプルキンエ細胞とシナプスを形成することを電気生理学的に示した。彼らは、さらにこれらのシナプスは成熟動物で見られる化学シナプス様の標造を形成することを電子顕微鏡を用いて示した。

これらの結果から、発達期の神経線維がシナプス形成において標的細胞に対する選択はそれほど厳密なものではないことが窺える。この考えを支持する培養系を用いた実験報告も多数ある¹⁹⁾。単純に解釈すれば、これらの結果は化学親和説を否定するものになる。しかし、これまで述べてきた結果は、冒頭で述べた化学親和性仮説に適合しないが、化学親和性的な観点に加えて、発達の動的な側面を考えに入れることによって説明することができる。つまり、成熟動物で見られないシナプス結合は、発達期において相互認識を可能にさせる分子が一過性に発現された結果であるとの考えである。実際、発達期において一過性に発現される分子が多数同定されてきており、この可能性は十分考えられる。この問題に対し、興味深い示唆を与える実験が Matsumoto らによって金魚の網膜-視蓋系でなされた¹⁶⁾。網膜-視蓋回路において、鼻側の網膜神経節細胞と耳側の神経節細胞はそれぞれ視蓋の尾側部の細胞と吻側部の細胞に機能的結合を形成する。魚類や両生類の視神経は切断しても再生すること、そして再生した網膜-視蓋回路は切断前のものと全く同じ特異性を持つことがよく知られている。再生途上の神経節細胞の

軸索は、その標的細胞に辿り着く前に、他の細胞の存在部位を通らなければいけない。Matsumoto は金魚を用いて電場電位を記録することによって再生軸索はその標的に到達する前に、その途中の経路にある細胞と一過性にシナプスを形成することを示した。ここで重要な点は視蓋細胞はすでに分化した成熟細胞であることである。以上のように、発達期の哺乳類神経線維はその標的細胞に対するシナプス形成の選択性は厳格なものではないことがわかる。これらの実験事実は、Sperry の化学親和性仮説に合致しない。一方、発達期に起こるシナプス除去は選択説を支持するが、成熟動物で見られるシナプス結合のパターンはシナプスの除去だけによってできあがるのではないことは明らかであり、選択説の修正が必要になる。

神経回路の形成が神経活動によって修飾されることが多くの系、特に視覚系において、示されつつある²¹⁾。いまのところその細胞機構でさえもまだわかっていないが、候補として Hebb の学習則^{21, 6), 27)}のような競合機構が有力視されている。ここで述べたように、特異的な神経回路は特異性の低いものから出発し、全体のシナプス数を増やしながらも不正確なもの（成体で見られないもの）を取り除くことによって完成されていく。この段階では、生体の組織中で神経系以外の系はすでに形態形成が終了している場合が多い。したがってこの完成した形態が感覚入力の部位特異性と局所における同期性をもたらす、それによって神経系は Hebb 則に従って発達するのも知れない。

特異的なシナプス結合の形成が正しい結合の増強と正しくない結合の除去によるとすれば、今後の研究の焦点は神経細胞の電気活動がいかにシナプスのタンオーバーを制御するかにある。発達の過程は機能獲得の過程でもあることを考えると、特異的なシナプス結合形成の研究は発達の解明だけでなく、学習、記憶の分子機構の解明につながる可能性も考えられる。

参考文献

- 1) Brown, M. C. *et al.*: Polyneuronal innervation of skeletal muscle in newborn rats and its

- elimination during maturation. *J. Physiol.*, **261**, 387-442 (1976).
- 2) Brown, T. H. *et al.*: Hebbian synapses: Biophysical mechanisms and algorithms. *Ann. Rev. Neurosci.*, **13**, 475-511 (1990).
 - 3) Changeux, J.-P. and Danchin, A.: Selective stabilization of developing synapses as a mechanism for the specification of neuronal networks. *Nature*, **264**, 705-712 (1976).
 - 4) Frank, E. and Westerfield, M.: Development of sensory-motor synapses in the spinal cord of the frog. *J. Physiol.*, **343**, 593-610 (1983).
 - 5) Gaze, R. M. and Keating, M. J.: The visual system and "Neuronal specificity", *Nature*, **237**, 375-378 (1972).
 - 6) Hebb, D. O.: "The Organization of Behavior", Wiley, New York, 1949.
 - 7) Higashi, S. *et al.*: Postnatal development of crossed and uncrossed corticorubral projection in kitten: A PHA-L study. *J. Comp. Neurol.*, **299**, 312-326 (1990).
 - 8) Innocenti, G. M. *et al.*: Exuberant projection into the corpus callosum from the visual cortex of new-born cats. *Neurosci. Lett.*, **4**, 237-242 (1977).
 - 9) Jackson, H. and Parks, T. N.: Functional synapse elimination in the developing avian cochlear nucleus with simultaneous reduction in cochlear nerve axon branching. *J. Neurosci.*, **2**, 1736-1743 (1982).
 - 10) Jessel, T. M.: Adhesion molecules and the hierarchy of neuronal development. *Neuron*, **1**, 3-13 (1988).
 - 11) Johnson, D. A. and Purves, D.: Postnatal reduction of neural unit size in the rabbit ciliary ganglion. *J. Physiol.*, **318**, 143-159 (1981).
 - 12) Leonard, C. T. and Goldberger, M. E.: Consequences of damage to the sensorimotor cortex in neonatal and adult cats. II. Maintenance of exuberant projections. *Dev. Brain Res.*, **32**, 15-30 (1987).
 - 13) Lichtman, J. W.: The reorganization of synaptic connexions in the rat submandibular ganglion cells during postnatal development. *J. Physiol.*, **273**, 155-177 (1977).
 - 14) Lichtman, J. W. and Purves, D.: The elimination of redundant preganglionic innervation to hamster sympathetic ganglion cells in early postnatal life. *J. Physiol.*, **301**, 213-228 (1980).
 - 15) Mariani, J. and Changeux, J.-P.: Ontogenesis of olivocerebellar relationships. I. Study by intracellular recordings of the multiple innervation of purkinje cells by climbing fibers in the developing rat cerebellum. *J. Neurosci.*, **1**(7), 696-702 (1981).
 - 16) Matsumoto, N. *et al.*: Regenerating retinal fibers of the goldfish make temporary and unspecific but functional synapses before forming the final retinotopic projection. *Neuroscience*, **22**(3), 1103-1110 (1987).
 - 17) Murakami, F. and Higashi, S.: Presence of crossed corticorubral fibers and increase of crossed projections after unilateral lesions of the cerebral cortex of the kitten: A demonstration using anterograde transport of *Phaseolus vulgaris* leucoagglutinin. *Brain Res.*, **447**, 98-108 (1988).
 - 18) Prestidge, M. and Willshaw, D.: On the role for competition in the formation of patterned neural connexions. *Proc. R. Soc. Lond. B*, **190**, 77-98 (1975).
 - 19) Purves, D. and Lichtman, J. W.: "Principles of Neural Development", Sinauer, Sunderland, 1985, p. 226.
 - 20) Redfern, P. A.: Neuromuscular transmission in new-born rats. *J. Physiol.*, **209**, 701-709 (1970).
 - 21) Shatz, C. J.: Impulse activity and the patterning of connection during CNS development. *Neuron*, **5**, 745-756 (1990).
 - 22) Song, W.-J. *et al.*: An electrophysiological study of transient ipsilateral interpositorubral projection in neonatal cats. *Exp. Brain Res.*, in press.
 - 23) Song, W.-J. and Murakami, F.: Ipsilateral interpositorubral projection in the kitten and its relation to post-hemicerebellectomy plasticity. *Dev. Brain Res.*, **56**, 75-85 (1990).
 - 24) Song, W.-J. *et al.*: The development of functional topography in the corticorubral pathway of the cat. *Neurosci. Res.*, in press.
 - 25) Sperry, R. W.: Chemoaffinity in the orderly growth of nerve fiber patterns and connections. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **50**, 703-710 (1963).
 - 26) Stanfield, B. B. *et al.*: Selective collateral elimination in early postnatal development restricts cortical distribution of rat pyramidal tract neurons. *Nature*, **298**, 371-373 (1982).
 - 27) Stent, G. S.: A physiological mechanism for Hebb's postulate of learning. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **70**, 997-1001 (1973).
 - 28) Takeda, T. and Maekawa, K.: Transient direct connection of vestibular mossy fibers to the vestibulocerebellar purkinje cells in early postnatal development of kittens. *Neuroscience*, **32**(1), 99-111 (1989).
 - 29) Tolbert, D. L. and Panneton, W. M.: Transient cerebrocerebellar projections in kittens: post-

natal development and topography, *J. Comp. Neurol.*, **221**, 216-228 (1983).

- 30) Trisler, D. *et al.*: A topographic gradient of molecules in retina can be used to identify neuron position. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **78**, 2145-2149 (1981).

発表論文リスト

- 1) Song, W.-J., Kobayashi, Y. and Murakami, F. (1993): An electrophysiological study of a transient ipsilateral interpositorubral projection in neonatal cats. *Exp. Brain Res.*, **92**: 399-406.
- 2) Murakami, F., Kobayashi, Y., Uratani, T. and Tamada, A. (1993): Individual corticorubral neurons project bilaterally during postnatal development and following early contralateral cortical lesions. *Exp. Brain Res.*, **96**: 181-193 (1993).
- 3) Song, W.-J., Kanda, M., Okawa, K., Ohno, T., Kanda, M., Oikawa, H. and Murakami, F. (1993): Segregation of cerebrorubral and cerebellorubral synaptic inputs on rubrospinal neurons of fetal cats as demonstrated by intracellular recording. *Neurosci. Lett.*, **159**: 99-102 (1993).
- 4) 宋 文杰, 大川克也, 神田政典, 村上富士夫 (1993): 特異的シナプス結合の形成機構. *ブレインサイエンス*, **4**: 41-48.
- 5) 村上富士夫 (1993): 神経回路網の可塑的变化. *実験医学*, **10**: 210-216.
- 6) Murakami, F. (1993): Aberrant projections in developing brains: Their roles in neuronal plasticity. In "Brain Mechanisms of Perception and Memory", ed. by T. Ono, L. R. Squire *et al.*, Oxford Univ. Press, New York, pp. 584-598.