

アメフラシ鰓引き込め反射の神経機構

黒川 信*

アメフラシの「鰓引き込め反射」は当初、中枢神経節で同定された水管の接触刺激の感覚ニューロンと鰓運動ニューロンによる単シナプス反射であるとされ、この反射の学習モデルの神経機構について、両者間のシナプスの可塑性に注目して研究が推進されている。しかし鰓反射には中枢神経節ニューロンによる単シナプス回路以外にも多様な神経機構が関わっている。1. 単シナプス回路と考えられた中に、末梢に存在するニューロンによって介される要素が含まれる。また、全く中枢神経節を介さず、末梢神経系だけの回路で起こる鰓反射もある。2. 同定されている感覚ニューロンは通常の鰓反射では働かない高い閾値を持ち、実際の鰓反射では未同定の感覚ニューロンが刺激を受容している。3. 反射に伴う運動ニューロンへのシナプス入力には、感覚ニューロンが直接もたらす単シナプス入力より、介在ニューロンを介した多シナプス入力の方が圧倒的に多く含まれる。4. 鰓反射の神経機構には多様な抑制性神経支配が存在する。鰓反射の学習を担う神経機構はこれらの回路網内の複数の場所に存在する。

1. はじめに

軟体動物腹足類アメフラシ(*Aplysia*)の鰓は、コロンビア大学のKandelらのグループがモデル材料として用いている事で大変良く知られており、なかでも水管(Siphon)への接触刺激に対する「鰓引き込め反射」(Gill-withdrawal reflex, 以下、「鰓反射」と略す)での学習とその神経機構の研究成果は、今日の記憶・学習の神経生理学的知見の基盤を形成している。アメフラシが一連の研究材料として選ばれた理由として、①神経系の結合組織が透明であり、②中枢神経系の構成ニューロンの中に細胞体の直径が大きいものが多いため、単一ニューロンの機能や回路を同定しやすいことがあげられる。実際、鰓反射の研究も、反射回路のニューロンレベルでの同定が基礎となっている。すなわち、まず、水管の機械受容器ニューロン^a(LEクラスターニューロン約25個、上付きのアルファベットの小文字は図5の記号に対応)と鰓筋肉の運動ニューロン^b(L7, LDG₁, LDG₂など計6個)が腹神経節(Abdominal ganglion, 系統解剖学的にはふたつの神経節が融合した壁-内臓神経節, Parieto-visceral ganglion)で同定され、引き込め反射はこれらによる単シナプス反射であることが示された³⁰⁾。鰓反射の大きさは同定された運動ニューロンの活動に依存し、その大きさを決めるLE感覚ニューロン-鰓運動ニューロン間の興奮性シナプスの結合強度(すなわち興奮性後シナプス電位, EPSPの大きさ)の変化が「慣れ」「慣れの解除」「感作」などの非連合学習や、古典的条件学習な

ど連合学習で起こる鰓反射の大きさの変化をもたらす原因の神経機構である事が示された^{11, 29, 51)}。こうして感覚ニューロン、運動ニューロンおよび両者間のシナプスに対して異シナプスの(heterosynaptic)に関わるニューロン^cを含めた単純なニューロン回路に学習機構の研究を収斂できた事がアメフラシの鰓反射モデルの大きなメリットである。Kandelらのグループを中心としたこの同定シナプスにおける可塑性の研究は、遺伝子発現をともなう長期的機構の解析を含めて著しく進展しており、教科書や総説でも広く紹介されているところである^{26, 27)}。

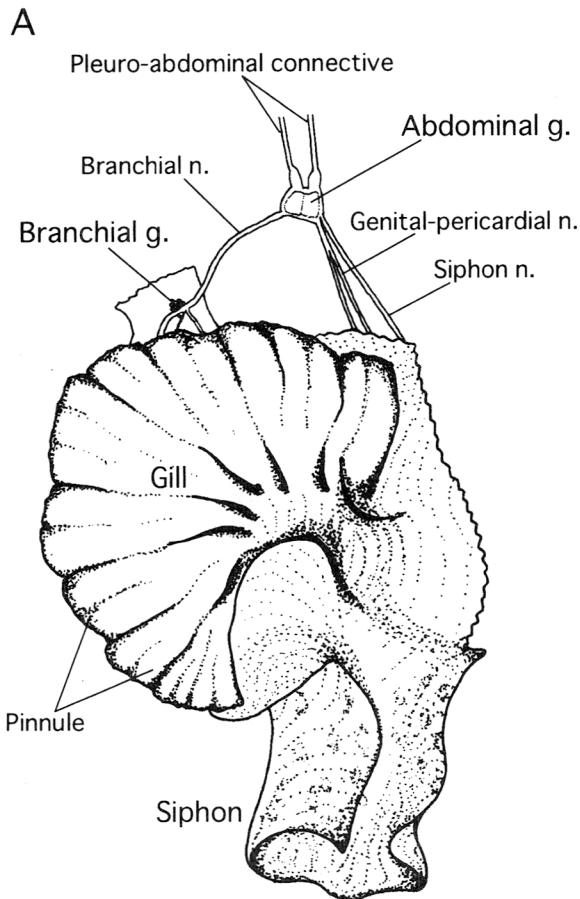
しかし一方で、鰓反射の神経支配機構に関して、単シナプス反射回路以外にも別の要素が含まれている事を示す様々な報告がある。本稿では、鰓反射の神経支配のニューロン機構に登場するキャストを総説する。

2. 中枢神経系と末梢神経系

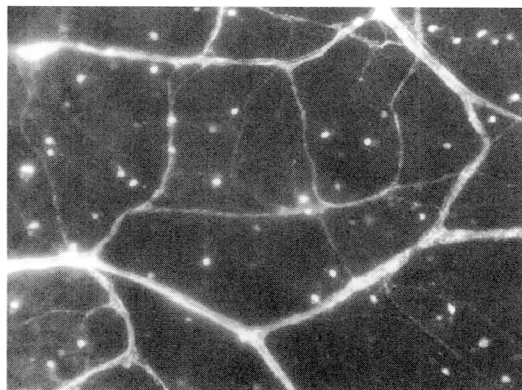
上述の同定された感覚および運動ニューロンは中枢神経節のひとつである腹神経節内に細胞体が存在する。一方アメフラシなどの腹足類では、中枢神経節以外に、鰓を始め水管²⁾、消化器官^{18, 19)}、生殖器官、腹足などの末梢器官内にも多くのニューロン細胞体が存在する^{4, 15)}(図1)。それらは、細胞体が集合して鰓神経節などのいわゆる末梢神経節を構成するもの、末梢神経束上に単独ないし数個で小クラスターを形成しているもの、あるいはごく末梢部分に存在する神経集網(Neural plexus)内に散在するもの(図1B)など、多様な分布様式を示し、機能的にも多様性があると考えられる。実際、鰓の末梢神経系に関しては、鰓神経節の中に運動ニューロン^dが³²⁾、神経集網の中に接触受容器や血圧受容器などの感覚ニューロン^eおよび運動ニューロン^fが^{32, 34, 37, 47)}含まれており、それらは局所反射回路を構成している。

中枢内で同定したニューロンによる比較的単純な回路で鰓反射の研究がスタートした³⁰⁾直後に、鰓反射は腹神経節がなくても起こることが示された⁴⁶⁾。水管と鰓は双方の基部でつながっており(図1A)両者は末梢神経系で連絡している⁹⁾。鰓反射に、中枢神経系(腹神経節)と末梢神経系が質的、量的にどのように関わるかと言う議論がその後永く交わされることになる^{9, 31, 49)}。その中で明らかになった事は、鰓反射は、当初定義されたように「水管への弱いし中程度の接触刺激に対して鰓全体を外殻腔へ引き込む」という種類の容易な定量化が可能な定型的運動⁴⁸⁾ではないということである。すなわち、水管に対する刺激の強さや与え方(接触刺激の道具に電磁石による「Tapper」を用いるか、フィードバック調節つきのプローブを用いるか)や鰓

*Makoto KUROKAWA, 東京都立大学大学院理学研究科生物科学専攻(〒192-0397 東京都八王子市南大沢1-1)



B Neural plexus



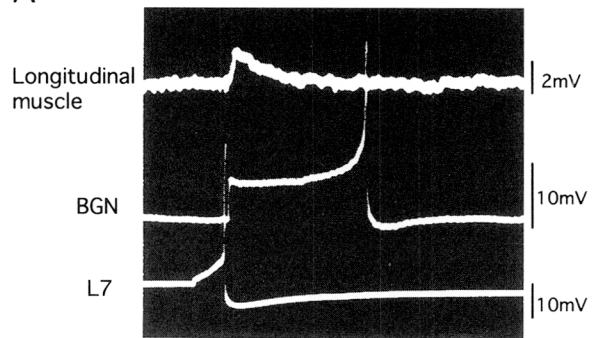
50μm

図1 鰓(Gill)と水管(Siphon)およびそれらの神経系 A. 腹神経節(Abdominal g.)から水管へは水管神経(Siphon n.)が、鰓へは鰓神経(Branchial n.)と生殖-囲心囊神経(Genital-pericardial n.)および水管神経の分枝がのびる。鰓神経が鰓に入ってすぐの場所に鰓神経節(Branchial g.)がある。腹神経節は2本の側-腹神経節縦連合神経(Pleuro-abdominal connective)で上位中枢とつながる。鰓は、片側6ないし7葉の鰓細片(Pinnule)が鰓出血管(図ではみえない)を挟んで両側に扇型に並んでいる。B. グリオキシル酸処理により蛍光組織化学的に観察した鰓末梢の神経集網(Neural plexus)の Amin 作動性神経。神経網の中に直径5ないし10μmの細胞体が散在している。

運動の定量化の方法(鰓全体の面積変化を鰓の下に置いたフォトセルで測定するか、一方向の運動をストレインゲイジメカノトランスデューサーで記録するか)、標本の反応性に対する評価(反応が小さかった標本のデータをどの範囲まで棄却するか)など、用いた方法の違いにより結論が大きく異なった。インタクト動物と摘出標本とで鰓運動を詳細に再検討すると、鰓運動には10種類の要素的運動(action)があり、鰓反射はその組み合わせパターンの違いで、同一標本で、同一の刺激を与えているにも関わらず少なくとも4通りが区別されることが分かった⁴⁰⁾。また、これらの要素的運動はいずれも腹神経節を除去した標本でも起こりうる事が示された。従って鰓反射の神経機構の解明にはこれらの個々の運動の神経機構について末梢に内在するニューロンの機能を含めて解析する事が必要となる。

鰓引き込み運動の要素のひとつである鰓細片(Pinnule)の収縮運動を支配する運動ニューロン⁴⁾が、鰓神経節内で同定された³³⁾。腹神経節内の同定運動ニューロンの一つであるL7は鰓細片の運動を含む鰓運動を惹起するが²⁸⁾、このL7は鰓神経節内の運動ニューロンに対して興奮性シナプス結合⁴⁾していた^{33,38)}(図2)。このシナプスをブロックす

A



c

B

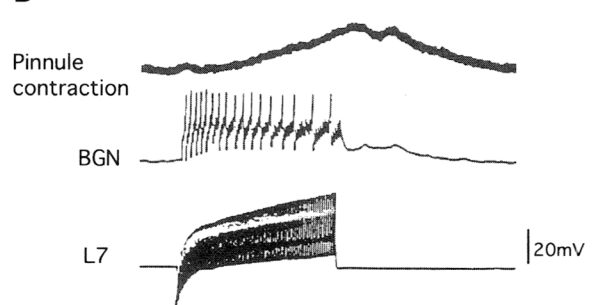


図2 腹神経節内で同定された鰓運動ニューロン(L7)と鰓神経節内の運動ニューロン(BGN)の関係³³⁾

A. L7, BGN, および鰓筋細胞(鰓出血管の縦走筋, Longitudinal muscle)の細胞内同時記録。L7は運動ニューロンとして筋細胞にEJPを発生させるとともに、BGNにEPSPを発生させる介在ニューロンでもある。B. L7, BGNの細胞内電位および鰓細片の収縮運動の機械曲線(Pinnule contraction)の同時記録。脱分極通電によるL7の興奮は鰓細片の運動ニューロンであるBGNの興奮に介在されて鰓運動を引き起こす。

る事でL7の興奮によって起こるはずの鰓細片の運動が起きなくなった事から、この運動は鰓神経節内の運動ニューロンを介して惹起されていることが明らかになった。当初は腹神経節を中枢とする単シナプス反射によって担われる単純な反射運動と考えられた鰓反射だが、その単シナプス回路自身の中にも末梢に存在するニューロンによって介される要素が含まれる。また、全く腹神経節を介さないで起こる、すなわち、末梢神経系だけの回路で起こる鰓反射もある。さらに、同じ刺激を与えたからといって、必ずしも質的、量的に同じ反射運動が起こるとは限らないという事⁴⁴⁾は、この反射に関与する未知のニューロンが中枢および末梢神経系に存在している事を示唆している。

3. LE 感覚ニューロンⁱ以外の水管感覚ニューロンⁱ

水管の限定された範囲に弱い機械的刺激を与え、それに反応する中枢の同定鰓運動ニューロンへのシナプス入力由来を定量的に解析したところ、感覚ニューロンからの直接的な単シナプス入力に半分(58%)を占めるとの値が示された⁸⁾。この接触刺激は受容野が重複する最大8個のLE感覚ニューロンを興奮させ⁷⁾、また単一LEニューロンの1インパルスによる運動ニューロンへのシナプス入力は、接触刺激に対するシナプス入力全体の平均18%に相当することから、単シナプス入力のほとんどがLE感覚ニューロンによってもたらされると結論された。

これに対し、電位感受性色素を用いた多点光学計測法で、水管に同じ方法で与えた刺激に対するLE感覚ニューロンの反応を広域に見た実験では、刺激に反応して活動するLE感覚ニューロンは平均5個で、反応したもので発生するインパルス数は1ニューロン当たり1.6と極めて弱い反応であることが分かった²³⁾。この結果とByrneらの報告^{5, 8)}に示されたシナプス電位のデータを基に、LE感覚ニューロン群による単シナプス入力は運動ニューロンへのシナプス入力全体の5%以下と概算された。また、水管からの求心性インパルスを記録したところ、LE感覚ニューロンの潜時より短い潜時で最初のインパルスが記録されたことから、未同定の低閾値の感覚ニューロンⁱの存在が示唆された。単一LE感覚ニューロンの活動記録からも、より閾値が低く、潜時が短い感覚ニューロンの存在を示すデータが示された¹⁷⁾。水管への接触刺激に用いられる電磁石による“Tapper”を水管上の受容野に接触しないように直前で止めて弱く水流刺激を与えたところ、LE感覚ニューロンの興奮を伴わずに、鰓運動ニューロンが興奮性シナプス入力をうけて発火し、鰓反射が起こった。また、鰓運動ニューロンで、接触刺激に対してLE感覚ニューロンのインパルスよりも早く立ち上がる興奮性シナプス電位が発生することが発見された。

摘出標本において水管に接触刺激を与える際には、水管自身の動きを抑え、条件を安定させるために、外套の一部が筒状に巻いてできている水管を中表に広げ、縁をしっかりと実験槽内の底面にピンで固定する方法が通常用いられてきた。ピンで刺すという強い侵害刺激を受容野の一部に与えている条件下と、非拘束状態の水管とで、LE感覚ニューロンの応答性に違いがあるかどうかを定量的機械刺激用のプローブである von Frey 毛を用いて様々な強さの刺激を与える事で調べられた²⁴⁾。その結果、①非拘束状態の水管

で、LE感覚ニューロン受容野にピンセットでつまむ侵害刺激を与えると、その後閾値が低下すること、②非拘束の水管ではLE感覚ニューロンの閾値が高く、その標本をピンで固定する事で閾値が低下すること、③非拘束の水管でのLE感覚ニューロンの閾値は、腹神経節での求心性活動や反射運動が起こる為の閾値より高いこと、などが明らかになった。これらの事から、LEニューロンは侵害受容器として機能しており、非拘束条件下で鰓反射を惹起する弱い接触刺激を受容する感覚ニューロンはLE感覚ニューロンとは別に存在することを示すと考えられた⁵⁵⁾。

光学的多点計測法で、水管刺激に対する鰓反射時の腹神経節ニューロンの活動を単一ニューロンレベルで大規模に記録したところ、計測されたニューロンの約35%にあたる百以上のニューロンが活性化している事が明らかになった⁵⁶⁾。腹神経節内のニューロン数の推計値が600ないし1100(産卵ホルモン分泌ニューロンであるであるBag cellsを除く)であること^{10, 12)}から、数百のニューロンが鰓反射の際に活性化していると推計された。光学計測法で検出された各ニューロンの発火パターンと刺激、運動との関係や活動の相互相関の解析⁵⁷⁾では個々のニューロンの回路や機能を同定するには至っていないが、数百の中には未同定の感覚ニューロンも含まれていると考えられる。

4. 多シナプス反射回路

水管の刺激に対して、鰓反射以外にも水管自身の引き込みを含む全身的な防御反応が起こる事から、光学的多点計測法で鰓反射時に活性化することが示されたニューロンのすべてが鰓反射の神経回路に含まれるとは言えない。しかし、鰓運動は他の多くの運動と協調しており、実際にこれらの運動を共通に制御する介在ニューロン^{j, k, l)}が同定されていること^{6, 22)}から、水管刺激に対して活性化される推計数百のニューロンの中には鰓反射回路内の介在ニューロンが多く含まれると考えられる。鰓反射において、腹神経節内の単シナプス回路、すなわち感覚ニューロンが鰓運動ニューロンに直接結合する回路と、介在ニューロンを介して入力する多シナプス回路とが担う割合について、上述のようにByrne⁸⁾らは単シナプス回路が58%を担うとする結果を示した。しかし、その後、単シナプス回路と多シナプス回路とを区別する為、従来用いられて来たMg²⁺およびCa²⁺両二価イオンを通常の3倍にした生理的塩類溶液が、インパルスの閾値を上昇させ多シナプス回路をブロックする効果とともに、シナプス電位を増大させる効果もあるために、単シナプス回路の貢献度を高めに評価していた可能性が指摘された⁵²⁾。Mg²⁺イオンおよびCa²⁺イオンをそれぞれ通常の2.2倍1.25倍に改変することで、単シナプス回路のみを変化なく残し、その回路の貢献度を計測したところ25%が単シナプス回路経由で、残りの75%は介在ニューロン経由の回路によると結論された⁵²⁾。

LE感覚ニューロンと鰓運動ニューロンだけからなる単シナプス回路に鰓反射の大半が担われている事を前提とした学習メカニズムの研究ではLE感覚ニューロン-運動ニューロンシナプスでの可塑性に注目して進められている。しかし1970年にKandelのグループによる学習の神経機構に関する最初の論文^{11, 29, 51)}が発表された当初から、学習を担うと考えられるメカニズムがそのシナプスに限定されている

のではなく、末梢神経系を含む神経回路内に他にも存在する事を直接、間接に示した多くの報告がある^{21,25,44-46,48,49}。LE 感覚ニューロン以外のニューロンや、多シナプス回路の存在が明らかになり、反射に対するそれらの貢献度が、初めに考えられたより著しく大きいことが明らかになった。また、鰓反射と連動して起こり、鰓反射と類似の逃避反射として研究されている「水管引き込め反射」の学習に中枢回路内の複数の場所での神経機構が並行して関わっている事¹⁶などが示され、鰓反射の学習の神経機構の回路内での所在について Kandel らのグループ自身も再検討を行っている。それによると、慣れとその解除のメカニズムとして報告されている LE 感覚ニューロン-運動ニューロン間のシナプスでの同シナプス抑制(homosynaptic depression)とその回復が、未同定の感覚ニューロンから鰓運動ニューロンへのシナプスでも見られること¹⁷、慣れの解除や感作を担う機構には、介在ニューロンの活動性の変化も含まれていること¹³を示し、鰓反射の学習機構は LE 感覚ニューロン-鰓運動ニューロンシナプスでの変化でほとんど必要十分であるとしてきた考え¹¹を修正している。

5. 抑制性神経回路

鰓反射の神経機構には興奮性神経支配とともに、多様な抑制性神経支配が存在する。

①腹神経節内の抑制性介在ニューロン

鰓反射の回路に含まれる介在ニューロンの中には抑制性ニューロン^{k, l}も同定されている²²。その一つ^lはコリン作動性で、水管への刺激に対して興奮性介在ニューロンに対し強いフィードバック抑制を発現する。この興奮性シナプスを d-ツボクラリンで阻害すると、運動ニューロンへの多シナプス入力が増大し、鰓反射が増強された。また d-ツボクラリン投与中に、鰓反射の感作を引き起こす事が知られている刺激、側-腹神経節縦連合神経の電気刺激をすると、LE 感覚ニューロンから鰓運動ニューロンへのシナプス入力の増大は変わりなく起こったにもかかわらず、運動ニューロンへの多シナプス入力の増大は殆ど起きなくなっ

た⁵³。以上の事から、この介在ニューロンの抑制機能の解除^mが感作を担う神経機構の一つとして示された⁵⁴。

上述したように、鰓反射は腹神経節無しの標本でも起こる⁴⁶。刺激や記録の方法によっては腹神経節を除去した後の方がむしろ大きな反応が起こること⁹、鰓神経の電気刺激後に鰓運動の抑圧が起こること⁴⁸などから、鰓の末梢に対して腹神経節から、鰓神経を経た抑制性神経支配が存在する事が示唆されている^{42,50}。さらにこの抑制性支配の強さの変化が、慣れや感作などの非連合学習や連合学習に伴う鰓反射の大きさの変化の原因となりうる事が示されている^{14,43,48}。以下の②から④は実際に存在が明らかになった腹神経節から末梢への抑制性神経支配である。

②抑制性運動ニューロン

鰓神経の刺激で、1対1には対応しない抑制性神経-筋接合部電位(IJP)が記録されたことから、鰓に内在する末梢ニューロンの中に抑制性運動ニューロンⁿが存在しており、そのニューロンに対して腹神経節から興奮性支配^oがあると考えられた³⁴。軟体動物の心筋³⁹や口球筋³等に対する抑制性運動ニューロンが中枢神経節内に存在するが、鰓筋肉の抑制性ニューロンは、腹神経節内では見つからない。

③末梢神経系内の鰓運動ニューロンに対する抑制性支配

上述のように鰓神経節および神経集網には鰓筋肉の運動ニューロン^{d, f}が含まれている。これらの運動ニューロンの活動は鰓神経の刺激で抑制されることから、腹神経節から抑制性神経支配^{p, q}を受けている³⁴。鰓神経節ニューロンに抑制性シナプス結合をするニューロンが、腹神経節で同定されている¹¹。

④腹神経節内の鰓運動ニューロンの末梢抑制

腹神経節内の運動ニューロンが引き起こす収縮を、末梢で抑制する2種類の神経が見つかった。鰓神経の末梢側切断端から神経束を任意に2つに裂いて分け、別々の電極で刺激した³⁴(図3)。一方の刺激(E)で鰓運動が起こり、他方の刺激(I)では何も起きない事を確認した後、両者を同時刺激したところ(E&I)、Eの単独刺激で起こった収縮が起きなかった(図3A)。Eの単独刺激に1対1に対応する

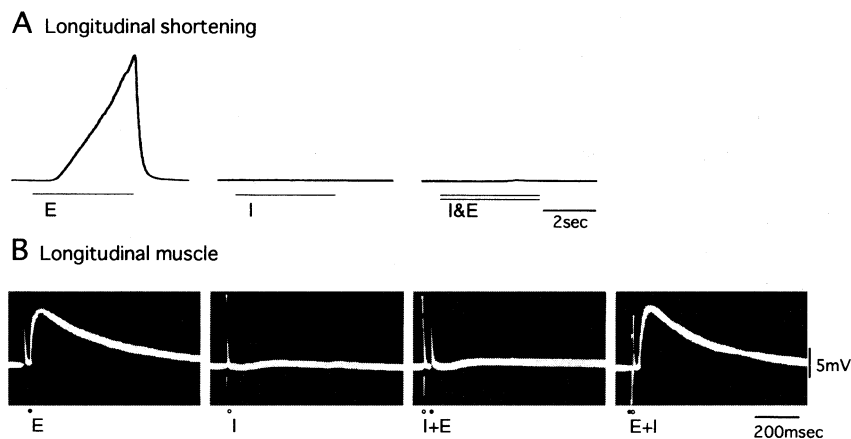


図3 腹神経節内の鰓運動ニューロン末梢でのシナプス前抑制³⁴ A. 鰓神経の末梢側切断端で神経束を任意に2つに裂いて分け、別々の電極(EおよびI)で頻回刺激(10Hz, 4秒間)したときの鰓運動の機械曲線(縦方向の短縮運動, Longitudinal shortening)。本文参照。B. 同電極による単発刺激に対する鰓筋細胞(鰓出血管の縦走筋, Longitudinal muscle)での細胞内電位。Eの刺激(E)で発生するEJPは、Eの刺激よりIの刺激を先行して与えると(I+E, 30msec先行)完全に抑制されるが、40msec以上先行させたり、Eの後にIを刺激しても(E+I, IはEの後3msecに刺激)、EJPは全く影響されない。

腹神経節内の鰓運動ニューロンによる興奮性接合部電位(EJP)は、Iの刺激を数10msecの範囲内で先行させた時だけ完全に抑制されることから、運動ニューロンのターミナルにおけるシナプス前抑制機構⁷の存在が示された。(図3B)

腹神経節内の同定ニューロンL7は鰓運動ニューロンとして引き込み反射に最も効力のある中枢ニューロンである²⁶⁾。腹神経節内のニューロンAnti-L7⁸は、L7が引き起こす鰓運動を抑制するニューロンとして同定された²⁶⁾(図4)。Anti-L7を単独で興奮させても、鰓筋肉には電氣的にも機械的にも変化が見られないが、この興奮は、L7の興奮が引き起こす鰓運動を抑制する(図4A)。この抑制作用はAnti-L7のインパルス頻度0.2Hz以下でもみとめられ、頻度上昇に依存してより顕著になった。Anti-L7はL7のインパルス活動自身を抑制しない事から、末梢での抑制機構が考えられた。しかし、Anti-L7はL7が惹起するEJPを抑制しない。従ってそれは上記のシナプス前抑制とは異なる機構によって担われているらしい。

学習に伴う鰓運動の大きさの変化は、中枢からの鰓運動ニューロン出力の変化に起因するという基本的な考え²⁹⁾がある一方で、両者は必ずしも相関していないという報告も

多い^{14,20,25,41,43)}。Anti-L7は両者の非相関を直接的にもたらず機能を持つものとして初めて同定されたニューロンである。このニューロンの自発活動は、1ないし数Hzであったが、鰓反射の感作を起こす刺激、側-腹神経節縦連合神経の電気刺激で数分に亘ってその活動は完全に停止した。この事は、鰓運動の感作の神経機構にAnti-L7の活動抑制(脱抑制)⁴が含まれている事を示唆している³⁵⁾。

我々の研究³²⁻³⁹⁾では主に日本沿岸で採集したアメフラシ(*Aplysia kurodai*, 和名:アメフラシおよび*A. juliana*, 同:アマクサアメフラシ)を用いたが、それらで発見された事は、北米で主に用いられている*A. californica*でも同様に認められた^{35,38)}。

以上のように、鰓反射の神経支配機構はLE感覚ニューロンと運動ニューロンによる単シナプス回路だけではなく、未同定を含む多様なニューロンによる神経回路網によって担われている(図5)。この反射をモデルとした学習の神経機構は回路網内の複数の場所に存在し、学習の種類(慣れ、慣れの解除、感作、条件反射)の違いによって貢献度が異なるいくつかの機構が並行して機能しているのかもしれない。LE感覚ニューロン-運動ニューロンシナプスの貢献度

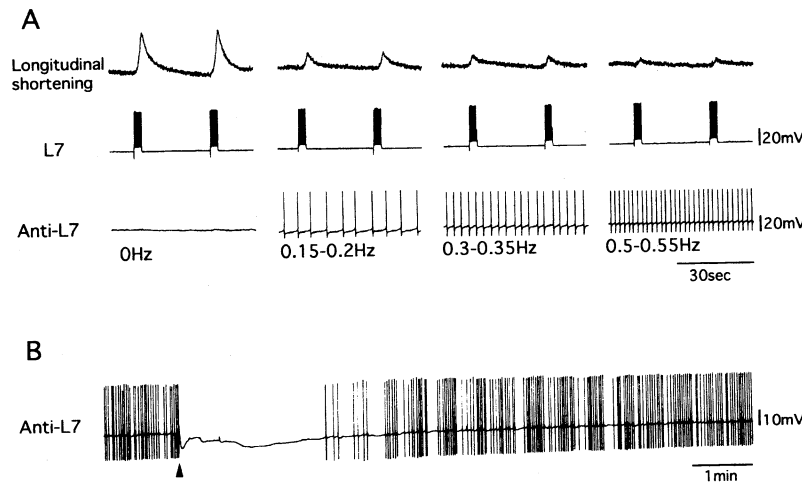


図4 鰓運動ニューロン(L7)が惹起する鰓運動(Longitudinal shortening)を末梢抑制するニューロン, Anti-L7

A. L7, Anti-L7の細胞内電位および鰓運動の機械曲線の同時記録。L7に脱分極性通電で発生させた一定のバースト活動により惹起される鰓運動は、通電により変化させたAnti-L7の活動頻度の上昇に依存して小さくなった。B. Anti-L7の細胞内電位。自発活動中に側-腹神経節縦連合神経を刺激した(▲)ところ数分にわたる抑制が起こった。

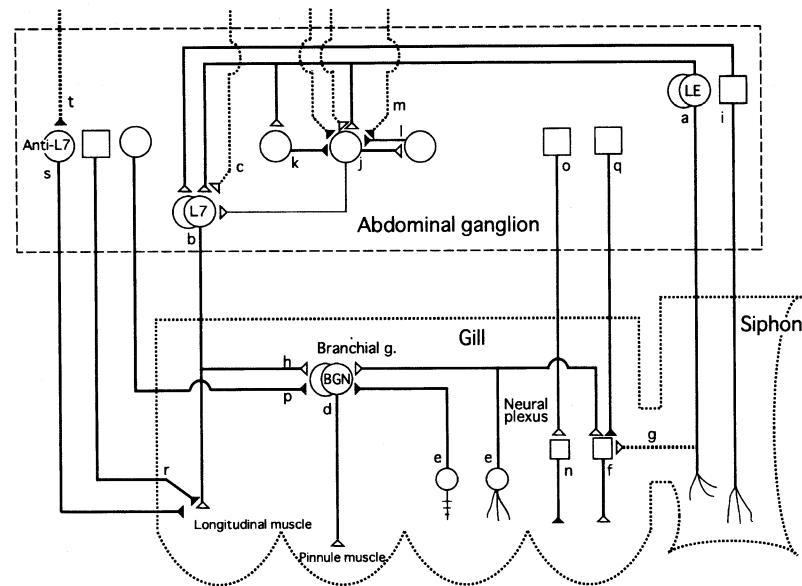


図5 鰓引き込み反射神経支配のニューロン回路 本稿で取り上げた神経回路についてのみをまとめた。小文字のアルファベットは本文中の上付き文字に対応する。○は同定ニューロン、重ねた円は複数の同定ニューロンのグループ、□は未同定のニューロン。△は興奮性シナプス結合、▲は抑制性シナプス結合。実線は直接的、破線は直接または間接的な結合。

が相対的に減少したからといって、そのシナプスで示されてきた可塑性に関する Kandel らの一連の研究成果の意義は変わらないが、一つの著名なモデルのみに気を取られて、それ以外に存在するかも知れない別の機構を見落とす事がないようにしたい。

本稿の一部としてご紹介した我々の研究は、私が学生時代からご指導頂いてきた東京都立大学名誉教授、桑沢清明先生との共同研究として遂行されてきたものです。本稿をまとめるに当たって、桑沢先生には草稿を読んで頂き沢山の貴重なご助言を頂きました。深く感謝致します。この研究の一部は文部省科学研究費特定領域研究(A)「微小脳システムの適応的設計」の援助で行われました。山口大学富岡憲治教授、福岡女子大学小泉 修教授の編集長二代にわたって執筆をお勧め頂きながら今日にいたってしまいました。総説執筆の機会を私に与えて頂いた上、辛抱強くお待ち頂いた両氏に心より御礼申し上げます。

文 献

- 1) Alevizos, A., Weiss, K.R. & Koester, J.: J. Neurosci., 9, 3058-3071 (1989)
- 2) Bailey, C.H., Castellucci, V.F., Koester, J. & Kandel, E.: Neurophysiol., 42: 530-557 (1979)
- 3) Banks, F.W.: J. Neurobiol., 6, 429-433 (1975)
- 4) Bullock, T.H. & Horridge, G.A.: *Structure and Function in the Nervous systems of Invertebrates*. Mollusca: Gastropoda, pp1283-1386, San Francisco, Freeman (1965)
- 5) Byrne, J.H.: J. Neurophysiol., 48, 431-438 (1982)
- 6) Byrne, J.H.: J. Neurophysiol., 49, 491-508 (1983)
- 7) Byrne, J.H., Castellucci, V.F., Carew, T.J. & Kandel, E.R.: J. Neurophysiol., 41, 402-417 (1978)
- 8) Byrne, J.H., Castellucci, V.F. & Kandel, E.R.: J. Neurophysiol., 41, 418-431 (1978)
- 9) Carew, T.J., Castellucci, V.F., Byrne, J.H. & Kandel, E.R.: J. Neurophysiol., 42, 497-509 (1979)
- 10) Cash, D. & Carew, T.J.: J. Neurobiol. 20, 25-47 (1986)
- 11) Castellucci, I., Pinsker, H., Kupfermann, I. & Kandel, E.: Science, 167, 1745-1748 (1970)
- 12) Coggeshall, R.E.: J. Neurophysiol., 30, 1263-1287 (1967)
- 13) Cohen, T.E., Kaplan, S.W., Kandel, E.R. & Hawkins, R.D.: J. Neurosci., 17, 2886-2899 (1997)
- 14) Colebrook, E. & Lukowiak, K.: J. exp. Biol., 135, 411-429 (1988)
- 15) Eales, N.B.: *LMBC Memoris XXIV, Aplysia*. Liverpool, Liverpool Biological Society (1921)
- 16) Frost, W.N., Clark, G.A. & Kandel, E.R.: J. Neurobiol., 19, 297-334 (1988)
- 17) Frost, L., Kaplan, S.W., Cohen, T.E., Henzi, V., Kandel, E.R. & Hawkins, R.D.: J. Neurosci., 17, 2900-2913 (1997)
- 18) 藤澤祐子, 古川康雄, Vilim, F.S.: 比較生理生化学 17, 3 (2000)
- 19) Fujisawa, Y., Furukawa, Y., Ohta, S., Ellis, T.A., Dembrow, N.C., Li, L., Floyd, P.D., Sweedler, J.V., Minakata, H., Nakamura, K., Morishita, F., Matsushima, O., Weiss, K.R. & Vilim, F.S.: J. Neurosci., 19, 9618-9634 (1999)
- 20) Goldberg, J. & Lukowiak, K.: J. exp. Biol., 96, 107-124 (1982)
- 21) Hawkins, R.D.: J. Neurophysiol., 45, 327-339 (1981)
- 22) Hawkins, R.D., Castellucci, V.F. & Kandel, E.R.: J. Neurophysiol., 45, 304-314 (1981)
- 23) Hickie, C., Cohen, L.B. & Balaban, P.M.: Eur. J. Neurosci., 9, 627-636 (1997)
- 24) Illich, P.A. & Walter, E.T.: J. Neurosci., 17, 459-469 (1997)
- 25) Jacklet, J.W. & Rine, J.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77, 1267-1271 (1977)
- 26) Kandel, E.R.: Science, 294, 1030-1038 (2001)
- 27) Kandel, E.R., Schwartz, J.H. & Jessell, T.M. (eds.): *Principles of Neural Science*. McGraw-Hill / Appleton & Lange (4th ed., 2002)
- 28) Kupfermann, I., Carew, T.J. & Kandel, E.: J. Neurophysiol. 37, 996-1019 (1974)
- 29) Kupfermann, I., Castellucci, I., Pinsker, H. & Kandel, E.: Science, 167, 1743-1745 (1970)
- 30) Kupfermann, I. & Kandel, E.: Science, 164, 847-850 (1969)
- 31) Kupfermann, I., Pinsker, H., Castellucci, I. & Kandel, E.: Science, 174, 1252-1256 (1971)
- 32) Kurokawa, M. & Kuwasawa, K.: J. Comp. Physiol. A, 156, 35-44 (1985)
- 33) Kurokawa, M. & Kuwasawa, K.: J. Comp. Physiol. A, 157, 483-489 (1985)
- 34) Kurokawa, M. & Kuwasawa, K.: J. Comp. Physiol. A, 162, 533-541 (1988)
- 35) Kurokawa, M. & Kuwasawa, K.: Comp. Biochem. Physiol. A, 130, 877-878 (2001)
- 36) Kurokawa, M., Kuwasawa, K. & Matsumura, S.: J. Comp. Physiol. A, 185, 11-19 (1999)
- 37) Kurokawa, M., Kuwasawa, K., Otokawa, M., Yamada, C. & Kobayashi, H.: J. Neurobiol., 20, 731-745 (1989)
- 38) Kurokawa, M., Ohsuga, K. & Kuwasawa, K.: Neurosci. Lett., 241, 49-52 (1998)
- 39) Kuwasawa, K.: Sci. Rep. Tokyo Kyoiku Daigaku Sect. B. 13, 111-128 (1967)
- 40) Leonard, J.L., Edstrom, J. & Lukowiak, K.: Behav. Neurosci., 103, 585-604 (1989)
- 41) Leonard, J.L., Goldberg, J.I., Martinez-Padron, M., Edstrom, J.P. & Lukowiak, K.: Acta Biol. Hungarica, 43, 387-398 (1992)
- 42) Lukowiak, K.: Can. J. Physiol. Pharmacol., 55, 1252-1262 (1977)
- 43) Lukowiak, K. & Colebrook, E.: J. exp. Biol., 140, 273-285 (1988)

- 44) Lukowiak, K. & Jacklet, J.W.: *Science*, 178,1306-1308 (1972)
- 45) Lukowiak, K. & Peretz, B.: *J. Neurobiol.*, 11 : 425-433 (1980)
- 46) Peretz, B.: *Science*, 169, 379-381 (1970)
- 47) Peretz, B. & Estes, J.: *J. Neurobiol.*, 5, 3-19 (1974)
- 48) Peretz, B. & Howieson, D.B.: *J. comp. Physiol.*, 84, 1-18 (1973)
- 49) Peretz, B., Jacklet, J.W. & Lukowiak, L.: *Science*, 191, 396-399 (1976)
- 50) Peretz, B. & Moller, R.: *J. Neurobiol.*, 5, 191-212 (1974)
- 51) Pinsker, H., Kupfermann, I., Castellucci, I. & Kandel, E.: *Science*, 167, 1740-1742 (1970)
- 52) Tredeau, L.E. & Castellucci, V.F.: *J. Neurosci.*, 12, 3838-3848 (1992)
- 53) Tredeau, L.E. & Castellucci, V.F.: *J. Neurosci.*, 13, 2126-2135 (1993)
- 54) Tredeau, L.E. & Castellucci, V.F.: *J. Neurophysiol.*, 70, 1210-1220 (1993)
- 55) Walters, E.T. & Cohen, L.B.: *Invert. Neurosci.*, 3, 15-25 (1997)
- 56) Zečević, D., Wu, J.-Y., Cohen, L.B., London, J.A., Höpp, H.-P. & Folk, C.X.: *J. Neurosci.*, 9, 3681-3689 (1989)
- 57) Zochowski, M., Cohen, L.B., Fuhrmann, G. & Kleinfeld, D.: *J. Neurosci.*, 20, 8485-8492 (2000)