



Title	Activity-Dependent Potentiation and Depression of Visual Cortical Responses to Optic Nerve Stimulation in Kittens.
Author(s)	田村, 弘
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/38161
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名	田村 弘
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第10617号
学位授与年月日	平成5年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科生理系専攻
学位論文名	Activity-Dependent Potentiation and Depression of Visual Cortical Responses to Optic Nerve Stimulation in Kittens. (視神経刺激に対する視覚野反応の長期増強及び抑圧とその神経活動依存性)
論文審査委員	(主査)教授 津本 忠治 (副査)教授 塩谷弥兵衛 教授 福田 淳

論文内容の要旨

(目的)

臨界期と呼ばれる生後発達初期の大脳皮質視覚野ニューロンは入力状態によってその光反応性を可塑的に変えることが知られている。例えば、片眼入力を一時的に遮閉すると視覚野ニューロンは非遮閉眼にのみ反応するようになる。このメカニズムは次のようなシナプス競合仮説によって説明されている—両眼からの入力線維が収束する皮質ニューロンにおいてはシナプス間に入力依存的な競合が存在し、より多く入力を受けるシナプスはより強い支配を獲得し、少ない入力を受けるシナプスはその支配の弱化をもたらす—という仮説である。この仮説は機能的にみれば優位な入力側のシナプスは伝達効率が長期的に増強し、劣位側のシナプスは抑制されることで説明される。事実、仔ネコ皮質視覚野においてはそのようなシナプスの存在が示唆されている。そこで本研究では上述のようなシナプス伝達効率の変化が仔ネコ皮質視覚野において実際に誘発されるのか、誘発されるとすればどのような因子が重要であるのかを明らかにしようとした。

(方法ならびに成績)

実験には笑気ガスとハロセンで麻酔した生後4-8週の仔ネコを用いた。この時期の仔ネコは両眼反応性の可塑的な変化を最も誘発しやすい時期、すなわち臨界期にあると考えられている。左右の視神経に刺激電極を置き、その刺激に対する皮質視覚野の誘発反応を記録した。まず左右の視神経に交互に試験刺激を0.1Hzで与え、次に一侧視神経に5Hzで1-60分間高頻度刺激を与え、誘発される変化を観察した。その結果、25%の仔ネコにおいて高頻度刺激後、刺激側の試験刺激に対する誘発反応の振幅が数時間にわたり増強された(同シナプス性長期増強)。また17%の仔ネコにおいて高頻度刺激を与えた側の反応が抑圧された(異シナプス性長期抑圧)。さらに変化が皮質で起こったのかどうかを明らかにするために視覚中継核である外側膝状体から同時記録を行った。外側膝状体において誘発される反応は高頻度刺激の前後で全く変化しなかったので、可塑的な変化は皮質内でおこったものと考えられた。

網膜の自発活動に由来する自発性入力は視覚中枢の発達に重要な役割を担っていることが示唆されている。そこで伝達効率の変化に対する自発性入力の役割を明らかにするためフグ毒tetrodotoxin(TTX)を眼球内に注入し網膜の自発活動を抑えた状態で視神経に高頻度刺激を与えた。その結果、55%の仔ネコで同シナプス性の長期増強が誘発され、TTXを投与しなかった時に比べて長期増強の誘発確率が有意に高くなった。しかし異シナプス性の抑圧は全く誘発されなかった。

視覚野におけるシナプス伝達の長期増強にはN-メチル-D-アスパルギン酸（NMDA）型グルタミン酸受容体の賦活によるシナプス後部へのカルシウムイオンの流入が重要であることが示唆されている。このNMDA受容体の活動はシナプス後細胞の興奮（脱分極）状態によって制御されている。そこで皮質の活動状態と伝達効率変化の関係を明らかにするために一側皮質を抑制性伝達物質であるガンマアミノ酪酸（GABA）でかん流し、記録部位のシナプス後細胞の活動レベルを低下させた状態で視神経に高頻度刺激を与えた。皮質の反応性がGABAの影響から回復したことを確認した後、試験刺激に対する誘発反応の大きさを比較すると、同シナプス性の長期増強が全く誘発されなくなったのみならず、同シナプス性抑圧が30%の仔ネコにおいて誘発されるようになった。

（総括）

発達期の皮質視覚野において高頻度シナプス入力によってそのシナプス伝達効率に長期的な増強が生じることが明らかになった。また、網膜に由来する自発性入力がその可塑的な変化に影響を与えることも示唆された。つまり不規則な自発性入力は高頻度刺激による連続入力に対してノイズと考えられるのでTTXによる自発性入力の消失がS/N比を向上させ同シナプス性長期増強の誘発を促進したと考えられた。また、この時異シナプスの長期抑圧が全く誘発されなかったことから、高頻度入力と時間的に連合せずにあっても他側シナプスへの自発性入力が異シナプス性長期抑圧の誘発に重要な役割を担っていると考えられる。さらに、通常は高頻度入力が入るとシナプス後細胞が活性化されNMDA受容体等を介する一連の反応により伝達効率の増強が誘発されるが、強い入力時にシナプス後細胞の活性化が抑えられると長期抑圧が誘発されることも示唆された。この結果はシナプス前線維とシナプス後細胞の活動が同期すると伝達効果が増強し、同期しないと減弱するというヘップの可塑性シナプス仮説を支持するものである。

論文審査の結果の要旨

臨界期と呼ばれる生後発達初期の大脳皮質視覚野ニューロンは入力状態に依存してその光に対する反応性を変化させることが知られている。このメカニズムとしてニューロン間のシナプス伝達効率が変化することが想定されている。本研究は臨界期の仔ネコにおいて入力状態に依存したシナプス伝達効率の変化が皮質視覚野において誘発されるかどうか、誘発されるとすればどのような因子が重要であるのかを明らかにしようとしたものである。

方法としては、笑気／ハロセン麻酔した仔ネコ皮質視覚野より視神経電気刺激に対する誘発反応を記録した。反応が安定していることを確認した後、一側視神経に5Hzの高頻度刺激を与え、その前後で誘発反応の大きさを比較した。その結果、高頻度刺激により同シナプス性の長期増強及び異シナプス性の長期抑圧が誘発された。網膜に由来する自発性入力をテトロドキシンの眼球内注入により遮断すると同シナプス性長期増強の誘発は促進されたが、異シナプス性の長期抑圧は全く誘発されなかった。また、高頻度刺激時の皮質の反応をガンマアミノ酪酸の皮質内注入により抑制すると長期増強は誘発されず同シナプス性抑圧が誘発された。以上よりシナプス前線維と後細胞の活動性が伝達効率の変化に重要であることが示唆された。

この結果は、発達脳機能が生後入力に応じて変化する機構の解明につながる新知見であり、学位に値するものと考えられる。