



Title	Synaptic input-induced increase in intraneuronal Ca ²⁺ in the medial vestibular nucleus of young rats
Author(s)	高橋, 佳文
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38980
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名	高橋 佳文
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 11819 号
学位授与年月日	平成7年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科外科系専攻
学位論文名	Synaptic input-induced increase in intraneuronal Ca^{2+} in the medial vestibular nucleus of young rats (幼若ラット前庭神経内側核における入力依存性細胞内カルシウム増加)
論文審査委員	(主査) 教授 久保 武 (副査) 教授 津本 忠治 教授 米田 悦啓

論文内容の要旨

【目的】

前庭神経内側核は第8神経を介し同側前庭からの求心性入力を、また交連線維を介し反対側の前庭神経内側核から交連性入力を受ける。幼若ラット前庭神経内側核において non-NMDA (N-methyl-D-aspartate) 型と共に NMDA 型グルタミン酸受容体が求心性前庭入力の伝達に重要な役割を果たしていることを既に電気生理学的手法を用いて報告した。本研究では、これらの興奮性入力によって前庭神経内側核の神経細胞内でカルシウムが増加するかどうか、増加するとすれば、どのようなメカニズムによるかを、蛍光指示薬を用いた細胞内カルシウム計測法により検討した。

【方法】

生後4-7日のSDラットより前庭神経内側核を含む脳幹薄切標本を作製し、蛍光カルシウム指示薬 rhod-2 を細胞内に負荷した。この標本を落射倒立型蛍光顕微鏡上の記録槽に固定し、人工脳脊髄液で灌流した。双極電極を第8神経及び交連線維の入力路に刺し10V (100 μ sec 幅) の電気刺激を交互に加えた。この時の前庭神経内側核細胞の細胞体の蛍光強度の増加を SIT ビデオカメラで捕らえ画像処理を行い解析した。各種拮抗薬を灌流液に加えた時に観察される蛍光強度増加率の減少から、これらの拮抗薬の効果を検討した。

【結果】

正常人工脳脊髄液灌流下のコントロールの条件では、各々の入力路刺激によって急峻に立ち上がり約1秒で最高値に達し数秒で緩やかに減少する蛍光強度の変化を認めた。その最高値は第8神経の入力路刺激の場合は $2.1 \pm 0.4\%$ 、交連線維刺激の場合は $1.4 \pm 0.4\%$ ($n=25$) であった。NMDA 型グルタミン酸受容体の特異的拮抗薬である D, L-2-amino-5-phosphonovalerate (APV) を 100μ M で灌流液に加えると第8神経、交連線維刺激時の蛍光増加はそれぞれ対照の $14 \pm 7\%$ 、 $17 \pm 11\%$ ($n=5$) と著しく抑制された。一方、 Mg^{2+} 非存在下では入力路刺激時の蛍光増加は対照より著しく増加し、その増加は non-NMDA 型グルタミン酸受容体の特異的拮抗薬である 6-cyano-7-nitroquinoxaline-2, 3-dione (CNQX) を 10μ M 投与しても有意に抑制されなかった ($n=5$) が、 100μ M APV の投与により抑制された ($n=5$)。L型電位依存性カルシウムチャネルのブロッカーである Nifedipine を 10μ M で灌流すると刺激時の蛍光増加はそれぞれ対照の $51 \pm 13\%$ 、 $44 \pm 9\%$ ($n=5$) に抑制された。T型電位依存性カルシウムチャネルのブロッカーである Ni^{2+} を 100μ M で灌流液中に加えても蛍光増加に有意に変化は認めなかった ($n=5$)。

【総括】

幼若ラット前庭神経内側核細胞において前庭末梢及び交連線維からの興奮性入力によって細胞内カルシウムの増加が生じることを明らかにした。興奮性入力は non-NMDA 型と共に NMDA 型グルタミン酸受容体を介し前庭神経内側核細胞の脱分極をひきおこし、L型電位依存性カルシウムチャンネルと NMDA 型グルタミン酸受容体を通して細胞外のカルシウムが細胞内へ流入すると考えられる。従来、前庭末梢からの興奮性入力において作動すると報告されていた non-NMDA 型グルタミン酸受容体だけでなく、NMDA 型グルタミン酸受容体もシナプス伝達に重要であり、またそれに伴ってシナプス後細胞内でカルシウム増加が生じることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

細胞内での情報伝達系で普遍的なシグナル物質として働くカルシウムイオンは、脳神経系においてもシナプスの伝達効率の変化のトリガーとなることが示唆され、発達、学習などにおいて重要な役割を果たしていると考えられている。前庭系では、半器官等前庭末梢および交連線維から入力を受ける前庭神経内側核において、発達、代償などに伴いシナプス伝達効率の変化が生じている可能性が指摘されている。本研究では、これらの入力により実際に前庭神経内側核細胞にカルシウム流入が生じることを蛍光色素 rhod-2 を用いた細胞内カルシウム計測法により明らかにした。

前庭末梢から前庭神経内側核への神経伝達において幼若ラットでは N-methyl-D-aspartate (NMDA) 型グルタミン酸受容体も、non-NMDA 型に加えて、重要な役割を果たしていることが電気生理学的手法により示唆された。本研究では、この結果と一致して、前庭末梢からおよび交連線維からの神経伝達に依存して NMDA 型グルタミン酸受容体自身を通してシナプス後部へカルシウムイオンの流入が起こること、さらに non-NMDA 型および NMDA 型グルタミン酸受容体が活性化され細胞が脱分極し、L型電位依存性カルシウムチャンネルが開くことによってもカルシウムイオンの流入が起こることが明らかとなった。

以上の研究は前庭神経内側核において入力に依存したシナプス後部へのカルシウムイオンの流入のメカニズムを明らかにしたものである。この結果は、前庭系中枢路の機能発達及びシナプス可塑性の機序解明に寄与するものであり、学位を授与するに値するものとする。