

Title	デュアルコンポーネントシナプスの形成と可塑性に関する研究
Author(s)	清末, 和之
Citation	
Issue Date	
Text Version	ETD
URL	https://doi.org/10.11501/3110122
DOI	10.11501/3110122
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	きよ すす かず ゆき 清 末 和 之
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学位記番号	第 1 2 5 5 2 号
学位授与年月日	平成 8 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 基礎工学研究科物理系専攻
学位論文名	デュアルコンポーネントシナプスの形成と可塑性に関する研究
論文審査委員	(主査) 教 授 葛西 道生 (副査) 教 授 柳田 敏雄 教 授 村上富士夫

論 文 内 容 の 要 旨

脳における情報伝達はシナプスにおいて行われる。記憶、学習の形成には、そのシナプスでの可塑的变化が起こることが期待される。シナプスの可塑的变化として、長期増強、長期抑圧、神経回路網の再構築と言った現象が認識されてきた。その分子メカニズムを解明することが脳の高次機能を解明することにつながると考えられる。中枢神経系における主な興奮性伝達はグルタミン酸作動性シナプスのデュアルコンポーネントシナプスにより行われる。このシナプスは時間的、薬理的に非常に異なる特性を持つ2つの受容体に依ってシグナルを伝達しており、その受容体の性質の違いから、シグナルの伝達をそのみではなく、時間的情報を Ca^{+2} を介した細胞内情報伝達系へ伝える。さらにこの情報はそのシナプス自身の可塑的变化を起こす原因となる。このことは単一シナプス部位でのそれぞれの受容体の発現比率の制御メカニズムとその形成メカニズムが可塑性誘導と維持にそれぞれに重要である事が考えられる。しかしながらデュアルコンポーネントシナプスの形成メカニズムと可塑的变化における受容体の動態は解明されていない。

ニワトリ胚終脳解離培養系を用いて、このデュアルコンポーネントシナプスの形成のメカニズムの解析、成熟に与えるシナプス伝達の効果の解析、スライス標本を用いて長期増強発現時のデュアルコンポーネントシナプスの解析を行った。

培養系を用いたシナプス形成の解析では、胚齢の異なる神経細胞を用いて、シナプス後細胞に依存してどのようなデュアルコンポーネントシナプスが形成されるかを電気生理学的に検討した。E. E. Days (胚齢+培養日数) 17をシナプス前細胞とした際にシナプス後細胞の分化成熟度に依存してシナプス形成をする事が示された。分化成熟のはやい段階の神経細胞は機能的な α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate/Kainate 型受容体 (A/K-R) を発現しているにも関わらず、N-methyl-D-aspartate 型受容体 (NMDA-R) だけのシナプスを形成する事が明らかとなった。またこの培養系では、E. E. Days15から17にかけてシナプス伝達が大きくなる事が示されていた。2つのシナプス伝達、活動電位に依存するシナプス伝達と自発的なシナプス小胞の放出による伝達であるが、この期間のシナプス伝達の増加に与える効果を阻害剤を用いて検討したところ、それぞれ微小シナプス後電流の増加と一つの細胞由来のシナプス後電流の増加に対して影響を持っていた。この結果は微小シナプス後電流がシナプス終末の数の成長に関与するとを示唆していた。

長期増強発現時におけるデュアルコンポーネントシナプスの解析には、生後直後のヒヨコ I MHV 領域のシナプス

を用いた。この領域はヒヨコの刷り込み現象に関連ある部位と示唆され、長期の記憶を担っていると考えられる。5 Hz/300発のシナプス前細胞の刺激とシナプス後細胞の脱分極刺激により長期増強ができた。この長期増強の前後でシナプス後電流における A/K-R と NMDA-R の寄与する割合を検討したところ、A/K-R と NMDA-R の両成分が増強されていたが、A/K-R に対して NMDA-R 成分の電流が大きくなっていた。この結果は、少なくとも長期増強に伴い NMDA-R の数、もしくは NMDA-R を多く持つシナプス部位が多くなっていることを示唆していた。

論文審査の結果の要旨

本論文は、脳におけるシナプスの可塑的变化を、培養神経系を用いて主に電気生理学的手法で解析し、そのメカニズムについての考察を行ったものである。中枢神経系における主な興奮性伝達はグルタミン酸作動性シナプスのデュアルコンポーネントシナプスにより行われている。このシナプスは時間的、薬理的に非常に異なる特性を持つ2つの受容体、アンパ・カイニン酸受容体 (A/K-R) と NMDA 受容体 (NMDA-R)、によってシグナルを伝達している。前者はシグナルの伝達自身に、後者はシナプスの可塑的变化の要因となっていると考えられている。このことは単一シナプス部位でのそれぞれの受容体の発現比率の制御メカニズムとその形成メカニズムが可塑的誘導と維持に重要である事を示唆している。しかしながら今まで、デュアルコンポーネントシナプスの形成メカニズムと可塑的变化における受容体の動態は解明されていない。

著者は、ニワトリ胚終脳解離培養系を用いて、このデュアルコンポーネントシナプスの形成のメカニズムの解析、成熟に与えるシナプス伝達の効果の解析、スライス標本を用いた長期増強発現時のデュアルコンポーネントシナプスの解析を行った。

培養系を用いたシナプス形成の解析では、胚齢の異なる神経細胞を用いて、シナプス後細胞に依存してどのようなデュアルコンポーネントシナプスが形成されるかを電気生理学的に検討した。E. E. Days 17 (胚齢+培養日数17日) をシナプス前細胞とした際にシナプス後細胞の分化成熟度に依存してシナプス形成が起こる事を示した。その結果、分化成熟の早い段階の神経細胞は機能的な A/K-R を発現しているにも関わらず、NMDA-R だけのシナプスを形成する事を明らかにした。

また、長期増強発現時におけるデュアルコンポーネントシナプスの解析に、生後直後のヒヨコ IMHV 領域のシナプスを用いて行った。この領域はヒヨコの刷り込み現象に関連ある部位と示唆され、長期の記憶を担っていると考えられている。5 Hz/300発のシナプス前細胞の刺激とシナプス後細胞の脱分極刺激により長期増強ができることを示した。この長期増強の前後でシナプス後電流における A/K-R と NMDA-R の寄与する割合を検討したところ、A/K-R と NMDA-R の両成分が増強されていたが、A/K-R に対する NMDA-R 成分の電流が大きくなっていることが分かった。この結果は、少なくとも長期増強に伴い NMDA-R の数、もしくは NMDA-R を多く持つシナプス部位が多くなっていることを示唆している。

以上のように、本論文はシナプスの可塑的变化のメカニズムの研究分野に重要な知見を与えるものであり、学位論文として価値あるものと認める。