



Title	Effects of Monocular Deprivation on the Expression Pattern of Alpha-1 and Beta-1 Adrenergic Receptors in the Kitten Visual Cortex
Author(s)	中館, 和彦
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42579
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名	なかだてかずひこ 中館和彦
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第16021号
学位授与年月日	平成13年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科病理系専攻
学位論文名	Effects of Monocular Deprivation on the Expression Pattern of Alpha-1 and Beta-1 Adrenergic Receptors in the Kitten Visual Cortex (单眼遮蔽による仔ネコの視覚野における、Alpha-1、Beta-1ノルアドレナリン・レセプター発現様式の修飾)
論文審査委員	(主査) 教授 津本 忠治
	(副査) 教授 佐藤 宏道 教授 福田 淳

論文内容の要旨

【目的】

神経可塑性、特に視覚野での眼優位可塑性の研究において、これまでの多くの研究から様々な因子の関与やその機構が報告されてきている。眼優位可塑性能が高い生後の一定期間（感受性期）内の单眼遮蔽により、大脳皮質視覚野内の神経細胞は開眼側の刺激により強く反応するようになり、遮蔽眼は機能的に視覚野ニューロンから遮断される。この感受性期内の視覚野神経可塑性に中枢ノルアドレナリン系が強く関与している事が示唆されている。すなわち *in vivo* での実験から、中枢ノルアドレナリン系の活性化もしくは、ノルアドレナリン・レセプターのサブタイプである β_1 レセプターの選択的アゴニスト投与により可塑性能が増大すること、逆にノルアドレナリン量の減少、もしくは選択的 β_1 アンタゴニスト投与により可塑性能が減少することが知られている。さらに、グリア細胞上の β_1 レセプターが眼優位可塑性に関与しているという電気生理学的なデータも報告されている。また *in vitro* での視覚野スライスを用いた実験から、感受性期内で特異的に α_1 レセプターの反応性が増大するというデータが得られている。しかし、单眼遮蔽によりノルアドレナリン・レセプター自身の分布にどのような変化が持たらされるのかについては、未だ詳細に解明されていない。そこで单眼遮蔽後のノルアドレナリン・レセプター分布様式の変化を同定することを目的に本実験をおこなった。

【方法】

視覚野内神経可塑性能の高い期間内の生後5週齢の仔ネコと、可塑性能の減少した成熟ネコ(>2歳)を用い、それぞれ2週間の单眼遮蔽後、ノルアドレナリン・レセプター分布様式の変化について免疫組織化学的な検討を行った。ノルアドレナリン・レセプターの検討には、視覚野内神経可塑性に関与が示唆されている α_1 、 β_1 レセプターに対する選択的な抗体を用いた。まず、仔ネコ、成熟ネコに单眼遮蔽（眼瞼縫合）を施した群、無処理の群を作成し、2週間後4%パラフォルムアルデヒドで灌流固定した。50 μ m 厚の切片を作成後、蛍光抗体法によりノルアドレナリン・レセプターの分布を同定した。

さらに、どのような細胞あるいは細胞要素において、発現変化が認められるのか検討するために、Anti-microtubule-associated protein-2 (MAP-2)、Anti-glial fibrillary acidic protein (GFAP)、Anti- γ -aminobutyric acid (GABA) antibody を用いてノルアドレナリン・レセプターとの2重染色を行い、変化が認められた神経細胞におけるノルアドレナリン・レセプターの分布を詳細に検討した。

【成績】

成熟ネコでは、单眼遮蔽後の動物、無処理の動物共に、 α_1 、 β_1 レセプターとも左右半球の分布に全く有意な差が認められなかった。また、感受性期内の動物においても、 α_1 レセプターは成熟ネコと同様に、单眼遮蔽後の動物、無処理の動物共に、左右半球の分布に有意な差は認められなかった。一方、 β_1 レセプターの分布には、单眼遮蔽後の動物において半球間での発現に大きな変化が認められた。それは、遮蔽眼と同側の視覚野において、反対側の視覚野に対し特に4層から6層にかけて有意な発現量の上昇が認められた（4層において約50%、5、6層において約100%増加）。このような発現量の上昇は、視覚野内のみで選択的に認められ、外側膝状体、上丘、Frontal Cortex や Parietal Cortex では認められなかった。また、無処理の群においてもこのような変化は認められなかった。

次に、どのような細胞において、このような発現上昇が認められるのかを検討するために、MAP-2、GFAP、GABAとの2重染色を行った結果、MAP-2、GFAPとの重染色像において、顕著な β_1 レセプターの上昇が見出され、発現上昇している β_1 レセプターは主に興奮性神経細胞と、グリア細胞にあると推測された。

【総括】

本実験で得られた結果は、これまでグリア細胞上の β_1 レセプターが神経可塑性に重要な働きを持っているという説を裏付けるものである。本研究は、中枢ノルアドレナリン系が眼優位可塑性に関与していることをさらに支持し、 β_1 レセプターがその重要な因子になっている事を明らかにする事により、 β_1 レセプターを介した神経可塑性のメカニズムの一端を解明したものである。

論文審査の結果の要旨

生後発達期の片眼遮蔽によって大脳視覚野の構造と機能が変わるという眼優位可塑性の研究において、中枢ノルアドレナリン投射系及び β_1 レセプターの関与が示唆されてきた。しかし、片眼遮蔽によって視覚野の β_1 レセプター自身の発現が変化するかどうかは全く不明であった。本研究は、最新の免疫組織化学的手法を駆使して、 β_1 レセプター自身の変化が主に視覚野のIV層とV／VI層に生ずること及び遮蔽眼と同側の皮質に生ずることを明らかにしたものである。可塑性調節系であるノルアドレナリン β_1 レセプターの発現自体が神経活動で調節される可能性を示した本研究は、眼優位可塑性の細胞・分子機構を探る上で新しい概念を付け加えたと考えられる。眼優位可塑性は、発達能可塑性の代表的な例であり、本研究の成果は脳の可塑性のメカニズムを明らかにする上で重要な示唆を与えた。従って、本研究は医学博士の学位に値すると考えられる。