

Title	視床下核細胞における電位依存的なプラトー電位とそのモデル化に関する研究
Author(s)	大塚, 岳
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/43448
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

氏名	おお つか たけし 大塚 岳
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第 17054 号
学位授与年月日	平成14年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科電子工学専攻
学位論文名	視床下核細胞における電位依存的なプラトー電位とそのモデル化に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 八木 哲也 (副査) 教授 吉野 勝美 教授 尾浦憲治郎 教授 森田 清三 助教授 宋 文杰

論文内容の要旨

本論文は、視床下核細胞における電位依存的なプラトー電位とそのモデル化に関する研究をまとめたものであり、5章により構成されている。

第1章では、本研究の背景を述べ、脳の運動制御における本研究の占める位置を明らかにした。臨床的、実験的観察から大脳基底核が脳の運動制御において最も重要な脳領域の一つであることが指摘されている。大脳基底核の構成核の一つである視床下核は、基底核内で唯一の興奮性出力をしており基底核の駆動力として働いていることから、その活動がどのように制御されているのかを知ることは重要である。そこで本研究では視床下核に着目し、視床下核細胞の膜特性と神経回路でのその特性の機能を明らかにすることを目的とした。

第2章では、スライスパッチクランプ法を用いて視床下核細胞から記録した生理実験に関する結果を述べた。最初に脱分極電流パルス注入に対する視床下核細胞の応答を検討した。その結果、約半数の視床下核細胞において膜電位を過分極状態にするとプラトー電位が発生することが見出した。プラトー電位はシナプス電位によっても誘発された。実験では、プラトー電位の性質とイオン機構について詳細に調べた。

第3章では、視床下核細胞のプラトー電位の電位依存的な発生機構について計算機シミュレーションを行い検討した結果を述べた。視床下核細胞モデルはプラトー電位の発生に関与していたL型Ca²⁺チャンネル、Ca²⁺依存性K⁺チャンネル、遅延整流性K⁺チャンネルをHodgkin-Huxley型モデルでモデル化し、単一コンパートメントに加えモデル化した。その結果、プラトー電位の電位依存的な発生はL型Ca²⁺チャンネルの不活性化によって再現できることがわかった。

第4章では、プラトー電位の神経回路における機能について検討し、得られた知見について述べた。パーキンソン病患者における上腕の震顫の原因と考えられている視床下核細胞の周期的なバースト発火の発生機構について検討した。視床下核細胞の周期的なバースト発火は視床下核と淡蒼球の相互結合回路によって発生することがスライス共培養標本において示されている。そこで、プラトー電位を発生させる視床下核細胞と淡蒼球細胞の回路をモデルし、周期的なバースト発火の発生機構を検討した。その結果、周期的なバースト発火を発生させることができ、視床下核細胞のプラトー電位がこの活動の発生に重要な役割を担っている可能性を示唆することができた。

第5章では、本研究によって得られた結果を総括した。

論文審査の結果の要旨

脳の情報処理は、神経細胞を素子とした神経回路によって実行されている。よって、素子である神経細胞の性質を明らかにすることは、脳の情報処理様式を知る上で、極めて重要なことである。本論文ではこのような視点から、運動を制御する大脳基底核の構成核の一つである視床下核細胞の電気的性質について詳細に調べ、実験結果に基づき視床下核細胞の数理モデルを構築し、大脳基底核の活動メカニズムについて重要な仮説を提案している。主な成果は以下の通りである。

(1)生理実験において、プラトー電位が電位依存的に発生することを見出している。またプラトー電位が発生することによって、一過性のシナプス入力を持続時間の長いバースト発火に変換されることを示している。さらにプラトー電位の性質とそのイオン機構を明らかにしている。

(2)実験では検討することが困難であるプラトー電位の電位依存的な発生機構を、計算機シミュレーションによって検討している。その結果、プラトー電位の電位依存的な発生を再現するモデルの構築に成功している。

(3)パーキンソン病患者の特徴的な症状である上腕の震顫の原因と考えられている視床下核細胞の周期的なバースト活動の発生機構について検討している。周期的なバースト活動は視床下核-淡蒼球の間の相互結合において発生することが他の研究者によって示されているが、本章では、具体的な視床下核-淡蒼球の回路モデルを提唱し、そのモデルにおいて周期的なバースト活動が発生することを確認している。この解析により、視床下核細胞のプラトー電位がバースト活動の発生に重要な役割を果たしていることを予測している。

視床下核細胞における電気生理学的手法を用いた知見は他にもあるが、本研究と平行してここ数年の間に得られたものが殆どであり、以上の成果は本研究により得られた新しい知見であると言える。さらに本論文では、自ら生理実験で見出した現象をモデル化することによって、その現象の神経回路における機能に関する知見も得られており、他の研究に比べ先駆的かつ独創的である。よって、本論文は博士論文としての十分な価値あるものと認める。