



Title	The Role of Neural Activity in Axonal Branching in Cortical Development
Author(s)	上阪, 直史
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46803
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	上 阪 直 史
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	第 20441 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 18 年 3 月 24 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 基礎工学研究科機能創成専攻
学 位 論 文 名	The Role of Neural Activity in Axonal Branching in Cortical Development (大脳発生期の軸索枝分かれ形成における神経活動の役割)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 山本 亘彦 (副査) 教 授 村上富士夫 教 授 藤田 一郎

論 文 内 容 の 要 旨

脳の発生期に神経軸索が形成する枝分かれは、神経結合のパターンや強さを決定する上で重要な要素である。これまで分枝形成には、標的認識機構の関与や神経細胞の電気的活動が影響することが示されている。しかし、それぞれの分子機構やそれらの相互作用など本質的な問題についてはほとんど明らかにされていない。本研究では神経活動依存的な機構に着目し、第 1 に、枝分かれ形成における発火活動やシナプス伝達の役割を、第 2 に、標的認識機構と活動依存的な機構との協調性を解明することを目指した。これらの問題に取り組むために神経回路や発生過程がよく知られている視床皮質軸索や皮質内神経回路を構成する水平軸索に着目した。実験手法としては細胞構築・神経結合パターンが維持されるスライス培養法を用い、次のようにして解析を行った。第 1 の目的のためには、分枝形成と発火活動やシナプス伝達との相関性を活動計測や薬理学的手法により解析した。第 2 の目的のためには、標的領域特異的な枝分かれの活動依存性、それに対する発火や伝達の影響を解析した。

その結果、軸索の分枝形成時期と自発発火活動の増大する時期とに相関が見出された。そこで、発火活動やシナプス伝達を薬理処理により変化させた時の自発発火活動と分枝形成を解析した。その結果、活動電位やシナプス伝達の阻害により軸索の枝分かれ形成が減少し、標的領域特異性も消失した。さらに、タイムラプス観察により、標的領域特異的な枝分かれ形成は、局所的な枝の付加や除去両方の増大により起こること、シナプス伝達をブロックすることによりその過程が阻害されることが見出された。

以上より、軸索枝分かれは枝の付加や除去のバランスにより形成され、その過程にシナプス伝達が促進的な役割を果たすこと、標的領域特異的な枝分かれ形成にも標的認識機構だけでなく、シナプス伝達が修飾的に作用することが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

脳の神経回路が形成される過程において神経細胞から発する軸索の枝分かれ形成は、神経結合のパターンや強さを

決定する上で重要な要素である。これまで枝分かれ形成機構に関しては、軸索ガイダンス分子を含めた標的認識機構の関与や神経細胞の電気的活動が影響することが示されている。しかしながら、それぞれの分子機構、あるいはそれらの相互作用など本質的な問題についてはほとんど明らかにされていない。

本論文では神経活動依存的な機構に焦点を当て、以下の2つの問題を解明することを目的とした。第1に、枝分かれ形成における発火パターン、発火活動度、シナプス伝達の役割を、第2に、標的認識機構と活動依存的な機構との協調性を明らかにすることを目指した。

第1章では、視床から大脳皮質への投射系において、スライス培養標本を用いて視床軸索の分枝形成パターン、並びにその神経活動依存性について研究を行った。その結果、視床軸索は標的層にある枝分かれ形成促進因子によって層特異的に枝分かれを形成するが、その分枝形成は局所的な枝の付加や除去両方の増大により起こること、並びにグルタミン酸受容体を介するシナプス伝達はその過程に必要なことが見出された。第2章では、皮質間結合を担う表層ニューロンの軸索分枝において、その活動依存性を研究した。結果は視床皮質と同様にその枝分かれ形成にはシナプス伝達を含む神経細胞の電気的活動が必要なことが判明した。

以上より、軸索の枝分かれは枝の付加や除去のバランスによって形成されること、シナプス伝達はその枝の付加や除去を促進する役割を果たしていることが明らかになった。さらに、標的特異的な枝分かれ形成に対しても、神経活動非依存的な標的認識機構だけでなく、シナプス伝達が修飾的に作用することが示唆された。

本論文は、大脳皮質の神経回路形成の解明に大きく貢献するものである。以上のように、本論文は脳の回路構築の解明において有用な知見であると考えられ、博士（理学）の学位論文として価値があるものと認める。