

論文内容要旨

論文題目

海馬 CA3 ニューロンにおけるシナプス可塑性への先行条件刺激効果と
その分子メカニズムに関する研究

責任分野： 神経機能統御学 分野

氏 名： 杉原 敏道

【目的】海馬シナプスに高頻度刺激 (high frequency stimulation: HFS) を入力すると、その後、シナプス伝達は長期増強 (long-term potentiation: LTP) する。LTP 誘導後に HFS を入力した同じ経路に低頻度刺激 (low frequency stimulation: LFS) を入力すると、誘導された LTP は大きく減弱され、脱長期増強 (Depotentiation: DP) が誘導される。本研究では、苔状線維 (mossy fiber) -CA3 シナプスにおける DP の誘導メカニズムを検討した。

【材料と方法】5 週から 8 週齢のオスのモルモットを用いて厚さ 500 μm の海馬スライス標本を作成した。CA3 ニューロンの入力線維である mossy fiber を電気刺激し、海馬 CA3 領域の透明層から興奮性集合シナプス後電位を導出して記録した。興奮性集合シナプス後電位の初期の傾きを経時的に計測し、その変化をシナプス伝達効率の変化とした。DP を誘導するために、HFS (100Hz, 100 発, 3 回) を先行して入力し、その 60 分後に 2 Hz, 1000 発の LFS を入力した。DP 誘導のメカニズムを検討するために、HFS 入力時あるいは LFS 入力時に、*N*-methyl-D-aspartate 受容体阻害薬、I 群代謝型グルタミン酸受容体阻害薬、I 型イノシトール 3 リン酸受容体 (inositol 1,4,5-triphosphate: IP_3 受容体) 阻害薬、リン酸化酵素阻害薬および脱リン酸化酵素阻害薬を灌流して薬理的に検討した。

【結果】① 2 Hz, 1000 発の LFS のみを mossy fiber-CA3 シナプスに入力しても、その後シナプス伝達効率は変化しなかったが、HFS を入力した 60 分後に LFS を与えると、HFS でいったん増大したシナプス伝達効率は大きく減弱し DP が誘導された。② HFS 入力時に I 群代謝型グルタミン酸受容体阻害薬および IP_3 受容体阻害薬を灌流すると、60 分後に LFS を与えても増大したシナプス伝達効率は減弱せず DP 誘導が阻害された。HFS 入力時にリン酸化酵素 Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II (CaMK II) 阻害薬を灌流した場合でも、DP 誘導が阻害された。③ HFS 入力時に薬物を投与せず、LFS 時に I 群代謝型グルタミン酸受容体阻害薬、 IP_3 受容体阻害薬ないしは脱リン酸化酵素阻害薬を投与すると、増大したシナプス伝達効率は減弱せず DP 誘導が阻害された。

【考察】CA3 シナプスにおける DP 誘導において、① HFS は先行条件刺激として I 群代謝型グルタミン酸受容体および IP_3 受容体を活性化し、LFS 入力後のシナプス伝達に対する効果を修飾する。② 活性化された IP_3 受容体は細胞内 Ca^{2+} ストアである小胞体から Ca^{2+} を放出して CaMK II を一定時間活性化する。③ 活性化された CaMK II は I 群代謝型グルタミン酸受容体ないしは IP_3 受容体をリン酸化する。これらの受容体がリン酸化された状態で LFS が加わると、シナプス伝達効率が大きく減弱する。④ LFS 後のシナプス伝達効率の減弱には、脱リン酸化が関与していると推察された。

平成 20 年 / 月 16 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名 : 杉原 敏道

論文題目 : 海馬 CA3 ニューロンにおけるシナプス可塑性への先行条件刺激効果と
その分子メカニズムに関する研究

審査委員 : 主審査委員

大谷 浩一



副審査委員

一瀬 白郎



副審査委員

内藤 輝



審査終了日 : 平成 20 年 1 月 9 日

【 論文 審査 結果 要 旨 】

シナプス可塑性は学習や記憶の細胞レベルにおける基礎過程と考えられている。海馬におけるシナプス可塑性として、高頻度刺激 (high frequency stimulation : HFS) を入力した後にシナプス伝達が長期に増強する長期増強 (long-term potentiation : LTP) と、LTP誘導後に低頻度刺激 (low frequency stimulation : LFS) を入力することでLTPが大きく減弱する脱長期増強 (depression : DP) が知られている。申請者は、苔状線維 (mossy fiber) - アンモン角 3 (CA3) シナプスにおけるDPの誘導メカニズムを検討した。

方法として、モルモットの海馬スライスのmossy fiberを電気刺激してCA3領域の透明層から興奮性集合シナプス後電位を導出し、その初期の傾きを経時的に計測してシナプス伝達効率の変化を評価した。HFS (100 Hz、100発、3回) を先行して入力し、その60分後にLFS (2Hz、1000発) を入力してDPを誘導した。HFSあるいはLFS入力時に、NMDA受容体阻害薬、I群代謝型グルタミン酸 (I群mGlu) 受容体阻害薬、I型イノシトール3リン酸 (IP₃) 受容体阻害薬、リン酸化酵素 (CaMK II) 阻害薬あるいは脱リン酸化酵素阻害薬を灌流した。

結果をまとめると、①LFSのみを入力してもシナプス伝達効率は変化しなかったが、HFS入力後にLFSを入力するとDPが誘導された、② HFS入力時にI群mGlu受容体阻害薬、IP₃受容体阻害薬あるいはCaMK II 阻害薬を投与するとDP誘導が阻害された、③ LFS入力時にI群mGlu 受容体阻害薬、IP₃受容体阻害薬あるいは脱リン酸化酵素阻害薬を投与するとDP誘導が阻害された。

これらの結果から申請者は、CA3シナプスにおけるDP誘導において、① HFSは先行条件刺激としてI群mGlu受容体およびIP₃受容体を活性化し、LFS入力後のシナプス伝達を修飾する、② 活性化されたIP₃受容体は細胞内Ca²⁺ストアである小胞体からCa²⁺を放出してCaMK II を一定時間活性化する、③ 活性化されたCaMK II はI群mGlu受容体あるいはIP₃受容体をリン酸化して、この状態でLFSが加わるとシナプス伝達効率が大きく減弱する、④ LFS後のシナプス伝達効率の減弱には脱リン酸化が関与していると考えた。

本審査委員会は、本研究が厳密な手法で行われ、得られた結果の解釈も妥当であり、学習や記憶の基礎過程解明に寄与すると評価した。従って、本論文が学位取得に十分値すると結論した。

(1, 200字以内)