

# 論文内容要旨

論文題目

Modulation of conduction velocity of action potentials  
along rat hippocampal mossy fibers

(ラット海馬苔状線維における活動電位の伝導速度の変化)

責任講座：耳鼻咽喉・頭頸部外科学講座

氏名：千田 邦明

## 【内容要旨】

神経系の活動は活動電位が伝播することによって営まれている。神経細胞で発生した活動電位は神経軸索を伝導して軸索末端に到達し、シナプス伝達に様式を変えて標的細胞に情報を伝える。シナプス伝達が大きく変化する様式であるのに対し、活動電位の軸索伝導では、その振幅に変化を示さず、各軸索の伝導速度は軸索の直径や髄鞘の有無に依存してほぼ一定の値を示すと考えられてきた。しかし、最近では伝導速度も変化するようになり、神経機能発現における軸索伝導の役割が見直されるようになってきた。本研究では、無髄線維である海馬苔状線維に着目し、活動電位の伝導速度の変化とその機序について検討した。

4～6週齢の雄ラットより400 μm厚の海馬スライス標本を作成し、近赤外線微分干渉顕微鏡下で歯状回顆粒細胞の細胞体よりホールセル記録を行った。顆粒細胞の軸索である苔状線維を1カ所あるいは2カ所で電気刺激し、逆行性に伝導してくる活動電位を記録した。そして、活動電位の潜時を測定して伝導速度の指標とした。苔状線維に周波数や発数を変えて電気的條件刺激を行い、伝導速度の変化を調べた。さらに、その機序を薬理学的手法により検討した。また、神経伝達物質および神経修飾物質受容体の刺激薬を灌流投与し、苔状線維での軸索伝導に対する修飾効果についても検討した。

苔状線維に対する条件刺激(10発あるいは20発, 0.5 Hz-20 Hz)により、周波数依存性に潜時が延長した。細胞体での変化を除外するために、2カ所で電気刺激し、その潜時差を算出して軸索のみの変化を評価したところ、1 Hz, 20発の条件刺激で潜時差が延長した。潜時差の有意な延長は、条件刺激後、約30秒間続いた。潜時差の延長効果は、イオンチャネル共役型グルタミン酸受容体のサブタイプの1つであるα-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionate (AMPA)/カイニン酸型受容体の阻害薬により抑制された。また、受容体刺激薬投与による伝導速度の変化を調べる実験において、セロトニン受容体の活性化により潜時差の延長を、カイニン酸受容体の活性化により潜時差の短縮を認めた。

苔状線維の軸索膜上にカイニン酸受容体が発現している可能性が示されていることから、条件刺激による伝導速度抑制は、カイニン酸型受容体の活性化を介する機序によるものと考えられた。また、受容体活性化により、促進的および抑制的変化の両方がみられたことから、軸索伝導は多様性をもって変化するようになり、活動電位の同期性は、シナプス可塑性誘導や脳部位間の機能的結合に影響を与えるため、本研究でみられた伝導速度の変化は、脳における情報処理や疾患病態に関与すると考えられた。

平成 24 年 / 月 / 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 : 千田邦明

論文題目 : Modulation of conduction velocity of action potentials  
along rat hippocampal mossy fibers.

(ラット海馬苔状線維における活動電位の伝導速度の変化)

審査委員 : 主審査委員

大谷 浩一



副審査委員

藤井 聡



副審査委員

欠畑 誠治



審査終了日 : 平成 24 年 1 月 11 日

### 【 論文審査結果要旨 】

神経伝達は活動電位の軸索伝導とシナプス伝達により行われる。これまではシナプス伝達が大きく変化しうるのに対して、活動電位の軸索伝導は大きな変化を示さないと考えられてきた。しかし最近では軸索伝導も変化しうるという可能性が指摘されている。そこで申請者は海馬苔状線維で活動電位の伝導速度の変化とその機序について検討した。

方法としては、ラット海馬スライスの苔状線維を電気刺激後に逆行性に伝導してくる活動電位を記録して、その潜時を求めて伝導速度の指標とした。条件刺激の周波数や発数の変化による伝導速度の変化を調べ、その機序を薬理的に検討した。さらに灌流投与した種々の薬物が伝導速度に与える修飾効果も検討した。

結果としては、まず条件刺激の周波数依存性に潜時が延長した。軸索のみの変化を反映する2か所刺激後の潜時差は1 Hz、20 発の条件で延長した。この現象は AMPA / カイニン酸型受容体の阻害薬により抑制された。さらに、潜時差はセロトニン受容体活性化により延長し、カイニン酸型受容体活性化により短縮した。

これらの結果に基づいて申請者は、条件刺激による伝導速度抑制は軸索膜上のカイニン酸型受容体の活性化を介すると考察した。また、受容体活性化により促進的および抑制的変化の両方が惹起されたことから、軸索伝導の変化は多様性を示すと考察した。

本研究は軸索伝導の変化について電気生理的および薬理的に詳細な検討を行ったものである。得られた結果は明確であり、それに対して行われた考察は妥当である。全体として本研究は軸索伝導について新しい知見を提供し、さらには脳における情報処理と疾患病態に対しても重要な示唆を与える貴重なものである。したがって、本審査委員会は十分に医学博士号取得に値すると結論した。