

論文内容要旨

論文題目

Activation of inositol 1,4,5-trisphosphate receptors and

N-methyl-D-aspartate receptors determines the induction of LTP reversal

(depotentialiation) in guinea pig hippocampal CA1 neurons

海馬 CA1 ニューロンにおける脱長期増強メカニズムへの

イノシトール 1,4,5-三リン酸受容体および NMDA 受容体の関与に関する研究

責任講座：整形外科学講座

氏 名： 杉田 誠

【内容要旨】 (1,200 字以内)

【緒言】海馬ニューロンでは活動依存性のシナプス可塑性が様々存在し、学習と記憶の細胞レベルでの現象と考えられている。海馬シナプスで長期増強は高頻度シナプス入力で誘導され、誘導された長期増強は同じシナプス経路に低頻度入力すると元に戻ることができる（脱長期増強）。海馬ニューロンの脱長期増強は忘却と記憶の整理の細胞レベルでの現象と考えられているが、そのメカニズムについて不明な点が多い。本研究では、シナプス後細胞内貯蔵庫よりのカルシウムイオン放出機構である inositol 1,4,5-trisphosphate 受容体（IP3 受容体）に着目し、脱長期増強のメカニズムについて電気生理学的手法を用いて検討した。

【方法】3-6 週齢の雄性モルモットより 500 μ m 厚の海馬スライス標本を作製した。シャッファー側副枝を電気刺激して CA1 ニューロンの集合活動電位と興奮性シナプス後電位を導出し、経時的变化を記録・解析した。グルタミン酸受容体、IP3 受容体、リン酸化酵素、脱リン酸化酵素、などの阻害薬を投与して脱長期増強への薬理学的作用を検討した。同時に、シナプス入力経路に二連刺激を与えて、脱長期増強における前シナプスからの神経伝達物質放出ならび CA1 領域での抑制性応答の変化を検討した。

【結果】海馬 CA1 ニューロンの脱長期増強には前シナプスの神経伝達物質放出の変化および CA1 領域の抑制性ニューロン応答の変化は無く、脱長期増強はシナプス後細胞のメカニズムに依存するものと結論した。脱長期増強誘導は N-methyl-D-aspartate 受容体（NMDA 受容体）拮抗薬を低頻度シナプス入力時に投与した、ないし、IP3 受容体拮抗薬を高頻度シナプス入力時や低頻度シナプス入力時およびその後投与した場合に阻害された。また、カルシニューリン阻害薬を低頻度シナプス入力後に投与した場合に阻害された。

【考察】海馬 CA1 ニューロンの脱長期増強誘導には、短時間・高頻度シナプス入力による IP3 受容体の賦活と活性化の持続、および低頻度シナプス入力による NMDA 受容体活性化が必要である。低頻度入力時の NMDA 受容体を介したシナプス後細胞へのカルシウムイオン流入は、IP3 受容体からシナプス後細胞内へのカルシウムイオン放出と相俟って、その後の IP3 受容体応答を持続的に変化させた可能性がある。低頻度入力後には、モニター刺激による IP3 受容体応答で放出されたカルシウムイオンがカルシニューリンを活性化させるようになり、シナプス後細胞の α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid 受容体（AMPA 受容体）の脱リン酸化を促進して、一旦誘導されたシナプス伝達効率を減弱させた可能性がある。以上、本研究では、海馬ニューロンの脱長期増強メカニズムへの NMDA 受容体および IP3 受容体関与について明らかにした。

平成 26 年 1 月 15 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： 杉田 誠

論 文 題 目： 海馬 CA1 ニューロンにおける脱長期増強メカニズムへのイノシトール 1, 4, 5-
三リン酸受容体および NMDA 受容体の関与に関する研究

審 査 委 員： 主審査委員

加藤 丈夫



副審査委員

大谷 浩一



副審査委員

藤井 聡



審査終了日：平成 26 年 1 月 14 日

【論文審査結果要旨】

海馬ニューロンでは活動依存性のシナプス可塑性が存在し、学習と記憶の細胞レベルでの現象と考えられている。海馬シナプスで長期増強は高頻度シナプス入力で誘導され、誘導された長期増強は同じシナプス経路に低頻度入力すると元に戻すことができる（脱長期増強）。海馬ニューロンの脱長期増強は忘却と記憶の整理の細胞レベルでの現象と考えられているが、その分子メカニズムについては不明な点が多い。

そこで杉田 誠氏は、脱長期増強の分子メカニズムを明らかにするため、モルモット海馬スライス標本に種々の受容体阻害薬を作用させ、電気生理学的に検討した。

その結果、脱長期増強誘導は N-methyl-D-aspartate 受容体（NMDA 受容体）拮抗薬を低頻度シナプス入力時に投与した時、あるいは inositol 1,4,5-trisphosphate 受容体（IP3 受容体）拮抗薬を高頻度シナプス入力時や低頻度シナプス入力時およびその後投与した場合に阻害された。また、カルシニューリン阻害薬を低頻度シナプス入力後に投与した場合にも脱長期増強誘導は阻害された。一方、GABA 受容体拮抗薬やグループ 1 代謝性グルタミン酸受容体拮抗薬は脱長期増強誘導に影響を与えなかった。以上より、海馬 CA1 ニューロンの脱長期増強誘導には、短時間・高頻度シナプス入力による IP3 受容体の賦活と活性化の持続および低頻度シナプス入力による NMDA 受容体活性化が必要であることが明らかとなった。

本研究には新知見もあり、将来、ヒトの記憶や忘却の分子メカニズムの解明に繋がる可能性のある重要な基礎医学研究と思われる。審査委員会（主査、副査）は、本研究は学位（医学博士）の授与に十分に値すると判断した。