

# 学位論文内容要旨

論文題目 : The relation between spike-timing dependent plasticity and  $\text{Ca}^{2+}$  dynamics in the hippocampal CA1 network  
(海馬 CA1 神経回路網におけるスパイクタイミング依存性可塑性と  $\text{Ca}^{2+}$  ダイナミクスの関係)

紹介教授 : 加藤 宏 司

申請者氏名 : 相原 威

近年、時間タイミング依存性の可塑性 (STDP; Spike-timing dependent synaptic plasticity) の生理実験が報告 (Bi et al. 1998)され、理論と実験の橋渡しとして注目を集めている。しかし、STDP 誘導の入力時間の特徴について、神経回路の構造に従った空間的な検討はいまだ十分にはなされていない。これまで電位依存性色素を用いた光計測を行い STDP の特徴的な時間についての神経回路網の場所依存性を報告してきた (Hippocampus, 2005)。本研究においては、 $\text{Ca}^{2+}$  依存性色素を用いた光計測により、STDP 誘導時の  $\text{Ca}^{2+}$  の細胞内流入を解析し、その誘起時のダイナミクスと誘起メカニズムを解明することを目的として実験を行った。

電位依存性色素を用いた結果では、放線層の細胞体付近では LTP の正負両側に LTD のある対称型の特性 (時間窓) が得られた。一方、放線層の細胞体から遠位では負の LTD 時間窓のみが存在する非対称型の STDP 特性が得られた。このことは STDP に樹状突起上の場所依存性があることを示している。また、 $\text{GABA}_A$  受容体の拮抗剤であるビキュキュリンを投与すると、対称型の特性は非対称の特性に変化した。すなわち STDP の時間窓の場所依存特性は、抑制性細胞に影響を受けていることがわかった。そこで光計測法を用いた海馬 CA1 野での時空間多点同時計測により、STDP 誘導刺激時の細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  流入量を調べた。その結果、次のことが明らかとなった。

- (1) STDP 誘導は細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  流入量と密接に関係し、刺激直後の  $\text{Ca}^{2+}$  流入量の急速な増加が重要な要因になっていることがわかった。そして  $\text{Ca}^{2+}$  流入量が多いときは LTP、少ないときは LTD を誘導した。
- (2) 細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  流入の経時変化において、タイミング刺激時の立ち上がりの高さと減衰時定数に着目しそのダイナミクスを調べた。その結果、LTP 誘導のタイミング刺激時には、 $\text{Ca}^{2+}$  流入の減衰時定数に時間推移による有意な変化が見られた。
- (3) ビキュキュリンによる抑制入力ブロック時に、LTD の正の時間窓での誘起が阻害された。このとき細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  流入の減衰時定数において、抑制性入力の密な樹状突起近位部に刺激直後の有意な増加が認められた。このことは、抑制性入力に  $\text{Ca}^{2+}$  流入の変化を通して STDP の場所依存性 (樹状突起の近位部 vs 遠位部) に影響を与えていることを示唆している。

以上の結果から、STDP 誘導メカニズムとして細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  流入のダイナミクスが関与していると考察した。

平成19年2月5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： 相原 威

論文題目： The relation between spike-timing dependent plasticity and  $Ca^{2+}$  dynamics in the hippocampal CA1 network  
(海馬 CA1 神経回路網におけるスパイクタイミング依存性可塑性と  $Ca^{2+}$  ダイナミクスの関係)

審査委員：主審査委員 加藤 丈夫



副審査委員 貞弘 光章



副審査委員 石井 邦明



審査終了日： 平成19年2月2日

### 【 論文審査結果要旨 】

近年、時間タイミング依存性の可塑性 (STDP; Spike-timing dependent synaptic plasticity) の生理実験が報告され、理論と実験の橋渡しとして注目を集めている。しかし、STDP 導入の入力時間の特徴について、神経回路の構造に従った空間的な検討はいまだ十分にはなされていない。そこで相原 威氏は、光計測法を用いた海馬 CA1 野での時空間多点同時計測により、STDP 誘導刺激時の細胞内  $Ca^{2+}$  流入量を調べ、次のことを明らかにした。

- (1)  $Ca^{2+}$  流入量が多いときは long-term potentiation (LTP)、少ないときは long-term depression (LTD) を誘導した。
- (2) LTP 誘導のタイミング刺激により、 $Ca^{2+}$  流入の減衰時定数に時間推移による有意な変化が見られた。
- (3) 抑制性入力の密な樹状突起近位部の刺激直後に、 $Ca^{2+}$  流入の減衰時定数の有意な増加が認められた。このことは、抑制性入力による  $Ca^{2+}$  流入の変化を通して STDP の場所依存性 (樹状突起の近位部 vs 遠位部) に影響を与えていることを示唆している。

以上の結果から相原 威氏は、STDP 誘導メカニズムとして細胞内  $Ca^{2+}$  流入のダイナミクスが関与していると考察した。

審査委員会 (主査、副査) は本研究が学位 (医学博士) 授与に値するものと判断した。

(1200字以内)