

氏 名	いま むら ゆき お 今 村 行 雄
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2319 号
学位授与の日付	平成 13 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学研究科分子医学系専攻
学位論文題目	Roles of GABAergic inhibition and NMDA receptor subunits in the spatio-temporal integration in the cerebellar cortex of mice. (マウス小脳皮質での時間的一空間的統合における GABA 作動性ニューロンによる抑制と NMDA 受容体サブユニットの役割)
論文調査委員	(主 査) 教授 大森 治 紀 教授 金子 武 嗣 教授 野田 亮

論 文 内 容 の 要 旨

小脳皮質は、比較的少数の同定された神経細胞から構成されており、白質・顆粒細胞層・分子層という規則正しい層構造を示す。主な入力には白質を形成する苔状線維からのものであり、顆粒細胞に興奮性のシナプスを形成する。顆粒細胞は分子層に軸索を伸ばし、プルキンエ細胞に興奮性のシナプスを形成する。下オリブ核からの登上線維はプルキンエ細胞に直接、興奮性シナプスをつくる。平行線維から興奮性の入力を受けている抑制性のインターニューロンのうち、ゴルジ細胞は顆粒細胞を抑制し、バスケット・星状細胞はプルキンエ細胞を抑制することが知られている。しかし、これまで、小脳における情報伝達の時間的一空間的パターンを高分解能で直接示した例は報告されていない。そこで、本研究では、膜電位感受性色素で染色したマウス小脳切片の白質を電気刺激し、興奮伝播の時間的一空間的パターンを光学的測定法によって解析するという手法を用いて、特に抑制性シナプスと NMDA 受容体サブユニットの役割について検討を加えた。白質を刺激することによって得られる脱分極は、顆粒細胞層では立ち上がりが早く長く続き、分子層では立ち上がりが遅く一過性であった。従って、分子層で見られる応答は、苔状線維シナプスを介した応答であると考えられる。また、GABA_A 受容体アンタゴニストである bicuculline を用いた解析から、顆粒細胞層では GABA による抑制が応答の大きさを抑えているのに対し、分子層では応答の広がりをも抑えていることが明らかとなった。抑制性インターニューロンは、顆粒細胞層では脱分極の遅い成分を抑え、分子層ではこれに加え、強い側抑制作用をも持つものと考えられた。一方、NMDA 受容体サブユニットである NR2A, NR2C, あるいは両方を欠損させたミュータントマウスを用いた解析から、NR2A は顆粒細胞層において脱分極の遅い成分、NR2C は早い成分に寄与していること、両サブユニットは時間的加重に寄与していることなどが明らかとなった。小脳の解剖学的な構造から判断すると、入力シグナルに対し、顆粒細胞層では時間的統合、分子層では空間的統合といった分担が行われているものと考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

申請者らは、小脳における情報処理の神経回路レベル及び分子レベルでの機構に洞察を加える目的で、野生型及び NMDA 受容体遺伝子欠損マウスより調製した小脳切片を膜電位感受性色素で染色し、白質に電気刺激を加えた際の興奮伝播の時間的一空間的パターンを、フォトダイオードアレイを用いた光学的測定法によって解析した。その結果、白質を刺激することによって得られる脱分極は、(1)顆粒細胞層では立ち上がりが早く長く続き、分子層では立ち上がりが遅く一過性であること、(2)顆粒細胞層では GABA による抑制が応答の大きさを抑えているのに対し、分子層では応答の広がりをも抑えていることなどが観察された。一方、変異マウスより調製した小脳切片を用いた実験からは、(1)顆粒細胞層において NMDA 受容体サブユニット NR2A が脱分極の早い成分に、NR2C が遅い成分に寄与していること、(2)両サブユニットは時間的加重に寄与していることなどが示された。これらの結果は、顆粒細胞層が入力シグナルの時間的統合、分子層が空間的統合をそれぞれ分担して行っている事を示唆する。

以上の研究は、小脳における情報処理機構の解明に貢献し、神経生物学に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成13年1月24日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。