

氏 名	やま だ れい 山 田 玲
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2920 号
学位授与の日付	平 成 17 年 11 月 24 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 脳 統 御 医 科 学 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Hyperpolarization-activated cyclic-nucleotide gated cation channels regulate auditory coincidence detection in nucleus laminaris of the chick (層状核神経細胞・過分極で活性化する陽イオンチャネルによる聴覚同時検 出精度の調節)
論文調査委員	(主 査) 教 授 金 子 武 嗣 教 授 河 野 憲 二 教 授 伊 藤 壽 一

論 文 内 容 の 要 旨

両耳に到達する音の時間差(両耳間時差: ITD)は動物が音源の位置を知る手がかりである。鳥類では層状核(NL)が両側の蝸牛神経核からのシナプス入力 of 同時検出器(CD)として働くことで、ITDの情報が神経核内で発火する細胞の位置としてコードされる。このため個々のNL細胞におけるCD精度がITD検出に重要であると考えられる。NL細胞のCD精度はEPSPの時間経過と正の相関があり、これには静止膜電位付近で活性化している二つの電流系、DTX感受性の低電位で活性化する K^+ 電流(I_{LK})と過分極で活性化する陽イオン電流(I_h)が関わっている。NLはtonotopy構造を持ち、頭内側から尾外側にかけて高い特徴周波数(CF)を持つ細胞から低いCFの細胞が整列している。神経細胞をhigh CF, middle CF, low CFの三つの領域に分け比べると、 I_{LK} の発現量に応じてCD精度に違いが生ずることが分かっている。本論文では I_h チャネル蛋白(HCN)の発現がtonotopyの軸で異なること、さらにhigh CFの細胞において I_h の修飾を介してCD精度が改善することを明らかにした。

NL細胞にはHCN1とHCN2が発現していた。HCN1の発現はtonotopyの軸に対して、high CFの領域で最も少なくmiddle CFからlow CFにかけて増加した。一方HCN2はほぼ均等に発現していた。HCN1はHCN2に比べ、より脱分極側で活性化することが知られている。HCN1の発現に一致してmiddle CFとlow CFの細胞ではhigh CFの細胞に比べて I_h の電位依存性は10mV脱分極側にあり、静止膜電位での I_h コンダクタンスは大きい。middle CFとlow CFの細胞において I_h の阻害剤であるZD7288を細胞外投与すると膜の時定数は大きくなり、EPSPの時間経過が延長することから、この領域においては I_h が静止膜電位付近で活性化しEPSPの時間経過に関与していることが分かった。一方high CFの細胞においては静止膜電位での I_h コンダクタンスは小さく、EPSPの時間経過への関与も小さかった。

I_h は細胞内のcAMP濃度の増加によって修飾を受け、その電位依存性が脱分極側に移行すること、さらにその感受性はHCN2において強いことが知られている。cAMPの膜透過性の類似体である8-Br-cAMPを細胞外投与するとhigh CFの細胞において I_h の電位依存性が約10mV脱分極側に移行し、静止膜電位付近での I_h 活性が増加した。middle CFの細胞ではその効果は小さかった。この結果はhigh CFの細胞でHCN2が優位であることと一致する。ノルアドレナリン(NA)を投与することでも同様の効果が得られた。high CFの細胞にNAを加えると膜電位は約5mV脱分極を示した。この脱分極はZD7288の存在下では観察されないことから、 I_h 活性の増加によるものと考えられた。この脱分極に伴ってEPSPは加速しEPSPの振幅も減少し、CD精度は改善した。電流通電による脱分極でも同様の効果が観察されることから、このNAによる脱分極によって I_{LK} 活性が増加することがCD精度の改善に重要であると考えられた。したがって、high CF領域の層状核神経細胞では交感神経活動によるNAが I_h の電位依存性を修飾することによりCD精度の改善、さらには音源定位能力を向上させる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、両耳間時差の検出器として音源定位に関わるトリ層状核神経細胞において、過分極で活性化する陽イオン電流 (I_h) チャンネル (HCN1 および 2) の特徴周波数軸に対する特徴的分布と、同時検出機構における役割を明らかにしたものである。HCN2 は高い特徴周波数 (CF) 領域から低い CF 領域にかけてほぼ均一に発現する。HCN1 は高い CF 領域で発現が弱い。HCN1 の発現の強い領域の細胞では、発現の弱い細胞に比べ、 I_h の電位依存性は脱分極側にあり、静止膜電位での I_h 活性が EPSP の時間経過に関与した。高い CF 領域の細胞では I_h の関与は小さい。しかし高い CF 領域の細胞では、相対的に HCN2 の発現が優位でありノルアドレナリン (NA) によって I_h の電位依存性が脱分極側へ移行することで、静止膜電位での I_h 活性が増加し、脱分極を引き起こした。この結果は、高い CF 領域の細胞における EPSP の時間経過を早くし、振幅を小さくし、同時検出精度を向上させることが明らかになった。このことは交感神経活動による NA が、高い CF 領域の同時検出精度を改善することで、音源定位能力を向上させる可能性を示唆する。以上の研究は、神経回路の働きによって特定の生体機能が実現される機序の解明に貢献するところが多い。従って本論文は博士 (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17年10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。